

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Сибирский государственный медицинский университет

На правах рукописи

Бухарина Ирина Юрьевна

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИДАТКОВ МАТКИ
ПРИ МОНОПОЛЯРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ И ИХ КОРРЕКЦИЯ
АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ

03. 00. 25 – гистология, цитология, клеточная биология

14. 00. 01 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научные руководители:
д.м.н., профессор С.В. Логвинов
д.м.н. О.А. Тихоновская

Томск 2003

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. Обзор литературы	
1.1. Хирургия минимального доступа как отличительная черта современной гинекологии	9
1.1.1. Особенности лапароскопических операций на яичниках	11
1.1.2. Некоторые особенности действия современных хирургических энергий в оперативной гинекологии	14
1.1.3. Побочные явления электрохирургического воздействия	16
1.2. Морфология придатков матки при электрокоагуляции и некоторых других повреждающих воздействиях	17
1.3. Отдельные аспекты этиопатогенеза и профилактики образования послеоперационных спаек	25
1.3.1. Профилактика образования послеоперационных спаек в оперативной гинекологии	29
1.4. Использование антиоксидантного комплекса в клинической практике	32
2. Материал и методы исследования	
2.1. Экспериментальная часть	37
2.2. Клиническая часть	44
3. Результаты исследования. Экспериментальная часть	
3.1. Оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости экспериментальных животных при монополярной коагуляции и на фоне приема асковертина	49
3.2. Морфофункциональное состояние яичников и яйцеводов при монополярной коагуляции	54
3.2.1. Морфофункциональное состояние яичников и яйцеводов при монополярной коагуляции на фоне приема асковертина	76

3.2.2. Реакция нервного аппарата придатков матки при монополярной коагуляции и на фоне приема асковертина	84
3.3. Некоторые показатели морфоколичественного исследования яичников при монополярной коагуляции и использовании асковертина	91
3.4. Влияние асковертина на гемореологические показатели и активность процессов ПОЛ	97
4. Клиническая часть	
4.1. Характеристика спаечного процесса после лапароскопических операций на яичниках и маточных трубах с использованием электрокоагуляции	100
4.2. Клинико-лабораторная характеристика больных, которым были проведены лапароскопические операции на яичниках с использованием электрокоагуляции	105
4.3. Принцип назначения антиоксидантного комплекса при операциях на яичниках	112
4.4. Динамика клинико-лабораторных данных после операций на фоне использования антиоксидантного комплекса	116
4.5. Медико-социальная эффективность использования антиоксидантного комплекса у женщин после лапароскопических операций на яичниках с использованием электрокоагуляции	122
5. Обсуждение полученных результатов	127
Выводы	147
Практические рекомендации	148
Литература	149

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОС – антиоксидантная система

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МДА – малоновый диальдегид

НМЦ – нарушение менструального цикла

ОПС – образование послеоперационных спаек

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СОД – супероксиддисмутаза

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЦНИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория СибГМУ

ЭХВ – электрохирургическое воздействие

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Изучение структурных реакций, клеточно-тканевой адаптации, закономерностей повреждения и последующей регенерации органов женской половой системы при экспериментальных воздействиях является одной из актуальных проблем современной гистологии и гинекологии, которой посвящено большое количество работ [Волкова О.В., Боровая Т.Г., 1999; Тихоновская О.А., 2000; Tozer A., 2001; diZerega G.S., Rodgers K.E., 1992; Vayena V., 2002]. В оперативной гинекологии широко используется монополярная коагуляция яичников: цистэктомия при кистах яичников, коагуляция при апоплексии, овариолизис при вовлечении гонад в спаечный процесс [Здановский В.И., 2000; Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М., 2001; Кулаков В.И., 2003; Timur Gurgan M.D. et al., 1999]. Помимо положительного терапевтического действия, электрокоагуляция вызывает выраженные гемодинамические изменения в оперируемом органе, в перифокальной области развивается острая воспалительная реакция и поражение здоровых тканей [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998; Luciano, 1987]. Информации о состоянии генеративного и эндокринного аппарата яичников после данного метода воздействия в литературе недостаточно.

Необходимость коррекции нежелательных эффектов электрохирургического воздействия обусловлена высоким риском развития трубно-перитонеального бесплодия по причине образования послеоперационных спаек и нарушений овариально-менструального цикла, что затрудняет восстановление репродуктивной функции женского организма [Латыпова Л.Г., 1996; Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998; Corson S.L., Batzer F.R., Gosial B., 1995; Saed G.M., 2002]. Вопросы профилактики и коррекции данной патологии остаются одной из актуальных проблем гинекологической практики и требуют новых патогенетически

обоснованных методов лечения [Савельева Г.М., Богинская Л.Н., Штыров С.В., 1995; Безнощенко Г.Б., 2002; Стругацкий В.М., Силантьева Е.С., Корнеева И.Е. и др., 2003; Diamond M.P., 1997; Johnsuc D.V., 2001].

Принимая во внимание большое значение активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушений реологических свойств крови в развитии многих патологических состояний, актуальным представляется изучение их роли в развитии морфофункциональных изменений в придатках матки при монополярной коагуляции и использование антиоксидантов и средств, улучшающих микроциркуляцию с профилактической целью. В НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН разработан комплекс биофлавоноида диквертина и аскорбиновой кислоты, обладающий выраженными антиоксидантными свойствами, нормализующий реологические свойства крови в условиях ишемии [Тюкавкина Н.А., Хуторянский В.А., Баженов Б.Н., 1997; Плотников М.Б., Алиев О.И., Маслов М.Ю. и др., 1999; Плотников М.Б., Маслов М.Ю., Алиев О.И., 2000; Nabtemarian S., 1997]. Данный комплекс входит в состав биологически активной добавки к пище «Антоксид» (регистрационное удостоверение МЗ РФ № 001384.P.643.01.2000). Сведения о применении данного композита при лапароскопических операциях на яичниках отсутствуют. Интерес могут представить данные о реактивности, чувствительности, пластичности, репаративных потенциях различных клеточно-тканевых элементов яичников и яйцеводов вне очага коагуляции, функциональная интерпретация структурных изменений, модифицирующем влиянии комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты, механизмы проводимой коррекции.

Цель работы. Изучить морфофункциональные изменения яичников и яйцеводов при монополярной коагуляции и возможность их коррекции с помощью антиоксидантного комплекса.

Задачи исследования.

1. Оценить морфофункциональное состояние генеративных и эндокринных элементов яичников экспериментальных животных при монополярной коагуляции и при сочетании данного воздействия с использованием антиоксидантного комплекса.
2. Изучить морфологические изменения стромы, сосудов, интрамурального нервного аппарата яичников, стенки яйцеводов экспериментальных животных при монополярной коагуляции и при сочетании данного воздействия с использованием антиоксидантного комплекса.
3. Провести исследование гемореологических показателей и показателей активности процессов ПОЛ в раннем послеоперационном периоде и установить возможность их коррекции антиоксидантным комплексом.
4. Оценить клиническую эффективность назначения антиоксидантного комплекса женщинам при проведении лапароскопических операций на яичниках с использованием электрокоагуляции.

Научная новизна. Впервые проведено детальное изучение морфофункционального состояния придатков матки при монополярной коагуляции и влияние на него антиоксидантного комплекса с применением комплекса гистологических, гистохимических, нейrogистологических методов и морфоколичественного анализа. Получены новые данные о динамике и закономерности развития морфологических изменений придатков матки при монополярной коагуляции, доказано повреждающее действие данного вида воздействия на генеративный и эндокринный аппарат яичников. Впервые показана эффективность использования антиоксидантного комплекса для коррекции микроциркуляторных изменений в перифокальной области, профилактики развития спаечного процесса и нарушений овариально-менструального цикла в послеоперационном периоде.

Положения, выносимые на защиту.

1. Монополярная коагуляция придатков матки вызывает очагово-некротические изменения в местах воздействия с формированием обширной зоны перифокального асептического воспаления и истощением компенсаторных возможностей генеративного и эндокринного аппарата яичников в поздние сроки после оперативного вмешательства. Использование антиоксидантного комплекса позволяет эффективно корригировать указанные нарушения.
2. В ранние сроки после операции имеет место повышение активности ПОЛ, истощение ферментативного звена антирадикальной защиты, гемореологические изменения, что отражается на динамике репаративных процессов в яичниках и яйцеводах и способствует формированию послеоперационных спаек. Использование антиоксидантного комплекса ограничивает активность ПОЛ, нормализует гемореологические показатели, способствует уменьшению частоты и выраженности спаечного процесса в послеоперационном периоде.
3. Применение антиоксидантного комплекса у женщин при лапароскопических операциях на яичниках с использованием электрокоагуляции способствует сохранению и/или восстановлению репродуктивной функции женского организма.

Практическая значимость работы. Получены новые знания о закономерностях морфофункциональных изменений придатков матки при монополярной коагуляции и при сочетании данного воздействия с использованием антиоксидантного комплекса. Предложен новый патогенетически обоснованный способ коррекции нарушений в яичниках и яйцеводах после коагуляции, профилактики образования послеоперационных спаек и развития нарушений овариально-менструального цикла у женщин после лапароскопических операций на яичниках.

Внедрение. Способ профилактики развития спаечного процесса в малом тазе и нарушений овариально-менструального цикла у женщин, перенесших эндоскопических операции на яичниках с использованием электрокоагуляции (приоритет № 2003114760 от 19.05.2003) внедрен в практику работы лечебно-профилактических учреждений г. Томска (гинекологическая клиника СибГМУ, гинекологическое отделение узловой больницы станции Томск II Западно-Сибирской железной дороги). Результаты работы используются в учебном процессе при чтении лекций студентам лечебного и педиатрического факультетов СибГМУ на кафедрах гистологии, цитологии и эмбриологии по теме «Женская половая система». По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ.

Апробация. Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Здоровье и образование в XXI веке» (Москва, 2002), конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической морфологии» (Томск, 2002), IV Российском форуме «Мать и дитя» (Москва, 2002), VII Международном съезде «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения» (Санкт-Петербург, 2003).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных наблюдений, обсуждения, выводов, библиографического списка, включающего 311 источников, из которых 221 на русском и 90 на иностранном языках. Диссертация содержит 13 таблиц, 51 микрофотографию, 2 графика и 1 схему.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Хирургия минимального доступа как отличительная черта современной гинекологии

Особенностью современной оперативной гинекологии является внедрение в науку и практику лечебно-диагностической лапароскопии [Рейнъяк Дж. В., 1986; Аветисова К.Р., Волков Н.И., Пшеничникова Т.Я., 1987; Адамян Л.В., Белоглазова С.Е., Зурабиани З.Р., 1991; Завьялова Н.И., Дрожников И.Г., Баранов Г.А. и др., 1995; Луцевич Э.В., Белов И.Н., 1996; Здановский В.И., 2000; Гаспаров А.С., Назаренко Т.А., 2001; Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М., 2001; Hardy J.M., 1972; Paolaggi G.A., 1973; Robin M., 1984; Laks A.A., Peers K.H., Deprest J.A., 1990; Campo R., Gordts S., Rombauts L. et al., 1998; Harry Reich M.D., 1999].

Преимущества данного метода по сравнению с лапаротомией очевидны: сокращение послеоперационных койко-дней, уменьшение стоимости лечения и расхода антибактериальной терапии, достижение косметического эффекта [Рой В.П., Поканевич В.В., 1985; Кочнев О.С., 1988; Мынбаев О.А., Радченко Н.Е., Кондрикова Н.И., 1995; Кулаков В.И., Адамян Л.В., 2001; Кравчук О.С., Доброхотова Ю.Э., Бреусенко В.Г., 2002; Paolaggi G.A., 1973; Robin M., 1984]. О благоприятном течении раневого процесса при лапароскопическом доступе по сравнению с лапаротомией свидетельствуют быстрое купирование болевого синдрома после операции (в 3,4 раза), уменьшение вероятности развития пареза кишечника (в 4,3 раза), ранняя нормализация температуры (в 2,2 раза быстрее), менее выраженный лейкоцитоз и сдвиг лейкоцитарной формулы влево с их быстрым возвращением к норме в послеоперационном периоде [Селезнева Н.Д., 1984; Савельева Г.М., Богинская Л.Н., Штыров С.В., 1990; Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1991-2000; Diamond M.P., 1991; Chandler G.J., 1994].

Если преимущества лапароскопического доступа и положительная динамика течения раневого процесса в послеоперационном периоде не вызывают сомнений и подчеркиваются большинством отечественных и зарубежных авторов, то вопрос об образовании послеоперационных спаек (ОПС) остается дискуссионным до настоящего момента. В гинекологии спаечный процесс рассматривается с точки зрения хирургов-гинекологов. Послеоперационные спайки, которые развиваются у женщин, реже вызывают непроходимость кишечника и сопровождаются специфическими симптомами, обусловленными локализацией этих спаек в малом тазе, нарушением проходимости и функциональной активности маточных труб, трубно-перитонеальным бесплодием, тазовыми болями и болями в пояснице (54,8%), диспареунией (9,1%), болезненными менструациями (37,4%) [Симонян К.С., 1966; Женчевский Р.А., 1989; Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998-2000; Краснопольская Н.В., Штыров С.В., Мачанские О.В., 2002; Kahn-Nathan, 1969; Palmer R., 1969; Luciano A.A., Maier D.V., Koch E.L., 1989; Bowman M.C., Li T., Cooke I.D., 1995; Jorgensens J.O. и соавт., 1995]. С увеличением степени выраженности спаек в малом тазе отмечено достоверное возрастание частоты вторичного бесплодия до 54,9%, средняя продолжительность которого достигает $7,4 \pm 2$ года [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998; Doody K.J., Drock T.S., Grunert G.M., 1980; Sharma R., Sharma V., 1991; Novav Y., Hornstein E., Almagor M. et al., 1998].

По данным О.А. Мынбаева (1998), частота послеоперационных спаек после лапаротомии составляет 88,7%, а после лапароскопических вмешательств – 72,2%, плотность спаек – $3,04 \pm 0,03$ и $2,41 \pm 0,07$ балла, соответственно. Однако S. Filmar и соавт. (1987) в эксперименте обнаружили одинаковую распространенность спаечного процесса после лапароскопических и лапаротомных операций на маточных рогах. Часть авторов считает, что послеоперационное образование спаек обусловлено использованием собственно лапароскопической методики, аргументируя свое мнение тем, что дополнительный вклад в развитие спаечного процесса

вносит использование хирургических энергий, широко применяемых в современной гинекологии [M.P. Diamond, 1987; diZerega, K.E. Rodgers, 1992]. Все же большинство исследователей придерживаются мнения, что макрохирургические методы операции чаще вызывают выраженный спаечный процесс, нежели микрохирургические [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 2000; A.A. Luciano, 1989; Balen A.H., Conway B.S., Kaltsas G. et al., 1995]. Многочисленными сравнительными методами при проведении повторной лапароскопии показано, что при лапаротомном доступе спайки образуются в среднем в 90%, а при лапароскопическом – в 55-86% случаев. Лапароскопический подход может уменьшить распространенность и выраженность спаечного процесса в областях, которых никогда прежде не касались инструменты или через которые никогда не проводили разрезы [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 2000; Volz J., Koster S., Leweling H., 1997].

Таким образом, использование лапароскопического доступа улучшает течение раневого процесса в послеоперационном периоде, но не исключает образование послеоперационных спаек. Широкий спектр клинических проявлений данного осложнения делает проблему актуальной с медицинской точки зрения, повышает ее социально-экономическую значимость.

1.1.1. Особенности лапароскопических операций на яичниках

В настоящее время спектр органосохраняющих оперативных вмешательств на яичниках достаточно широкий. Выполняется цистэктомия при кистах яичников, коагуляция при апоплексии, клиновидная резекция или монополярная коагуляция при синдроме поликистозных яичников, овариолизис при вовлечении яичников в спаечный процесс [Попов А.А., Пшеничникова Т.Я., Романов В.А., 1992; Cerbonnet G., 1969; Dalsas J., 1969; Timur Gurgan M.D. и соавт., 1999].

По данным литературы, в настоящее время не существует единственно правильной точки зрения на течение и последствия данных операций.

Наиболее распространено мнение, что любые хирургические вмешательства в зоне коры яичника часто заканчиваются образованием перивариальных спаек и связанных с ними бесплодием [Ellis H., 1982; Luciano A.A., 1989; Jorgensens J.O., Lalak N.J., Hunt D.R., 1995]. При воздействии на яичники характер и частота образования послеоперационных спаек зависят в основном от тяжести патологии и сочетанности поражения органов малого таза, операционного доступа и использованного метода профилактики и технических средств [Кузнецов В.Н., 1981; Селезнева Н.Д., 1986; Кудрина Е.А., Побединский Е.М., Ведерников Н.В., 1991; Алиева Э.А., Попов А.А., 1992; Пшеничникова Т.Я., Гаспаров А.С., 1992; Чандка Д., 1995; Гурнев Т.Д., Сидорова И.С., Пиддубный М.И., 1997; Адамян Л.В., Белоглазова С.Е., 1999; Геворкян М.А., Манухин И.Б., Студеная Л.Б., 2000; Bouers C.D., Diamond M.P., DeCherney A.H., 1988; Corson S.L., Batzer F.R., Gosial B., 1995]. По данным О.А. Мынбаева (1998), после лапароскопических операций на яичниках спаечный процесс развивается в 90,6% случаев; в 9,4% малый таз свободен от спаек. В структуре спаечного процесса у 57% пациенток выявлены спайки IV степени, у 18,9% – III-ей, у 12,1% – II-й и у 2,7% – I-й со средним значением выраженности спаек $3,11 \pm 0,04$ балла.

Эти данные находятся в противоречии с результатами J.M. Partuendo (1984) и H. Dabirashrasi (1991), которые наблюдали развитие спаечного процесса после операций на яичниках в 0% и 6% случаев, соответственно [Кулаков В.Н., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998]. Все же в результате проведения многоцентровых широкомасштабных исследований (ASG, 1983) признано, что независимо от используемого метода и доступа, операции реконструкции яичников в большинстве случаев сопровождается образованием послеоперационных спаек, являющихся причиной трубно-перитонеального бесплодия [Гурнев Т.Д., 1997; Marana R., Luciano A.A., Muzzii L., 1994; Diamond M.P., 1991; Lunde O., 2001]. Частота развития спаечного процесса при операциях на яичниках варьирует от 55 до 100%

[Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998; Laburthe-Tolra Y., 1968; Timur Gurgan M.D.; Diamond M.P., Daniell J.F., Fest J., 1987].

Большое влияние на развитие спаечного процесса и морфофункциональное состояние яичников оказывает используемый шовный материал, его качество и адекватность [Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1993]. Клинико-экспериментальные исследования ткани яичников показали, что кетгут в раннем послеоперационном периоде вызывает резко выраженные воспалительные и склеротические изменения с лимфоцитарно-гистиоцитарной инфильтрацией ткани яичника, замедляется репаративная регенерация раны, возникают плотные послеоперационные спайки. Эти изменения более выражены при применении толстых нитей и наложении непрерывного шва. После применения кетгута при операциях на яичниках спайки образуются в 100% случаев. Синтетические шовные материалы (пролен, викрил, полидиаксонон, монокрин) меньше влияют на течение репаративных процессов в яичнике, что является их главным достоинством; имеет место тенденция к формированию спаек из волокнистой соединительной ткани [Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1993]. Воспалительная реакция, частота образования и плотность послеоперационных спаек при использовании синтетических материалов значительно ниже, чем при применении кетгута, что сокращает ОПС на $22,3 \pm 1,0\%$ со степенью снижения частоты на 29,6%, интенсивности на 58,5% [Мынбаев О.А., Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998]. Некоторые авторы предлагают оставлять яичник открытым, поскольку он обладает уникальной способностью к регенерации; при бесшовных операциях спаечный процесс сокращается до 55,6% [Мынбаев О.А., 1999; Nezhat C., Luciano A.A., Daniell J.F., 1991].

1.1.2. Некоторые особенности действия современных хирургических энергий в оперативной гинекологии

С момента зарождения хирургии и до настоящего момента самая распространенная хирургическая энергия – механическая. Она оказывает на ткани прямое, непосредственное и немедленное воздействие. Однако с 20 века конкуренцию классическому скальпелю составили другие методы воздействия на органы и ткани [Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1999]. В оперативной гинекологии стала широко использоваться электромагнитная энергия (лазерный скальпель), волновая энергия (ультразвуковой гармонический скальпель), термическая энергия [Рэдвайн Д.Б., 1996; Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 2000; Filmar S., Gomel V., McComb P.F., 1987; Luciano A.A., 1989]. Низкотемпературная энергия (криохирургия) в лапароскопии не нашла широкого применения и используется в основном при операциях на шейке матки и эндометрии [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998]. Плазменная и радиочастотная энергии находятся в стадии активного изучения и пока широко не используются.

Пожалуй, самым распространенным в настоящий момент методом является электрохирургия. Это метод, основанный на физических и химических процессах, вызванных преимущественно тепловым действием электрического тока высокой частоты (300-400 КГц) на ткани организма [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 2000; Белик Д.В., 2000]. Когда ток проходит через клетку, меняется ее полярность и создается клеточное тепло, достаточное для того, чтобы ткань разрушилась. До 43°C происходит коагуляция тканевых белков, и процесс деструкции тканей обратим. При температуре 55-70°C возникают структурные изменения в тканях, основанные на микровзрывах клеток и закипании тканевой и межклеточной жидкости. При 100°C происходит термический распад органических молекул

[Белик Д.В., 2000], испарение воды и обезвоживание тканей до полного высыхания, в дальнейшем – обугливание и сгорание с образованием дыма.

Клинический эффект электрохирургического воздействия (ЭХВ) зависит от того, каким способом электрический ток прилагается к ткани. При немодулированной форме колебаний (непрерывной) возникает режущий эффект, основанный на феномене vaporization – закипании внутриклеточной воды и испарении клетки. При модулированной форме колебаний (импульсы тока сочетаются с паузами) происходит эффект коагуляции: нагрев внутриклеточной жидкости не доходит до кипения, клеточная мембрана не разрушается, а клетка при нагреве высушивается и спадается. Степень коагуляции определяется интегральным воздействием температуры на ткань и временем экспозиции, т.е. скорость реакций с увеличением температуры возрастает [Белик Д.В., 1995].

Работа с электрическим током возможна в двух режимах – монополярном и биполярном. Основные отличия этих режимов заключаются в том, что в монополярном режиме, возможно осуществлять как резание, так и коагуляцию, поэтому он считается универсальным [Адамян Л.В., Белоглазова С.Е., Мынбаев О.А., 1999]. Биполярный режим подразумевает под собой воздействие на ткани за счет той энергии, которая создается между активным и пассивным электродами при их сближении и обуславливает коагуляцию ткани. При необходимости возможна работа в смешанном режиме. Существует также вариант бесконтактной коагуляции (фульгурация), когда электронож не соприкасается с поверхностью ткани; более нежная и поверхностная фульгурация носит название спрей-коагуляции. Перспективным направлением в микрохирургии считается бесконтактная коагуляция в системе аргона [Белов С.В., 1994; Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1999; Аронов А.М., Белик С.В., 2000].

Большинство авторов отмечают такие преимущества ЭХВ как сокращение продолжительности операции за счет гемостатического эффекта коагуляции, абластичность раневой поверхности, уменьшение болезненности

в послеоперационный период за счет коагуляции пересеченных нервных окончаний [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 2000].

Таким образом, в настоящее время в распоряжении хирургов имеется широкий арсенал современных методов воздействия на органы и ткани. Необходимый выбор зависит от сочетания различного рода факторов и определяет квалификацию врача. Однако помимо положительного терапевтического воздействия все виды хирургических энергий могут вызвать необратимые изменения окружающих тканей.

1.1.3. Побочные явления электрохирургического воздействия

Электрический ток может причинить серьезные повреждения тканям, большая часть которых возникает при нарушении техники безопасности при работе с инструментами и принципов безопасности в электрохирургии. Число таких осложнений невелико и составляет 0,35%, среди них такие, как поражение пациентки электрическим током, феномен нейромышечных эффектов. Повторные кровотечения в результате ЭХВ возможны по причине чрезмерной коагуляции и высокой мощности тока [Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1999; Азиев О.А., 1999; Белик Д.В., 2000].

Вследствие того, что при коагуляции образуется большая зона коагуляционного некроза, удлиняются сроки заживления ран, развивается перифокальная реакция на продукты аутолиза некротизированных тканей [Грицаенко Д.П., Наджами О.Л., Лапшин О.С., 1998; Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998].

Нежелательным эффектом применения ЭХВ является развитие рубцовых деформаций, в частности, послеоперационных спаек [Белоглазова Е.Е., Зурабишвили З.Р., Джабраилова С.Ш., 1995; Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 2000; Краснопольская К.В., Штыров С.В., Мачанските О.В., 2002]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что увеличение температуры, продолжительности ее экспозиции и площади поражения способствует повышению числа послеоперационных спаек. Некоторые

исследователи показали, что электрокоагуляция яичников чаще вызывает образование послеоперационных спаек, чем другие виды энергий [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 2000]. В работах зарубежных авторов приведены сведения о высокой частоте ОПС в группе животных, подвергавшихся электрокоагуляции яичников, по сравнению с контрольной группой [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998].

Таким образом, проблема электрохирургического воздействия широко освещена в современной литературе. Несмотря на это, недостаточно изучена реакция окружающих тканей и функциональные изменения органа в целом при электрокоагуляции, что требует более углубленного изучения этой проблемы.

1.2. Морфология придатков матки при электрокоагуляции и некоторых других повреждающих воздействиях

Многокомпонентное строение гонад, сочетание структур самых разных функциональных направлений обуславливают широкий спектр морфологических реакций при воздействии на яичники [Глуховец Б.И., 1991; Vjersing L., 1982; Cariton D., Eddy Ph.D., Carl J., 1990].

В связи с тем, что электрокоагуляция давно вошла в хирургическую практику, в литературе достаточно полно освещены вопросы влияния данного вида хирургической энергии на органы и ткани. В частности, изучено влияние монополярной и биполярной коагуляции на морфофункциональное состояние маточных труб. В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, О.А. Мынбаев (1998) изучали действие электрохирургии на морфофункциональное состояние маточных рогов при их линейном рассечении. С первых суток в месте коагуляции наблюдается некроз, кровоизлияния, по периферии – участки очагового некроза, полнокровие сосудов, диффузная инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами и лимфоцитами. С 5-х суток в ткани отмечаются подострые изменения –

некротические изменения с полнокровием сосудов, скоплением нейтрофилов, лимфоцитов, гистиоцитов по периферии очага воздействия. Развивается дезорганизация всей толщи мышечной ткани маточной трубы с преобладанием гигантских клеток инородных тел, нейтрофилов, лейкоцитов, гигантских и многоядерных клеток. По периферии – лимфоцитарно-гистиоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов. Выраженный воспалительный процесс стихает к концу 3-й недели.

В отдаленные сроки после операции в мышечной ткани развиваются рубцовые изменения с небольшими скоплениями гигантских многоядерных клеток, увеличением числа соединительнотканых волокон, местами – участки дистрофии. К 60-м суткам на месте очага коагуляции формируется рубцовая ткань. Авторы сделали вывод, что принципиальных различий в тканевой реакции при моно- и биполярной коагуляции не существует, но глубина некроза и выраженность сосудистых изменений больше при биполярной коагуляции.

Что касается яичников, то внимание исследователей в основном сосредоточено на послеоперационных гемодинамических изменениях. При электрокоагуляции яичников процессы заживления проходят стадии воспаления, формирования ткани, похожей на грануляционную, и фиброз [Filmar S., 1986; Luciano, 1987]. Сразу после ЭХВ начинается воспалительная реакция тканей с экссудацией и клеточной инфильтрацией [Карповский А.Б., 1991]. Особенностью ЭХВ является более выраженные изменения воспалительного характера с гемодинамическими нарушениями (полнокровие, стаз, тромбоз), особенно в раннем послеоперационном периоде, по сравнению с другими видами хирургического воздействия [Белик Д.В., 2000].

Некроз и коагуляция ткани яичника, часто с нагноением, задерживают репаративную регенерацию. Эта задержка составляет 7-10 дней по сравнению с течением восстановительного процесса при травме, нанесенной обычным скальпелем. Отдаленные результаты показывают, что заживление

раны завершается в основном через 30 дней, хотя в большинстве случаев в области воздействия сохраняются очаговые скопления гигантских клеток инородного тела, гистиоцитов, макрофагов, лимфоцитов, что свидетельствует о хронизации воспалительного процесса в ране [Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г., 2002]. Иногда эти явления являются признаком гранулематозного воспаления.

А.А. Luciano соавт. (1987) на 20 крольчихах в эксперименте изучали реакцию яичника на некоторые виды хирургических воздействий, в частности, на клиновидную резекцию яичников с использованием ЭХВ. В результате был сделан вывод, что ткань яичника более устойчива к термическому повреждению, чем ткань маточных труб. Те же авторы в 1991 году оценивали взаимосвязь повреждения овариальных фолликулов и последствий, касающихся функции яичников на 30 половозрелых крольчихах. Для этого производили линейный разрез вдоль всей длинной оси яичника от ворот до латерального полюса. При оценке результатов авторы пришли к выводу, что стероидогенез при этой операции не изменяется. Но при морфологическом исследовании ткани яичника яйцеклетки, не вышедшие в яйцевод, были обнаружены в неразорвавшихся лютеинизированных фолликулах (и ловушках), окруженных микроскопическими спайками. В данном исследовании нет оценки функционального состояния генеративных элементов и данных морфоколичественного анализа, наблюдение за животными составило всего 14 дней.

G.S. Awadalla et al. (1986) исследовали влияние коагуляции яичников на степень образования спаек. В результате исследователями не было обнаружено обширного некроза в месте ЭХВ, а в перифокальной области описаны многочисленные растущие фолликулы в различные сроки развития без оценки их функционального состояния; отдаленные результаты в данной работе также не описаны.

В работе В.И. Кулакова, Л.В. Адамян, О.А. Мынбаева (1998) представлены данные о гистологическом исследовании образцов удаленных яичников. Авторами отмечено, что монополярная коагуляция вызывает грубый коагуляционный некроз ткани. В первые 12 часов после ЭХВ в перифокальной области обнаружены полиморфно-ядерные лейкоциты, поверхностное отложение фибрина, воспалительный экссудат в ткани яичников, некроз мезотелия. Через 48 часов в очаге появлялись фибробласты, вторичные клеточные инфильтраты из макрофагов и плазматических клеток, к 5-м суткам увеличивалось содержание коллагена. Вокруг шовного материала наблюдали интенсивную реакцию на инородное тело в течение всего периода исследования: на 5-е сутки – гранулемы инородного тела, через 3 недели – некроз жировой ткани. Хронизация воспалительной реакции установлена примерно у 50% животных.

Что касается влияния электрического тока на нервный аппарат яичника, в литературе имеются только данные о воздействии тока высокого напряжения, поэтому выявленные закономерности можно рассматривать с осторожностью. Н.И. Кунгурова и соавт. (1987) считают, что первая стадия реакции на данный вид воздействия – реактивная. Она проявляется варикозностью, дисхромией, вакуолизацией, усилением аргирофилии нейроплазмы в результате функционального расщепления липопротеинов на протеины. Вторая стадия – защитная: происходит утрата липопротеиновых связей, снижение аргирофилии нейроплазмы. Третья, конечная, стадия обусловлена деструкцией нервных элементов. Кроме этого, постоянный ток вызывает поперечные разрывы аксонов. Н.Е. Починок, И.Т. Мильченко, Н.Ф. Шляпникова (1960) считают, что при воздействии переменного тока различной частоты происходит утолщение осевых цилиндров, извитость многих из них, вилообразность; полная деформация нервного волокна с натеком нейроплазмы и вакуолизацией. Имеет место дисхромия, набухание, плохая прокрашенность миелиновых оболочек, прерывистый липоидный распад. Встречаются кровоизлияния в периневрии, гиперемия, отек.

Некоторые осевые цилиндры спиралевидно изогнуты с явлениями фрагментации, деформации. Авторы считают, что нарушение упорядоченности нейрофибрилл, усиление спирализации отростков нейронов, поперечные разрывы нервных волокон и окончаний, демиелинизация в области перехватов Ранвье, чередование аргирофильной реакции – это специфические изменения при данном виде экзогенного воздействия.

В единичных сообщениях встречается информация о том, что электрический ток оказывает повреждающее действие на фолликулярный аппарат яичника, однако эти сообщения не подкреплены углубленным изучением генеративного и эндокринного аппарата яичника и данными морфоколичественного анализа [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998; Tozer A., 2001]. Ж.Ф. Гайфулина (1997) в эксперименте исследовала морфофункциональное состояние поликистозных яичников при электрокоагуляции. Автором отмечены некротические, дистрофические изменения с выраженными гемодинамическими расстройствами. Однако состояние генеративного и эндокринного аппарата в работе раскрыто с точки зрения стимулирующего влияния электрокоагуляции на изначально измененном гормональном фоне, нет информации о влиянии электрического тока на неизмененную ткань.

Учитывая тот факт, что при электрокоагуляции образуется обширная зона асептического воспаления, актуальным представляется изучение реакции яичника на воспалительный процесс. Различные трактовки гистологических особенностей воспалительных изменений яичника обусловлены их морфологическими вариантами, которые определяются степенью общей и тканевой реактивности [Бодяжина В.И., Железнов Б.И., 1979].

Первым в воспалительный процесс с типичными компонентами воспалительной реакции вовлекается маточная труба, а яичник страдает в функциональном отношении, что проявляется нарушениями овогенеза и

стероидогенеза. Снижение стероидсинтетической функции яичников обусловлено усилением атретических процессов в полостных фолликулах [Малева Е., Аврамов И.А., Капрелян Г., 1975]. Исследования, проведенные А.Н. Стрижаковым и Н.М. Подзолковой (1996) показали, что в первую очередь при воспалении поражается покровный эпителий, а вслед за овуляцией – корковый и мозговой слои яичника. По данным Т.Г. Боровой и О.В. Волковой (1999), воспалительные заболевания яичников сопровождаются гиалинозом артерий стромы и парафолликулярных регионов с нарушением их иннервации. Атрезия антральных фолликулов в этом случае наступает, преимущественно, в результате дегенерации гранулезы и внутренней теки. Указанные морфологические структуры гистионов развивающихся фолликулов являются основными составляющими гематофолликулярного барьера, обладающего трофическими, защитными и селективными функциями [Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., 1981; Ковальский Г.Б., 1984; Ковальский Г.Б., Китаев Э.М., Рыжавский Б.Я., Мельникова Л.М., 1996]. Выраженные изменения микроциркуляции, диффузную и очаговую лейкоцитарную инфильтрацию, грубые дистрофические процессы, как в мозговом, так и в корковом слое яичников при воспалении придатков матки наблюдали Г.А. Куницына (1985), М.М. Мельникова и соавт. (1986), Б.И. Железнов (1990) и др.

Н.А. Кошурникова (1958), проведя гистологическое исследование яичников 60-ти больных с хроническим воспалением придатков матки обнаружила выраженный склероз сосудов мозгового и коркового слоев, склонность к кровоизлияниям и образованию кист, врастание зародышевого эпителия в толщу коркового слоя.

Экспериментальными исследованиями Е. Малевой, И.А. Аврамова, Г. Капрелян (1975) установлены морфологические процессы дистрофического характера всего полового аппарата, особенно в кортикальной зоне яичников белых крыс-самок. Авторами отмечена интенсивная гибель генеративных

элементов, уменьшение количества интерстициальных клеток, что приводит к снижению эстрогенной активности яичников.

Широкое освещение проблема морфофункционального состояния яичников при воспалении нашла в работах О.А. Тихоновской, С.В. Логвинова и соавт. (2000). Воспаление вызывает длительно сохраняющиеся реактивные и деструктивные изменения интрамурального нервного аппарата яичников, а также выраженные фиброзно-склеротические изменения стромы и спаечный процесс в брюшной полости и малом тазе. Пролиферативный компонент воспаления выявляется уже в ранние сроки, но степень выраженности пролиферации значительно возрастает в отдаленные сроки. В местах спаек сальника с яичниками отмечается пролиферация клеток фибробластического ряда и формирование грубой фиброзной ткани. Далее продолжается пролиферация и выраженные склеротические изменения соединительной ткани. В адвентиции кровеносных сосудов – разрастание и гомогенизация коллагеновых волокон, а также увеличение содержания коллагеновых волокон среди интерстициальных железистых клеток и между фолликулами. Нарушение стероидсинтетической функции яичника проявляется увеличением числа растущих фолликулов и атретических тел в ранние сроки; в отдаленные сроки – усилением атретических процессов в яичниках, что приводит к уменьшению количества растущих фолликулов и желтых тел. Клиническими проявлениями этого служат недостаточность лютеиновой фазы и хроническая ановуляция, приводящая к бесплодию.

Реакция яичника на оперативное вмешательство также имеет некоторые особенности, одной из которых является уникальная способность к регенерации. Регенерация – длительный процесс, ее эффект определяется условиями, в которых она протекает; при этом происходят колебания в соотношении процессов деструкции, вызванных воздействием неблагоприятных факторов и компенсаторных реакций организма, приводящей к полной или частичной кратковременной нормализации

структуры и функции [Артемьева Н.С., 1972; Черняева Л.К., 1988; Чернуха Г.Е., 2002; Donesky BW., 1996].

Известно, что при любой операции всегда происходит частичная денервация и деваскуляризация оперируемого органа [Эвранова А.Ю., 1971]. В 60-е годы отечественными авторами проводилось изучение реакции яичника на действие механической энергии – в основном, на модели резекции. Выявлено, что при операциях с первых суток развивается выраженное нарушение кровообращения. Восстановление кровотока и формирование анастомозов происходит, в среднем, к 12-м суткам после операции, однако с 30-х суток развиваются атрофические процессы, которые затрагивают генеративный аппарат яичника и внутриорганное кровеносное и лимфатическое русло; местное изменение кровотока, вызванное незначительной травмой, может оказаться достаточным фактором для образования патологических изменений в тканях, которые, в свою очередь, приводят в нарушению целого органа и трактуются как заболевание целого органа и ткани [Этинген Л.Е., 1962].

Другой особенностью яичника является большая степень компенсаторной гипертрофии которая происходит, в основном, за счет желтых тел, продолжается до 2,5 месяцев, в течение которых яичник компенсирует свою гормональную и эндокринную функцию [Артемьева Н.С., 1972]. Однако компенсация удаленной ткани неполная [Захарова Е.В., Шпак С.И., 1988; Зверева Г.А., Артемьева Н.С., 1983]. Нарушение макрофагального равновесия в органе, претерпевающим компенсаторную регенерацию, способствует развитию патологических состояний. В отдаленные сроки после операции происходит истощение периферических реакций железистой ткани яичника, разрастание соединительной ткани, кистообразование [Харитоновна А.И., Володина Л.И., 1977; Яблонский Л.Н., 1977; Черняева Л.К., 1988; Кондриков Н.И., Сотникова Н.И., Гордеева В.Л., 1999]. В эксперименте это ведет к нарушению ритма половых циклов, снижению репродуктивной способности; у животных удлиняется диэструс,

наступает ранняя менопауза [Кобозева М.В, Семендяева М.В., 1983]. Ряд исследователей в клинической практике наблюдали нарушения менструального цикла и бесплодие у женщин, перенесших операции по поводу кист яичников [Латыпова Л.Г., 1996; Van der Wat J.J., 1992].

Таким образом, несмотря на высокую способность яичника к регенерации и его пластические возможности, в литературе нет единого мнения о влиянии на него электрохирургии. В изученной нами литературе недостаточно сведений о том, какое действие оказывает ЭХВ на ткань яичника, особенно генеративные и эндокринные его элементы. Нет информации об отдаленных последствиях электрокоагуляции на репродуктивную функцию женщин.

1.3. Отдельные аспекты этиопатогенеза и профилактики образования послеоперационных спаек

Этиологические факторы, способствующие образованию послеоперационных спаек, весьма разнообразны. Поэтому существует мнение о полиэтиологичности их формирования. Еще в 60-е годы Р.А. Женчевский условно разделил все факторы на общие и интраоперационные. К общим относят генетические факторы, антропологические особенности организма, экстрагенитальный статус, особенно системные заболевания соединительной ткани, склонность к образованию гипертрофических и келоидных рубцов, измененную реактивность организма, феномен быстрого ацетилирования [Ковалев М.М., 1984; Магалашвили Р.Д., Мексин В.А., 1985; В.П. Рой, В.В. Поканевич, 1985; Al Cialiani V.T. and Cotterell P., 1987].

Развитию основных патогенетических механизмов, инициирующих спайкообразование, способствуют интраоперационные факторы. Среди них стоит отметить применение технических средств во время операции, реактивность шовного материала, погрешности при выполнении операции, кровотечение из раны, механическое и термическое повреждение брюшины

во время операции, а также течение послеоперационного периода – длительная гипертермическая реакция, воспалительные, инфекционные и гнойные осложнения, парез кишечника [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998; Marana R., Patielli F.V., Muzzi L. et al., 1993].

О.А. Мынбаев (1997), обобщая патогенез спайкообразования, выявил, что патофизиологические механизмы обусловлены действием факторов трех групп: механические, вызывающие локальное замедление перистальтики органов брюшной полости и малого таза, адгезивные факторы, создающие условия для образования и персистирования фибринозных сращений, гуморальные и клеточные факторы, вызывающие длительную активацию перитонеальных фагоцитов, в результате чего фибринозные сращения трансформируются в плотные соединительно-тканые спайки.

В контексте современного патогенеза выделяют основные патофизиологические интраоперационные механизмы, вызывающие развитие послеоперационных спаек – воспаление, ишемия и некроз [Брежнев В.П., Капитанов А.С., 1988; Мынбаев О.А., 1999].

В ответ на разные виды повреждения во время операции организм отвечает возникновением асептического воспаления брюшины с экссудацией в брюшную полость. Этому способствуют механические факторы – чужеродные материалы, химические вещества, инородные тела, вызывающие асептическое воспаление брюшины с нарушением всасывания из брюшной полости крови, а она, в свою очередь, способствует пластическому процессу. Наличие инфекционного агента в брюшной полости резко повышает риск развития и тяжесть спаечного процесса [Симонян К.С., 1966; Женчевский Р.А., 1989; OLeary D.P., Coacley J.B., 1992].

Еще E.D.E. Benzie, G. Voeri (1903) сделали заключение о ключевой роли ишемии в патогенезе спайкообразования. Ишемия тканей возникает при нарушении кровообращения (венозный стаз) под воздействием тканеповреждающих факторов: наложения швов, чрезмерного натяжения брюшины, некроза тканей, избыточного гемостаза, обширных травм с

высыханием поверхности брюшины, продолжительных операций, грубых манипуляций инструментами или руками хирурга. Ишемия тканей усиливает и удлиняет воспалительную реакцию.

Некротические изменения тканей развиваются как в ходе самой операции при использовании современных хирургических энергий, так и в раннем послеоперационном периоде, чему способствует наличие воспалительного процесса в брюшной полости и длительная ишемия. Таким образом, некроз, воспаление и ишемия закономерно вызывают развитие и поддержание патологических реакций [Ellis H., 1982; Ordonez J.L. и соавт., 1999].

Любое оперативное вмешательство неизбежно сопровождается более или менее выраженным кровотечением. При этом происходит экссудация из поврежденных сосудов в область операционной раны плазмы, которая, в частности, содержит фибриноген и факторы свертывания. Фибриновый матрикс, образующийся из фибриногена под влиянием факторов свертывания, играет важную роль в процессе агрегации клеток перитонеальной жидкости, усиленной миграции макрофагов [Рубльова К.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. и др., 1999]. Эти изменения создают в брюшной полости условия для образования и персистирования фибриновых сращений. Кроме того, при кровотечении происходит потеря тканевого активатора пламиногена, что вызывает глубокое и длительное снижение его содержания в тканях оперируемого органа. Это влечет за собой угнетение фибринолитической активности (ФЛА) перитонеальной жидкости. Параллельно в ней повышается содержание ингибиторов ФЛА (фактор активации тромбоцитов, фибриноген). Нарушения в фибринолитической и свертывающей системах носят генерализованный характер, что выражается в снижении ФЛА и повышении свертывающего потенциала системы гемостаза [Ellis H., 1982].

Углубление и удлинение депрессии ФЛА является результатом иммунной реакции на антиген вследствие непосредственной активации

иммунокомпетентных клеток (а также опосредованно через провоспалительные интерлейкины ИЛ-1 и ИЛ-2), которые синтезируют и выделяют фактор некроза опухолей, фактор активации тромбоцитов и другие биологически активные вещества, активируют и контролируют специфические и неспецифические активаторы фибринолиза, повышают свертывающий потенциал перитонеальной жидкости. При активации макрофагов сначала происходит усиленный синтез и выброс в среду активаторов плазминогена, а в процессе иммунного ответа наступает депрессия фибринолиза, что объясняется быстрым расходом плазминогена и его активаторов и выбросом из макрофагов дополнительных порций ингибиторов фибринолиза. Макрофаги усиленно синтезируют тканевой прокоагулянт (фактор активации тромбоцитов), обладающий свойствами тромбопластина. В результате этих процессов происходит преобразование фибринозных сращений в фибринозные соединительно-тканые спайки.

Оперативное вмешательство всегда закономерно сопровождается активацией процессов ПОЛ [Ландау Я.М., Голубев А.П., Чернин В.М., 1969; Галеев Ф.С., Фахрутдинов Р.Р., 1987; Твердохлиб В.П., Шмакова Е.Н., Блажевич Н.В., 1987; Хмара Н.Ф., Гаврилова А.Р., Власов П.А., 1987; Гуляева Н.В., Кузина Н.Л., Левшина И.П., 1988; Барабай В.А., 1989; Мещеряков А.В., Рузайкина Т.И., 1990; Малышев В.Д., Потапов А.Ф., 1994; Меньшикова Е.В., Зенков Н.К., Шергин С.М., 1994]. При асептическом воспалении брюшины и явлениях ишемии выявлена длительная активация перитонеальных макрофагов [Аликанова З.М., 1991; Ruan G.B., Grobety J., Majno G., 1990]. Они синтезируют монокины, ингибиторы и активаторы клеточной пролиферации. В результате активации ПОЛ развивается “дыхательный взрыв” фагоцитов, образуются радикалы кислорода, анион радикалы, которые обладают повреждающим действием на ткани. При этом клетка обретает воспалительный фенотип; за счет индукции синтеза супероксидных радикалов повышается микробицидность клеток, цитотоксичность. Если защитные клеточные системы не срабатывают, то

высоко активированные макрофаги саморазрушаются в процессе фагоцитоза от собственных активных форм кислорода [Маянский Д.Н., 1993; Хитров Н.К., 1995; McCord I.M., 1985]. Выделяемые ими ферменты могут быть источником вторичных воспалительных изменений. В дальнейшем происходит стимуляция фибробластов, резко ускоряется их пролиферация и созревание, инициируется раннее коллагенообразование и фиброгенез. Т.Е. Elkins и соавт. (1991), Е.С. Tsimoyianns (1989) в эксперименте установили положительную корреляционную связь между содержанием свободных радикалов кислорода, появляющихся в результате ишемии тканей и фагоцитоза, и повышенными показателями формирования послеоперационных спаек.

Таким образом, ишемия, некроз и воспаление являются основными патогенетическими механизмами образования послеоперационных спаек. На их выраженность оказывают влияние множество общих и интраоперационных факторов, среди которых важное место занимает процесс перекисного окисления липидов.

1.3.1. Профилактика образования послеоперационных спаек в оперативной гинекологии

Минимальная частота образования спаек или их полное отсутствие является гарантией успеха реконструктивно-пластических вмешательств. Несмотря на значительное количество исследований и арсенал средств для профилактики послеоперационных спаек, эта проблема не нашла своего окончательного решения и актуальна в настоящее время.

Если суммировать имеющиеся в литературе данные, то можно сформулировать основные принципы профилактики спайкообразования. Это, в первую очередь, максимальное снижение травматичности операции, тщательный гемостаз, разумное применение хирургических энергий и шовного материала (профилактика излишней гипоксии) и хорошее

сопоставление краев раны [Брежнев В.П., Капитанов А.С., 1988; Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 2000].

Основное внимание необходимо уделить факторам, способствующим уменьшению воспалительной реакции и снижению экссудативных процессов. К ним относят ингибирование коагуляции, стимулирование фибринолиза, снижение активности ПОЛ и улучшение реологических свойств крови. Любое вещество, применяемое с этой целью, не должно вызывать воспалительного процесса, усиливать рост микробов, вызывать образование спаек или фиброза, ухудшать репаративную регенерацию раны. Эти препараты должны легко абсорбироваться, оставаться эффективными в присутствии крови и быть удобными при использовании эндоскопической техники.

Профилактике послеоперационных спаек посвящены многочисленные экспериментальные, клинические и лабораторные исследования [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998; Mauvais-Jarvis P., 1972; Adhesion study group, 1983; American fertility Society, 1988; Blauers K.L. and Killins R.L., 1988; Evrard V.A.C., de Bellis A., Voeckx W., 1996; Diamond M.P., 1997; Johnsuc D.B., 2001]. Разнообразные средства (лекарственные и нелекарственные) были изучены в эксперименте. Однако многие из них, эффективные на доклиническом этапе или в ходе клинического испытания, были непригодны для применения в клинике.

Так, с целью уменьшения воспалительной реакции и последующей экссудации были предложены противовоспалительные средства и локальная гипотермия. Антикоагулянты и биогенные ферментные препараты предлагают использовать для ингибирования коагуляции; фибринолитические и протеолитические ферментные препараты, физиотерапевтические процедуры – с целью лизиса фибринового сгустка [Стругацкий В.М., Адамян Л.В., 1994; Кузнецова Е.П., Серебренникова К.Г., Пименова Л.И., 2002; diZerega G.S., Dunn R.C., Buttram V.C., 1989]. K.L. Blauer, R.L. Killing (1988) показали, что с целью профилактики

спайкообразования можно использовать кортикостероиды и прогестерон, которые ингибируют пролиферацию фибробластов; изониазид и сульфадимезин снижают выраженность спаечного процесса за счет блокирования фермента лизилоксидазы и снижения активности N-ацетилтрансферазы. А.А. Luciano, G.S. diZerega, L.R. Malinak et M.P. Diamond (1990), Е.Р. Fiedler и соавт. (1996) с целью профилактики образования послеоперационных спаек предлагают механическое удаление экссудата, дренирование и раннюю контрольную лапароскопию, что препятствует накоплению фибрина в брюшной полости.

Актуальным в настоящее время является использование временного механического отграничения поверхности раны – барьеров. Это могут быть жидкие барьерные растворы (декстраны и другие скользящие жидкости) применение которых основано на гидрофлотации, скольжении и разведении белкового компонента раневого экссудата [Adhesion study group, 1983; diZerega G.S., Rodgers K.E., 1992; Wiseman D., 1994]. Широко применяются в современной хирургии рассасывающиеся и нерассасывающиеся барьеры, мембраны (гортекс, интерсид и другие), фибриновый клей, гели [Адамян Л.В., Мынбаев О.А., Джахан И., 1991; Адамян Л.В., Мынбаев О.А., Отуо Ф., 1993; Johnsuc D.V., 2001; Lundorff P. et al., 2001]. Эти методы занимают достойное место в профилактике спайкообразования, однако их применение ограничено по причине дороговизны. Последнее время много внимания уделяют экстракорпоральным методам гемокоррекции [Рыбников С.В., 2001].

Среди медикаментозных средств особое место занимают антиоксиданты и блокаторы ионов кальция, которые осуществляют ферментативную защиту тканей от повреждения при гипоксии [Рудакова Е.Б., Скальский С.В., Соколова Т.Ф., 2002]. Антиоксиданты предупреждают активацию перекисного окисления липидов, блокируют свободные радикалы кислорода и ингибируют образование медиаторов воспаления. Применением веществ, связывающих свободные радикалы кислорода, “ловушек” для

супероксиданиона, перекиси водорода, гидроксильных радикалов удалось снизить частоту и тяжесть послеоперационных спаек. Некоторые авторы с этой целью предлагают использовать озонотерапию (внутривенно или внутрибрюшинно) [Бакуридзе Э.М., Дубницкая Л.В., Федорова Т.А., 2001].

Таким образом, предупреждение ОПС должно рассматриваться как система, включающая выявление факторов риска, предоперационную подготовку, проведение самой операции со строгим соблюдением принципов реконструктивной микрохирургии и послеоперационное ведение больных с обязательным включением в комплекс реабилитационных мероприятий для профилактики спайкообразования. В совокупности эти меры дают необходимый положительный терапевтический результат [Геворкян М.А., Манухин И.Б., 2000; Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1997; Kissel P., Barrucand D., 1968; Marteau D., Sander M., 1970; diZerega G.S., 1994]. Перспективным направлением несомненно является расширение показаний для использования антиоксидантов.

1.4. Использование антиоксидантного комплекса в клинической практике

В последние годы возрос интерес к использованию препаратов растительного происхождения [Ильюченко Т.Ю., Хомченко А.И., Фригидова Л.М., 1975; Абубакиров Н.К., 1981; Абрамова Ж.И., Оксгендлер Г.И., 1985; Пастушенков Л.В., Лемовская Е.Е., 1991; Петров В.К., Дармограй В.Н., Сысокин А.А., Потехинский С.М., Ухова К.М., 1996; Паветьева Т.Н., Пашинский В.Г., Зеленская И.Л., 1999]. В Томском НИИ фармакологии СО РАМН предложена смесь диквертина с аскорбиновой кислотой, которые относятся к флавоноидам растительного происхождения [Плотников М.Б., Алиев О.И., Васильев А.С., Маслов М.Ю. и др.]. Многогранное действие этих соединений на организм, не вызывающее при этом каких-либо токсических, аллергических и иммунодепрессивных реакций, позволяет широко использовать их в клинической практике [Сейфулла О.Д., Борисова

И.Г., 1990; Сыров В.Н., 1994; Шкаренко А.А., Белошапко А.А., Кузнецов Ю.Б., 1998].

Диквертин – гидролизированный по гетероциклическому фрагменту аналог дигидрокверцетина (ДГКВ) с химической формулой 3,3',4',5,7-пентагидроксифлаванон. Его получают из измельченной древесины лиственницы даурской (*Larix dahurica* T.) и лиственницы сибирской (*Larix sibirica* L.) [Тюкавкина Н.А., Хуторянский В.А., Баженов Б.Н., 1997; Колхир В.К., и др., 1997]. Диквертин относится к флавоноидам растительного происхождения и содержит в своем составе 90% дигидрокверцетина и 10% биогенных предшественников – дегидрокемпфенола и нарингенина. Как представитель флавоноидов, он оказывает нормализующее воздействие на ферментные системы клетки, регулируя эндоцитоз и активность лизосомальных ферментов [Landolfi R., Mower R.L., Steiner M., 1984; Viaduti G.D., Middleton E. Jr., 1986]; ингибирует активность ферментов, таких как протеинкиназа С, тирозинкиназа, фосфолипаза А₂, участвующих в процессе активации клетки [Beretz A., Cazenave J.P., 1991], фосфодиэстераза [Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Рудько И.А., Быков В.А. и др., 1999]. Диквертин оказывает белково-анаболическое действие, вследствие чего увеличивается число эритроцитов в периферической крови и повышается содержание в них гемоглобина [Сыров В.Н., 1989]. Он обладает антидиабетическим действием за счет уменьшения накопления сорбита в эритроцитах человека [Haraguchi H., Ohmi L., Fukuda A., Tamura Y. et al., 1997].

Гепатопротекторные свойства были обнаружены у диквертина на моделях гепатита, индуцированного с помощью подкожного введения тетрациклина [Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., 1998].

При введении диквертина происходит ингибирование обратной транскриптазы – важного фермента канцерогенеза [Chu S.C., Hsieh Y.S., Lin J.Y., 1992], что оказывает защитный эффект при цитотоксическом действии распадающейся опухоли, уменьшает проявления эндотоксикоза [Habtamarian S., 1997].

Механизм антиокислительного действия диквертина заключается в перехвате липидных радикалов [Теселкин Ю.О., Жамбалова Б.А., Бабенкова И.В., Клебанов Г.И. и др., 1996; Голдобина А.В., 2000]. Он обладает прямой антирадикальной активностью за счет взаимодействия с липидными радикалами и супероксидными анионами [Habtamarian S., 1997; Wickramasingne S.N.], хелатирует металлы переменной валентности, катализирующие свободно-радикальные процессы; блокирует липоксигеназу, тормозя синтез лейкотриенов, вследствие чего способен инактивировать цитотоксические вещества. Диквертин оказывает противорадиационное, антигистаминное действие, тормозит свободно-радикальное окисление липидов в плазме крови и печени мышей, подвергшихся общему γ -облучению [Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Клебанов Г.И., Асейчев А.В. и др., 1994; Кондакова Н.В., Заичкина С.И., Аптикаева Г.Ф., 1999]. Кроме того, он способствует профилактике послерадиационных сосудистых осложнений [Кондакова Н.В., Заичкина С.И., Розанова О.М., 2002; Кубатиев А.А., Аргимбекова Г.Ц., Рудько И.А., 2002]. Капилляропротективное действие этого препарата основано на связывании свободных радикальных групп, возникающих при перекисном окислении липидов в биомембранах [Николаев С.М., 1992].

Противовоспалительные, ангиозащитные и антиагрегантные свойства диквертина также связаны с наличием у него антиоксидантной активности; он подавляет синтез тромбоксана В₂ за счет ингибирования взаимодействия агонистов с рецепторами и реакции подавления активности циклооксигеназы тромбоцитов, ингибирует выброс кальция и повышает содержание циклических нуклеотидов в моноцитами активированных тромбоцитах [Колхир В.К., Тюкавкина В.А., Быков В.А., Глызин И.В., 1997; Ядигарова З.Т., Кубатиев А.А., Тюкавкина Н.А., 2002]. В послеоперационном периоде диквертин повышает реактивность нейтрофильных гранулоцитов в крови [Шарапов В.Ф., 2002]. Благодаря указанным свойствам, диквертин тормозит

развитие дистрофических и склеротических изменений в тканях [Рязанова В.А., Чекмарева Л.Т., Ульданов В.Г., 1998].

В результате экспериментального фармакологического исследования установлено, что диквертин при однократном пероральном применении не токсичен, обладает средней скоростью диффузии, хорошо всасывается из кишечника [Селиванова И.А., Тюкавкина Н.А., Колхир В.К., 1998]. В хроническом эксперименте на крысах (10- и 100- кратное повышение дозы) в течение 6 месяцев существенных отклонений со стороны основных органов и систем не выявлено. Также отсутствуют данные об отдаленных побочных последствиях – аллергических, иммунодепрессивных реакциях, тератогенных и мутагенных эффектах, препарат устойчив к автоокислению, не вызывает изменений у потомства, у диквертина нет видовой и половой чувствительности [Шкаренко А.А., Белошапко А.А., Кузнецов Ю.Б., Боровкова М.В., Аниканова В.В., Крипкова Л.В., 1998].

Антиоксидантные свойства витамина С обусловлены способностью молекулы к обратимому окислению и восстановлению свободных радикалов [Дремина Е.С., Шаров В.С., 1995]. Аскорбиновая кислота способна тормозить ферментативные процессы пероксидации, разрушает водорастворимые перекисные радикалы, кроме того, взаимодействует с рецепторами витамина Е, способствуя его восстановлению [Шелентьева Т.А., Табер А.М., 1995]. Аскорбиновая кислота играет роль физиологической ловушки – при физиологических концентрациях (0,1-0,5 мМ) окисляется за счет гипохлорит-иона, что ведет к образованию радикалов семидегидроаскорбиновой кислоты, которая распадается на неактивные радикалы - аскорбат (пероксидаза использует его в качестве косубстрата для восстановления перекиси водорода) и дегидроаскорбат. Помимо антиоксидантных, аскорбиновая кислота обладает также противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [Васильков А.Ю., 2002].

Диквертин с аскорбиновой кислотой в сочетании действуют не только как синергисты. Связывая ионы железа в биологических системах в неактивные комплексы, диквертин предотвращает прооксидантный эффект аскорбиновой кислоты. Оба компонента способны обратимо окисляться, взаимодействуя со свободными радикалами, и вновь взаимно восстанавливаться.

При введении смеси диквертина с аскорбиновой кислотой в условиях ишемии головного мозга улучшаются реологические свойства крови: уменьшается вязкость крови, повышается деформируемость эритроцитов, уменьшается агрегация тромбоцитов [Плотников М.Б. и соавт., 1999; Маслов М.Ю., 2001; Маслов М.Ю., Алиев О.И., Васильев А.С., 2001]. Кроме того, данный композит обладает церебропротективным эффектом [Пугаченко Н.В., Логвинов С.В., Алиев О.И., 1999; Плотников М.Б., Логвинов С.В., Пугаченко Н.В., 2000], что нашло применение в терапии больных с дисциркуляторной энцефалопатией [Плотников М.Б., Алифирова В.М., Алиев О.И., 2002]. Гемореологические расстройства при ишемии миокарда и спонтанной артериальной гипертензии также корректируются назначением данного комплекса [Плотников М.Б., Маслов М.Ю., Алиев О.И., 2000; Ямкин А.В., Алиев О.И., Плотников М.Б., 2001; Ямкин А.В., 2002]. Наблюдается тенденция к увеличению полупериода агрегации эритроцитов и снижению гематокрита [Маслов М.Ю., Васильев А.С., 1999]. Капилляропротективная активность, которой обладает препарат, способствует сохранению функции и полноценности капиллярной стенки, что имеет большое значение для репаративных процессов.

Таким образом, выполнение гинекологических операций лапароскопическим доступом с использованием современных хирургических энергий, в частности электрокоагуляции, имеет много преимуществ по сравнению с традиционным хирургическим доступом. Однако это не исключает образование послеоперационных спаек в послеоперационном периоде, частота развития которых составляет 55-100%. В патогенезе

спайкообразования выделяют механические, адгезивные и гуморальные факторы, способствующие образованию, персистенции фибринозных сращений и преобразованию их в плотные васкуляризированные спайки. Особая роль отводится активации системы ПОЛ и нарушениям микроциркуляции.

Электрический ток вызывает гемодинамические нарушения в микроциркуляторном русле и замедляет репаративную регенерацию оперируемого органа. В литературе широко представлены данные о влиянии электрокоагуляции на морфофункциональное состояние маточных труб; однако информации о влиянии данного вида хирургического воздействия на состояние яичников, особенно их генеративного и эндокринного аппарата, недостаточно. Широкое распространение электрокоагуляции делает актуальным более детальное изучение этой проблемы для разработки эффективных реабилитационных мероприятий.

В связи с вышеизложенным, использование антиоксидантного комплекса, обладающего антиоксидантными свойствами и улучшающего микроциркуляцию, с целью профилактики осложнений в послеоперационном периоде, представляется патогенетически обоснованным при лапароскопических операциях на яичниках.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Экспериментальная часть.

Исходя из поставленных задач, нами создана модель монополярной коагуляции яичников и яйцеводов, оценена выраженность спаечного процесса после операции, проведено изучение особенностей действия комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты на морфофункциональное состояние придатков матки, а также исследованы гемореологические

показатели и показатели перекисного окисления липидов в раннем послеоперационном периоде. Эксперимент выполнен на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии (заведующий кафедрой – профессор С.В. Логвинов), ЦНИЛе СибГМУ, НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (лаборатория фармакологии кровообращения, заведующий – профессор М.Б. Плотников).

Для создания экспериментальной модели монополярной коагуляции яичников использовали половозрелых белых беспородных крыс-самок массой 180-200 г. Выбор в качестве экспериментального материала крыс обусловлен тем, что регуляция овариально-менструального цикла у них наиболее близка таковым у женщин, и, в отличие от других животных, происходит спонтанная овуляция [Лазарев Н.И., Ирд Е.А., Смирнова И.О., 1967].

Животных содержали на базе вивария Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ. В каждую клетку были помещены 5 крыс. Животные находились на стандартном брикетном питании с добавлением овощей и минералов при дозированном освещении (12:12 часов, свет в дневные часы). Ежедневно всех животных осматривали, отмечали их общее состояние, внешний вид, регистрировали двигательную и пищевую возбудимость. После проведения оперативного вмешательства визуально оценивали выраженность симптомов раздражения брюшины, измеряли массу тела на медицинских весах.

Всем животным проводили кольпоцитологическое исследование для определения стадии эстрального цикла [Арист И.Д., 1967; Арсеньева М.Г., 1977]. Влагалищные мазки у крыс брали ежедневно путем смыва содержимого влагалища дистиллированной водой из пипетки.

Для проведения монополярной коагуляции яичников использовали аппарат электрохирургический высокочастотный С-350 РЧ “ЭЛЕКТРОПУЛЬС” (г. Томск, регистрационный номер: 42/99-1038-1411; сертификат соответствия № РОСС RU.МЕ41.В02148). Воздействие на

яичники производили в режиме контактной монополярной коагуляции мощностью 60 Вт с использованием игольчатого электрода диаметром 1 мм.

В эксперимент вводили крыс в стадию покоя (метэструс, диэструс), которую определяли кольпоцитологически. Оперативное вмешательство проводили в асептических условиях под масочным наркозом парами эфира. Животных фиксировали в положении на спине на нейтральном электроде, равномерно обернутом марлей, смоченной физиологическим раствором. Операционное поле широко и тщательно выбривали, кожу животных обрабатывали спиртом и 5% йодной настойкой. Производили срединную минилапаротомию (длина разреза не превышала 10-12 мм). Маточные рога и яичники бережно, с помощью инструментов для производства микрохирургических операций, выводили в рану и обкладывали стерильными марлевыми салфетками, увлажненными физиологическим раствором. Яичники крыс имеют размер 5-6 мм; дистальный конец маточных рогов вплотную примыкает к медиальному полюсу яичника. Монополярным игольчатым электродом проводили электрокоагуляцию яичников симметрично в 4-х точках на глубину 1,5-2 мм по ограничителю, исключая область ворот яичника. Один из участков воздействия находился вблизи фимбриального отдела яйцевода, поэтому последний неизбежно подвергался коагуляции. Время экспозиции – 1 секунда. Операционную рану ушивали послойно (брюшину и мышцы вместе с использованием полидиоксанона, на кожу отдельные шелковые швы), обрабатывали раствором йодинола.

Оперативное вмешательство проводили в соответствии с принципами безопасности в электрохирургии [Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1999]. Длительность операции составляла не более 8-10 минут. При выполнении лапаротомии мы стремились максимально приблизить эксперимент к выполняемым в клинике эндоскопическим операциям, а именно: минилапаротомные разрезы с минимальной кровопотерей и травматизацией, предотвращение высушивания тканей и влияния шовного материала.

Следует отметить относительную простоту воспроизведения модели монополярной коагуляции, стабильность получаемых данных и отсутствие летальных исходов у экспериментальных животных.

Проведено 2 серии опытов на 120-ти половозрелых крысах-самках массой 200 ± 20 гр. Животным основной группы ($n=45$) проведена монополярная коагуляция яичников и исследовано их морфофункциональное состояние. В течение 5-ти суток животные получали комплекс диквертина и аскорбиновой кислоты. Первое введение препарата осуществляли за 2 суток до операции. Дозировка композита производилась из расчета 20 мг/кг диквертина и 50 мг/кг аскорбиновой кислоты в сутки. Непосредственно перед введением сухое вещество соединяли с 1% раствором крахмала. Полученную взвесь животные получали внутрижелудочно с помощью жесткого зонда. Животным группы сравнения ($n=60$) проводили только оперативное вмешательство. Необходимо отметить, что для чистоты эксперимента животные группы сравнения также получали внутрижелудочно 1% раствор крахмала в эквивалентном количестве. Контролем служили интактные крысы ($n=15$).

Крыс выводили из эксперимента под эфирным наркозом в стадию диэструса, которую определяли кольпоцитологически, на 3-и, 5-е, 10-е, 15-е и 30-е сутки после оперативного вмешательства с соблюдением правил работы с экспериментальными животными. Количество животных и сроки взятия материала на исследование приведены в таблице 1.

При вскрытии брюшной полости обращали внимание на состояние брюшины, наличие и характер выпота в брюшной полости, сосудистые изменения, положение и подвижность яичников. Характер и выраженность спаечного процесса оценивали по классификации Д.Н. Балащенко (1956) [Женчевский Р.А., 1989], согласно которой учитывается топография, форма, макроскопический вид и протяженность спаек, а также по шкале балльной системы для определения характера послеоперационных спаек в области операционной раны лабораторных животных [Кулаков В.И., Адамян Л.В.,

Мынбаев О.А., 1998]. Критериями балльной системы являются распространенность, толщина спаек и степень вовлечения в спаечный процесс соседних органов.

Тотчас после взятия яичники и яйцеводы фиксировали к жидкости Карнуа и 12% нейтральном формалине. Депарафинированные срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону. Гистохимически с постановкой соответствующих контролей выявляли ДНК и РНК – по Браше, ДНК – по Фельгену; гликоген и нейтральные гликопротеиды – ШИК-реакцией по Мак-Манусу [Луппа Х., 1880].

Выявление нервных элементов производили на срезах, приготовленных с помощью замораживающего микротомы из фиксированного в 12% нейтральном формалине материала, импрегнацией азотнокислым серебром по Бильшовскому-Гросс в модификации А.И. Рыжова (1960).

Проводили морфоколичественный анализ структурной перестройки тканевых компонентов яичников с помощью окулярной измерительной сетки, состоящей из большого квадрата, содержащего 25 точек [Г.Г. Автандилов, 1990].

Для изучения межтканевых взаимоотношений при монополярной коагуляции и под влиянием комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты исследовали динамику удельного объема основных структурно-тканевых элементов яичника. Подсчет примордиальных и растущих (первичных, вторичных, третичных) фолликулов, атретических фолликулов и тел, желтых тел проводили на серийных срезах через каждые 150-200 мкм ткани яичника.

На 3-и сутки после оперативного вмешательства у 20 животных исследовали гемореологические показатели и показатели перекисного окисления липидов*. Забор артериальной крови проводили под ингаляционным наркозом парами эфира.

* Исследование гемореологических показателей и показателей перекисного окисления липидов проводили на базе НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН в лаборатории фармакологии кровообращения (заведующий - д.м.н. профессор М.Б. Плотников) совместно с к.м.н. М.Ю. Масловым.

Животных фиксировали в положении на спине. В области шеи обнажали доступ к общей сонной артерии. Путем ее катетеризации получали 8-10 мл артериальной крови в пробирку с цитратом.

Абсолютные значения вязкости крови измеряли на ротационном вискозиметре АКР-2. Величину вязкости цельной крови регистрировали при следующих значениях скорости сдвига: 3 с^{-1} , 5 с^{-1} , 7 с^{-1} , 10 с^{-1} , 50 с^{-1} , 100 с^{-1} , 300 с^{-1} . Значения вязкости выражали в сантипуазах (сПз).

Спонтанную обратимую агрегацию эритроцитов исследовали с помощью силлектрометрического метода, который основан на регистрации яркости света, отраженного от кюветы с кровью в процессе ее перемешивания, причем изменение яркости в ходе перемешивания отражает процесс распада агрегатов, а после внезапной остановки мешалки - процесс их обратимого образования.

Для изучения процессов обратимой агрегации эритроцитов использовался микрокалориметр МКМФ-1, так как этот прибор имеет высокую чувствительность и выход на самописец с возможностью графической регистрации процесса агрегации эритроцитов [Плотников М.Б., Алиев О.И., Попель Ф.В., 1995].

Для оценки процесса спонтанного обратимого агрегатообразования эритроцитов использовали показатель полупериода кривой агрегации- $T_{1/2}$ (время, за которое величина фотометрического сигнала снижается в 2 раза).

Содержание оснований Шиффа в эритроцитах крови определяли методом спектрофлуометрии на флуоресцентном спектрофотометре «Hitachi» модель 850 (длина волны возбуждения - 360 нм, длина волны испускания - 420 нм) [Tappel A.L., 1978]. Содержание естественного антиоксиданта витамина Е определяли спектрофлуориметрически.

2.2. Клиническая часть.

Основой клинической части работы явилась разработка и апробация метода профилактики образования послеоперационных спаек и нарушений овариально-менструального цикла у женщин после проведения эндоскопических операций на яичниках с использованием монополярной коагуляции.

Работа проведена в 2002 году в Сибирском Государственном медицинском университете (гинекологическая клиника, биохимическая лаборатория, отделение ультразвуковой диагностики), гинекологическом отделении узловой больницы станции Томск II Западно-Сибирской железной дороги и биохимической лаборатории госпитальных клиник СибГМУ.

Составлен план научного исследования: включение пациенток в исследование и подписание ими информированного согласия, скрининг на соответствие критериям включения/исключения в долечebном периоде, непосредственно само лечение и статистическая обработка полученных результатов.

Для внесения предусмотренной протоколом исследования информации на каждую пациентку заведена индивидуальная регистрационная карта испытуемого.

Для снижения вероятности систематической ошибки, связанной с отбором, использовался метод ограничений. Были сформированы следующие критерии включения/исключения: в исследовании принимали участие женщины репродуктивного возраста, с низким инфекционным индексом, не имеющие в анамнезе оперативных вмешательств.

Первым этапом работы явилось ретроспективное исследование. Материалом послужили истории болезни 30-ти женщин репродуктивного возраста, находившихся в гинекологической клинике СибГМУ в 2001-2003 гг., которым были проведены повторные лапароскопические операции на органах малого таза. Проанализированы причины первичного и повторного

обращения женщин в гинекологический стационар. При повторной лапароскопии оценивали выраженность и распространенность спаечного процесса в соответствии с классификацией Американского общества фертильности (1992). Проведена сравнительная оценка выраженности спаечного процесса при операциях на яичниках с использованием электрокоагуляции и другими видами оперативных вмешательств.

Следующим этапом работы явилось проспективное исследование 48-ми женщин репродуктивного возраста, поступивших в гинекологическую клинику СибГМУ и гинекологическое отделение узловой больницы станции Томск II Западно-Сибирской железной дороги в 2002-2003 году. Им были проведены эндоскопические операции на яичниках с использованием электрокоагуляции. Показаниями к выполнению операции послужили фолликулярные кисты яичников, кровоизлияние в кисту желтого тела, геморрагическая форма апоплексии, кисты параофорона, вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза. Диагноз был поставлен на основании клинического обследования с учетом жалоб, анамнеза развития заболевания, данных соматического и гинекологического статуса (осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное влагалищно-абдоминальное исследование). Всем женщинам проведено лабораторное исследование (общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, РФМК, влагалищный секрет); исследование гормонального статуса, определение активности процессов ПОЛ; ультразвуковое сканирование органов малого таза.

При изучении анамнеза особое внимание обращали на перенесенные инфекции, состояние менструальной и генеративной функции, экстрагенитальные и гинекологические заболевания.

При общем обследовании оценивали состояние кожных покровов и видимых слизистых, температурную реакцию, пульс, артериальное давление до и после оперативного вмешательства, наличие диспепсических расстройств, перитонеальных симптомов. При оценке течения

послеоперационного периода учитывали нормализацию температуры, купирование болевого синдрома, сроки снятия швов. При гинекологическом исследовании – состояние наружных половых органов, влагалища, шейки матки и цервикального канала, матки и ее придатков (величина, положение, форма, консистенция, подвижность, болезненность), параметральной клетчатки.

Лабораторные исследования проводились при поступлении и перед выпиской женщины из стационара.

Перед операцией и через 5 дней после выполнения оперативного вмешательства у всех женщин исследовали кровь на содержание продуктов пероксидации и состояние антиоксидантной системы организма. Оценку эффективности проведенного лечения осуществляли по результатам соматического, гинекологического статуса, лабораторным данным, динамике изменений в системе ПОЛ и антиоксидантной системы (АОС). Активность процессов ПОЛ исследовали путем определения в сыворотке крови малонового диальдегида (МДА) [Гаврилов В.Б., 1987] и каталазы [Королек М.А., 1988], в гемолизате эритроцитов – активности супероксиддисмутазы (СОД) [Брусов В.Б., Герасимов А.М., 1976]*. Контролем служили показатели 40 здоровых женщин аналогичного возраста.

Эхографическое исследование органов малого таза проводили линейным датчиком 3,5 МГц и трансвагинальным 5,0 МГц на аппарате SDM-50 фирмы “Shimadzu” (Япония), работающем в реальном масштабе времени. При сканировании определяли величину, форму, локализацию органов малого таза, наличие “свободной” жидкости в позадиматочном пространстве.

*Определение показателей активности ПОЛ и состояния АОС выполнены совместно с к.м.н. Е.С. Кошечев (биохимическая лаборатория госпитальных клиник СибГМУ).

Лапароскопия проводилась в плановом порядке эндоскопической бригадой гинекологической клиники (эндоскопическая стойка фирмы “Storz”, Германия) и эндоскопической бригадой узловой больницы станции Томск II Западно-Сибирской железной дороги.

В зависимости от метода лечения женщины были разделены на две группы, однородные по возрасту и локализации патологического процесса. Женщины основной группы (n=26) на фоне базисной медикаментозной терапии (обезболивающие, антибактериальные, противовоспалительные и десенсибилизирующие средства) получали “Антоксид” в течение 4-5-ти дней до операции по 2 таблетки 3 раза в день и в течение 10-12-ти дней после операции в аналогичной дозировке.

“Антоксид” представляет собой гемореологическое и антиоксидантное средство, содержащее диквертин и аскорбиновую кислоту в соотношении 1:2,5 (патент РФ № 2150282, приоритет от 06.11.1998 г.), разрешенный к применению в качестве биологически активной добавки к пище (регистрационное удостоверение МЗ РФ №001284.P.643.01.2000).

Пациентки группы сравнения (n=22) получали в послеоперационном периоде только традиционную медикаментозную терапию (табл. 2).

Таблица 2.

Распределение больных в зависимости от способа лечения.

№	Группа больных	Количество пациенток (n)	Характеристика лечения
1	Основная группа	26	Медикаментозное + “Антоксид”
2	Группа сравнения	22	Медикаментозное
3	Ретроспективное исследование	30	Медикаментозное

Через 1 месяц после операции повторно исследовали гормональный статус пациенток. Для клинической оценки состояния овариально-менструального цикла использовали тесты функциональной диагностики

яичников, определение содержания гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин на 9-11-й день менструального цикла) и половых стероидов (эстрадиол на 10-12-й день и прогестерон на 22-24-й день менструального цикла) в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов. Всем женщинам проведена компьютерная кимопертубация на 9-11 день менструального цикла и использованием диагностического комплекса ДТЛБ-01. Повторная лапароскопия проведена 9 пациенткам. Длительность наблюдения за больными составила 6-12 месяцев. Показателем клинической эффективности применения антиоксидантного комплекса являлась частота наступления беременности в основной группе и группе сравнения.

При проведении статистических методов исследования использовали пакеты SAS 8.0, Statistica 6.0. Применялись следующие методы статистического анализа: расчет описательных статистик (среднее – M , стандартная ошибка среднего – m), сравнение частот по критерию χ^2 , сравнение средних значений количественных показателей по критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Проверка на нормальность распределения осуществлялась по критерию согласия Колмогорова-Смирнова. Полученные цифровые данные морфоколичественного анализа обработаны статистически параметрическим методом (t-критерий Стьюдента). Для сравнения значений показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, использовали непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни). Для оценки взаимосвязи между показателями вязкости крови и степенью выраженности спаечного процесса в брюшной полости экспериментальных животных был использован критерий ранговой корреляции Спирмена.

Эффективность использования “Антоксида” с целью профилактики образования послеоперационных спаек и нормализации овариально-менструального цикла оценивали по величине атрибутивного (AP) и относительного риска (OR), которые вычислялись по формулам:

$$AP = I_E - I_{E'}$$

$$OP = I_E / I_{E'}$$

где, I_E – частота определенного признака; $I_{E'}$ - частота того же показателя в группе лиц, не подвергшихся воздействию [Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э., 1998].

Различия сравниваемых результатов считались достоверными при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости экспериментальных животных при монополярной коагуляции придатков матки и на фоне приема асковертина

На 1-е сутки после оперативного вмешательства двигательная и пищевая активность животных снижены; с 3-4-х суток эксперимента эти показатели не отличались от таковых у интактных крыс. Выраженность симптомов раздражения брюшины (втянутость боков) также превалировала в первые сутки эксперимента.

На 3-и сутки после операции в брюшной полости экспериментальных животных обнаруживалось значительное количество серозного экссудата. Сосуды париетальной и висцеральной брюшины полнокровны, маточные рога и яйцеводы гиперемированы. Выражены рыхлые пленчатые фибринозные висцеро-висцеральные сращения между яичниками и сальником, удаляемые без напряжения сальниковой сумки. По шкале балльной оценки О.А. Мынбаева (1992) данная картина соответствовала II-й стадии спаечного процесса.

При вскрытии брюшной полости животных на 5-е сутки после операции сохранялась инфильтрация и отек в области операционной раны,

гиперемия париетальной и висцеральной брюшины, полнокровие сосудов. Спаечный процесс носил распространенный характер, определялись множественные висцеро-париетальные пленчатые и паутинные спайки, удаляемые легко или с незначительным напряжением сальниковой сумки. По балльной системе вышеописанная картина оценена как II-III-я степень выраженности спаечного процесса. У нескольких животных в патологический процесс были вовлечены помимо органов малого таза также петли кишечника и сальник, представляющие единый конгломерат с яичниками и маточными рогами. В данном случае спаечный процесс также носил распространенный характер, спайки по топографии висцеро-париетальные, по форме – смешанные, их удаление сопровождалось повреждением брюшины и сальниковой сумки. Данная картина характерна для IV-й степени выраженности спаечного процесса.

На 10-е сутки послеоперационного периода обращали на себя внимание выраженная гиперемия париетальной и висцеральной брюшины, отечность маточных рогов, незначительное содержание свободной жидкости в брюшной полости крыс. У всех животных спаечный процесс носил множественный распространенный характер, спайки в основном висцеро-висцеральные, плоскостные, бессосудистые, удаляемые с небольшим напряжением сальниковой сумки, характерные для II-III-й степени выраженности спаечного процесса по шкале балльной оценки.

На 15-е сутки эксперимента сохранялась гиперемия брюшины и маточных рогов, свободной жидкости в брюшной полости не определялось. Спаечный процесс в области оперируемых органов выявлен у всех животных: в половине случаев спайки висцеро-париетальные, в половине – висцеро-висцеральные; множественные, смешанные, непрозрачные, с тонкими мелкими визуализируемыми сосудами. Удаление таких спаек сопровождалось незначительным напряжением сальниковой сумки. Оценка по балльной шкале соответствовала II-III-й степени выраженности спаечного процесса. У многих животных яичники представляли собой

конгломерат с маточными рогами, мезосальпинксом, сальником и жировыми подвесками кишок, у одного из животных тракционные спайки явились, по-видимому, причиной кишечной непроходимости по причине массивного вовлечения в спаечный процесс стенки кишечника. Удаление спаек у этих животных сопровождалось значительным повреждением брюшины, что характерно для IV-й степени распространенности спаечного процесса.

На 30-е сутки после операции гиперемия париетальной и висцеральной брюшины значительно менее выражена, чем в предыдущие сроки наблюдения, нет также отека маточных рогов и свободной жидкости в брюшной полости, отсутствовала инфильтрация в области операционной раны. Спаечный процесс в брюшной полости животных носил более локализованный характер, спайки плотные, непрозрачные, васкуляризированные, удалялись с напряжением сальниковой сумки. Данная картина соответствовала III-й степени распространенности процесса по шкале балльной оценки.

На 3-5-е сутки после операции монополярной коагуляции яичников при курсовом введении асковертина в брюшной полости животных визуализировалась картина, аналогичная таковой при операции без приема асковертина: выраженная гиперемия париетальной и висцеральной брюшины, маточных рогов и яйцеводов; полнокровие сосудов, серозный экссудат в брюшной полости крыс. Пленчатые фибриновые сращения легко удалялись без напряжения сальниковой сумки. Данная картина соответствовала II-й степени выраженности спаечного процесса по шкале балльной системы.

На 10-15-е сутки сосудистая реакция в брюшной полости оперируемых животных менее выражена: обращали на себя внимание отсутствие экссудата в брюшной полости; гиперемия маточных рогов, полнокровие сосудов париетальной и висцеральной брюшины выражены лишь у некоторых животных. Спаечный процесс в брюшной полости сохранялся, однако не

носил распространенного характера, локализовался в пределах оперируемых органов. Спайки пленчатые, паутинные, удалялись без напряжения сальниковой сумки. Данная картина характерна для II-й степени распространенности спаечного процесса. Немаловажным являлся тот факт, что ни у одного животного в спаечный процесс не были вовлечены органы брюшной полости; макроскопической картины, характерной для IV-й степени выраженности спаечного процесса, зафиксировано не было.

На 30-е сутки эксперимента экссудат в брюшной полости животных отсутствовал, не было гиперемии и полнокровия сосудов париетальной и висцеральной брюшины. Спаечный процесс органичен оперируемыми органами, спайки васкуляризированные, плотные, удалялись с незначительным напряжением сальниковой сумки. Данная картина соответствовала II-III-й степени выраженности спаечного процесса.

С целью объективизации исследования проведена количественная оценка выраженности спаечного процесса, которую оценивали в % от общего количества животных (табл. 3). Достоверность полученных данных подтверждали с помощью χ^2 -теста и теста Kruskal-Wallis.

После монополярной коагуляции придатков матки спаечный процесс в брюшной полости был выражен у всех животных. На 3-5-е сутки эксперимента в 83,33% случаев он расценен как II-III степень, а к 10-15-м суткам наблюдения у 75% крыс соответствовал III-IV степени выраженности. Развиваясь с первых суток послеоперационного периода, спаечный процесс носил множественный, распространенный характер и максимально выражен к 10-15-м суткам. К 30-м суткам процесс имел тенденцию к отграничению, у 50% животных он соответствовал II степени выраженности. Назначение животным асковертина приводило к уменьшению гемодинамических изменений в брюшной полости в послеоперационном периоде. Спаечный процесс носил менее выраженный характер, спайки более тонкие, рыхлые.

На 3-5-е сутки у подавляющего большинства животных процесс ограничен I-II степенью распространенности. На 10-15-е сутки спаечный процесс соответствовал I-II степени у 66,67% крыс, на 30-е сутки эксперимента – у 100%. Органы брюшной полости в спаечный процесс не вовлекались.

Помимо этого, нами проведен анализ корреляционной связи между выраженностью спаечного процесса в брюшной полости экспериментальных животных и показателями вязкости крови и агрегации эритроцитов на 3-и сутки после монополярной коагуляции, указывающий на высокую степень сопряжения ($r=0,8$) между ними. Положительная корреляционная связь в данном случае может свидетельствовать об однотипных биохимических механизмах реализации этой взаимосвязи.

3.2. Морфофункциональное состояние яичников и яйцеводов при монополярной коагуляции

На 3-и сутки послеоперационного периода в местах монополярной коагуляции выражены очагово-некротические изменения яичников и яйцеводов, перифокальное асептическое воспаление с преобладанием альтеративного компонента.

Зона коагуляции представляла собой гомогенные оксифильные участки, ткань яичника в которых подвержена некрозу. В указанных очагах выявлялись единичные клетки, подверженные некробиотическим и некротическим изменениям, которые проявлялись гиперхромией, пикнозом или рексисом ядра. Покровный эпителий яичника деструктивно изменен, местами десквамирован, характеризовался локальными дефектами, в области которых формировались спайки белочной оболочки с сальниковой сумкой яичника (рис. 1).

Сосуды, расположенные в непосредственной близости от очага некроза, деструктивно изменены. Эндотелий десквамирован, ядра клеток средней и наружной оболочек не выявлялись, в результате чего сосудистая стенка

выглядела однородно оксифильной (рис. 1, 2). Вокруг участка некроза формировалась зона асептического воспаления, ярким проявлением которого служили экссудативные изменения. Выражено значительное расширение и застойное полнокровие вен и капилляров мозгового вещества яичника. В части сосудов – стаз, сдвиг форменных элементов (рис. 3), краевое расположение лейкоцитов и миграция их через сосудистую стенку в интерстиций.

Генеративный аппарат яичников также претерпевал существенные изменения. Вблизи зоны монополярной коагуляции растущие фолликулы подвержены некробиотическим изменениям, проявляющимся гомогенизацией ядерного материала овоцитов, гидropическими нарушениями их цитоплазмы. Клетки фолликулярного эпителия при этом характеризовались дисконплексацией, кариопикнозом или фрагментацией ядра (рис. 4). Окрашенные по Фельгену неодинаковой величины фрагменты ядер фолликулярных эпителиоцитов в полости фолликула и в гранулезе нередко имели вид типичных апоптотических телец (рис. 5). Нарушение гематофолликулярного барьера, как проявление альтеративного компонента асептического воспаления, приводило к тому, что из сосудов в полость растущих фолликулов начинали мигрировать клетки, преимущественно мононуклеары. В овоцитах некоторых фолликулов реинициировался мейоз и начиналось псевдодробление, что являлось следствием воздействия повреждающего фактора (рис. 6).

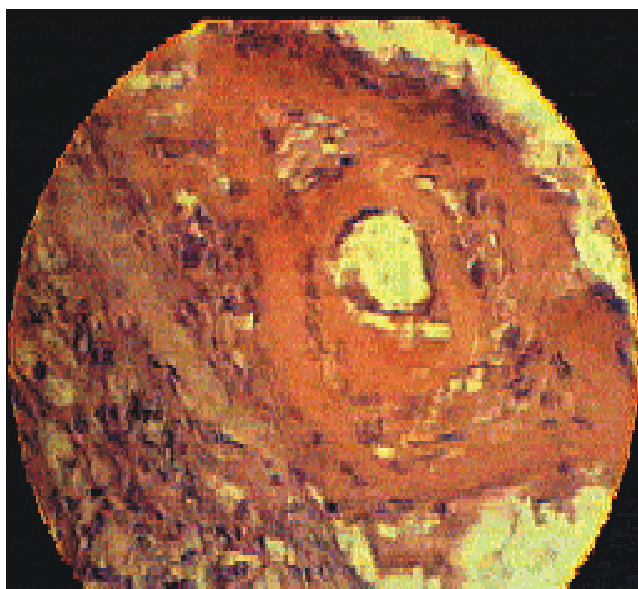


Рис. 1. Спайка белочной оболочки яичника с сальником, деструктивные изменения стенки артерии крыс на 3-и сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

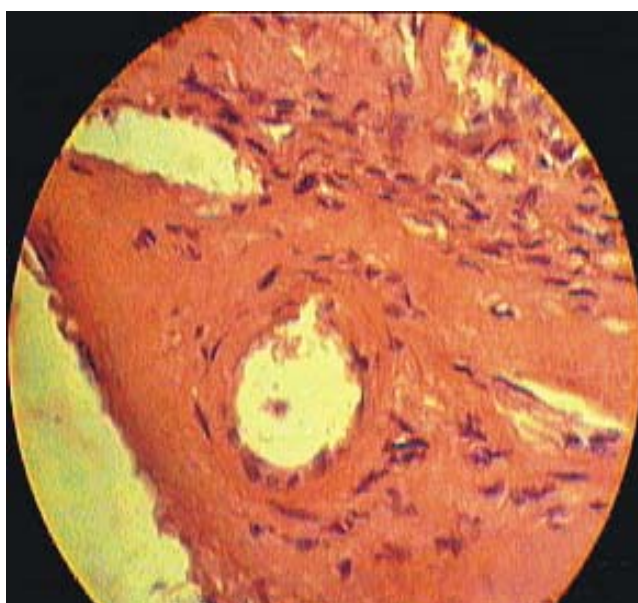


Рис. 2. Утолщение, гомогенизация стенки кровеносного сосуда, утолщение белочной оболочки яичника крыс на 3-и сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

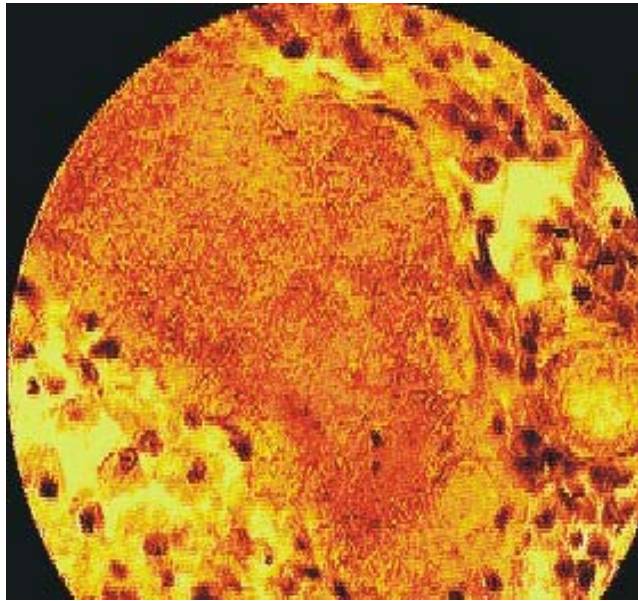


Рис 3. Стаз, сладж эритроцитов и прикраевой тромбоз в вене мозгового вещества яичника крыс на 3-и сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

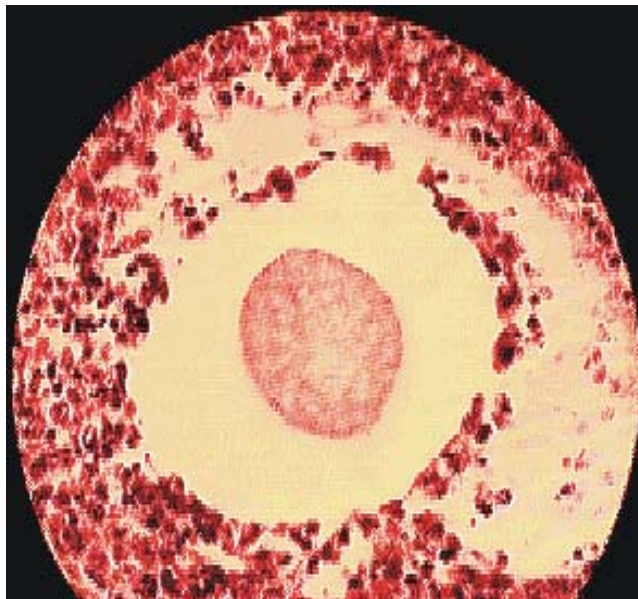


Рис. 4. Деструктивные процессы в овоците и фолликулярном эпителии растущего фолликула крыс на 3-и сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

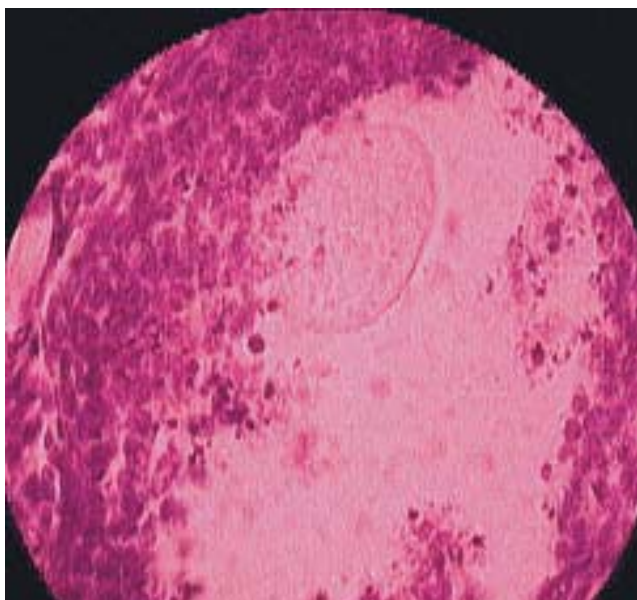


Рис. 5. Деструкция фолликулярного эпителия по типу апоптоза на 3-и сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.



Рис. 6. Реинициация мейоза и псевдодробление ядра овоцита, выселение лейкоцитов в просвет фолликула крыс на 3-и сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

Стенка яйцеводов вокруг участка монополярной коагуляции также подвержена некротическим изменениям: она гомогенизирована, отечна, коллагеновые волокна в ней утолщены. Эпителий местами слущивался в просвет трубы, где с мигрировавшими клетками моноцитарного ряда и сегментоядерными нейтрофилами формировал клеточный детрит. Мышечная оболочка также подвержена очаговым некротическим изменениям. Граница между мышечной и наружной оболочками четко не определялась (рис. 7, 8).

На 5-е сутки после оперативного вмешательства в местах коагуляции сохранялись выраженные очагово-некротические изменения ткани яичников и яйцеводов. В указанных участках обнаруживались оксифильные некротические массы. Местами сохранялись единичные соединительнотканые клетки с выраженными некробиотическими и некротическими изменениями в виде гиперхромии, деформации ядра, либо кариопикноза (рис. 9).

Обращали на себя внимание выраженные спайки белочной оболочки с сальником, в которых обнаружены клеточные инфильтраты, содержащие преимущественно мононуклеарные, а также сегментоядерные лейкоциты и макрофаги. Сама белочная оболочка утолщена.

Кровеносные сосуды в месте коагуляции характеризовались выраженными дистрофическими изменениями, стенка их подвержена коагуляционному некрозу – гомогенизирована, однородно оксифильна (рис. 10). В перифокальной зоне отмечались гемодинамические нарушения – стаз форменных элементов, сладж эритроцитов. Эндотелий сосудов некротизирован, клетки с явлениями кариолизиса. Обнаруживались очаговые дефекты эндотелия с обнажением подэндотелиального слоя.

Выражен отек интерстициальных клеток коркового и мозгового вещества яичников. В их цитоплазме отмечено накопление липидных вакуолей, создавалась картина “вспенивания” цитоплазмы. Ядра подвержены пикнозу (рис. 11). Указанные изменения гормонпродуцирующих

интерстициальных клеток носили деструктивный характер, но могли быть расценены как компенсаторное изменение секреции по голокриновому типу.

Отмечены весьма существенные изменения генеративного аппарата вокруг зоны коагуляции. Большая часть растущих фолликулов подвергалась деструкции. Цитоплазма овоцитов отечна, подвержена фрагментации (рис. 12). Блестящая зона деформирована. В значительной части из них явления кариолизиса. Содержание гликогена в овоцитах снижено (рис. 13). Фолликулярный эпителий дискомплексован: нарушены межклеточные взаимоотношения, клетки располагались неупорядоченно, были рассредоточены. В части из них отмечались явления кариопикноза. Многие из сохранившихся фолликулов с признаками развивающейся атрезии. В местах коагуляции желтые тела подвержены некрозу, большинство клеток не содержали ядра. В подавляющем большинстве желтых тел, прилежащих к месту воздействия, видны единичные ядра, подвергшиеся распаду и сморщиванию. В небольшой части клеток ядра сохранялись.

Более устойчивыми к повреждению оказались примордиальные фолликулы, которые обнаружены в непосредственной близости от зоны некроза в окружении интерстициальных клеток, подвергшихся дистрофическим и некробиотическим изменениям (рис. 14). Эпителий яйцеводов на значительной площади подвергался некрозу и десквамации. Собственная пластинка слизистой оголена, коллагеновые волокна к ней отечны, гомогенизированы. Мышечная оболочка также подвергалась некротическим изменениям. В просвете яйцеводов обнаружен клеточный детрит.

На 10-е сутки после монополярной коагуляции очаги некроза представлены гомогенной оксифильной массой с лейкоцитарными инфильтратами. Видны очаговые дефекты поверхностного эпителия яичника, бессосудистые спайки его с сальниковой сумкой.

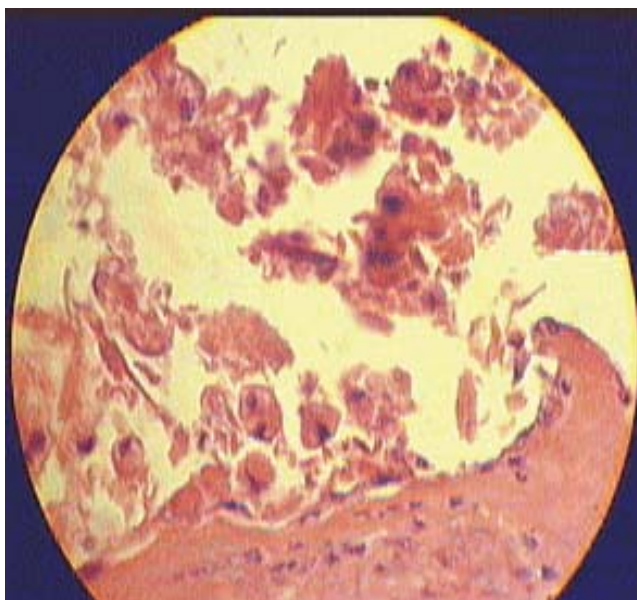


Рис. 7. Некроз эпителия и собственной пластинки слизистой, клеточный детрит в просвете яйцевода крыс на 3-и сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

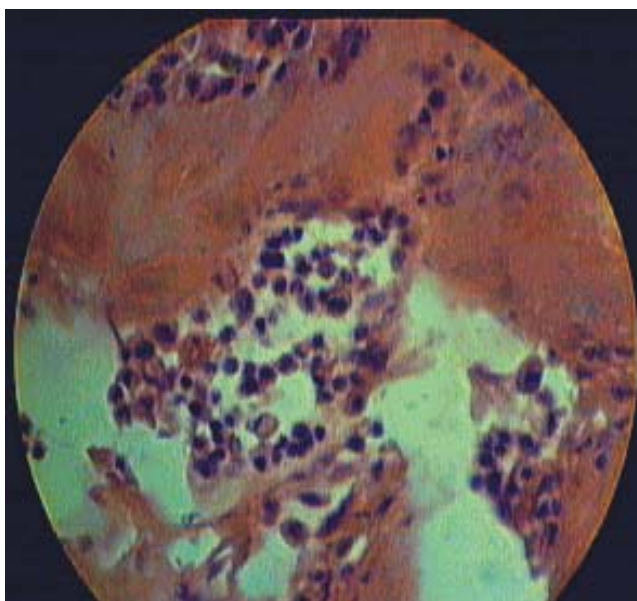


Рис. 8. Некроз стенки маточной трубы крыс, мононуклеары в ее просвете на 3-и сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

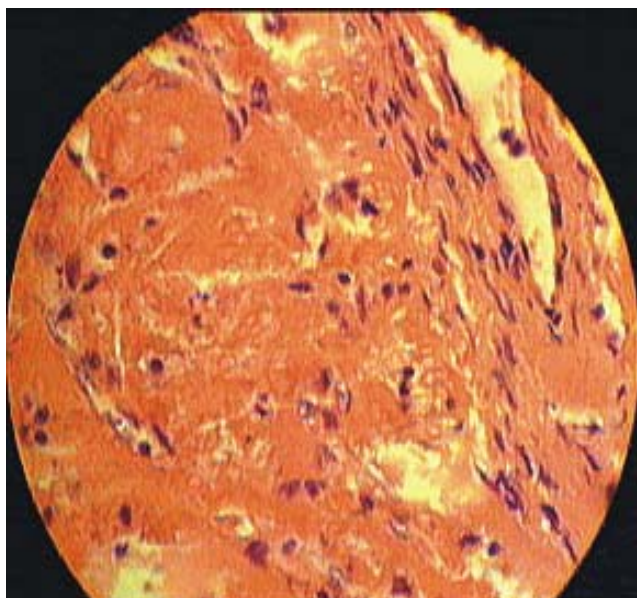


Рис. 9. Участок некроза яичника крыс, сохранившиеся единичные пикноморфные соединительнотканые клетки на 5-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

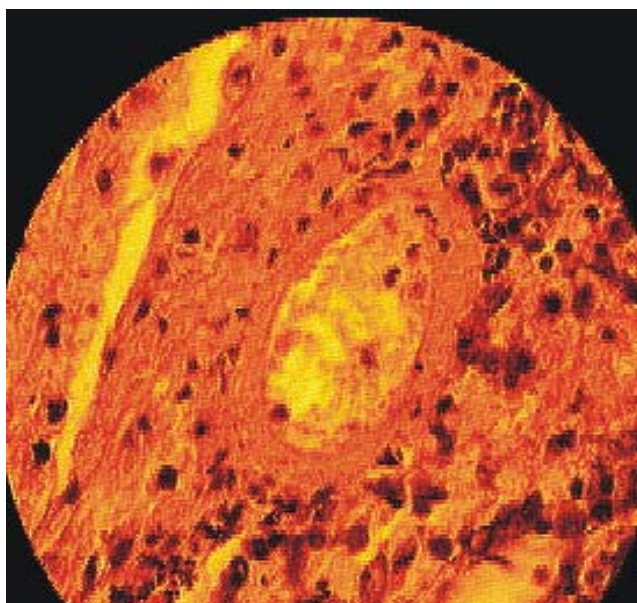


Рис. 10. Некротические изменения, отсутствие эндотелия, гомогенизация стенки артерии крыс на 5-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

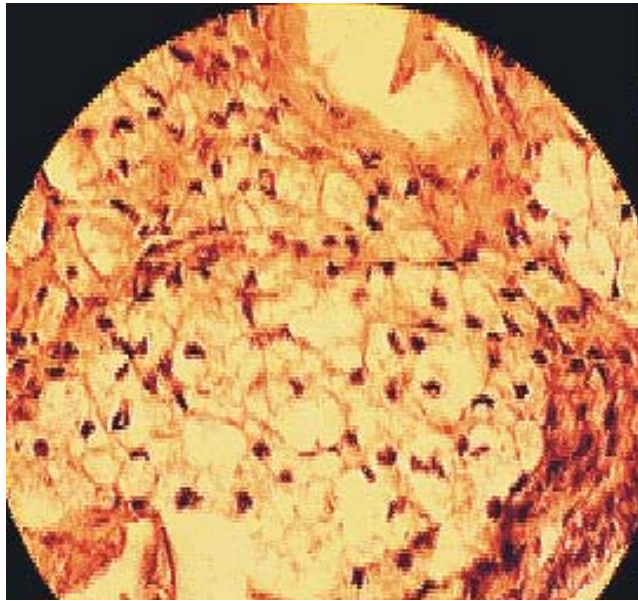


Рис. 11. Вакуолизация цитоплазмы, кариопикноз интерстициальных клеток яичника крыс на 5-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

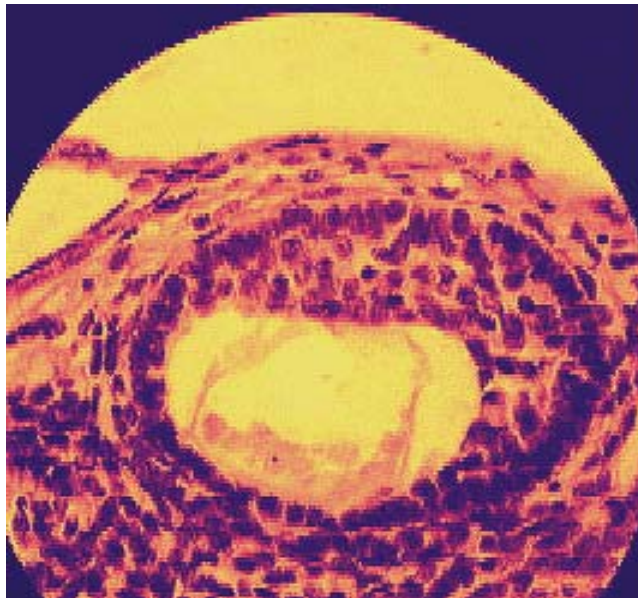


Рис. 12. Некротические изменения овоцита на 5-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600

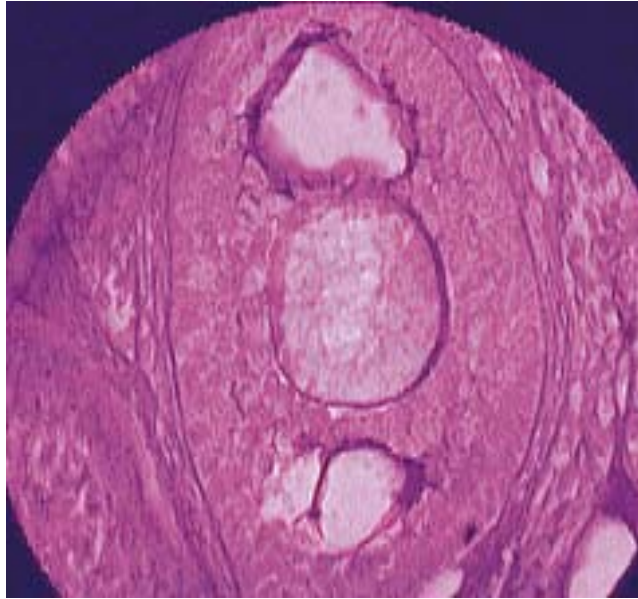


Рис. 13. Низкое содержание гликогена в овоците крыс, неравномерная толщина блестящей зоны на 5-е сутки после монополярной коагуляции. ШИК-реакция. Увел. 600.

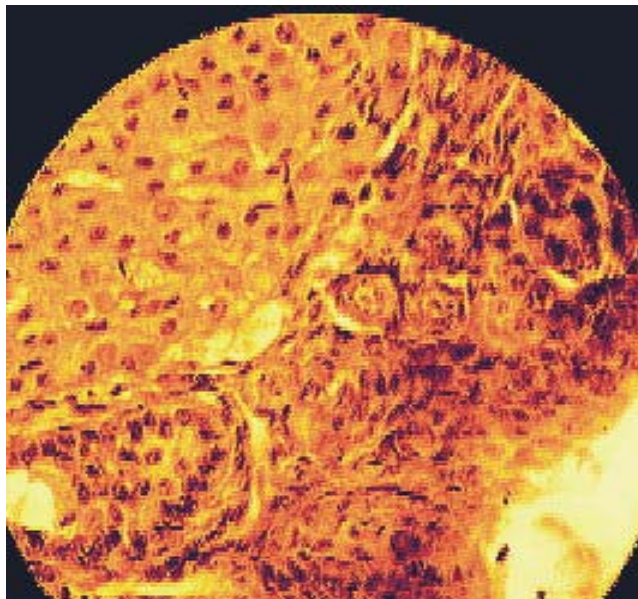


Рис. 14 Примордиальные фолликулы в корковом веществе яичника крыс на 5-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

В соединительной ткани встречались скопления тканевых базофилов (рис. 15).

Гемодинамические нарушения характеризовались выраженным полнокровием, стазом форменных элементов. Лейкоциты мигрировали через сосудистую стенку в строму яичника. Происходил процесс тромбообразования в мелких артериях и венах. Стенка сосудов вблизи зоны коагуляции была деструктивно изменена.

В корковом веществе яичника визуализировались растущие фолликулы на разных стадиях развития. Фолликулярный эпителий во многих из них дискомплексован, с явлениями кариопикноза, кариорексиса. Цитоплазма овоцитов отечна. Выражены процессы атрезии. Деструктивные изменения в стенке яйцеводов сохранялись, эпителий десквамирован, виден клеточный детрит в просвете.

На 15-е сутки эксперимента отчетливо выявлялся пролиферативный компонент асептического воспаления. Отмечались процессы резорбции оксифильных некротических масс в яичнике. В очаг коагуляции выселялись лимфоциты, мононуклеары, малодифференцированные фибробласты, происходило замещение некротических очагов грануляционной тканью. Белочная оболочка утолщена, сформированы грубые васкуляризированные спайки ее с сальниковой сумкой (рис. 16). Также выражена пролиферация соединительной ткани в корковом и мозговом слое яичников с наличием лимфоидных инфильтратов, скоплений тканевых базофилов и макрофагов (рис. 17). Обращали на себя внимание изменения интерстициальных гормонпродуцирующих клеток. Они гипертрофированы, цитоплазма содержала многочисленные вакуоли (рис. 18). Ядра в части клеток подвержены пикнозу.

Стенки мелких сосудов вблизи зоны повреждения гомогенизированы. В части из них в мозговом слое яичников выраженная гиперемия, явления стаза, формирование пристеночных тромбов (рис. 19).

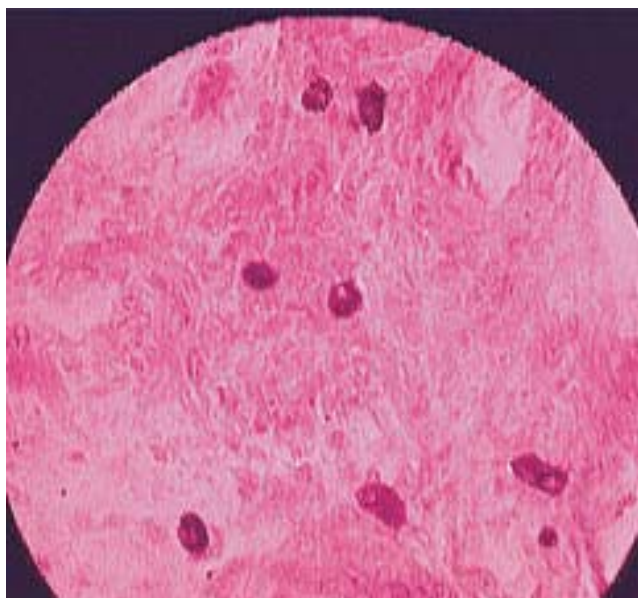


Рис. 15. Скопление тканевых базофилов в соединительной ткани яйцевода крыс на 10-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска по Браше. Увел. 600.

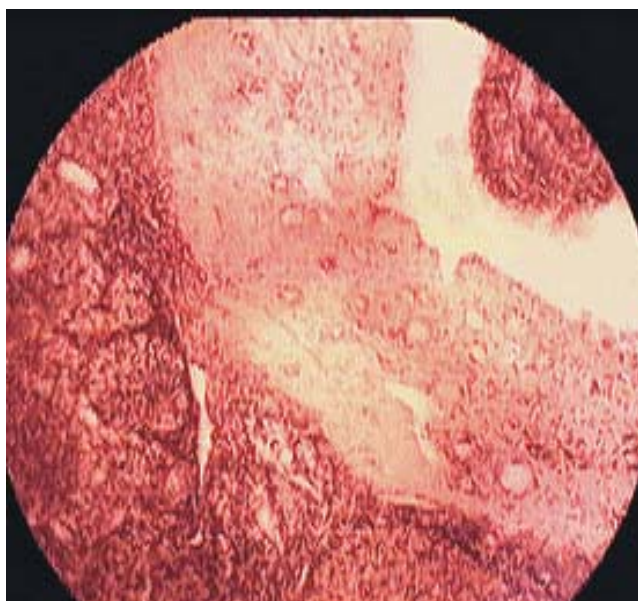


Рис. 16. Утолщение белочной оболочки яичника крыс на 15-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

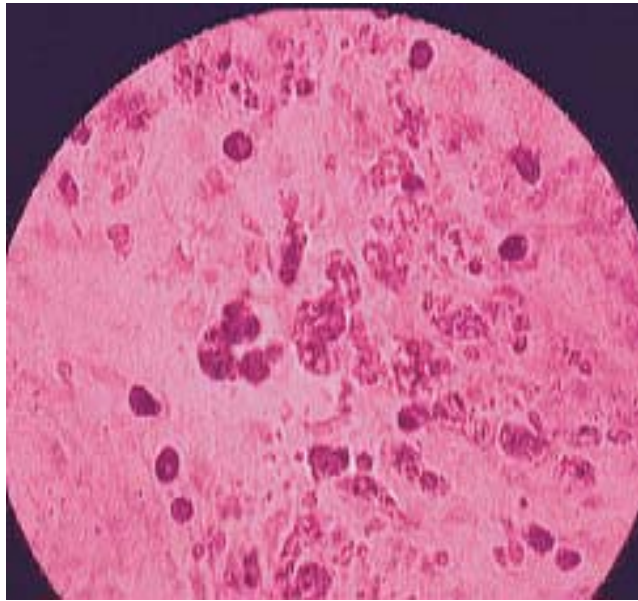


Рис. 17. Скопление макрофагов и тканевых базофилов в мозговом веществе яичника на 15-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска по Браше. Увел. 600.

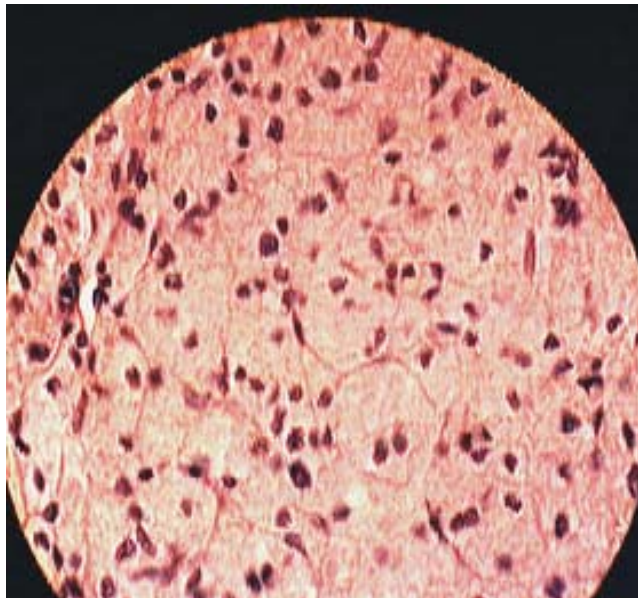


Рис. 18. Укрупнение интерстициальных клеток в яичнике на 15-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

В корковом веществе яичников видны растущие фолликулы на различных стадиях развития. Некоторые из них имели нормальное строение, однако большинство – с признаками атрезии и дегенерации. Во многих фолликулах – явления дискомплексации фолликулярных клеток, кариопикноз, кариорексис. Повышено содержание атретических фолликулов и тел (рис. 20). Выражен цитолиз клеток желтых тел возле участка коагуляции. На границе поражения клетки подвержены дистрофическим изменениям, цитоплазма вакуолизирована, многие клетки не содержали ядра (рис. 21). Между погибшими клетками встречались малодифференцированные фибробласты.

Эпителий яйцеводов вблизи зоны коагуляции имел неравномерную высоту, на некоторых участках подвержен десквамации. Во многих клетках отсутствовали ядра. Видны тонкие спайки, содержащие моноклеары, в просвете яйцеводов. Собственная пластинка слизистой отечна, в ней встречались очаговые скопления макрофагов, перегруженных фагосомами (рис. 22). Высоко содержание юных и зрелых фибробластов. В стенке яйцеводов отмечались явления неоваскулогенеза (рис. 23). В местах, отдаленных от зоны коагуляции, стенка яйцеводов имела нормальное строение.

На 30-е сутки после оперативного вмешательства участки коагуляции замещены рубцовой соединительной тканью (рис. 24). Визуализировались грубые васкуляризированные спайки сальника с утолщенной белочной оболочкой яичника, содержащие инфильтраты, в составе которых преобладали моноциты и макрофаги (рис. 25). В соединительной ткани выявлялись очаговые скопления фибробластов, а также макрофагов, перегруженных фагосомами. Интерстициальные клетки резко увеличены в размерах, во многих явления кариопикноза, кариолизиса; цитоплазма содержала липидные включения.

Гемодинамические изменения в корковом и мозговом веществе яичника сохранялись. Они проявлялись полнокровием, стазом форменных элементов,

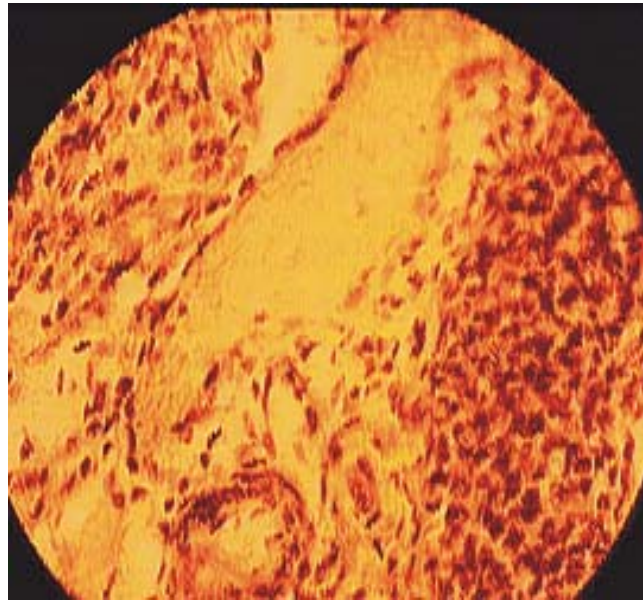


Рис. 19. Тромбоз сосудов мозгового слоя яичника на 15-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

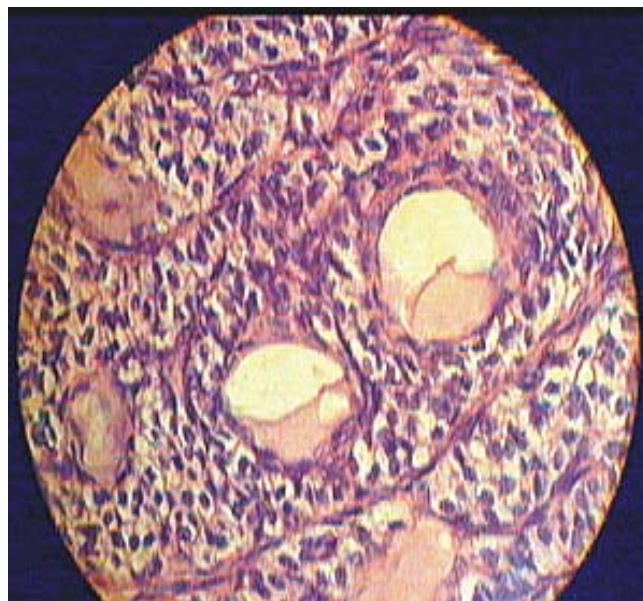


Рис.20. Атретические тела в яичнике на 15-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

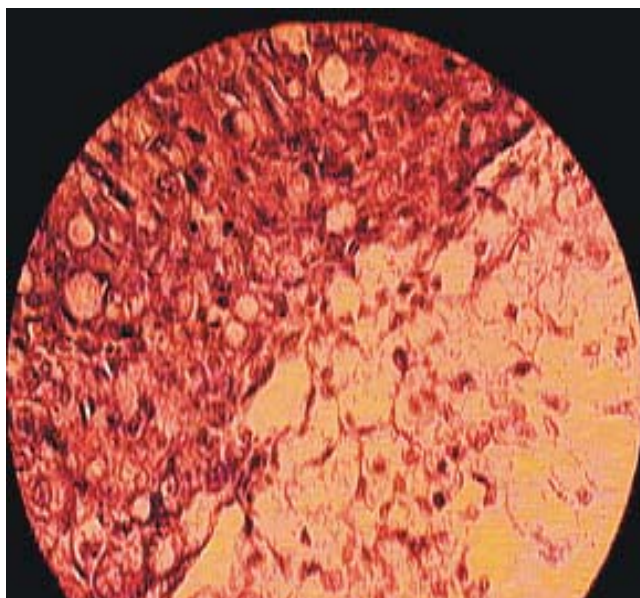


Рис. 21. Цитоллиз клеток желтого тела на 15-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

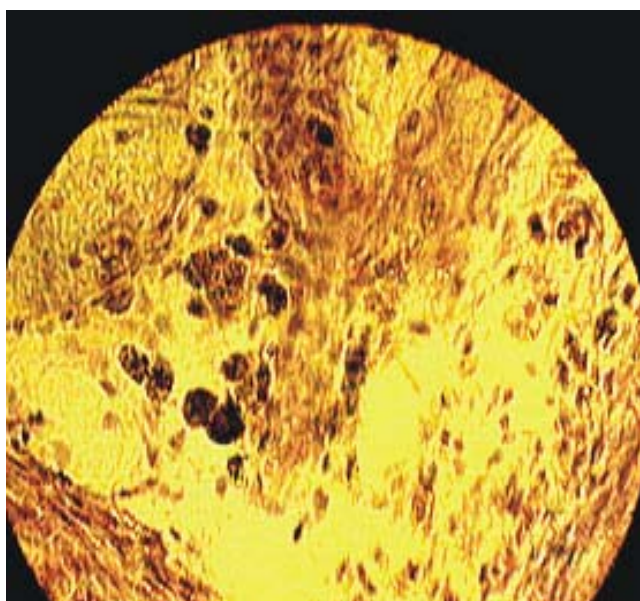


Рис. 22. Отек собственной пластинки яйцевода крыс, скопление макрофагов в ней на 15-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

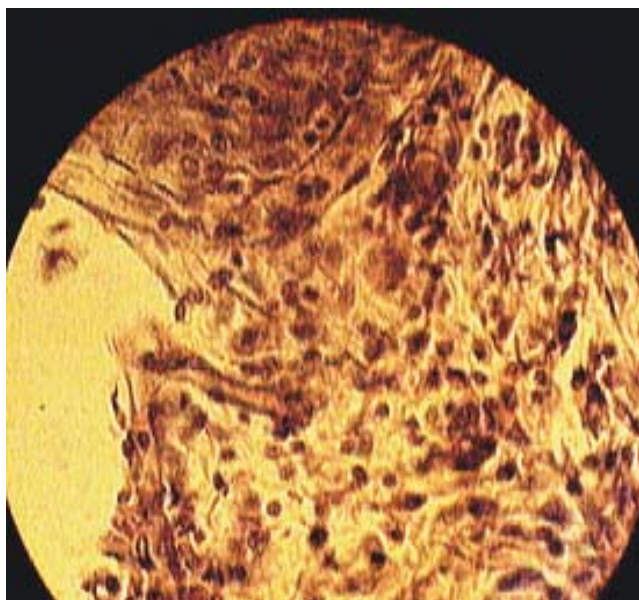


Рис. 23. Неоваскулогенез в собственной пластинке яйцевода крыс на 15-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

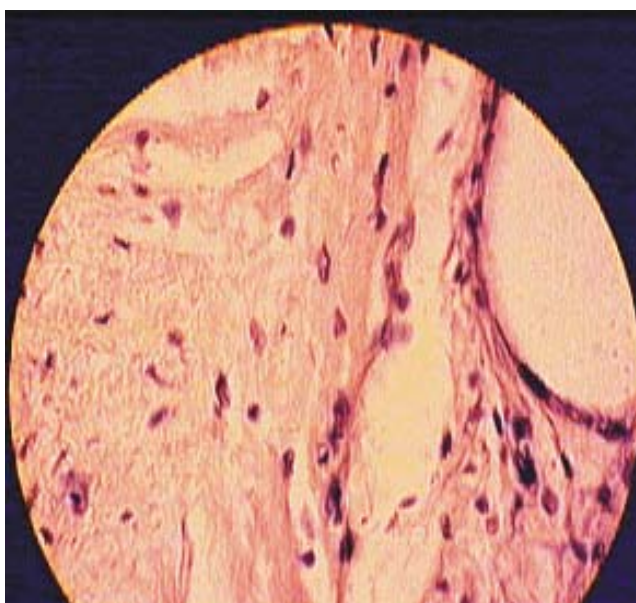


Рис. 24. Рубцовые изменения, разрастание коллагеновых волокон в яичнике крыс на месте очага некроза на 30-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

тромбообразованием. Стенка сосудов, расположенных вблизи зоны коагуляции, фиброзно изменена.

В корковом веществе обнаруживалось небольшое количество растущих фолликулов. Некоторые из них достигали стадии граафова пузырька, однако обращали на себя внимание конденсация хроматина, распад ядер части клеток фолликулярного эпителия и образование апоптотических телец. В корковом веществе яичника видны также тонкостенные полости с ровными четкими краями, выстланные однослойным плоским эпителием, являющиеся ретенционными кистами (рис. 26 а, б).

В стенке яйцеводов выражены пролиферативные процессы. Эпителий неравномерный по высоте, местами уплощен, встречались очаговые дефекты с обнажением собственной пластинки слизистой (рис. 27). Просвет яйцеводов частично облитерирован (рис. 28), нередко видны плотные спайки в просвете. Отмечалась пролиферация соединительнотканых элементов в собственной пластинке слизистой. В области спаек яйцевода с сальником выражены фиброзно-склеротические изменения (рис. 29).

Таким образом, в зоне монополярной коагуляции выражены очагово-некротические изменения, где выявлялись единичные пикноморфные клетки соединительной ткани. В течение 10-15 суток в очаги коагуляции выселялись лимфоциты, мононуклеары, малодифференцированные фибробласты, тканевые базофилы, некротические оксифильные массы замещались грануляционной тканью, которая к концу эксперимента преобразовалась в рубцовую. С первых суток выражен массивный спаечный процесс: тонкие фибриновые сращения со временем переходили в плотные васкуляризированные спайки белочной оболочки яичников и яйцеводов с сальниковой сумкой. Деструктивный процесс в стенке яйцеводов проявлялся десквамацией эпителия, отеком и разволокнением собственной пластинки слизистой с преобладанием в дальнейшем пролиферативного компонента воспаления. Вокруг очага коагуляции определялась зона перифокального асептического воспаления. Гемодинамические изменения вне области

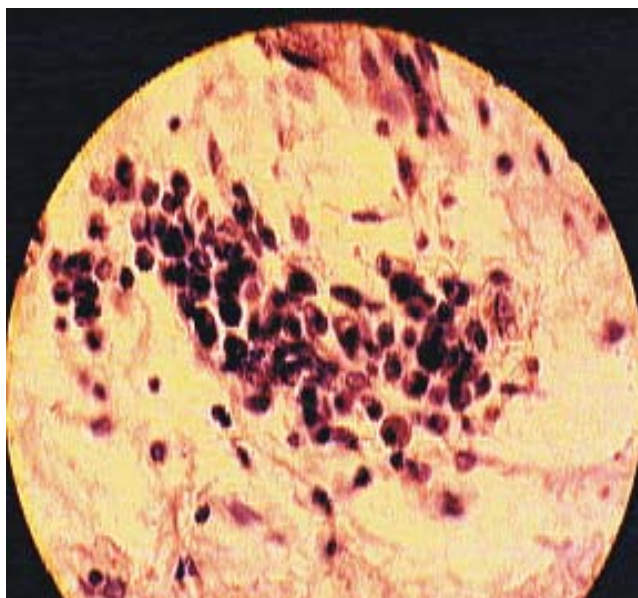


Рис. 25. Инфильтрат в спайке, содержащий мононуклеары и макрофаги на 30-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

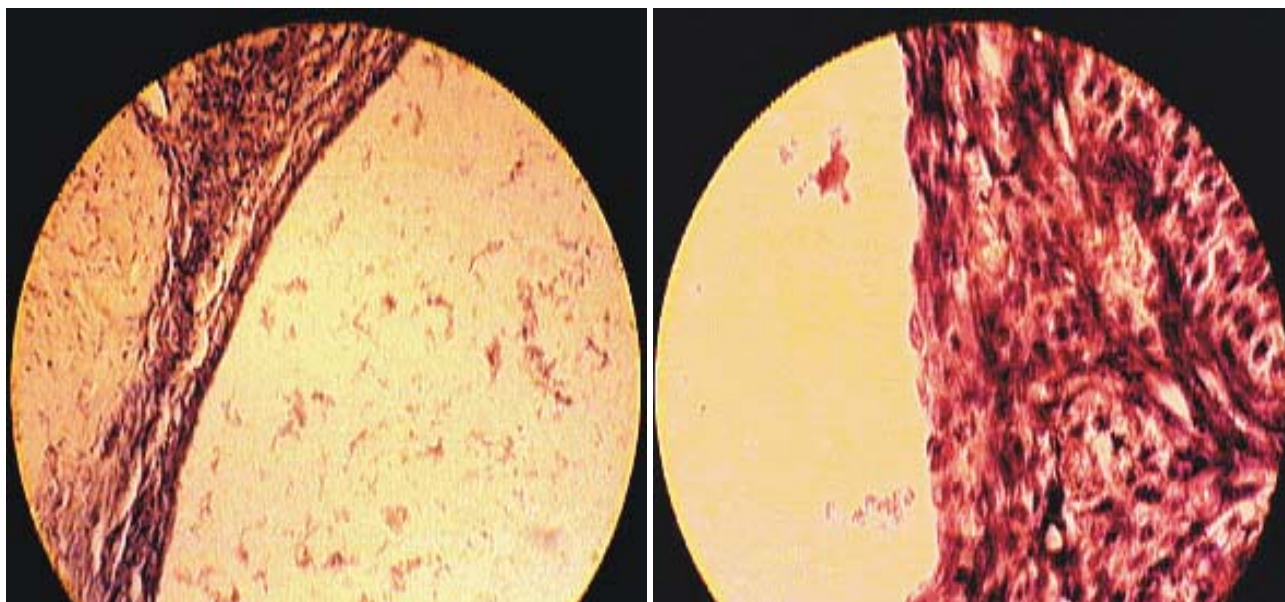


Рис. 26. Ретенционная киста яичника крыс, выстланная однослойным плоским эпителием на 30-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. а-150, б-600.

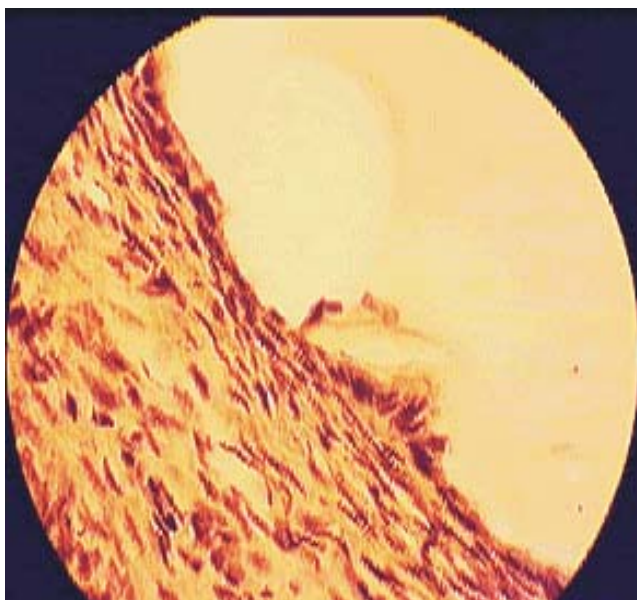


Рис. 27. Уплотнение и очаговая десквамация эпителия яйцевода крыс на 30-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.



Рис. 28. Облитерация просвет яйцевода, пролиферация соединительнотканых клеток в собственной пластинке яйцевода крыс на 30-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

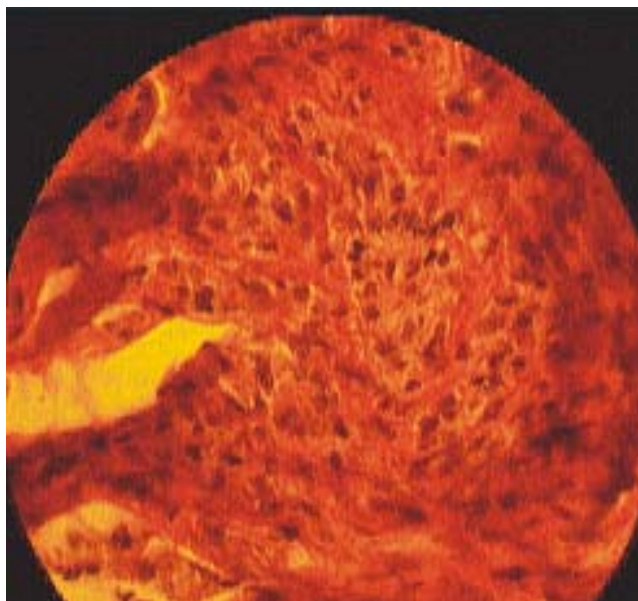


Рис. 29. Фиброзно-склеротические изменения в области яйцевода с сальником на 30-е сутки после монополярной коагуляции. Окраска по Ван-Гизону. Увел. 600.

коагуляции проявлялись полнокровием, стазом форменных элементов, тромбообразованием и носили стойкий характер. Изменения генеративного аппарата в ранние сроки эксперимента характеризовались деструкцией большей части фолликулов, причем растущие фолликулы более чувствительны к воздействию повреждающего фактора, чем примордиальные. Во все сроки наблюдения выражены процессы атрезии. Монополярная коагуляция вызывала некоторую стимуляцию роста фолликулов в яичнике, однако многие из них структурно неполноценны.

3.2.1. Морфофункциональное состояние яичников и яйцеводов при монополярной коагуляции на фоне использования асковертина

На 3-5-е сутки эксперимента морфологические изменения представлены очагово-некротическими изменениями яичников и яйцеводов в местах коагуляции и зоной перифокального асептического воспаления. Микроскопическая картина сходна с изменениями, которые происходили в яичнике при монополярной коагуляции без назначения асковертина. Однако деструктивный процесс в перифокальной зоне выражен в меньшей степени. Встречались участки, которые расположены в непосредственной близости от зоны некроза, но сохраняли нормальное строение. Гемодинамические изменения носили умеренно выраженный характер и проявлялись полнокровием, стазом форменных элементов (рис. 30).

Генеративный аппарат яичника вблизи участка коагуляции подвержен некробиотическим изменениям, аналогичным тем, которые происходят при монополярной коагуляции ткани яичника без назначения асковертина. Выражена дисконфлексация клеток фолликулярного эпителия, кариопикноз. В некоторых фолликулах отмечено значительное увеличение размеров овоцита, гиперплазия и гипертрофия ядрышек, высокое содержание в них РНК (рис. 31, 32). Наряду с этими изменениями обращали на себя внимание

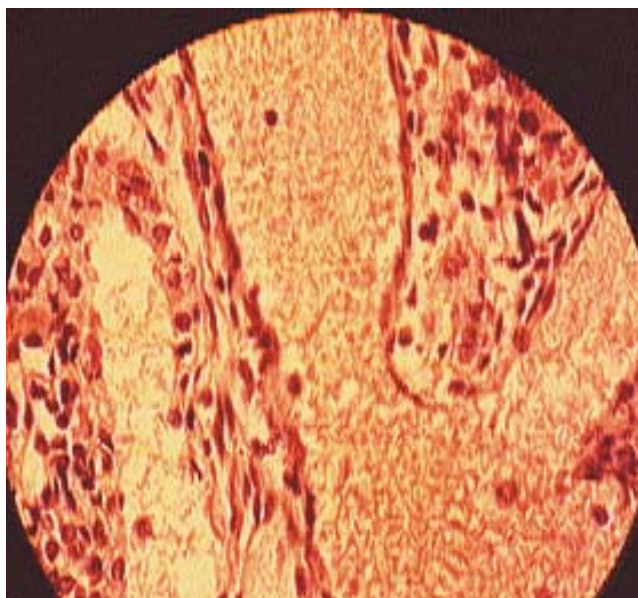


Рис. 30. Умеренное полнокровие вен мозгового вещества яичника крыс на 3-и сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

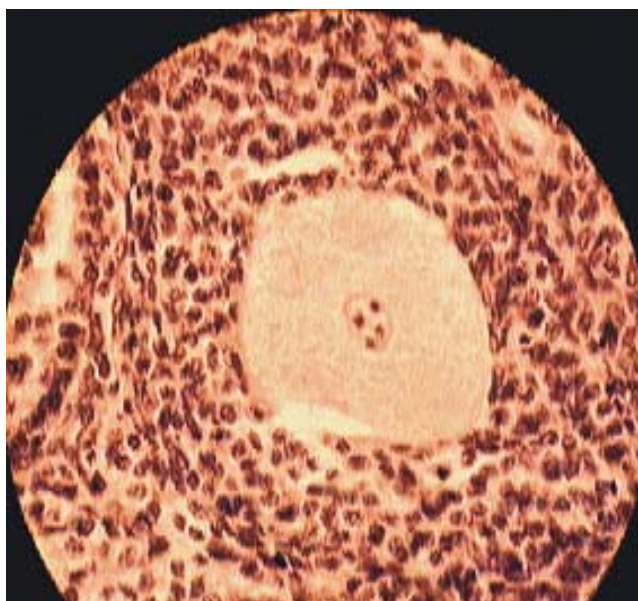


Рис. 31. Укрупнение овоцита и гиперплазия его ядрышек на 3-и сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.600.

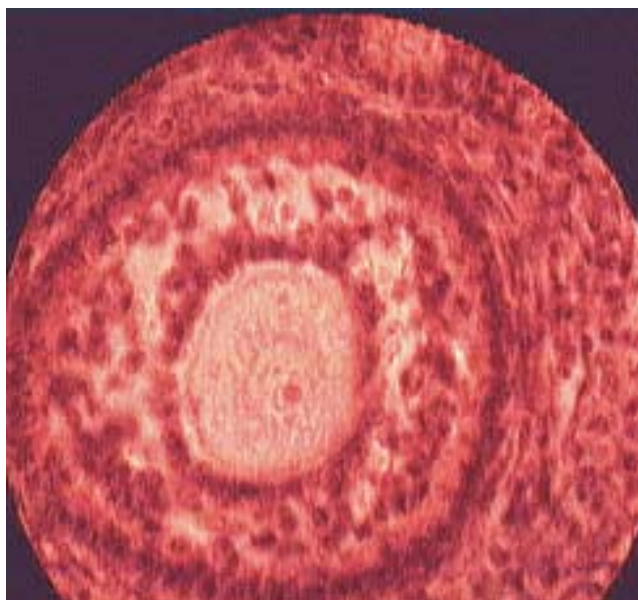


Рис. 32. Гипертрофия и высокая степень пиронинофилии ядрышка в ядре овоцита растущего фолликула крыс на 3-и сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска по Браше. Увел. 600.

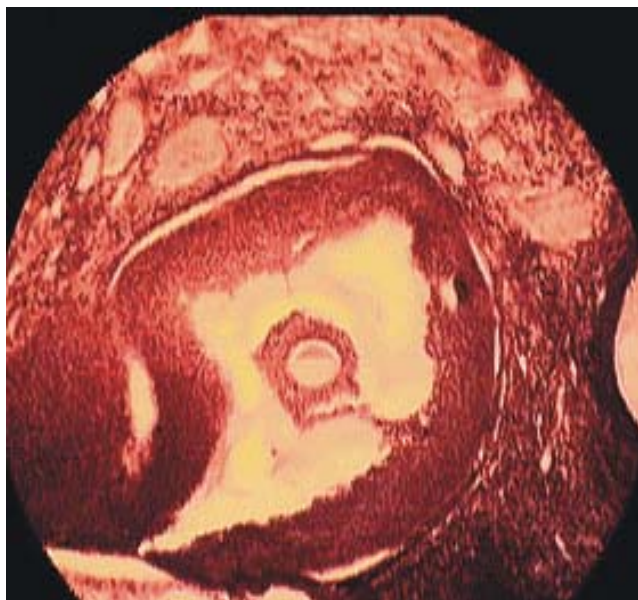


Рис. 33. Третичный фолликул на 3-и сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.600.

большое количество растущих и зрелых фолликулов, некоторые из которых имели нормальное строение (рис. 33, 34).

На 10-15-е сутки после оперативного вмешательства в очаги некроза мигрировали мононуклеары, лимфоциты, юные фибробласты, происходил процесс замещения некротических очагов грануляционной тканью. Спаечный процесс белочной оболочки с сальником отличался меньшей распространенностью, спайки тонкие, бессосудистые.

В местах, отдаленных от зоны воздействия электрического тока, стенка сосудов имела нормальное строение (рис. 35). Гемодинамические нарушения характеризовались в основном венозным полнокровием, стазом форменных элементов, в некоторых сосудах мозгового вещества яичника – прикраевым расположением лейкоцитов (рис. 36). Признаков выраженного тромбоза нам обнаружить не удалось.

Генеративный аппарат яичника представлен большим количеством растущих фолликулов, высоко содержание желтых тел. Большинство фолликулов имели нормальное строение и характеризовались умеренным содержанием гликогена в овоците (рис. 37). Часть фолликулов имела признаки атрезии, часть – признаки дегенерации, такие как разрыхление фолликулярного эпителия, деформация и утолщение блестящей оболочки. Эпителий слизистой яйцеводов вблизи участка коагуляции имел неравномерную высоту, незначительно выражен отек собственной пластинки (рис. 38).

К 30-м суткам эксперимента сформированы спайки белочной оболочки яичника с сальниковой сумкой. Участки коагуляции представлены рубцовой тканью. Грубые изменения в перифокальной области не визуализировались. Гемодинамические нарушения стихали. Однако имели место реактивные и деструктивные изменения в части растущих фолликулов (рис. 39, 40). В корковом веществе яичника встречались также ретенционные кисты (рис. 41 а, б). Стенка яйцеводов вблизи коагуляции в основном имела



Рис. 34. Нормальное строение первичного фолликула крыс на 3-и сутки после монополярной коагуляции на фоне асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.600.

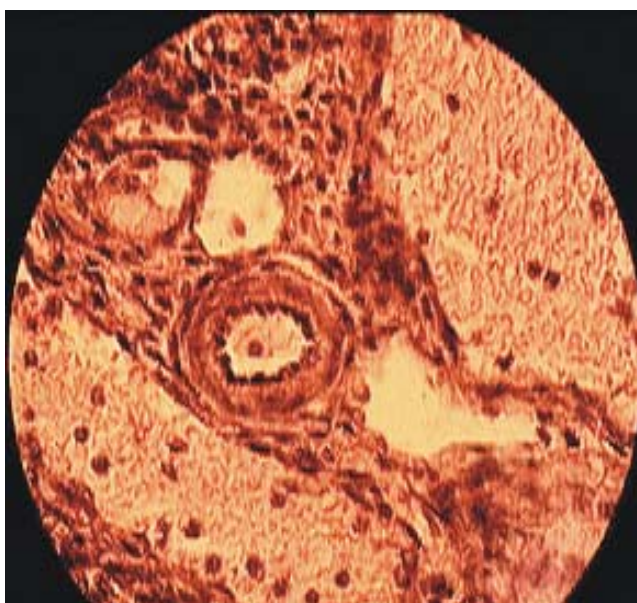


Рис. 35. Строение стенки сосудов мозгового вещества яичника крыс на 10-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.600.

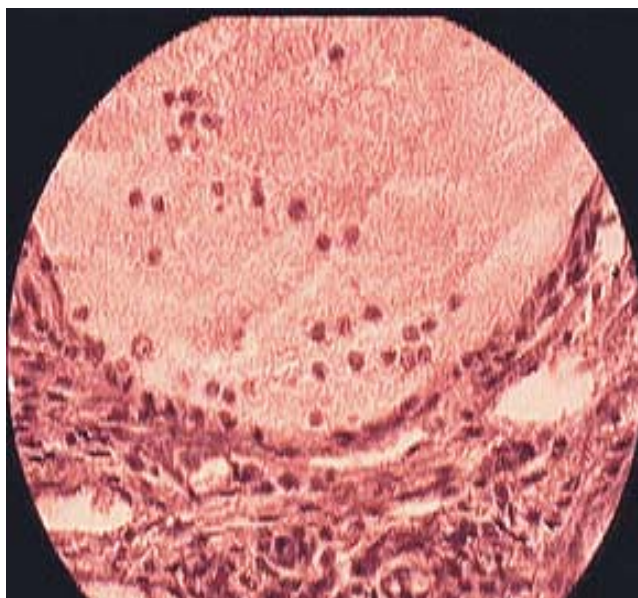


Рис. 36. Стаз форменных элементов, прикраевое расположение лейкоцитов в венах мозгового вещества яичника крыс на 15-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

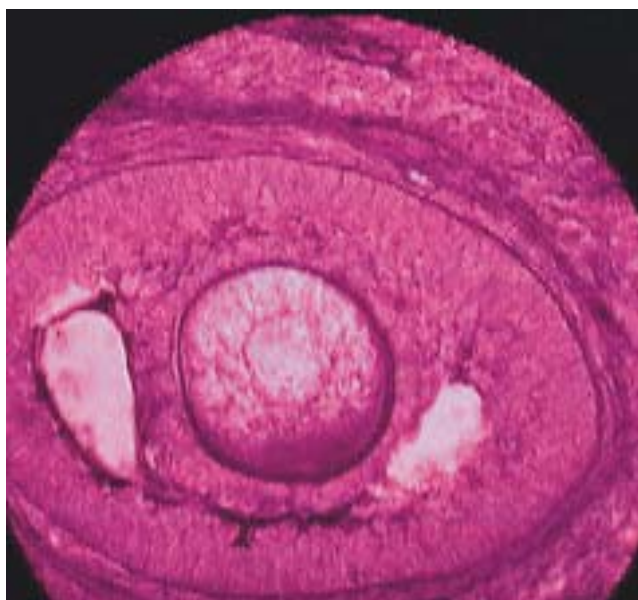


Рис. 37. Умеренное содержание гликогена в овоците на 15-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. ШИК-реакция. Увел. 600.

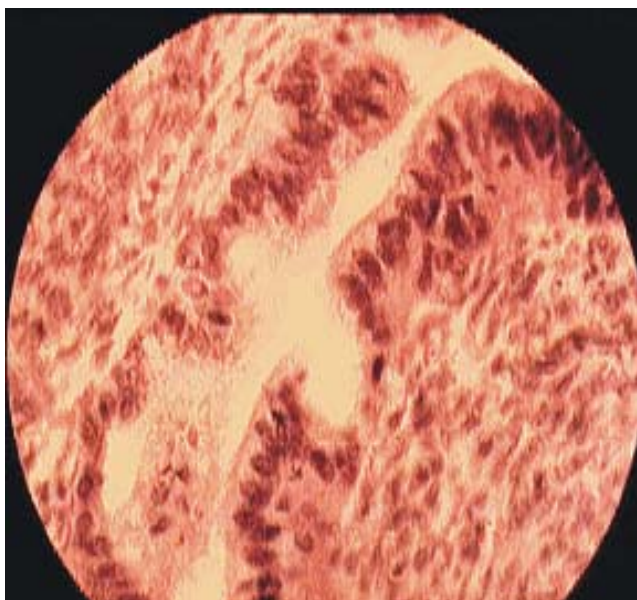


Рис. 38. Неравномерная высота стенки яйцевода крыс на 5-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

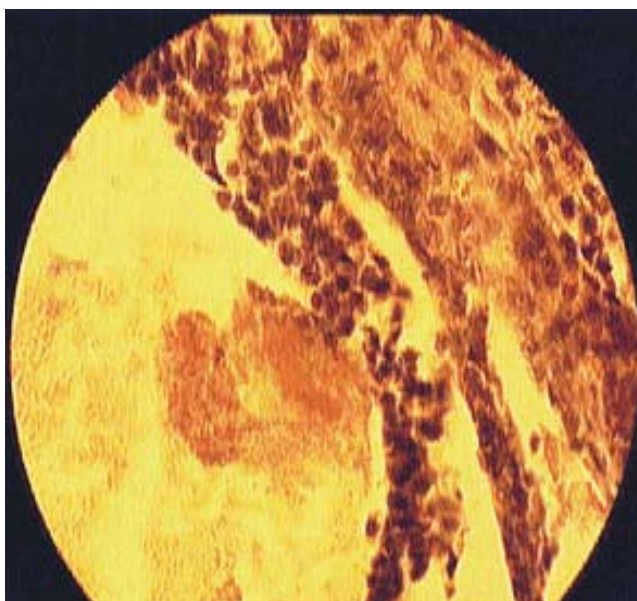


Рис. 39. Гибель овоцита, деструкция и десквамация клеток фолликулярного эпителия на 30-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

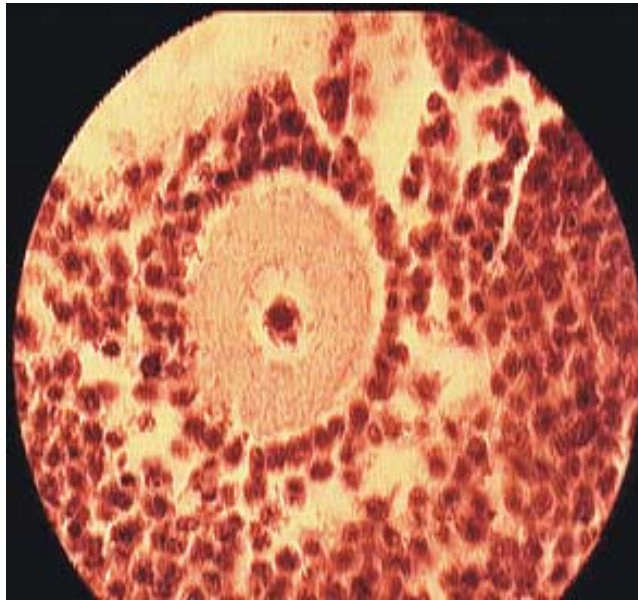


Рис. 40. Гипертрофия ядрышка овоцита растущего фолликула крыс на 30-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

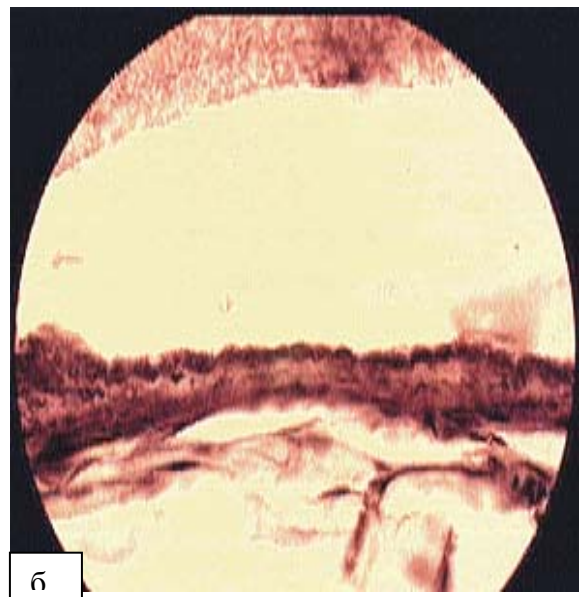
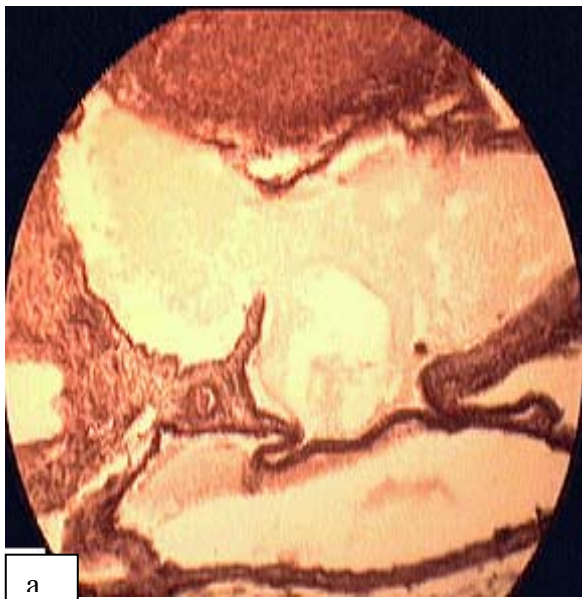


Рис. 41. Ретенционная киста яичника крыс, выстланная однослойным плоским эпителием на 30-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. а – 150, б – 600.

нормальное строение, хотя в некоторых участках сохранялись дефекты эпителия (рис. 42, 43).

Таким образом, назначение комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты на фоне монополярной коагуляции приводило к уменьшению выраженности спаечного процесса и гемодинамических нарушений.

Сосудистые расстройства носили умеренно выраженный характер и меньшую продолжительность. Уменьшалась зона перифокального асептического воспаления. К 30-м суткам эксперимента большинство генеративных элементов яичника имели нормальное строение.

3.2.2. Реакция нервного аппарата придатков матки при монополярной коагуляции и на фоне приема асковертина

На 3-5-е сутки после монополярной коагуляции в интрамуральном нервном аппарате яичников и яйцеводов обнаруживались реактивные и дегенеративные изменения. Непосредственно в очаге некроза нервные элементы не выявлялись. В части нервных волокон вблизи участка коагуляции выявлялись варикозные утолщения, неровности контуров и разволокнение нейрофибрилярного аппарата. Реактивные изменения в перифокальной области выражались в выраженной дисхромии осевых цилиндров нервных волокон и окончаний, которые воспринимали соли серебра неравномерно (рис. 44).

На 10-15-е сутки после монополярной коагуляции вышеописанные изменения нервного аппарата придатков матки становились более выраженными. Осевые цилиндры вокруг участка воздействия характеризовались дисхромией, появлением варикозностей, различной величины натеков нейроплазмы (рис. 45). Наблюдалось чередование участков веретенообразных утолщений и выраженных истончений осевых цилиндров на некотором протяжении нервного волокна (рис. 46, 47). В перифокальной области в реактивные процессы вовлекалось значительное

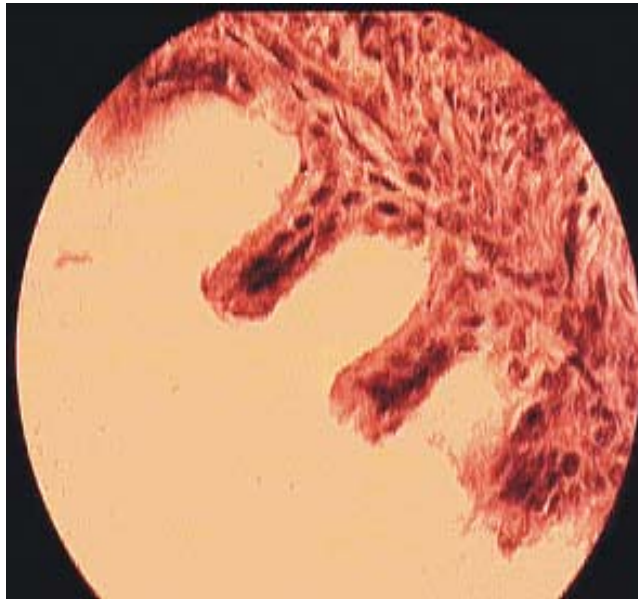


Рис. 42. Очаговое уплощение, гиперхромия ядер эпителия яйцевода крыс на 30-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

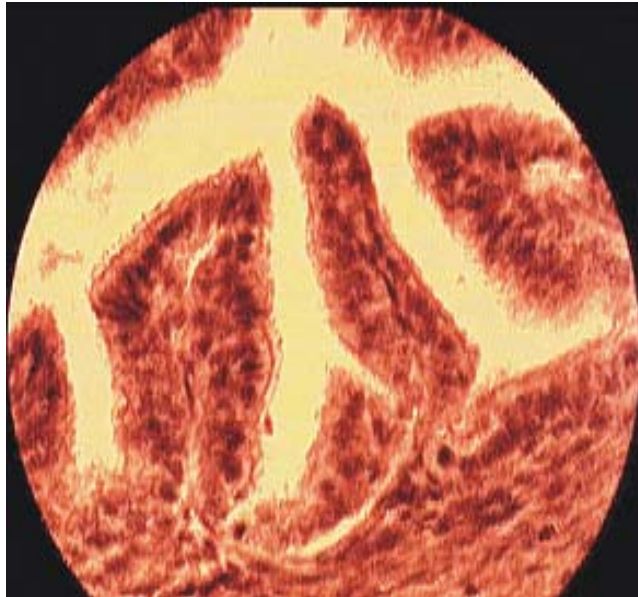


Рис. 43. Стенка яйцевода крыс на 30-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. 600.

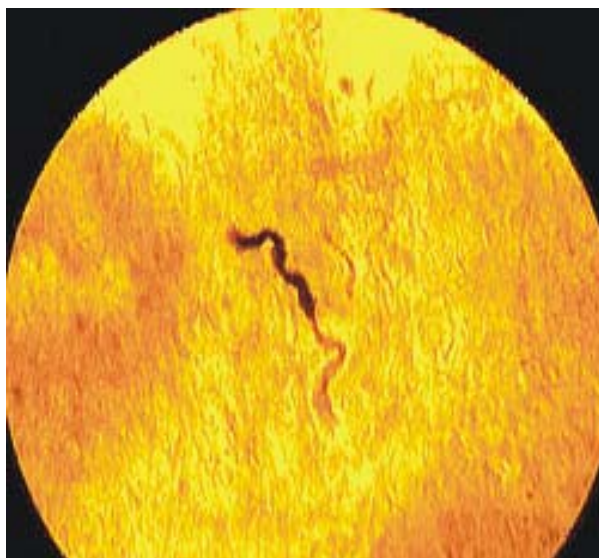


Рис. 44. Выраженная дисхромия участка осевого цилиндра нервного волокна в стенке яйцевода крыс на 3-и сутки после монополярной коагуляции. Импрегнация азотнокислым серебром. Увел. 600.

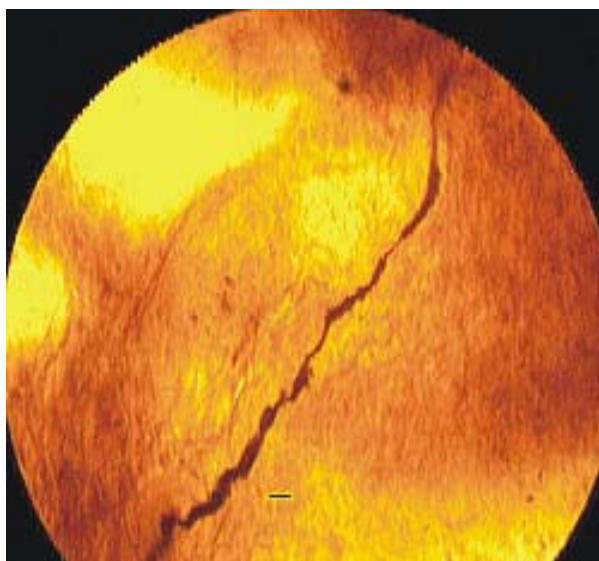


Рис. 45. Гиперимпрегнация, неровность контуров, различной величины натеки нейроплазмы по ходу осевого цилиндра нервного волокна в стенке яйцевода на 10-е сутки после монополярной коагуляции. Импрегнация азотнокислым серебром. Увел. 600.

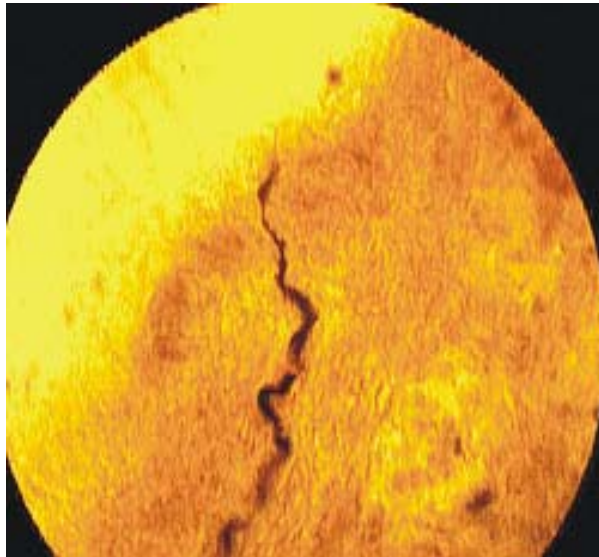


Рис. 46. Чередование веретенообразных утолщений и выраженных истончений осевого цилиндра нервного волокна в стенке яйцевода на 15-е сутки после монополярной коагуляции. Импрегнация азотнокислым серебром. Увел. 600.

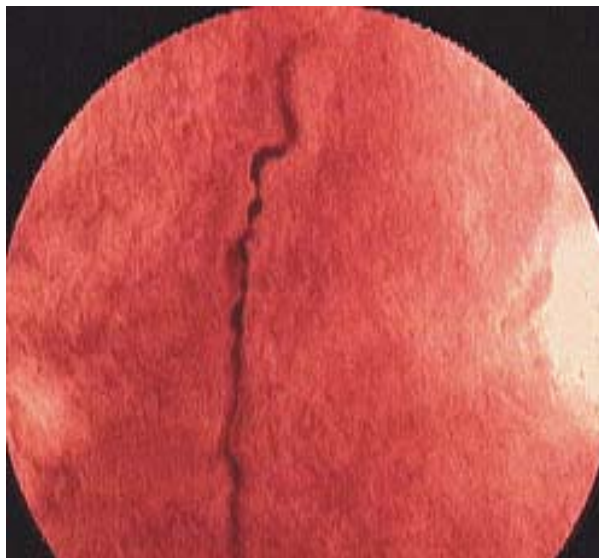


Рис. 47. Неравномерность толщины, варикозности осевых цилиндров в мозговом веществе яичника крыс на 15-е сутки после монополярной коагуляции. Импрегнация азотнокислым серебром. Увел. 600.

количество нервных волокон и окончаний. Признаками реактивного раздражения нервного аппарата являлись варикозные утолщения по ходу осевых цилиндров, разволокнение нейрофибрилярного аппарата и явления дисхромии. Подобные изменения выражены как в стенке яйцеводов, так и в корковом и мозговом веществе яичника.

На 30-е сутки после монополярной коагуляции репаративные процессы со стороны нервного аппарата придатков матки выражены слабо. В дегенеративные и реактивные процессы в перифокальной области вовлечены большинство нервных элементов яичников и яйцеводов.

В участках, удаленных от непосредственного воздействия электрического тока, встречались волокна, имеющие нормальное строение. Осевые цилиндры нервных волокон импрегнировались умеренно, имели ровные контуры и характеризовались обычным строением нейрофибрилярного аппарата (рис. 48). В наибольшем количестве они выявлялись вблизи кровеносных сосудов, иннервируя последние. Нервные окончания наиболее многочисленны среди элементов интерстициальной ткани.

При проведении монополярной коагуляции на фоне приема асковертина микроскопическая картина соответствовала таковой при выполнении операции без приема данного комплекса. На 3-5-е сутки эксперимента в очаге коагуляции нервные элементы не выявлялись. В перифокальной области выражены реактивные и дегенеративные изменения волокон. Большинство осевых цилиндров характеризовались гипераргентофилией (рис. 49), терминали и претерминальные отделы имели неровные контуры. На 10-15-е сутки наблюдения вышеописанные процессы более выражены. Многие нервные проводники, особенно по ходу кровеносных сосудов, имели веретенообразные утолщения, чередующиеся с выраженными истончениями осевых цилиндров, варикозные расширения (рис. 50).

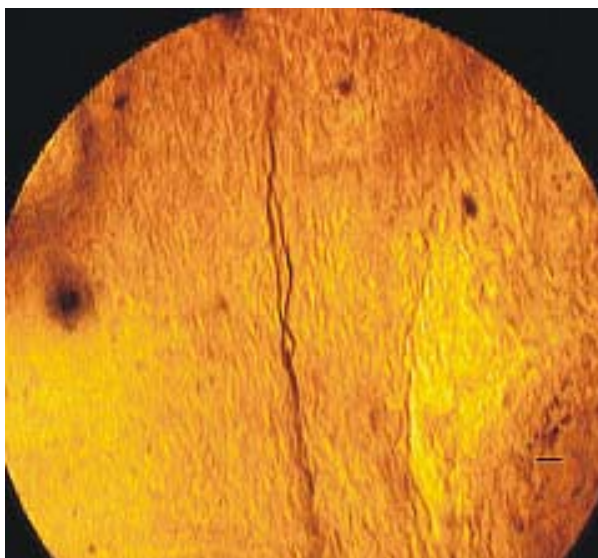


Рис. 48. Строение осевого цилиндра безмиелинового волокна в корковом веществе яичника крыс на 30-е сутки после монополярной коагуляции. Импрегнация азотнокислым серебром. Увел. 600.

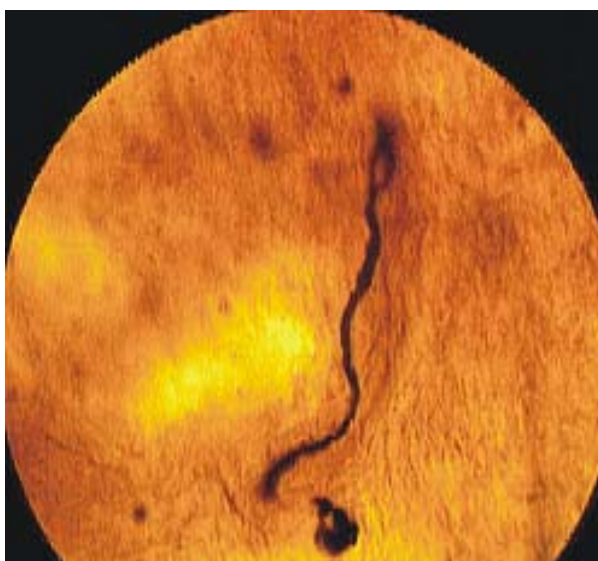


Рис. 49. Гиперимпрегнация осевого цилиндра нервного волокна в мозговом веществе яичника на 3-и сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Импрегнация азотнокислым серебром. Увел. 600.

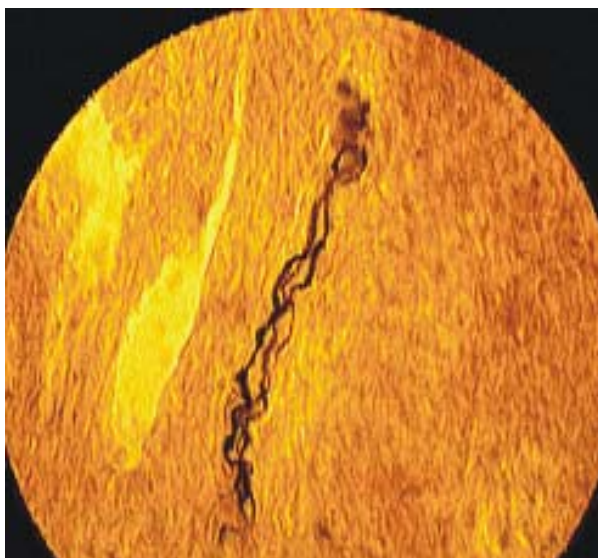


Рис. 50. Неравномерность толщины, варикозности осевых цилиндров в составе нервного стволика в мозговом веществе яичника на 15-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Импрегнация азотнокислым серебром. Увел. 600.

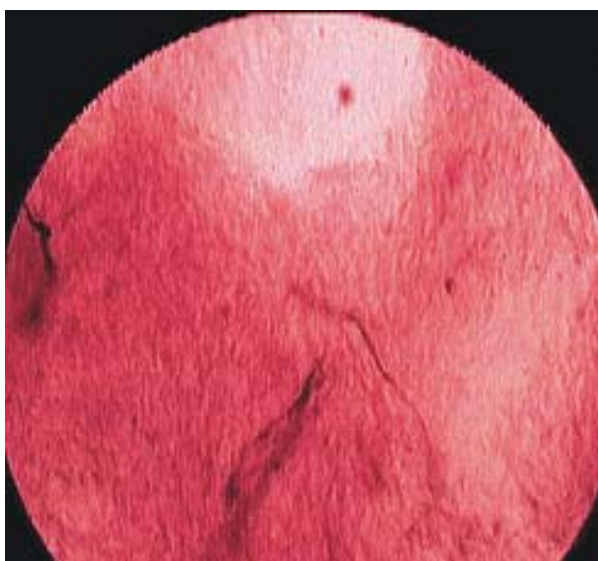


Рис. 51. Слабое восприятие азотнокислого серебра в претерминальном отделе нервного окончания в интерстициальной ткани яичника крыс на 30-е сутки после монополярной коагуляции на фоне приема асковертина. Импрегнация азотнокислым серебром. Увел. 600.

На 30-е сутки эксперимента в участках коагуляции нервные элементы либо не выявлялись, либо содержание их было значительно снижено. В перифокальной области со стороны нервного аппарата выявлены признаки раздражения, проявляющиеся варикозным изменением части осевых цилиндров, явлениями дисхромии. Претерминальные отделы нервных окончаний в интерстициальной ткани яичника слабо воспринимали азотнокислое серебро (рис. 51). Часть нервных волокон приобретала нормальное строение.

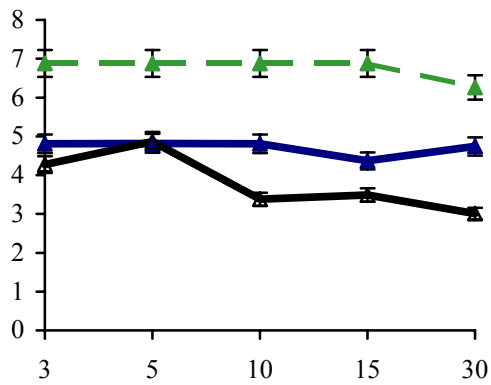
Таким образом, при монополярной коагуляции выявлены весьма существенные реактивные и дегенеративные изменения нервного аппарата придатков матки. Эти процессы были максимально выражены к 10-15 суткам наблюдения и стихали к 30-м суткам. Характер реактивных и дегенеративных изменений интрамуральных нервных элементов придатков матки в основной группе и группе сравнения весьма сходны.

3.3. Некоторые показатели морфоколичественного исследования яичников при монополярной коагуляции и использовании асковертина

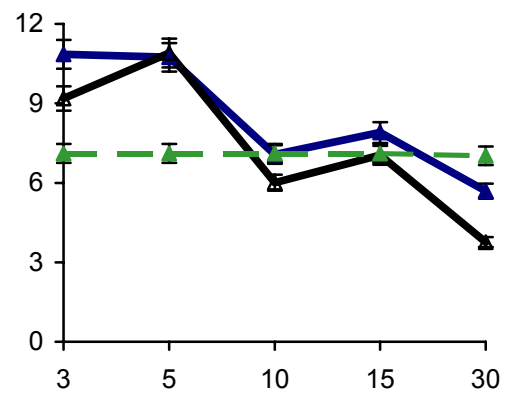
С целью объективизации описательных морфологических исследований, приведенных в предыдущих разделах главы, нами использован ряд количественных подходов. Яичник, являясь органом весьма динамичным функционально и морфологически, содержит в норме и патологии множество разнообразных структурных элементов, степень подвижности которых и реакцию на различные, в том числе физические и лекарственные, воздействия, можно оценить с большой степенью достоверности при использовании морфоколичественного анализа.

Показательной и функционально значимой для выявления эффектов монополярной коагуляции и проводимой фармакологической коррекции представляется динамика фолликулярного аппарата яичников, результаты морфоколичественного изучения которой представлены на рисунке 52.

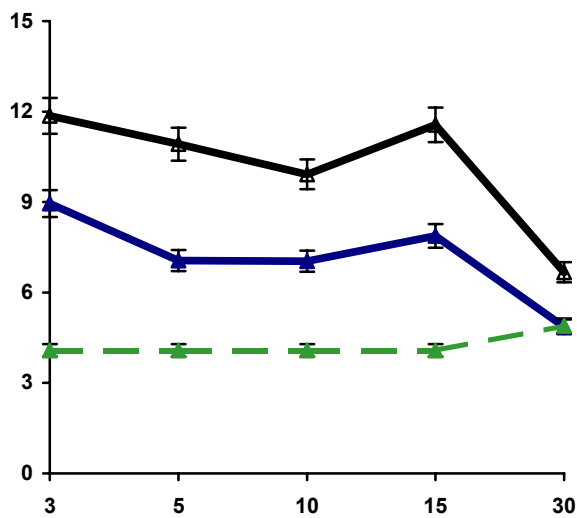
Примордиальные фолликулы



Растущие фолликулы



Атретические фолликулы и тела



Желтые тела

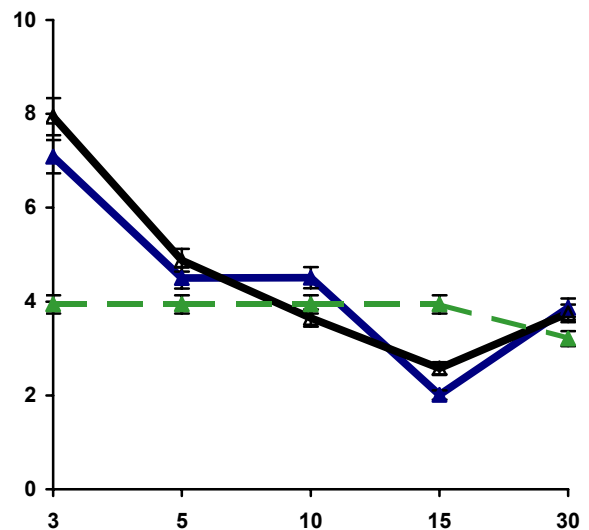


Рис. 52. Содержание генеративных элементов в срезах яичников белых крыс при монополярной коагуляции и на фоне приема асковертина.

По оси абсцисс – сроки наблюдения, сут

По оси ординат – среднее содержание фолликулов в срезе

—▲— Основная группа

—△— Группа сравнения

—▲— Контроль

При анализе цифровых данных выраженной возрастной динамики генеративных элементов в группе интактных животных за 30 суток наблюдения не выявлено. Можно говорить только о тенденции к снижению содержания примордиальных фолликулов и повышению содержания атретических фолликулов и тел. Количество растущих фолликулов и желтых тел в возрастных рамках эксперимента оставалось относительно стабильным.

Монополярная коагуляция вызывала усиленный рост фолликулов в ранние сроки после операции, о чем свидетельствовало достоверное увеличение среднего содержания в срезах вторичных и третичных фолликулов на 3-и сутки, достигая максимума к 5-м суткам наблюдения ($10,91 \pm 0,24$ по сравнению с $7,11 \pm 0,48$ у интактных крыс; $p < 0,05$). Поэтому можно говорить о кратковременном стимулирующем эффекте монополярной коагуляции в ранние сроки после операции. Однако с 10-х суток содержание фолликулов аналогично таковому у интактных животных, а к 30-м резко снижалось ($3,76 \pm 0,28$).

С 3-х суток наблюдения параллельно с ростом фолликулов усиливались процессы атрезии, увеличивалось содержание атретических фолликулов и тел до $11,86 \pm 0,26$ при $4,08 \pm 0,04$ в контроле ($p < 0,05$). Этот процесс выражен на всем протяжении эксперимента и превалировал над процессами роста и созревания генеративных элементов. С одной стороны, это может быть обусловлено непосредственным повреждающим действием электрического тока. С другой стороны, гемодинамическая и воспалительная реакция в перифокальной области вызывала изменения в соматическом окружении фолликулов, что создавало предпосылки для усиления данного процесса.

Содержание примордиальных фолликулов с 3-х суток после операции достоверно снижалось и составляло к 30-м суткам $3,01 \pm 0,26$ (контроль – $6,27 \pm 0,20$; $p < 0,05$). Очевидно, часть из них непосредственно повреждена в зоне монополярной коагуляции, часть подвергалась атрезии по причине реактивных и деструктивных изменений в перифокальной области, многие

вступали в стадию роста. Стимуляция роста фолликулов в ранние сроки после операции вела к кратковременному увеличению содержания желтых тел на 3-5-е сутки наблюдения ($7,94 \pm 0,39$ при $3,94 \pm 0,32$ в контроле, $p < 0,05$), затем их количество снижалось.

Проведение монополярной коагуляции яичников на фоне приема асковертина несколько меняло морфоколичественные взаимоотношения в яичнике. Сохранялось стимулирующее действие монополярной коагуляции на рост и созревание фолликулов в ранние сроки эксперимента. К 30-м суткам наблюдения количество вторичных и третичных фолликулов ниже, чем у интактных животных, однако достоверно выше, чем в группе сравнения и составляло $5,69 \pm 0,40$ в срезе. Это можно объяснить снижением атретических процессов в яичнике. Содержание атретических фолликулов и тел к 30-м суткам наблюдения соответствовало таковому у интактных крыс ($4,86 \pm 0,22$).

Количество примордиальных фолликулов в яичнике после операции на фоне введения асковертина достоверно снижалось, но их содержание выше, чем у животных группы сравнения ($4,74 \pm 0,10$). Очевидно, что сохранялось повреждающее действие электрического тока на фолликулярный аппарат, часть фолликулов также вступала в стадию роста; эффекты препарата могут реализоваться за счет нормализации микроциркуляции и снижения активности ПОЛ в яичниках, что уменьшает процессы атрезии.

Для изучения межтканевых взаимоотношений и роли тех или иных структурных компонентов в реализации тканевых механизмов биологического действия использованного метода фармакологической коррекции исследовали динамику удельного объема основных структурно-тканевых элементов яичников с помощью сетки Автандилова. Результаты исследования яичников интактных животных указывают на отсутствие значимой возрастной динамики во временных рамках проводимого эксперимента, в связи с чем нами использованы усредненные данные в этой группе (рис. 53).

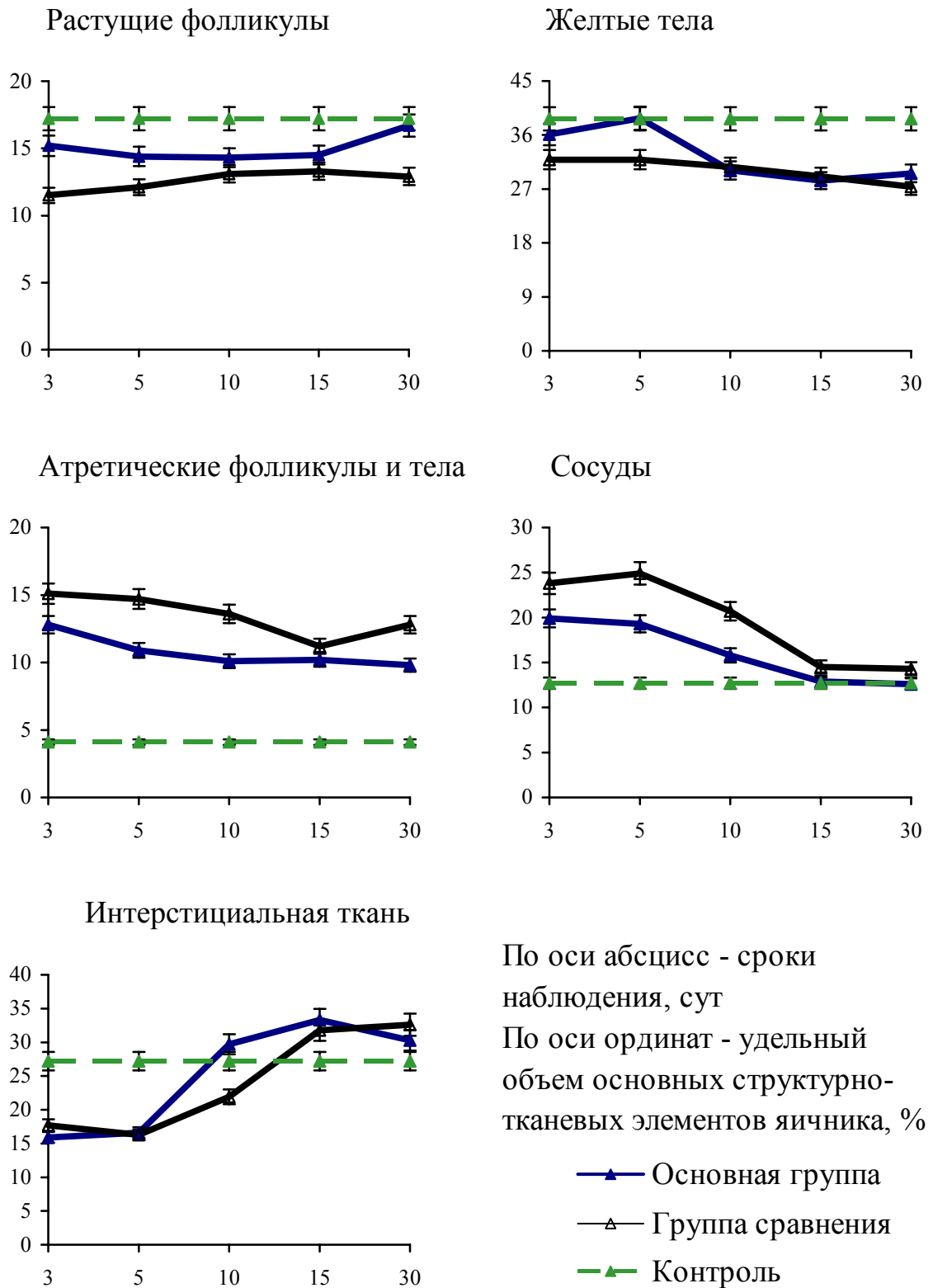


Рис. 53. Влияние курсового введения асковертина на динамику удельного объема (в %) основных структурно-тканевых элементов яичников крыс при монополярной коагуляции.

Морфоколичественный анализ показал, что на 3-5-е сутки после операции удельный объем растущих фолликулов в яичниках значительно ниже, чем в контроле ($11,5 \pm 0,9\%$ и $17,2 \pm 0,9\%$ соответственно, $p < 0,05$), хотя абсолютное их число увеличивалось. Вероятнее всего, это обусловлено резким возрастанием удельного объема сосудов и атретических фолликулов и тел. К 15-м суткам объемное содержание фолликулов несколько увеличивалось, а к 30-м суткам вновь снижалось ниже исходного уровня. Во все сроки эксперимента возрастал удельный объем атретических фолликулов и тел, что находится в соответствии с ранее приведенными данными количественного анализа (до $15,1 \pm 0,8\%$ при $4,1 \pm 0,9\%$ у интактных крыс, $p < 0,05$). Обращало на себя внимание резкое увеличение удельного объема сосудов яичника с 3-х суток эксперимента по сравнению с интактным контролем ($23,8 \pm 1,2\%$ и $12,7 \pm 1,1\%$ соответственно), что объяснялось выраженными гемодинамическими нарушениями в микроциркуляторном русле в зоне перифокального воспаления, проявляющимися расширением просвета сосудов, явлениями стаза и гиперемии, которые носили довольно стойкий характер. Вероятно, по этой причине снижалось относительное объемное содержание желтых тел и интерстициальной ткани. С 15-х суток взаимоотношения основных элементов яичника изменялись. Увеличивался удельный объем интерстициальной ткани ($31,8 \pm 1,1\%$ при $27,2 \pm 1,0\%$ в контроле). На этом фоне снижалось содержание желтых тел. К 30-м суткам на фоне увеличения объема интерстициальной ткани и атретических фолликулов и тел снижено содержание растущих фолликулов и желтых тел в яичнике ($12,9 \pm 1,3\%$ и $27,4 \pm 1,2\%$ соответственно). Сосудистая реакция несколько ослабевала, но сохраняла тенденцию к увеличению объема сосудистого русла ($14,3 \pm 0,8\%$).

На фоне введения асковертина удельный объем растущих фолликулов выше, чем в группе сравнения и к 30-м суткам составлял $16,7 \pm 0,8\%$, что значимо не отличалось от показателей у интактных крыс. Содержание атретических фолликулов и тел достоверно ниже во всех сроках после

оперативного вмешательства (от $12,8 \pm 0,9\%$ до $9,8 \pm 0,8\%$). В ранние сроки асковертин значительно ограничивал рост кровенаполнения ткани яичников, а к 15-м суткам восстанавливал значения этого показателя до нормы ($12,9 \pm 1,2\%$). При этом выявленные морфологически микроциркуляторные изменения при введении асковертина носили умеренно выраженный характер: реже наблюдались признаки стаза, сладжа форменных элементов, явления тромбоза отсутствовали. Указанный факт соответствует описанному ранее снижению гемодинамических расстройств, восстановлению структуры сосудистой стенки и указывает еще раз на важную роль сосудистого фактора в тканевых механизмах реализации действия препарата и антиэкссудативного эффекта последнего.

3.4. Влияние асковертина на гемореологические показатели и активность процессов ПОЛ

Учитывая универсальную роль гемореологических изменений и активации процессов ПОЛ в патогенезе многих патологических состояний, нам представилось целесообразным исследовать состояние данных систем в послеоперационном периоде при монополярной коагуляции придатков матки. Артериальную кровь у животных получали путем катетеризации общей сонной артерии. Исследование проводили непосредственно после забора крови.

В группе сравнения после операции имело место повышение вязкости крови при всех фиксированных нами скоростях сдвига по сравнению со значениями интактных животных (табл. 4).

Вязкость крови, измеренная на высокой скорости сдвига, возросла в среднем на 8%. Параллельно с данным показателем, резко повышалась агрегация эритроцитов (судя по снижению полупериода агрегации эритроцитов, до 18% от уровня у интактных крыс). Уровень гематокрита после операции не претерпел существенных изменений.

Таким образом, на 3-и сутки после монополярной коагуляции значения исследуемых гемореологических показателей в группе сравнения были характерны для синдрома повышенной вязкости крови, о чем свидетельствовало увеличение вязкости крови и агрегации эритроцитов. При введении животным антиоксидантного комплекса (основная группа) наблюдалась нормализация этих показателей до значений вязкости крови в группе интактных животных ($p < 0,05$).

Таблица 4.

Влияние курсового введения комплекса асковертина на вязкость крови (сПз), полупериод агрегации эритроцитов (с), гематокрит (%) на 3-и сутки после монополярной коагуляции придатков матки ($M \pm m$).

Показатель	Интактные животные (n=8)	Группа сравнения (n=6)	Основная группа (n=6)
Вязкость крови при скорости сдвига			
300 с ⁻¹	4,55±0,13	4,95±0,05*	4,52±0,12 ⁺
100 с ⁻¹	4,88±0,15	5,38±0,04*	4,68±0,04 ⁺
50 с ⁻¹	5,23±0,18	6,03±0,07*	5,02±0,04 ⁺
10 с ⁻¹	7,08±0,29	8,58±0,15*	6,73±0,08 ⁺
7 с ⁻¹	7,38±0,33	9,25±0,15*	6,95±0,09 ⁺
5 с ⁻¹	7,91±0,36	9,9±0,26*	7,53±0,2 ⁺
3 с ⁻¹	9,0±0,45	11,75±0,31*	8,42±0,64 ⁺
Агрегация эритроцитов	23,7±2,8	4,3±0,4*	25,8±4,0 ⁺⁺
Гематокрит	41,0±0,8	42,4±0,8	43,2±0,8

Примечание: Здесь и далее * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями у интактных животных; – $p < 0,05$ – по сравнению со значениями в группе сравнения.

После операции выявлено значимое увеличение содержания конечного продукта пероксидации – оснований Шиффа (табл. 5).

Таблица 5.

Влияние курсового введения асковертина на содержание оснований Шиффа в эритроцитах и витамина Е (ОЕ/мг липидов) на 3-и сутки после монополярной коагуляции яичников крыс ($M \pm m$).

Показатель	Интактные животные (n=8)	Группа сравнения (n=6)	Основная группа (n=6)
Основания Шиффа	0,028±0,006	0,041±0,012*	0,020±0,007 ⁺
Витамин Е	0,025±0,007	0,029±0,006	0,029±0,007

По мнению М.В. Биленко (1989), повышение хотя бы одного продукта ПОЛ является индикатором активации этого процесса. В данном случае таким индикатором являются основания Шиффа, что позволяет сделать аналогичное заключение. На фоне введения комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты содержание этих продуктов закономерно уменьшалось, что, очевидно, обусловлено выраженными антиоксидантными свойствами дигидрохверцетина. Содержание витамина Е не претерпело существенных изменений. Вероятнее всего, это связано с тем, что в данном сроке наблюдения работают другие компоненты антирадикальной защиты, а неферментативное звено активизируется позднее.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

4.1. Характеристика спаечного процесса после лапароскопических операций на яичниках и маточных трубах с использованием электрокоагуляции

На первом этапе работы проведен ретроспективный анализ историй болезни 30 женщин, которым были проведены повторные лапароскопические операции на яичниках и маточных трубах. Оперативное вмешательство выполнялось эндоскопической бригадой СибГМУ в 1999-2001 гг. Возраст исследуемых женщин составил 18-35 лет, 70% из них – в возрасте до 30 лет. Соматическая патология выявлена у 90% пациенток. В ее структуре наиболее часто встречались хронические заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит в стадии ремиссии – 53,33 на 100 женщин), патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гастродуоденит, некалькулезный холецистит – 40 на 100 женщин) и компенсированные инфекции верхних дыхательных путей (хронический тонзиллит, бронхит в стадии ремиссии – 33,33 на 100 женщин). Среди гинекологической патологии преобладали бесплодие (16,67 на 100 женщин), бессимптомная миома матки малых размеров с единичными субсерозными узлами не более 12 мм в диаметре (16,67 на 100 женщин), хронический сальпингоофорит и инфекции, передаваемые половым путем в анамнезе, пролеченные к моменту поступления в стационар (30 на 100 женщин).

Артифициальные аборты в анамнезе были у 15 женщин (50%), постабортных осложнений не было. Детородная функция была реализована только у 33,33% пациенток, которые имели в анамнезе 1-2 родов через естественные родовые пути; операции кесарева сечения не было ни у одной из них. Планировали беременность в ближайшее время 70% женщин. Остальные использовали различные методы контрацепции: ВМС (13,33%),

комбинированные оральные контрацептивы (6,67%), барьерные методы (10%).

Объем оперативного вмешательства при выполнении первой лапароскопии был следующим: 17 больным (56,6%) проводилась цистэктомия и электрокоагуляция яичников по поводу ретенционных кист (70,59% – 12 человек) и апоплексии яичника (29,41% – 5 человек), 8 (26,7%) – сальпинготомия, келифоэктомия при трубной беременности, 5 (16,7%) – реконструктивно-пластические операции на маточных трубах (сальпингостоматопластика, сальпингонеостомия) по поводу трубно-перитонеального бесплодия. Всем женщинам в послеоперационном периоде проводилась базисная терапия, которая включала в себя назначение антибактериальных средств широкого спектра действия с профилактической целью, противовоспалительных (нестероидных), десенсибилизирующих препаратов. Послеоперационный период протекал без осложнений и характеризовался нормализацией температуры тела и уменьшением или купированием болевого синдрома к моменту выписки. Швы были сняты на 5-6-е сутки после операции, заживление раны происходило первичным натяжением.

В течение 2-3-х лет после лапароскопии большинство пациенток (83,3%) неоднократно обращались к гинекологу в связи с синдромом тазовых болей. Болевой синдром развивался в среднем через 2-3 месяца после операции, боль была средней интенсивности, ноющего характера. Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи отмечали 23,33% женщин, по типу дисменореи – 33,34%. Основными жалобами при повторном поступлении женщин в гинекологический стационар явились боли внизу живота (96,67 на 100 женщин) и бесплодие (56,67 на 100 женщин), в структуре которого первичное и вторичное составили соответственно 41,18% и 58,82%. Большинство пациенток были госпитализированы в плановом порядке, и только 3 женщины (10%)

повторно поступили в стационар в порядке ургентной помощи с внематочной беременностью, кровоизлиянием в кисту яичника и апоплексией яичника.

Во время лапароскопии и ревизии органов малого таза проведена оценка выраженности спаечного процесса по шкале Американского общества фертильности (1992) с учетом структуры, площади распространения спаек и вовлечения в спаечный процесс органов брюшной полости.

Спаечный процесс имел место у всех женщин. При I степени спаечного процесса ($4,1 \pm 0,9$ балла) обнаруживались единичные, тонкие, пленчатые, неваскуляризированные спайки в области одного или обоих яичников и/или маточных труб. Площадь их распространения не превышала $1/3$ площади придатков матки. Данная картина диагностирована у 8 человек (26,66%). При II степени спаечного процесса ($8,6 \pm 1,1$ балла) визуализировались неваскуляризированные паутинные и пленчатые спайки, более распространенные в полости малого таза и нередко закрывающие собой $1/3$ - $2/3$ площади яичников и маточных труб, чаще локализованные с одной стороны. Подобная картина в малом тазе встретилась у 9 человек (30%). При III степени ($16,3 \pm 2,5$ балла) спаечный процесс, как правило носил двусторонний характер, спайки плотные, часто васкуляризированные, площадь их распространения превышала $2/3$ площади придатков матки. III степень спаечного процесса в малом тазе была у 11 человек (36,67%). При IV степени выраженности ($30,0 \pm 2,8$ балла) спайки обнаруживались как в области малого таза, захватывая придатки с обеих сторон, так и в области соседних органов, нарушая их топографию. Спайки плотные, васкуляризированные, при натяжении деформировали подлежащие ткани, отделялись с большим трудом. Соответствующая картина диагностирована у 2 человек (6,7%). Всем женщинам во время операции проводилась оценка проходимости маточных труб. Необходимо отметить, что полная либо частичная окклюзия маточных труб имела место при III и IV степени выраженности спаечного процесса.

У женщин, которым были проведены реконструктивно-пластические операции на маточных трубах, спаечный процесс в малом тазе присутствовал изначально и соответствовал I-II степени выраженности. Соответственно, у этой категории женщин спайки были расценены как рецидив ранее существующего процесса. У остальных женщин образование спаек в малом тазе расценено нами как *de novo* (табл. 6).

После операций по поводу внематочной беременности, у большинства женщин диагностирован спаечный процесс, локализованный в пределах оперируемого органа, который соответствовал I-II степени выраженности. У пациенток, которым ранее были проведены реконструктивно-пластические операции на маточных трубах, также преимущественно диагностирован спаечный процесс I-II степени.

Наиболее выраженный спаечный процесс обнаруживался у женщин после проведения операций на яичниках по поводу фолликулярных кист, апоплексии яичника, при которых проводилась цистэктомия и коагуляция яичника. Установлено, что при операциях на яичниках спайки III степени выраженности в малом тазе образуются достоверно чаще, чем при операциях на маточных трубах ($\chi^2=4,474$; $p<0,05$).

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о высокой частоте развития спаечного процесса в малом тазе после лапароскопических операций, при этом у 16,67% он расценен нами как рецидив, а у 83,33% женщин – как спайки *de novo*. Операции на яичниках значительно повышают риск формирования распространенного и выраженного спаечного процесса, соответствующего II-III степени. Полученные данные свидетельствуют о необходимости совершенствования реабилитационных мероприятий после лапароскопических операций на придатках матки, способствующих профилактике послеоперационных спаек.

4.2. Клинико-лабораторная характеристика больных, которым проведены лапароскопические операции на яичниках с использованием монополярной коагуляции

Проведено проспективное исследование, которое включало в себя обследование и лечение 48 женщин в гинекологической клинике СибГМУ и гинекологическом отделении узловой больницы станции Томск II Западно-Сибирской железной дороги, поступивших в стационар для выполнения плановых лапароскопических операций на яичниках с использованием электрокоагуляции. Набор клинического материала осуществлялся путем вероятностной выборки. Для ограничения разнородности группы были разработаны критерии включения/исключения: в исследование вошли женщины репродуктивного возраста, с низким инфекционным индексом, не имеющие в анамнезе оперативных вмешательств. Возраст исследуемых больных составлял от 20 до 35 лет, причем 85,4% из них были моложе 30 лет (табл. 7).

Таблица 7.

Возраст женщин, которым проведены лапароскопические операции на яичниках с использованием монополярной коагуляции

Число больных:	Возраст, лет		
	20-25	25-30	30-35
абсолютное	19	22	7
относительное, %	39,6	45,8	14,6

Социальный статус больных в основном был представлен учащимися ВУЗов, работающими и служащими (табл. 8). У большинства женщин трудовая деятельность протекала в удовлетворительных санитарно-гигиенических условиях: переохлаждения, значительные физические нагрузки и нарушения гигиены труда отсутствовали.

На момент обращения в гинекологический стационар в браке состояли 39 женщин (81,25%). Беременность в ближайшие 3 месяца планировали 38

пациенток (79,17%). Бесплодие установлено у 12 (31,58%) женщин: первичное – 11,23%, вторичное – 20,35%. Средняя продолжительность бесплодия составила $4,7 \pm 0,2$ года. По поводу бесплодия ранее обследовано 7 женщин. Установлено, что у 5 из них наблюдалась хроническая ановуляция при сохраненном ритме менструального цикла и нормогонадотропном состоянии. Мужской фактор бесплодия был исключен. Изучение проходимости и функционального состояния маточных труб не проводилось.

Из 10 пациенток (18,75%), не планировавших беременность, 8 (80%) использовали различные методы контрацепции: оральные контрацептивы (4), ВМК (3) и барьерные методы (1). При опросе больных выявлены достаточно полные знания о современных методах контрацепции, только для 2-х женщин искусственное прерывание беременности являлось основным методом планирования семьи.

Таблица 8.

Социальный статус женщин, которым проведены лапароскопические операции на яичниках с использованием монополярной коагуляции

Социальные категории	Абс.	Отн., %
Учащиеся	11	22,92
Рабочие	17	35,41
Служащие	20	41,67

Наличие экстрагенитальных заболеваний отмечалось у 40 женщин (83,33%). В структуре соматической патологии преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический некалькулезный холецистит, хронический гастрит, гастродуоденит) – 62,5 на 100 женщин, патология верхних дыхательных путей (хронический компенсированный тонзиллит, хронический бронхит вне обострения) – 52,08 на 100 женщин, инфекции мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит в стадии ремиссии) – 41,67 на 100 женщин, вегето-сосудистая дистония – 20,83 на 100 женщин.

При изучении генеративной функции выяснено, что у 14 человек (29,17%) в анамнезе были роды через естественные родовые пути. Операции

кесарева сечения не было ни у одной женщины. Беременность у большинства из них протекала удовлетворительно. Самым частым осложнением течения беременности была гипохромная анемия легкой степени тяжести и поздний гестоз легкой степени тяжести (водянка беременных I-II). Осложненное течение родов и послеродового периода (аномалии родовой деятельности, послеродовые кровотечения, субинволюция матки) имели место в 9 случаях (64,29%). Искусственное прерывание беременности в анамнезе имели 18 (37,5%) женщин, постабортные осложнения отмечали 5 из них (27,78%).

Основными жалобами при поступлении женщин в стационар явились боли внизу живота (75 на 100 женщин) и бесплодие (31,58 на 100 женщин). Болевой синдром в нижних отделах живота у большинства пациенток не зависел от фазы менструального цикла, характеризовался средней интенсивностью. Продолжительность болевого синдрома колебалась от нескольких месяцев до года. Самостоятельное использование обезболивающих и противовоспалительных средств приносило лишь временное облегчение в состоянии больных. Факторы, провоцирующие возникновение боли, нам выявить не удалось. Детального обследования и лечения по поводу болевого синдрома ранее этим женщинам не проводилось. У 14 (29,17%) женщин боли возникали остро, в середине менструального цикла, носили ноющий, давящий характер, нередко иррадиировали в поясничную область и область прямой кишки. Пациентки отмечали ухудшение общего состояния в виде слабости, вегетативных расстройств, тошноты.

Повышение температуры тела при поступлении отмечено у 13 (27,08%) женщин и имело субфебрильный характер, в основном, при остро развившемся болевом синдроме. Лихорадки ни у одной пациентки выявлено не было. Частота пульса во всех случаях соответствовала повышению температуры. Общее состояние при поступлении расценено как удовлетворительное в 100% случаев.

При объективном исследовании патологии по органам и системам не выявлено. Пальпаторная болезненность передней брюшной стенки в нижних отделах различной степени выраженности отмечалась у половины пациенток, у 14 (29,17%) – сопровождалась симптомами раздражения брюшины. Результаты исследования генитального статуса у 33 женщин (68,75%) выявили наличие односторонних объемных образований в области придатков матки диаметром до 5-7 см, округлой формы, с четкими контурами, эластической консистенции, умеренно болезненные при пальпации, смещаемые относительно органов малого таза. Увеличение размеров придатков матки с одной стороны в сочетании с умеренной или резкой болезненностью при пальпации придатков, при тракциях за шейку матки выявлено у 14 (29,17%) пациенток. Ограничение подвижности матки и ее придатков при пальпации наблюдалось у 7 (14,58%) женщин.

Основному диагнозу сопутствовали эрозия шейки матки (24,57 на 100 женщин), бессимптомная миома матки малых размеров в виде единичных субсерозных узлов не более 10 мм в диаметре (13,21 на 100 женщин), бесплодие (12 на 100 женщин). Инфекции нижнего отдела генитального тракта выявлена у 11 (22,92%) женщин: вагинит (6) и эндоцервицит (5).

По показаниям проведено комплексное микробиологическое исследование (бактериоскопия, бактериологическое исследование, ИФА, ПЦР). Инфекций, передаваемых половым путем, у данного контингента больных не выявлено.

Проведенное исследование гематологических и биохимических данных при поступлении в стационар не выявило значимых отличий от средних величин (табл. 9). Для оценки показателей использовались гематологические нормативы 200 здоровых женщин г. Томска [Гольдберг Д.И., Гольдберг Е.Д., 1989].

Помимо исследования гематологических показателей, всем пациенткам проведен биохимический анализ крови (определение содержания в крови общего белка, общего и прямого билирубина, глюкозы, креатинина,

мочевины) и гемостазиограмма (протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, время свертывания крови, содержание общего фибриногена, фибриногена В, растворимых фибрин-мономерных комплексов). Полученные результаты находились в пределах возрастной нормы и значимо не отличались от показателей здоровых женщин ($p>0,05$).

Таблица 9.

Гематологические показатели женщин при поступлении ($M\pm m$)

Показатели	Здоровые женщины (n=200)	Исследуемая группа перед операцией (n=48)	p
Гемоглобин, г/л	128,66±0,96	124,23±7,87	p>0,05
СОЭ, мм/час	7,90±0,47	8,21±1,81	p>0,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,20±0,10	6,70±1,24	p>0,05
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,60±0,18	4,58±1,18	p>0,05
Сегментоядерные нейтрофилы, %	51,28±0,38	55,09±4,88	p>0,05
Эозинофилы, %	2,81±0,11	3,58±1,04	p>0,05
Лимфоциты, %	29,94±3,90	29,94±3,90	p>0,05
Моноциты, %	6,19±0,16	6,81±1,38	p>0,05

Перед операцией у женщин определяли активность системы ПОЛ путем измерения содержания в сыворотке крови МДА и активности ферментов каталазы, СОД в гемолизате эритроцитов. Наши наблюдения показали, что перед проведением оперативного вмешательства данные показатели не отличались от таковых у здоровых женщин ($p>0,05$). Это позволяло говорить о том, что на данном этапе клинического обследования отсутствовали признаки активации системы пероксидации и напряжения антиоксидантной системы.

Для проведения топической диагностики и определения эхографических критериев клинического диагноза всем больным проводили ультразвуковое сканирование, которое, в совокупности с другими клиническими показателями, позволяло поставить клинический диагноз. С целью повышения информативности исследования осуществляли как трансвагинальное, так и трансабдоминальное ультразвуковое сканирование, используя методику «наполненного мочевого пузыря». В 33 (68,75%) наблюдениях при ультразвуковом исследовании визуализировались жидкостные образования до 5-7 см в диаметре с четко выраженной капсулой, с однородным содержимым и иногда наличием эхопозитивных сигналов. Наличие свободной жидкости в позадиматочном углублении диагностировано у 14 (29,17%) женщин. У 7 пациенток при ультразвуковом сканировании органов малого таза патологии не выявлено.

Таким образом, клинический диагноз был поставлен на основании клинического обследования с учетом жалоб, анамнеза развития заболевания, данных соматического и гинекологического статуса, лабораторного исследования, ультразвукового сканирования органов малого таза.

Лапароскопия проводилась в плановом порядке эндоскопической бригадой гинекологической клиники СибГМУ (эндоскопическая стойка фирмы «Storz», Германия) и бригадой узловой больницы станции Томск II Зап. Сиб. железной дороги. Структура клинического диагноза приведена в таблице 10. При выборе объема лапароскопической операции с учетом молодого репродуктивного возраста пациенток придерживались принципа максимально бережного и щадящего вмешательства. Во всех случаях диагноз был подтвержден гистологически.

Таким образом, для клинического исследования нами была выбрана группа женщин репродуктивного возраста в возрасте до 35 лет, которые не имели в анамнезе оперативных вмешательств. В основном все пациентки с хорошим образовательным уровнем и отсутствием социальной дизадаптации. Группа подобрана таким образом, чтобы по возможности исключить

факторы, способствующие формированию послеоперационных спаек в малом тазе. Детородная функция была реализована у трети женщин. Большинство пациенток планировали беременность в ближайшее время. У 30% женщин установлено первичное и вторичное бесплодие со средней продолжительностью $4,7 \pm 0,2$ года. Основными жалобами при поступлении в стационар были болевой синдром и/или бесплодие.

Таблица 10

Распределение пациенток в зависимости от вида оперативного вмешательства.

Клинический диагноз	Название операции	Число женщин (n)
Фолликулярная киста яичника	Цистэктомия	25
Кровоизлияние в кисту желтого тела	Цистэктомия	6
Параовариальная киста	Параовариэктомия	2
Апоплексия яичника	Электрокоагуляция яичника	8
Вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза	Овариосальпинголизис	3
	Сальпингонеостомия	4

Лабораторное и инструментальное исследование перед операцией показало отсутствие значимых изменений гематологических, биохимических, гемостазиологических показателей, показателей системы ПОЛ и ферментативного звена антирадикальной защиты. Основными показаниями к проведению операции послужили фолликулярные кисты яичника, кисты параофорона, кровоизлияние в кисту желтого тела, апоплексия яичника, вторичное бесплодие трубно-перитонеального генеза. Объем операции в основном представлен цистэктомией, параовариэктомией, электрокоагуляцией яичника, овариосальпинголизисом.

4.3. Принцип назначения антиоксидантного комплекса при операциях на яичниках.

В послеоперационном периоде медикаментозная терапия проводилась с учетом жалоб, анамнеза заболевания, клинического течения, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, объема и характера оперативного вмешательства.

Во всех случаях основой проводимой терапии являлось назначение антибактериальных и противовоспалительных (нестероидных) средств. При выборе антибиотиков ориентировались на механизм и спектр действия препарата, а также взаимодействие с другими группами назначаемых лекарственных средств. Учитывая отсутствие у всех женщин острых воспалительных заболеваний на момент операции и опираясь на обобщенные литературные данные о возбудителях госпитальной инфекции, мы использовали антибиотики широкого спектра действия, чаще β -лактамной группы. При наличии в анамнезе эпизодов воспалительных заболеваний половых органов, гидросальпинкса, в комбинации с β -лактамами назначали имидазолы и гентамицин.

Объем и характер инфузионной терапии зависел от состояния женщины после операции, и обычно ее длительность не превышала 1-2-х дней. В состав инфузионных средств входили кристаллоидные изотонические и коллоидные среднемoleкулярной массы растворы в объеме не более 1200 мл.

Использовали также противовоспалительные препараты (индометацин, диклофенак, раптен-рапид), десенсибилизирующие (димедрол, супрастин, тавегил), спазмолитические и седативные средства по показаниям, витамины группы В (B_1 , B_6).

Санацию нижнего отдела генитального тракта проводили 11 больным в виде назначения влагалищных ванночек с 1% (3%) раствором перекиси водорода или 0,5% раствора хлоргексидина и введения различных

влагалищных препаратов (тержинан, полижинакс, бетадин, клиндамициновый крем и пр.).

До операции женщины начинали прием комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты в виде биологически активной добавки к пище «Антоксид». Предпосылкой для включения указанного композита в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий послужили данные о выраженных антиоксидантных и гемореологических свойствах препарата [Плотников М.Б. и соавт., 1999; Маслов М.Ю., 2001; Плотников Д.М. и соавт., 2001; Ямкин А.В. и соавт., 2001; Плотников М.Б. и соавт., 2003]. Противопоказаний к использованию данного метода терапии не было. «Антоксид» назначали в течение 4-5 дней до операции по 2 таблетки 3 раза в день и в течение 10-12 дней после операции в аналогичной дозировке при плановом проведении манипуляции; при экстренном оперативном вмешательстве прием препарата начинали с момента поступления женщины в стационар. Суточная доза препарата составляла 120 мг диквертина и 300 мг аскорбиновой кислоты.

Выписка из истории болезни №4020/859. Больная 3-ва Т.С., 24 года. Поступила в гинекологическую клинику СибГМУ 06.09.2002 года с диагнозом: Киста правого яичника с кровоизлиянием. Абдоминальный синдром.

При поступлении предъявляла жалобы на боли в нижних отделах живота больше в правой подвздошной области, средней интенсивности, ноющего характера. Заболела остро, на 14-й день менструального цикла, когда на фоне полного здоровья появились боли внизу живота. Самостоятельно принимала обезболивающие - анальгин в течение 3-х дней. В связи с отсутствием эффекта от лечения и нарастанием болевого синдрома обратилась в гинекологическую клинику СибГМУ.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, влажные. Язык у корня обложен светлым налетом. Температура тела 36,8 °С, артериальное давление 100/60 мм рт. ст.

Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС - 90 ударов в минуту. Нижний край печени по краю реберной дуги, при пальпации безболезненный. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при поверхностной пальпации мягкий, болезненный в правой подвздошной области. Симптомы раздражения брюшины отрицательные.

Менархе в 14 лет, менструации через 28 дней, по 4-5 дней, умеренные, безболезненные. Половая жизнь с 17 лет, контрацепция барьерная. Беременности -3 (1998, 1999, 2000 гг.), закончились искусственным

абортом в сроке 5-6 недель, без осложнений. Гинекологические заболевания отрицает. В настоящее время планирует беременность.

Генитальный статус на 18-й день менструального цикла: наружные половые органы развиты правильно, рост волос по женскому типу, влагалище узкое, нерожавшей. В зеркалах: шейка матки не эрозирована. Матка в правильном положении, не увеличена, грушевидной формы, подвижная, туготестоватой консистенции, болезненность при тракциях за шейку. В проекции правых придатков пальпируется тугоэластическое образование 5 см в диаметре, с нечеткими контурами, болезненное. Проекция левых придатков безболезненная. Задний свод при пальпации умеренно болезненный. Бели светлые, слизистые.

Общий анализ крови: Нв – 120 г/л, эритроциты $-4,2 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $8,4 \times 10^9/л$, СОЭ – 18 мм/час. Сегментоядерные лейкоциты – 65%, палочкоядерные – 4%, эозинофилы – 2%, лимфоциты – 20%, моноциты – 9%. Анализ свертывающей системы: ПТИ 84%, АЧТВ 35 сек, общий фибриноген 3,5 г/л, фибриноген В – отрицательный. РФМК= $3,5 \times 10^{-2}$. Общий анализ мочи: цвет – светло-желтый, прозрачная; удельный вес – 1015, белок отсутствует; при микроскопии: лейкоциты – 1-2 в поле зрения. Степень чистоты влагалищного содержимого - II.

При УЗ-сканировании гениталий: матка размером 55×43×49 мм, структура однородная, контуры четкие. М-эхо=8,2 мм. Левый яичник не виден. В правом яичнике жидкостное образование 45×54 мм в диаметре с четко выраженной капсулой и наличием эхопозитивных сигналов. Жидкость в заднем своде в небольшом количестве.

С 6.09 2002 пациентке назначено консервативное лечение: холод на низ живота, спазмолитики (но-шпа по 2,0 мл 1 раз в день), нестероидные противовоспалительные (индометацин по 25 мг 2 раза в день), седативные (ново-пассит по 25 капель на ночь). Одновременно назначено средство, содержащее диквертин и аскорбиновую кислоту, при соотношении компонентов 1:2,5, по 2 таблетки 3 раза в день в течение 4 дней в суточной дозе 120 мг диквертина и 300 мг аскорбиновой кислоты. 8. 09. 2002 в связи с отсутствием эффекта от проводимого консервативного лечения и сохранением стойкого болевого синдрома после соответствующей подготовки проведена операция – лапароскопия. При осмотре органов малого таза: матка 5×4×5 см, визуально не изменена, подвижная. Левый яичник 2×3×2 см, типичного строения. Маточные трубы длиной 10 см, розового цвета, фимбрии выражены. Визуализируется киста правого яичника 4×5 см, с тонкой гладкой капсулой, с кровоизлиянием в полость. Содержимое – темно-коричневая жидкость со сгустками. Спаечный процесс отсутствует. В малом тазе свободная жидкость приблизительно 10-15 мл. Выполнена правосторонняя цистэктомия, хромогидротубация (трубы проходимы).

В послеоперационном периоде назначена базисная антибактериальная и противовоспалительная терапия: пенициллин по 500 000 ЕД внутримышечно 4 раза в сутки, метронидазол по 0,25×3 раза в сутки,

анальгин 50 % – 2 мл внутримышечно, димедрол 1% – 1 мл внутримышечно, реополиглюкин – 200 мл внутривенно капельно, раствор Рингер-Локка – 400 мл внутривенно капельно. На фоне базисной терапии продолжен прием средства, содержащего диквертин и аскорбиновую кислоту, при соотношении компонентов 1:2,5, по 2 таблетки 3 раза в день в течение 10 дней после операции в суточной дозе 120 мг диквертина и 300 мг аскорбиновой кислоты.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Температура тела нормализовалась в конце 1-х суток после операции. Восстановление функции кишечника к концу 1-х суток после операции. Субъективно пациентка отмечала исчезновение болевого синдрома на 3-и сутки после операции. В объективном статусе на 5-е сутки после операции: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, умеренной влажности, язык влажный, температура тела 36,7°С, пульс - 72 в минуту, артериальное давление -110/65 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС -72 удара в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Сняты швы, заживление первичным натяжением. На проведенное оперативное вмешательство с 9.09. по 14.09.2002 у больной отмечена менструальноподобная реакция. Генитальный статус: матка в правильном положении, не увеличена, грушевидной формы, подвижная, туготестоватой консистенции, безболезненная при пальпации. Справа умеренная болезненность при пальпации придатков. Пальпация левых придатков безболезненная. Задний свод при пальпации безболезненный. Бели светлые, слизистые.

При обследовании после курса лечения пациентка жалоб не предъявляет. В соматическом и гинекологическом статусе изменений не обнаружено. Общеклинические анализы в пределах нормы. При эхоскопии патологии не выявлено. Женщина выписана на 6-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Гистология – фолликулярная киста яичника с кровоизлиянием.

Через 1 месяц женщина вызвана на контрольный осмотр. Жалоб не предъявляет. Менструация пришла на 28-й день после операции. В соматическом и гинекологическом статусе отклонений нет. В связи с планированием беременности обследована по тестам функциональной диагностики (ТФД), определены уровни ФСГ, ЛГ, пролактина на 11 день менструального цикла, которые составили 6,53 МЕ, 6,24 МЕ и 293,59 МЕ, соответственно, и прогестерона на 22-24-й день менструального цикла, содержание в крови которого 27 нг/мл. Помимо этого, с целью оценки проходимости и функционального состояния маточных труб проведена компьютерная кимопертубация. Результаты проведенного исследования показали, что маточные трубы проходимы (Р_{трубное}=78,6; Р_{максимальное}=89,73), показатели, отражающие функциональное состояние маточных труб также операции.

Указанным способом пролечены 26 женщин (основная группа).

4.4. Динамика клинико-лабораторных данных после операции на фоне использования антиоксидантного комплекса

Под наблюдением находилось 48 женщин, однородных по возрасту, локализации патологического процесса и объему оперативного вмешательства. В зависимости от характера лечения в дальнейшем все женщины были условно разделены на 2 группы. Женщины основной группы (n=26) на фоне базисной медикаментозной терапии (обезболивающие, антибактериальные, противовоспалительные и десенсибилизирующие средства) получали «Антоксид» в течение 4-х дней до операции по 2 таблетки 3 раза в день и в течение 10 дней после операции в аналогичной дозировке при плановом оперативном вмешательстве; при экстренной операции прием препарата начинали с момента поступления в стационар. Пациентки группы сравнения (n=22) получали в послеоперационном периоде только традиционную терапию.

При проведении антибактериальной и противовоспалительной терапии в группе сравнения в течение 3-5 суток после операции отмечена отчетливая положительная динамика. Показатели, характеризующие общее состояние и самочувствие больных, нормализовались в среднем ко 2-3 суткам. Субфебрильная температура на 3-и сутки сохранялась у 8 (36,36%) человек, болевой синдром исчезал или значительно уменьшался у 15 (68,18%) женщин.

У 19 женщин на 1-2-е сутки после операции наступила менструальноподобная реакция продолжительностью 4-5 дней.

Швы сняты на 5-е сутки после операции у всех пациенток. При бимануальном исследовании женщин после операции придатки матки соответствовали нормальной величине у большинства пациенток, были безболезненные у 10 (45,45%) женщин, умеренная болезненность при пальпации придатков и тракциях за шейку матки сохранялась у 12 (54,55%) пациенток. При ультразвуковом исследовании на 5-е сутки после операции у

12 (54,55%) пациенток определяли увеличение в размерах оперированного яичника, нечеткие его контуры, снижение эхогенности, наличие свободной жидкости в позадимаочном пространстве в объеме до 50-60 мл.

Гематологические, биохимические показатели и данные гемостазиограммы на 5-е сутки после операции у большинства женщин находились в пределах нормы и не претерпевали существенных изменений по сравнению с аналогичными данными перед операцией. Гипохромная анемия I степени тяжести диагностирована у 5 (22,72 на 100 женщин). Умеренно выраженный лейкоцитоз с относительной лимфопенией наблюдались у 6 (27,27 на 100 женщин).

Клинические наблюдения показали, что после операции у женщин группы сравнения было отмечено достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания в сыворотке крови МДА на 5-е сутки после операции, что свидетельствовало об активации процессов пероксидации в послеоперационном периоде (табл. 11). Параллельно происходило угнетение активности ферментативного звена антирадикальной защиты, проявляющееся снижением содержания каталазы в сыворотке крови и СОД в гемолизате эритроцитов.

Таблица 11.

Показатели ПОЛ после лапароскопических операций на яичниках у женщин и влияние на них комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты

Показатели	Здоровые женщины (n=20)	До операции (n=48)	Основная группа (n=26)	Группа сравнения (n=22)
МДА, мкмоль/л	3,6±0,2	3,2±0,6	3,9±0,5	5,8±0,4*
Каталаза, мкатал/л	26,4±1,5	21,8±3,8	19,4±1,7*	15,4±0,5
СОД, мкмоль/мг белка мин	1,0±0,1	2,5±0,2	2,9±0,5	1,1±0,3*

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с показателями здоровых женщин.

Послеоперационных осложнений не было диагностировано ни у одной женщины. К моменту выписки состояние всех пациенток оценено как удовлетворительное.

Послеоперационный период у женщин, получавших на фоне традиционной терапии комплекс диквертина и аскорбиновой кислоты, характеризовался более ранним купированием болевого синдрома ($\chi^2=9,685$; $p<0,05$), восстановлением функции кишечника и мочевого пузыря. Температура тела нормализовалась у большинства женщин, на 3-и сутки субфебрилитет сохранялся только у 3 (11,54%) пациенток ($\chi^2=4,390$; $p<0,05$). Менструальноподобная реакция продолжительностью 4-5 дней наступила у 20 женщин на 1-2 сутки после операции.

При бимануальном исследовании женщин основной группы на 5-е сутки после операции придатки матки соответствовали нормальной величине у всех пациенток, были безболезненные у 22 (84,62%) женщин, умеренная болезненность при пальпации сохранялась у 4 (15,38%) пациенток, что достоверно меньше, чем у женщин группы сравнения ($\chi^2=8,224$; $p<0,05$).

Трансвагинальное и трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов малого таза на 5-е сутки после операции показало увеличение оперированного яичника в размерах, нечеткость его контуров, снижение эхогенности ткани, а также наличие свободной жидкости в позадиматочном углублении до 30 мл у 5-ти пациенток.

В лабораторных показателях (гемограмма, биохимический анализ крови, гемостазиограмма) значимых изменений по сравнению с таковыми перед операцией и с группой сравнения у большинства женщин нами не диагностировано. Гипохромная анемия легкой степени тяжести отмечена у 2-х (7,69 на 100 женщин); умеренный лейкоцитоз с лимфопенией – у 3-х (11,54 на 100 женщин).

При анализе системы ПОЛ концентрация МДА достоверно не отличалась от исходного дооперационного уровня. Кроме того, значимо ($p<0,05$) возрастал уровень каталазы и СОД (табл. 11), что свидетельствовало

об активации ферментативного звена антиоксидантной системы на фоне уменьшения содержания конечных продуктов липопероксидации.

Швы у всех пациенток сняты на 5-е сутки, заживление первичным натяжением. Послеоперационные осложнения ни у одной женщины не диагностированы. К моменту выписки состояние всех пациенток оценено как удовлетворительное.

Через 1 месяц после операции для оценки проходимости и функционального состояния маточных труб всем женщинам проведена компьютерная кимопертубация на 9-11 день менструального цикла с использованием диагностического комплекса ДЛТБ-01 (табл. 12).

У всех женщин в обеих группах маточные трубы были проходимы, но показатели, характеризующие состояние маточно-трубного и истмико-ампулярного отделов, а также критериев, отражающих сократительную активность маточных труб, в основной группе и группе сравнения значительно отличались.

Отклонения от показателей здоровых женщин в той или иной степени были выражены у 18 (81,82%) женщин группы сравнения. У 15 женщин основной группы (57,69%) полученные данные по большинству показателей значимо не отличались от контроля, что значимо отличалось от данных в группе сравнения ($\chi^2=7,779$; $p<0,01$).

Установлено, что у пациенток группы сравнения после лапароскопических операций на яичниках Р-максимальное значимо выше ($p<0,01$), чем в основной группе, что косвенно свидетельствовало о наличии перитубарных спаек в области ампулярного отдела маточных труб, т.е. в непосредственной близости от области оперативного вмешательства. Кроме того, у больных группы сравнения также более выражены нарушения сократительной активности маточных труб: низкая амплитуда сокращений, нарушение формы сокращений, дискоординация. В основной группе соответствующие показатели значимо не отличались от контроля ($p>0,05$).

Данные компьютерной кимопертубации у больных через 1 месяц после лапароскопических операций на яичниках

Показатели	Контроль (n=50)	Основная группа (n=16)	Группа сравнения (n=17)
Р-трубное	78,6±10,7	79,24±13,08 ⁺	87,8±11,7 [*]
Р-максимальное	91,8±10,1	86,65±10,95 ⁺	109,48±13,12 [*]
Р-базовое	53,6±5,5	69,38±10,21 ^{*+}	80,72±13,34 [*]
Среднее	0,21±0,9	0,38±0,12 ⁺	1,20±0,92 [*]
Дисперсия	5,6±0,28	4,74±0,45	4,39±0,21
Асимметрия	0,21±0,07	0,14±0,09	0,15±0,06
Эксцесс	-0,89±0,1	0,98±0,037 [*]	-1,40±0,51 [*]
Максимальная частота	11,0±2,0	11,31±0,45	8,35±0,62 [*]
Коэффициент гармоничности	30,7±1,0	29,45±3,85	33,04±2,87

Примечание: контроль – показатели 50-ти здоровых женщин по данным А.И. Волобуева и соавт. (1991). * – p<0,05: – по сравнению с контролем; ⁺ p<0,05 – по сравнению со значениями в группе сравнения

Повторная лапароскопия через 3-8 месяцев после первой операции была выполнена 3 пациенткам основной группы (в 2-х случаях – кровоизлияние в кисту желтого тела, в 1-м – внематочная беременность) и 6 группы сравнения (3 – внематочная беременность, 2 – вторичное бесплодие в сочетании и синдромом тазовых болей, 1 – кровоизлияние в кисту желтого тела). Показаниями для проведения операции послужили трубная беременность, кровоизлияние в кисту желтого тела, вторичное бесплодие в сочетании с синдромом тазовых болей. Спаечный процесс в основной группе во всех случаях соответствовал I степени (4,32±0,24 балла), а в группе сравнения у 3-х женщин – II степени (8,25±0,4 балла) и у 3-х – III (18±0,2 балла).

Необходимо отметить, что у женщин, которым была проведена повторная лапароскопия, особенно при бесплодии в сочетании с синдромом тазовых болей, были выраженные изменения при компьютерной кимопертубации: высокое Р трубное и Р максимальное, низкая амплитуда

сокращений. При лапароскопии в области ампулярно-фимбриального отдела маточных труб – спаечный процесс; при хромогидротубации – частичная окклюзия маточных труб. Следовательно, можно предполагать о наличии определенной зависимости между данными компьютерной кимопертубации и выраженностью спаечного процесса в малом тазе при повторной лапароскопии. Отсутствие выраженных изменений при компьютерной кимопертубации у женщин основной группы позволяло предполагать снижение выраженности спаечного процесса в малом тазе в результате проведения лечения по разработанной методике.

Эффективность использования комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты с целью профилактики образования послеоперационных спаек оценивали по величине атрибутивного и относительного рисков. При этом нами установлено, что вероятность снижения частоты спаечного процесса после операций на фоне приема «Антоксида» составила 39,51%. Относительный риск развития спаечного процесса после операции без использования данного комплекса в 1,91 раза выше, чем на фоне его применения.

Нарушения ритма менструаций в виде удлинения менструального цикла до 30-35 дней зарегистрировано у 7 женщин основной группы (30,49%) и 17 женщин группы сравнения (77,27%). С целью оценки овариально-менструальной функции яичников определяли концентрацию половых стероидов (эстрадиола, прогестерона) и гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ, пролактин) в сыворотке крови радиоиммунологическим методом. Исследование проводили через 1-2 месяца после операции: эстрадиол, ФСГ, ЛГ и пролактин на 9-11 день менструального цикла, прогестерон – на 22-24-й день. При анализе содержания гормонов выявлено, что в группе сравнения содержание прогестерона достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с таковым в основной группе: $13,80 \pm 1,15$ нг/мл и $22,57 \pm 2,83$ нг/мл, соответственно. Остальные показатели достоверно не отличались от таковых у здоровых женщин.

По тестам функциональной диагностики (ТФД) через 1-2 месяца после операции обследовано 13 женщин основной группы и 14 женщин группы сравнения. При анализе полученных результатов (базальная температура, шеечный индекс) установлено, что патология овариально-менструального цикла проявлялась недостаточностью лютеиновой фазы. Указанные изменения чаще наблюдались в группе сравнения (табл. 13).

Таблица 13

Состояние овариально-менструального цикла по тестам функциональной диагностики у женщин после лапароскопических операций на яичниках

Характеристика цикла	Основная группа (n=13)		Группа сравнения (n=14)	
	Абс.	Отн.	Абс.	Отн.
Ановуляторный цикл	–	–	–	–
Недостаточность лютеиновой фазы	2	7,69	2	16,67
Овуляторный цикл (норма)	11	92,31	12	83,33

Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой сравнения

4.5. Медико-социальная эффективность использования антиоксидантного комплекса у женщин после лапароскопических операций на яичниках с использованием электрокоагуляции.

При использовании комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты на фоне лапароскопических операциях на яичниках с использованием электрокоагуляции мы стремились достигнуть непосредственных результатов в виде улучшения течения послеоперационного периода, и отдаленных в виде уменьшения частоты образования послеоперационных спаек и нарушений овариально-менструального цикла.

Отдаленные результаты прослежены в сроки 2, 6 и 12 месяцев после операции. Сравнительный анализ эффективности лечения свидетельствовал о

более выраженных положительных результатах у женщин основной группы. В раннем послеоперационном периоде у них быстрее нормализовалась температура тела, купировался болевой синдром, менее выражены изменения при бимануальном гинекологическом обследовании и УЗИ. В отдаленном периоде у этих пациенток практически отсутствовали изменения при компьютерной кимопертубации: значения Р трубного и Р максимального соответствовали таковым у здоровых женщин, функциональное состояние маточных труб у большинства пациенток не изменено. Овариально-менструальный цикл в большинстве случаев характеризовался сохраненным ритмом, нормальным содержанием прогестерона на 22-24-й день менструального цикла при нормогонадотропном состоянии. Удлинение менструального цикла до 30-35 дней наблюдалось реже, чем в группе сравнения ($\chi^2=12$; $p<0,05$). В случае выполнения повторной лапароскопии выраженность спаечного процесса в малом тазе не превышала 5-ти баллов, что соответствует I степени процесса.

Основными показателями высокой эффективности лечения у женщин молодого репродуктивного возраста является сохранение или восстановление гормонального статуса, а также важнейшей функции женщины – детородной, что соответствует второму уровню реабилитации и полному клиническому выздоровлению. В основной группе в течение первых 6 месяцев после операции из 22 женщин, планировавших беременность, она наступила у 18 (81,82%), что достоверно чаще, чем в группе сравнения, где она наступила у 8 из 16 планировавших женщин (50%). В настоящее время женщины находятся на диспансерном учете. Вышеперечисленное является наиболее объективным критерием полного восстановления анатомо-функционального состояния яичников и маточных труб.

Непосредственные и отдаленные результаты в основной группе оценены нами как очень хорошие у 12 (46,15%) женщин, хорошие у 10 (38,46%) и удовлетворительные у 4 (15,39%). В группе сравнения эти показатели составили соответственно 4 (18,18%), 8 (36,36%) и 10 (45,46%).

Объективными критериями очень хороших результатов лечения явились оценка течения послеоперационного периода (нормализация температуры к 3-м суткам, купирование болевого синдрома к 5-м суткам послеоперационного периода), нормальные гематологические показатели, отсутствие изменений при УЗИ на 5-е сутки после операции, компьютерной кимопертубации через 1 месяц после операции (нормальные показатели $P_{тр.}$ и $P_{макс.}$, нормальная форма и амплитуда сокращений), отсутствие синдрома тазовых болей в отдаленные сроки, овуляторный цикл по ТФД, сохраненный ритм менструального цикла и нормальное содержание прогестерона на 22-24-й день менструального цикла при нормогонадотропном состоянии, наступление беременности в первые 2-6 месяцев после операции.

Критериями хороших результатов лечения послужили удовлетворительное течение послеоперационного периода (нормализация температуры к 5-м суткам, купирование болевого синдрома, умеренный лейкоцитоз и относительная лимфопения в послеоперационном периоде, отсутствие изменений при УЗИ на 5-е сутки после операции), нерезко выраженные изменения при компьютерной кимопертубации (признаки снижения амплитуды сокращений, дискоординация при нормальных значениях $P_{тр.}$ и $P_{макс.}$), отсутствие синдрома тазовых болей, и определению содержания гормонов в крови), сохраненным ритмом менструаций или удлинению менструального цикла до 30-35 дней при отсутствии нарушений гормонального статуса по ТФД и нормальном содержании прогестерона на 22-24-й день менструального цикла при нормогонадотропном состоянии, наступление беременности в первые 2-6 месяцев после операции.

Критериями удовлетворительных результатов лечения послужили удовлетворительное течение послеоперационного периода (субфебрилитет, сохранение болевого синдрома более 5-ти суток при снижении интенсивности боли, умеренный лейкоцитоз в периферической крови, увеличение в размерах оперированного яичника, нечеткость его контуров,

снижение эхогенности, наличие жидкости в позадиматочном пространстве объемом не более 50 мл по данным УЗИ), изменения при компьютерной кимопертубации (высокие значения Р трубное и Р максимальное, дискоординация, нарушение формы сокращений, снижение перистальтики) и/или синдром тазовых болей в отдаленном периоде или изменение гормонального статуса (недостаточность лютеиновой фазы по ТФД, снижение содержания прогестерона на 22-24-й день менструального цикла при нормогонадотропном состоянии), отсутствие наступления беременности, необходимость в повторной лапароскопии (табл. 13).

Необходимо отметить, что за констатацией фактов, подтверждающих эффективность использования комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты, стоят постоянное наблюдение за пациентками в течение длительного времени и контроль выполнения рекомендаций, которые в совокупности, несомненно, повышают результативность лечения.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В оперативной гинекологии широко используется монополярная коагуляция яичников: цистэктомия при кистах яичников, коагуляция при апоплексии, овариолизис при вовлечении яичников в спаечный процесс [Алиева Э.А., Пшеничникова Т.Я., Гаспаров А.С., 1990; Попов А.А., Пшеничникова Т.Я., Романов В.А., 1992; Здановский В.И., 2000; Гаспаров А.С., Назаренко Т.А., 2001; Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М., 2001; Кулаков В.И., 2003; Cerbonnet G., 1969; Dalsas J., 1969; Timur Gurgan M.D. et al., 1999; Vayena V., 2002]. В литературе представлены сведения о влиянии данного вида хирургической энергии на состояние маточных труб. Данных о морфофункциональном состоянии яичников, особенно их генеративного и эндокринного аппарата, после данного метода воздействия недостаточно.

Несмотря на значительный терапевтический эффект, ЭХВ вызывает выраженные гемодинамические изменения в оперируемом органе, в перифокальной области развивается острая воспалительная реакция и поражение здоровых тканей [Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998; Filmar S., 1986; Luciano A.A., 1987]. Кроме того, использование лапароскопической методики не исключает образование послеоперационных спаек в малом тазе, частота развития которых остается высокой – 55-100% [Женчевский Р.А., 1989; Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., 1998-2000; Краснопольская Н.В., Штыров С.В., Мачанските О.В., 2002; Luciano A.A., 1989; Dal P., Lunde O., Tanbo T. et al., 1994; Bowman M.C., Li T., Cooke I.D., 1995; Jorgensens J.O. et al., 1995; Lunde O., 2001]. В патогенезе данных нежелательных эффектов значительную роль играют нарушения реологических свойств крови и активация ПОЛ [Савельева Г.М., 1986; Биленко М.В., 1989; Мещеряков А.В., Рузайкина Т.И., 1990; Шатилина Л.В., 1993; Малышев В.Д., Потапов А.Ф., 1994; Меньшикова Е.В., Зенков Н.К.,

Шергин С.М., 1994; Зарубина И.А., 1998; Ральченко И.В., 1998; Утешов Н.С., Пахомова Г.В., 1999; Ruan G.B., Grobety J., Majno G., 1990].

В Томском НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН разработан комплекс биофлавоноида диквертина и аскорбиновой кислоты (в соотношении 1:2,5), обладающий выраженными антиоксидантными свойствами, нормализующий реологические свойства крови в условиях ишемии [Тюкавкина Н.А., Хуторянский В.А., Баженов Б.Н., 1997; Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А., 1997; Голдобина А.В., 2000; Плотников М.Б., Алиев О.И., Маслов М.Ю. и др., 1999; Плотников М.Б., Маслов М.Ю., Алиев О.И., 2000; Ямкин А.В., Алиев О.И., Плотников М.Б., 2001; Habtemarian S., 1997]. Сведения о применении данного препарата в послеоперационном периоде после эндоскопических операций на яичниках отсутствуют.

На основании вышеизложенного можно сделать заключение, что несомненную пользу в разработку проблемы эффективной реабилитации женщин после эндоскопических операций на яичниках с использованием монополярной коагуляции смогут внести результаты экспериментального изучения морфофункционального состояния яичников при ЭХВ и коррекции выявленных изменений комплексом диквертина и аскорбиновой кислоты, что и явилось предметом настоящего исследования.

Экспериментальная часть работы выполнена на 120-и белых беспородных половозрелых крысах-самках. Выбор экспериментальной модели обусловлен тем, что закономерности регуляции овариально-менструального цикла у них аналогичны таковым у женщин и, в отличие от других животных, у крыс происходит спонтанная овуляция [Боровая Т.Г., Назаренко А.И., Волкова О.В. и др., 1993]. Монополярную коагуляцию яичников и фимбриального отдела яйцеводов проводили аппаратом СРЧ «Электропульс» в режиме контактной коагуляции мощностью 60 Вт игольчатым электродом. Оперативное вмешательство было максимально приближено к выполняемым в клинике операциям, с соблюдением принципов микрохирургических манипуляций и безопасности в

электрохирургии. Животные основной группы в течение 5-и суток получали внутрижелудочно комплекс диквертина и аскорбиновой кислоты из расчета 20 мг/кг и 50 мг/кг соответственно. Морфофункциональное исследование придатков матки осуществляли в различные сроки опыта с использованием морфологических, гистохимических и нейрогистологических методик. На 3-и сутки после операции в артериальной крови животных исследовали вязкость крови, агрегацию эритроцитов и активность процессов ПОЛ. Выбор срока для исследования обусловлен литературными данными об активации процессов свободнорадикального окисления в ранние сроки после воздействия повреждающего фактора [Савельева Г.М., Богинская Л.Н., Штыров С.В., 1995; Власов А.П., Трофимов В.А., Тарасова Т.В., 2000].

В клинической части работы на первом этапе проведено ретроспективное исследование 30 женщин, которым были выполнены лапароскопические операции. Нами было показано, что операции на яичниках значительно повышают риск формирования распространенного и выраженного спаечного процесса в малом тазе, что затрудняет восстановление репродуктивной функции женского организма. В дальнейшем проведено проспективное исследование 48 женщин, которым были выполнены лапароскопические операции на яичниках с использованием монополярной коагуляции. Пациентки основной группы на фоне традиционной терапии получали комплекс диквертина и аскорбиновой кислоты в виде биологически активной добавки к пище «Антоксид». Перед операцией и на 5-е сутки после нее исследовали активность ПОЛ в крови женщин. Через 1 месяц всем женщинам была произведена компьютерная кимопертубация с целью оценки проходимости и функционального состояния маточных труб; изучен гормональный статус женщин по ТФД и содержанию в крови ФСГ, ЛГ, пролактина и прогестерона. При повторной лапароскопии оценена выраженность спаечного процесса в малом тазе. Сравнили состояние овариально-менструального цикла и частоту наступления беременности в обеих группах женщин.

Непосредственно после операции у экспериментальных животных в местах монополярной коагуляции мы наблюдали очагово-некротические изменения яичников и яйцеводов, которые были представлены оксифильными участками с единичными сохранившимися клетками, подверженными некротическим и некробиотическим изменениям. Эти изменения обусловлены действием факторов хирургической агрессии: механического, термического и электрического факторов [Белик С.В., 2000]. В зоне коагуляции полностью повреждены сосуды и генеративные элементы яичников: стенка сосудов гомогенизирована, эндотелий десквамирован; ядерный материал овоцитов разрушен, оставшиеся клетки фолликулярного эпителия дисконплексованы. К 10-15-м суткам в участках некроза начинала развиваться грануляционная ткань с выселением малодифференцированных фибробластов и клеток макрофагального ряда. Репаративные процессы заканчивались к 30-м суткам формированием рубцовой ткани. Наши данные согласуются с данными литературы о течении репаративного процесса после электрокоагуляции [Filmar S., 1986; Luciano A.A., 1987].

По периферии очага монополярной коагуляции обращало на себя внимание формирование обширной зоны перифокального асептического воспаления, основным проявлением которого служили гемодинамические изменения. На фоне деструктивных изменений сосудистой стенки были выражены процессы полнокровия, стаза, сладжа форменных элементов. С ранних сроков наблюдения были отчетливы процессы тромбообразования. Удельный объем сосудистого русла резко повышался с 3-х суток послеоперационного периода, процесс носил стойкий характер и сохранялся к 30-м суткам. У женщин симптомами воспалительного процесса с преобладанием экссудативного компонента были: субфебрильная температура, болевой синдром после операции, болезненность при пальпации придатков матки, увеличение размеров оперированного яичника, нечеткость его контуров и снижение эхогенности, а также наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве объемом не более 50 мл при

ультразвуковом исследовании на 5-е сутки после операции и умеренный лейкоцитоз и лимфопения в периферической крови.

Таким образом, основным патогенетическим механизмом, который поддерживает дальнейшие дистрофические и дегенеративные процессы в ткани яичников и яйцеводов, является нарушение микроциркуляции в послеоперационном периоде. На этом фоне закономерно развивается ишемия и тканевая гипоксия. Несомненный вклад в поддержание этих процессов вносят продукты аутолиза некротизированных тканей.

Следствием этих изменений, вероятно, является динамика генеративных и эндокринных элементов яичника. В ранние сроки после операции монополярная коагуляция вызывала кратковременный рост фолликулов, что подтверждалось данными морфоколичественного анализа. С одной стороны, это обусловлено универсальной реакцией яичника на действие повреждающего фактора [Волкова О.В., 1999]. С другой стороны, возможно, стимулирующим эффектом обладает само электрохирургическое воздействие и резкое увеличение кровенаполнения яичника в раннем послеоперационном периоде. Увеличение среднего содержания фолликулов в срезах сохранялось до 5-х суток наблюдения; в дальнейшем происходило постепенное уменьшение как содержания фолликулов в срезах, так и их удельного объема в яичниках. Содержание примордиальных фолликулов уменьшалось как по причине их непосредственного повреждения в зоне электрокоагуляции, так и вследствие гемодинамических нарушений в перифокальной области, которые, возможно, приводили к их дегенерации. Кроме того, часть фолликулов вступала в стадию роста. Что касается растущих фолликулов, то они очень чувствительны в изменению соматического окружения [Боровая Т.Г., Волкова О.В., 1995]. Процесс созревания генеративных элементов невозможен без полноценного питания, кровоснабжения, иннервации травмируемого органа [Этинген Л.Е., 1962]. Нарушение нормальной циркуляции крови в сосудах теки, изменение проницаемости, вызванное теми или иными причинами, должны вызвать

определенный комплекс расстройств в трофике системы фолликулярный эпителий – овоцит [Волкова О.В., 1967]. По всей видимости, реакция сосудисто-тканевого региона в отдаленные сроки после операции является первичной по отношению к изменениям в гранулезе и овоците [Волкова О.В., 1970]. Результатом служит развитие деструктивных изменений в растущих фолликулах. Они проявлялись фрагментацией цитоплазмы овоцита, утолщением блестящей зоны, дисконкомплексацией клеток фолликулярного эпителия, миграцией клеток макрофагального ряда в полость растущих фолликулов и реинициацией мейоза в них. Фрагменты ядер фолликулярных эпителиоцитов в полости фолликула и в гранулезе нередко имели вид типичных апоптотических телец. Многие их сохранившихся растущих фолликулов были структурно неполноценны.

Наряду с выраженным стимулирующим действием монополярной коагуляции на рост фолликулов, параллельно усиливался гистогенетически противоположный процесс – их атрезия. Она носила стойкий характер и превалировала над процессами роста и созревания генеративных элементов. Первыми морфологическими проявлениями атрезии фолликула служили дисконкомплексация эпителиоцитов с явлениями карирексиса или кариопикноза. Нарушалась трофика овоцита, в нем увеличивалось ядрышко. При атрезии происходит процесс образования временных функционирующих эндокринных структур, стероидогенез в которых отличается от нормальных фолликулов [Волкова О.В., 1983]. Это способствует изменению общего гормонального фона в послеоперационном периоде. Кроме того, на 30-е сутки наблюдения в яичниках визуализировались ретенционные кисты, выстланные однослойным эпителием, которые также могут служить причиной изменения стероидогенеза в яичниках. С 10-х суток эксперимента имело место увеличение объема интерстициальной ткани яичника. Клетки ее увеличивались в объеме, цитоплазма была вакуолизирована. Как известно, интерстициальная ткань формирует стероидогенный комплекс, который участвует в регуляции гормонального статуса организма [Ковальский Г.Б.,

1974; Корнеев Н.В., 1984; Черняева Л.К., 1985; Yen S.S., Jaffe R.B., 1998]. Можно предположить, что фактором, стимулирующим ее развитие, является непосредственно действие электрохирургии, а также попадание продуктов деградации фолликулярного эпителия в микроциркуляторное русло яичника. Интерстициальная ткань является местом синтеза андрогенов, которые оказывают ингибирующее действие на рост фолликулов.

Так или иначе, содержание растущих фолликулов в яичниках в отдаленные сроки после монополярной коагуляции значительно снижалось. Свой вклад в развитие данного процесса вносили снижение содержания примордиальных фолликулов, выраженные процессы нарушения микроциркуляции, ишемии и тканевой гипоксии в органе, усугубленные активацией процессами свободно-радикального окисления. Снижение количества желтых тел также изменяло стероидогенез в яичниках. Помимо указанного, на 10-15-е сутки после операции по результатам анализа кольпоцитологической картины нами установлено удлинение фазы диэструса у экспериментальных животных. Нарушение ритма половых циклов, истощение компенсаторных возможностей яичников вызывают значительное нарушение гормонального баланса. Наши данные согласуются с результатами работ Н.С. Артемьевой (1972), Л.Н. Яблонского (1977), М.В. Кобозевой (1983), которые наблюдали истощение компенсаторных возможностей яичника, удлинение диэструса, кистообразование в отдаленные сроки после оперативного вмешательства, и противоречат работам В.И. Кулакова (1998) и А.А. Luciano (1989), которые утверждают, что после операций на яичниках не изменяется стероидо- и фолликулогенез. Возможно, это обусловлено различием техники выполнения операции, методологических подходов к анализу полученных результатов и малым сроком наблюдения за экспериментальными животными.

Подтверждением нарушения стероидогенеза в яичниках служили менструальноподобная реакция на 1-2 день после операции у большинства женщин, удлинение менструального цикла до 30-35 дней, недостаточность

лютеиновой фазы по ТФД и данные исследования гормонального статуса через 1 месяц после операции, согласно которым имело место снижение содержания прогестерона на 22-24-й день менструального цикла. Изменение содержания гормонов является отражением воспалительных и дегенеративных процессов в яичниках в послеоперационном периоде и реализуется, очевидно, по механизму отрицательной обратной связи.

С ранних сроков послеоперационного периода наблюдалось повышение оснований Шиффа в крови экспериментальных животных и содержание МДА у женщин. Это свидетельствует об активации процессов ПОЛ [Биленко М.В., 1989]. Усиление свободнорадикального окисления после различных видов хирургических вмешательств описано многими авторами и связано как с действием факторов хирургической агрессии, так и с особенностями действия препаратов, используемых с целью премедикации и средств для общей анестезии [Ландау Я.М., Голубев А.П., Чернин В.М., 1969; Галеев Ф.С., Фахрутдинов Р.Р., 1987; Твердохлиб В.П., Шмакова Е.Н., Блажевич Н.В., 1987; Хмара Н.Ф., Гаврилова А.Р., Власов П.А., 1987; Гуляева Н.В., Кузина Н.Л., Левшина И.П., 1988; Барабай В.А., 1989; Жданов Г.Г., Нечаев М.Л., Надель В.Н., 1989; Мещеряков А.В., Рузайкина Т.И., 1990; Малышев В.Д., Потапов А.Ф., 1994; Меньшикова Е.В., Зенков Н.К., Шергин С.М., 1994]. Включающееся на первых этапах антирадикальной защиты ферментативное звено не в состоянии нормализовать возникающие изменения в системе ПОЛ, о чем свидетельствует снижение содержания каталазы и СОД в гемолизате эритроцитов у женщин на 5-е сутки после операции. Операционный стресс, по-видимому, является настолько мощным активатором свободно-радикального окисления, что требует повышенного расхода биоантиокислителей. Можно предположить, что эндогенных антиоксидантов недостаточно для компенсации гомеостаза [Дубинина Е.Е., Зборовская И.А., Банникова М.В., 1995]. Снижение активности предупредительного звена антирадикальной защиты, представителем которого является каталаза, и системы прерывателей цепной реакции,

представленной СОД, можно трактовать как истощение компенсаторных механизмов и адаптационных возможностей антирадикальной защиты. Некомпенсированное усиление ПОЛ является одним из ведущих молекулярных механизмов в повреждении клеточных мембран, приводящих к нарушению структуры и функции клеток [Dobretsov G.E., Petrov V.A., Borshwvsky G.A., 1977; Dhalla A.K., Hill M.F., Singal P.K., 1996]. Конечные продукты СРО обладают цитотоксическим действием за счет распада гидроперекисей [Кулиев Р.А., Бабаев Р.Ф., 1991; Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др., 1991; Владимиров Ю.А., 1998; Дугиева М.З., Стрижова Н.В., Багдасарова З.З., 2003] и, вероятно, могут вызывать прямое повреждение ово-соматических гистионов.

Опосредованное действие продуктов липопероксидации может реализовываться за счет их влияния на сосудистую стенку как наиболее уязвимый объект, поскольку в ней высокое содержание кислорода и низкие темпы его утилизации [Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф., Стародубцев С.Г., 1994; Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 1999]. Это обуславливает прогрессирование микроциркуляторных нарушений в очаге повреждения и в перифокальной области. Изменение микроциркуляции усиливает ишемию и тканевую гипоксию в оперируемых органах. В свою очередь, ишемия способствует активации свободно-радикального окисления через повышение содержания катехоламинов, нарушение органной гемодинамики и структурные повреждения эндотелия сосудов [Ягмуров О.Д., 1999], а между выраженностью степени гипоксии и интенсивностью ПОЛ существует прямая зависимость [Жданов Г.Г., Нечаев М.Л., Надель В.Н., 1983; Коган А.Х., 1999; Утешов Н.С., Пахомова Г.В., 1999].

Воспалительный процесс, развивающийся на фоне ПОЛ, также имеет свои особенности и характеризуется глубокими нарушениями структуры и функции микроциркуляции в очаге воспаления, замедлением репаративных процессов [Биленко М.В., 1989; Пидэмский Е.Л., Тульбович Г.А., Голенев А.Ф., 1990; Пауков В.С., Кауфман О.Я., 1995; Власов А.П., Трофимов В.А.,

Тарасова Т.В., 2000; Сидоренко Е.И., Парамей О.В., 2003; Wedmore C.V., William S.T., 1981].

Уже в раннем послеоперационном периоде после монополярной коагуляции было выявлено повышение вязкости крови и агрегации эритроцитов. Универсальный неспецифический характер реологических нарушений определяет их роль в развитии многих патологических состояний [Савельева Г.М., 1986; Faroogui S.M., Walli K.K., Baka K.F. et al., 1987; Tachahama V., Sorata V., 1989; Beaven G.H., Palmac J., Nack G.B. et al., 1990; Besson G., Bogousslavsky J., 1991; Okuda M., Ikai J., Chance B. et al., 1991]. Гемореологические сдвиги наряду со структурными изменениями стенки сосудов влекут выраженные нарушения микроциркуляции вплоть до явлений гемостаза и тромбоза. Помимо этого, свободные радикалы кислорода (СРК), промежуточные и конечные продукты свободно-радикального окисления изменяют и функциональное состояние клеток, в частности, эритроцитов и тромбоцитов. Они индуцируют необратимую агрегацию тромбоцитов путем изменения упорядоченности их мембран [Мещеряков А.В., Рузайкина Т.И., 1990]. Липоперекиси тромбоцитов оказывают ингибирующее действие на синтез простаглицлина, что ведет к дополнительной их активации [Шатилина Л.В., 1993; Зарубина И.А., 1998]. При действии продуктов ПОЛ повреждаются эритроциты, усиливается их агрегация; они становятся неспособными к деформации, снижается обменная поверхность клеток, транспорт кислорода к тканям [Ральченко И.В., 1998; Dodds A.J., Boyd M.J., Allen J. et al., 1980; Groner W., Mohandas N., Bessin M., 1980; Ernst E., Krauth V., Resch K.L., 1990]. Таким образом, гемореологические изменения и процессы ПОЛ взаимно усиливают и поддерживают друг друга.

Нами установлено, что как любое оперативное вмешательство, операция монополярной коагуляции сопровождается образованием послеоперационных спаек. Операции на яичниках усиливают риск формирования спаечного процесса.

Полученные результаты согласуются с данными В.И. Кулакова, Л.В. Адамян, О.А. Мынбаева (2000), К.В. Краснопольской (2002). В клинической части работы при ретроспективном анализе нами также показан высокий риск формирования выраженного и распространенного спаечного процесса при операциях на яичниках, соответствующего II-III степени. Косвенным свидетельством образования перивариальных и перитубарных спаек служили данные компьютерной кимопертубации, выполненной пациенткам через 1 месяц после операции. Результаты исследования свидетельствовали о проходимости маточных труб, но были выражены изменения показателей, характеризующих состояние маточно-трубного и истмико-ампулярного отделов, а также критериев, отражающих сократительную активность маточных труб – низкая амплитуда сокращений, нарушение формы сокращений, дискоординация. У нескольких женщин показаниями к повторной лапароскопии послужили синдром тазовых болей и трубная беременность, что может быть следствием образования спаек в малом тазе. Оценка спаечного процесса также была осуществлена при выполнении повторной лапароскопии. Выявлено, что при операциях на яичниках спаечный процесс чаще соответствовал III степени выраженности ($18,0 \pm 0,2$ балла).

В патогенезе спайкообразования играют роль все патофизиологические механизмы, описанные ранее в главе «Обзор литературы». Необходимо отметить, что в реализации процесса образования послеоперационных спаек значимую роль играют процессы ПОЛ. После операции в перитонеальной жидкости накапливаются свободные радикалы кислорода, что является показателем фагоцитарной активности макрофагов [Saed J.M., 2001]. При асептическом воспалении брюшины и явлениях ишемии, что имеет место в нашем наблюдении, выявлена длительная активация перитонеальных макрофагов [Аликанова З.М., 1991; Ruan G.B., Grobety J., Majno G., 1990]. Они синтезируют монокины, ингибиторы и активаторы клеточной пролиферации [Nathan C.F., 1987]. В результате активации ПОЛ развивается

«дыхательный взрыв» фагоцитов, образуются радикалы кислорода, анион радикалы, которые обладают повреждающим действием на ткани. При этом клетка обретает воспалительный фенотип; за счет индукции синтеза супероксидных радикалов повышается микробицидность клеток, цитотоксичность [Ruthenford B., Steflin K., Sexton J., 1982]. Если защитные клеточные системы не срабатывают, то высоко активированные макрофаги саморазрушаются в процессе фагоцитоза от собственных активных форм кислорода [Маянский Д.Н., 1993; Кауфман О.Я., Шехтер А.Б., 1995; Хитров Н.К., 1995; McCord I.M., 1985]. Выделяемые ими ферменты могут быть источником вторичных воспалительных изменений. В дальнейшем происходит стимуляция фибробластов, резко ускоряется их пролиферация и созревание, инициируется раннее коллагенообразование и фиброгенез [Rasmussen K.L., 1994; Molinas C.K., 2001; Saed G.M., 2002].

Е.С. Tsimoyianns (1989), Т.Е. Elkins et al. (1991) в эксперименте установили положительную корреляционную связь между содержанием свободных радикалов кислорода, появляющихся в результате ишемии тканей и фагоцитоза, и повышенными показателями формирования послеоперационных спаек. Нами помимо этого выявлена положительная корреляционная связь с высокой степенью сопряжения ($r=0,8$) между выраженностью спаечного процесса в брюшной полости экспериментальных животных и показателями вязкости крови и агрегации эритроцитов на 3-и сутки после операции. Поэтому можно говорить еще об одном патогенетическом звене механизма образования послеоперационных спаек – повышении вязкости крови. Можно предположить, что гемореологические изменения в совокупности с поражением сосудистой стенки усугубляют гемодинамические нарушения в сосудах травмируемой при операции брюшины. В результате повышения сосудистой проницаемости повышается выход факторов свертывания из сосудистого русла и, как следствие, отложение фибрина на мезотелии и образование фибриновых сращений в брюшной полости. Длительное и стабильное нарушение микроциркуляции

усугубляет гипоксию, являющуюся важным звеном патогенеза образования послеоперационных спаек, что, возможно, способствует увеличению времени персистенции фибринозных сращений и образованию плотных васкуляризированных спаек.

Таким образом, предполагаемая общая схема патоморфогенеза изменений в яичниках при монополярной коагуляции выглядит следующим образом (рис.54). Операция закономерно вызывает очагово-некротические изменения в ткани, формирует зону перифокального асептического воспаления. Кроме того, происходит частичная денервация и деваскуляризация органа. Все эти изменения отражаются на основных структурно-тканевых элементах яичника. Воздействие на сосуды вне зоны коагуляции через повреждение эндотелия и нарушение проницаемости сосудистой стенки приводит к экссудации и нарушению микроциркуляции. Изменения в строме проявляются клеточной реакцией макрофагального типа. В нервном аппарате возникают реактивные и деструктивные изменения нервных волокон, что влечет за собой усиление микроциркуляторных нарушений. Первичное поражение генеративных элементов яичника происходит непосредственно в очаге коагуляции. вне ее зоны после кратковременного усиления роста фолликулов, по причине нарушения в их соматическом окружении происходит истощение компенсаторных возможностей яичника, приводящее к атрезии и дегенерации растущих фолликулов. В совокупности с увеличением удельного объема интерстициальной ткани, это вызывает изменение гормонального статуса.

Активация процессов ПОЛ усугубляет сосудистые расстройства, нарушение микроциркуляции, тканевую гипоксию в органе, вызывает вторичное повреждение генеративных элементов. Повышение вязкости крови и агрегации эритроцитов в послеоперационном периоде усиливает микроциркуляторных нарушения и процессы липопероксидации.

Образование послеоперационных спаек обусловлено повреждением мезотерия, микроциркуляторными расстройствами, приводящими к отложению фибрина на мезотелии, а также активацией фибробластов и макрофагов по причине выраженной клеточной реакции и тканевой гипоксии.

Возможные механизмы действия комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты связаны с эффектами как всего комплекса, так и его отдельных компонентов. Введение животным данного комплекса приводило к снижению оснований Шиффа практически до исходного уровня на 3-и сутки после операции. У женщин на 5-е сутки после оперативного вмешательства наблюдалось не только снижение содержания МДА, но и повышение содержания в крови каталазы и СОД. Поэтому можно говорить о том, что препарат способствует снижению конечных продуктов пероксидации до нормальных показателей и восстанавливает активность ферментативного звена антирадикальной защиты. Повышение содержания ферментов можно рассматривать как фактор, увеличивающий общую антиоксидантную защиту клеток, препятствующий развитию патологических состояний. Являясь мощным антиоксидантом, комплекс диквертина и аскорбиновой кислоты уменьшает прямой и опосредованный эффекты продуктов пероксидации на клетки [Лапик С.В., 1998; Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Лебедева А.А., 2002]. Он стабилизирует мембраны лизосом, что приводит к снижению цитопатического действия свободных радикалов [Гайшенец В.Ф., Бобырев В.Н., Воскресенский О.Н., 1989; Лукьянова Л.Д. и др., 2001; Балыкова Л.А., Кулькова Г.П., Солдатова О.М. и др., 2003]. Прямая антирадикальная активность реализуется также путем взаимодействия комплекса с липидными радикалами и супероксидными анионами [Мамчур В.И., Зленко Е.Т., Подплетняя Е.А., 2003; Nasar R., Khalpey Z., 1996; Hill M.F., Singal P.K., 1996; Habtemarian S., Wickramasingne S.N., 1997], а также блокирования липоксигеназы, что тормозит синтез лейкотриенов.

Антиоксидантной активностью обладает не только сам комплекс [Плотников Д.М. Брюханов А.Г., Маслов М.Ю. и др., 2001], но и его компоненты – диквертин, в механизме антиокислительного действия которого имеет место способность к перехвату липидных радикалов [Теселкин Ю.О., Жамбалова Б.А., Бабенкова И.В., Клебанов Г.И. и др., 1996; Kolhir V.K., Вуков V.A., Baginskaja Al. et al., 1996], и аскорбиновая кислота, которая разрушает водорастворимые перекисные радикалы и потенцирует действие других антиоксидантов [Шелентьева Т.А., Табер А.М., 1995; Афанасьев В.А., Ускина Е.В., 2003]. Стабилизация ферментных систем транспорта кальция, хелатирование металлов переменной валентности способствуют мембраностабилизирующему эффекту [Кумруков А.Г., 1988; Сафронова О.И., Романенко А.А., Новиков П.В., 1998; Бондарь И.А., Климонтов В.В., Пупышев А.Б. и др., 2002; Буйдина Т.А., Котов М.А., Латышев О.А., 2002; Власов А.П., Тарасова Т.В., Березин А.В. и др., 2002; Миронов Н.В., Годлейнова И.И., Миронов И.Н., 2002; Kahl R., Weinke S., Karpus H., 1990], который является следствием основного эффекта препарата. Кроме того, снижение цитопатического действия на эндотелий, уменьшение проницаемости сосудов способствует нормализации микроциркуляции в очаге поражения [Корнеев А.А., Комиссарова И.А., Нарциссов Я.Р., 1993; Бобырева Л.Е., 1998; Бородин Ю.И., Зыков А.А., Головнев В.А., 1998; Баханова Е.М., 2002]. Таким образом реализуется ангиопротекторный эффект.

Для нормализации микроциркуляции в сосудах оперируемых органов очень важен гемореологический эффект данного комплекса. На 3-и сутки после операции на фоне его использования значительно снижалась вязкость крови на различных скоростях сдвига и уменьшалась агрегация эритроцитов. В основе этого эффекта лежит повышение их деформируемости и увеличение поверхностного заряда [Казаков Ю.М., 1981; Обухова Л.Н., Садовникова И.П., Бунто Т.В., 1983; Муранова К.О., Гашев С.Б., Смирнов П.Д., 1986; Плотников М.Б., 2001; Закирова А.Н., 2002; Волкова Н.А., Инчина В.И.,

Смирнов Л.Д., 2003; Плотников М.Б., Павлюкова Е.Н., Удут В.В. и др., 2003; Plotnicov M.B., Aliev O.I., Maslov M.Yu., 2003]. Помимо этого, диквертин подавляет синтез тромбосана В2 за счет ингибирования взаимодействия агонистов с рецепторами и реакции подавления активности циклооксигеназы тромбоцитов [Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Рудько И.А. и др., 1999], ингибирует выброс кальция и повышает содержание циклических нуклеотидов в моноцитактивированных тромбоцитах, что является основой антитромбоцитарного эффекта препарата [Колхир В.К., Тюкавкина В.А., Быков В.А., 1997; Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Рудько О.И. и др., 1999; Ядигарова З.Т., Кубатиев А.А., Тюкавкина Н.А., 2002].

Проявлениями нормализации микроциркуляции на микроскопическом уровне являлась меньшая выраженность сосудистых изменений в перифокальной области. В сосудах было полнокровие, явления стаза и сладжа форменных элементов. Признаков выраженного тромбоза нам обнаружить не удалось. Обращало на себя внимание сокращение удельного объема сосудистого русла с ранних сроков послеоперационного периода. Удельный объем сосудов в яичниках был достоверно ниже, чем при операции без использования данного комплекса, а к концу эксперимента значимо не отличался от показателей у интактных крыс.

В нашем исследовании в основной группе животных имело место повышение содержания генеративных элементов в срезах яичника в различные сроки наблюдения по сравнению с группой сравнения. Это можно объяснить с нескольких позиций. С одной стороны, благодаря антиоксидантному эффекту препарата, уменьшалось повреждающее действие свободных радикалов на ово-соматические гистионы. С другой стороны, нормализация микроциркуляции привела к устранению ишемии и тканевой гипоксии в оперируемом органе, что отразилось на соматическом окружении фолликула. Это, в свою очередь, привело к ограничению процессов дегенерации и атрезии растущих фолликулов. На наш взгляд, основное значение здесь приобретают противовоспалительные эффекты диквертина:

угнетение выброса гистамина влечет за собой антиэкссудативный эффект, подавление аллоанигениндуцированной генерации специфических цитотоксических Т-лимфоцитов [Ильюченко Т.Ю., Хоменко А.И., Фригидова Л.М., 1975; Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А., 1995; Кириллов Н.В., Стрелкова М.А., Комов В.П., 1998; Власов А.П., Тарасова Т.В., Березин А.В. и соавт., 2002; Медведева И.Н., 2002; Schwartz A., Middleton E.Jr., 1984; Bronner C., Landry Y., 1985]. В яичниках и яйцеводах уменьшалась зона перифокального асептического воспаления, альтеративные и экссудативные эффекты меньше затрагивали генеративный и эндокринный аппарат яичника. В более поздние сроки это отражалось и на течении репаративных процессов. М.Ю. Кабанов (1995), З.С. Ордуханян (2000), Н.В. Эделева и соавт. (2001), Т.В. Давыдова, Э.Г. Горожанская, В.Б. Ларионова и соавт. (2002), С.П. Серегин, А.И. Конопля, С.Д. Долженков (2002), Н.В. Гуляева, Н.В. Фролова (2003), Т.В. Давыдова, Э.Г. Горожанская, Э.Г. Зубрихина (2003), М.Г. Тесля, Ю.С. Макляков, И.В. Сарвилина (2003), Г.М. Траверсе, И.С. Шумейко, В.Н. Комар (2003) в эксперименте и клинике наблюдали сокращение сроков заживления ран, улучшение течения репаративных процессов, уменьшение частоты послеоперационных осложнений при назначении антиоксидантных препаратов.

В клинической части работы у женщин основной группы наблюдались более ранняя нормализация температуры тела, купирование болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. Нарушения менструального цикла в виде его удлинения до 30-35 дней и по ТФД зарегистрированы достоверно реже, чем в группе сравнения, не выявлено изменений при исследовании гормонального статуса через 1-2 месяца после операции. Это также свидетельствовало в пользу противовоспалительного действия комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты и его протективного влияния на генеративный и эндокринный аппарат яичника, на репродуктивную функцию женского организма.

В экспериментальной части работы при назначении комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты на фоне ограничения процессов липопероксидации, уменьшении зоны перифокального асептического воспаления, нормализации гемореологических свойств крови мы наблюдали уменьшение выраженности спаечного процесса в брюшной полости крыс. В большинстве наблюдений макроскопическая картина соответствовала I-II степени выраженности, органы брюшной полости в спаечный процесс не вовлекались.

В клинической части работы при проведении компьютерной кимопертубации у женщин, принимавших комплекс диквертина и аскорбиновой кислоты, основные показатели значимо не отличались от таковых у здоровых женщин. Значительно реже, чем у женщин группы сравнения в отдаленные сроки после операции развивался синдром тазовых болей, что косвенно свидетельствовало об отсутствии выраженного и распространенного спаечного процесса в малом тазе.

Необходимость в повторной лапароскопии у женщин основной группы возникла в 11,54% (в группе сравнения – в 27,27%). При оценке спаечного процесса во время повторной операции у пациенток основной группы спаечный процесс соответствовал I степени выраженности, тогда как в группе сравнения – II-III степени, маточные трубы были проходимы. Ранее было показано, что в патогенезе спайкообразования большая роль принадлежит активации процесса перекисного окисления липидов. Помимо этого, было сделано предположение о том, что в патогенезе имело место повышение вязкости крови и агрегации эритроцитов. Соответственно, мы можем говорить, что комплекс диквертина и аскорбиновой кислоты, обладая антиоксидантными и гемореологическими свойствами, ограничивает процесс образования послеоперационных спаек. Возможно, это реализуется за счет нормализации гемодинамических расстройств в сосудах травмируемой при операции брюшины. На фоне устранения гипоксии, являющейся важным звеном патогенеза образования послеоперационных спаек, и снижения

сосудистой проницаемости уменьшается выход фибриногена и факторов свертывания из сосудистого русла, отложение фибрина на мезотелии и образование фибринозных сращений. В более поздние сроки ограничивается избыточная активация перитонеальных фагоцитов, между функциональным состоянием которых и выраженностью спаечного процесса имеется положительная корреляционная связь [Аликанова Г.М., 1991]. Ограничивается стимуляция фибробластов, замедляются темпы их пролиферации. Это способствует меньшей трансформации фибринозных сращений в плотные васкуляризированные спайки.

Одним из основных объективных критериев успешности проводимого лечения является, несомненно, частота наступления беременности после операций на яичниках. В данном случае это служит подтверждением морфофункционального благополучия генеративного и эндокринного аппарата яичников, отсутствия или минимального распространения послеоперационных спаек в малом тазе. В основной группе частота наступления беременности составила 81,81%, к 50% в группе сравнения ($\chi^2=4,3$; $p<0,05$). Это еще раз подчеркивает патогенетическую обоснованность использования комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты при лапароскопических операциях на яичниках с использованием электрокоагуляции.

ВЫВОДЫ

1. Монополярная коагуляция придатков матки у экспериментальных животных вызывает очагово-некротические в местах воздействия с обширной зоной перифокального асептического воспаления, стойкие нарушения микроциркуляции, повреждение интрамурального нервного аппарата вне зоны воздействия. Использование антиоксидантного комплекса ограничивает зону перифокального воспаления и уменьшает гемодинамические нарушения в ней.

2. Монополярная коагуляция у экспериментальных животных вызывает кратковременную стимуляцию роста фолликулов с дальнейшим истощением компенсаторных возможностей яичника, снижением содержания в срезах растущих фолликулов. Одновременно усиливаются процессы атрезии, и увеличивается содержание интерстициальной ткани в яичниках. Использование антиоксидантного комплекса оказывает протективное влияние на генеративный и эндокринный аппарат яичников.

3. В ранние сроки после монополярной коагуляции придатков матки возрастает активность ПОЛ на фоне недостаточности ферментативного звена антирадикальной защиты, повышается вязкость крови и агрегация эритроцитов, что способствует поддержанию воспалительных, дегенеративных процессов в яичниках и яйцеводах и формированию выраженного спаечного процесса в брюшной полости экспериментальных животных; указанные изменения корректируются назначением антиоксидантного комплекса.

4. Использование антиоксидантного комплекса улучшает течение послеоперационного периода у женщин, способствует снижению выраженности спаечного процесса в малом тазе, нормализации овариально-менструального цикла в отдаленные сроки после операции на яичниках с использованием электрокоагуляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

С целью ограничения зоны перифокального асептического воспаления, профилактики развития выраженного и распространенного спаечного процесса и нарушений ОМЦ у женщин после операций на яичниках с использованием электрокоагуляции рекомендуется назначение антиоксидантного комплекса, содержащего диквертин и аскорбиновую кислоту.

1. Пациенткам при плановых лапароскопических операциях на яичниках (цистэктомия, овариосальпинголизис) назначение антиоксидантного комплекса проводится по следующей схеме: за 4-5 дней до операции по 2 таблетки 3 раза в день и в течение 10-12 дней после операции в аналогичной дозировке; суточная доза составляет 120 мг диквертина и 300 мг аскорбиновой кислоты.

2. Пациенткам при лапароскопических операциях в порядке экстренной помощи антиоксидантный комплекс назначается с момента поступления женщины в гинекологический стационар по 2 таблетки 3 раза в день и в течение 10-12 дней после операции в аналогичной дозировке; суточная доза составляет 120 мг диквертина и 300 мг аскорбиновой кислоты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Ж.И., Оксенгендлер Г.И. Человек и противокислительные вещества. – Л.: Наука, 1985. – 230 с.
2. Абубакиров Н.К. Экдистероиды цветковых растений // Химия природных соединений. – 1981. – № 6. – С. 685-702.
3. Аветисова К.Р., Волков Н.И., Пшеничникова Т.Я. Лапароскопия в диагностике гинекологических заболеваний у девочек и девушек // Акушерство и гинекология. – 1987. – № 3. – С. 19-23.
4. Автандилов Г.Г. Мед. морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
5. Адамян Л.В., Белоглазова С.Е., Зурабиани З.Р. Лапароскопия в оперативной гинекологии // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 2. – С. 69-74.
6. Адамян Л.В., Мынбаев О.А., Джахан И. Применение фибринового клея в акушерстве и гинекологии // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 11. – С. 3-4.
7. Адамян Л.В., Мынбаев О.А., Отуо Ф. Оценка эффективности применения различных противоспаечных средств в эксперименте // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – № 1. – С. 68-69.
8. Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Макроскопическая и функциональная оценка эффективности восстановления яичника с помощью фибринового клея и различных шовных материалов после его клиновидной резекции // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 1993. – № 1. – С. 91-92.
9. Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Эволюция учения об энергиях, используемых в хирургии // Эндоскопия в гинекологии. Под ред. Кулакова В. И., Адамян Л.В. Москва 1999. – С. 27-30.
10. Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Опасности и оптимальные пути использования электрохирургии // Эндоскопия в гинекологии. Под ред. Кулакова В. И., Адамян Л.В. Москва 1999. – С. 30-39.

11. Адамян Л.В., Белоглазова С.Е. Лапароскопия и лапаротомия в диагностике и лечении овариальных образований // Эндоскопия в гинекологии. Под ред. Кулакова В. И., Адамян Л.В. Москва 1999. – С. 375-388.
12. Азиев О.А. Серьезные осложнения лапароскопии // Эндоскопия в гинекологии. Под ред. Кулакова В. И., Адамян Л.В. Москва 1999. – С. 157-160.
13. Алиева Э.А., Пшеничникова Т.Я., Гаспаров А.С. Результаты лапароскопии у пациенток с СПЯ, перенесших хирургические методы лечения // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 7. – С. 63-66.
14. Алиева Э.А., Пшеничникова Т.Я., Гаспаров А.С., Данченко О.В. Диагностическая и оперативная лапароскопия при СПЯ // Акушерство и гинекология. – 1992. – № 2. – С. 61-64.
15. Аликанова З.М. Биологические свойства перитонеальной жидкости в норме и при патологии репродуктивной системы // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 9. – С. 3-6.
16. Арист И.Д. Гормональная кольпоцитология. – Киев, 1967. – 116 с.
17. Аронов А.М., Белик Д.В. Некоторые направления реализации и совершенствования аппаратов для электрохирургии // Сибирский мед. журн. – 2000. – № 3. – С. 37-39.
18. Арсеньева М.Г. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. – М.: Медицина, 1977. – 364 с.
19. Артемьева Н.С. Компенсаторные возможности яичника при различного рода повреждениях: Автореф. дис ... д-ра мед. наук / Рязань, 1972. – 43 с.
20. Афанасьев С.А., Ускина Е.В. Сравнительная оценка антиоксидантной активности аскорбиновой кислоты и гистохрома на модели инициируемого перекисного окисления липидов эритроцитарных мембран // Тез. докл. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 476.

21. Бакуридзе Э.М., Дубницкая Л.В., Федорова Т.А. Реабилитация пациенток с бесплодием после реконструктивно-пластических операций на органах малого таза // Журн. акушерства и женских болезней. – 2001. – Вып. III, том L. – С. 47-52.
22. Балыкова Л.А., Кулькова Г.П., Солдатов О.М. и др. Защитный эффект антиоксидантов при гастропатии, вызванной приемом НПВС // Тез. докл. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 579.
23. Барабай В.А. Роль перекисного окисления в механизме стресса // Физиологический журн. – 1989. – Т. 35. – № 5. – С. 85-97.
24. Баханова Е.М. Антиоксидантное действие экстракта пятилистника кустарникового при экспериментальном энтероколите // Тез. докл. IX нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 578.
25. Баханова Е.М. Влияние экстракта пятилистника кустарникового на сосудистую проницаемость при экспериментальном энтероколите // Тез. докл. IX нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 579.
26. Безношенко Г.Б. Реабилитация после гинекологических операций // Российский вестн. акушера-гинеколога, 2002. – № 6. – С. 54-60.
27. Белик Д.В. Разработка и создание специализированных электрохирургических аппаратов для проведения вмешательств на различных органах человека // Мед. техника. – 1995. – № 3. – С. 11-14.
28. Белик Д.В. Импедансная электрохирургия. – Новосибирск, 2000. – 234 с.
29. Белов С.В. Повышение эффективности применения высокочастотных электрохирургических аппаратов // Мед. техника. – 1994. – № 4. – С. 11-14.
30. Белоглазова Е.Е., Зурабишвили З.Р., Джабраилова С.Ш. Хирургическое лечение образований яичника лапароскопическим доступом // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 5. – С. 7-9.
31. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. – М.: Медицина, 1989. – 368 с.
32. Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф., Стародубцев С.Г. Специфичность систем антиоксидантной защиты эритроцитов и тканей – основа

- дифференцированных форм терапии антиоксидантами // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1994. – № 1. – С. 47-54.
33. Бобырева Л.Е. Антиоксиданты в комплексной терапии диабетических ангиопатий // Эксперим. и клиническая фармакология. – 1998. – № 1. – С. 74-80.
34. Бодяжина В.И., Железнов Б.И. Морфофункциональные изменения в очагах воспаления половой системы женщин // Акушерство и гинекология. – 1979. – № 3. – С. 3-9.
35. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Пупышев А.Б. и др. Антиоксидантная и мембраностабилизирующая активность тиоктацида у больных сахарным диабетом // Тез. докл. IX нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 63.
36. Боровая Т.Г., Волкова О.В. Морфологическая характеристика гистионов развивающихся и атретических фолликулов яичника человека // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1995. – № 8. – С. 188-191.
37. Боровая Т.Г., Назаренко А.И., Волкова О.В., Адамская Е.И. Математическая модель физиологического эстрального цикла беспородных крыс // Морфология. – 1993. – № 11-12. – С. 114-125.
38. Бородин Ю.И., Зыков А.А., Головнев В.А. и др. Природные боифлавоноиды как средства для эндоэкологической санации // Тез. докл. V нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1998. – С. 30.
39. Брежнев В.П., Капитанов А.С. Этиология, патогенез и профилактика послеоперационной спаечной болезни органов брюшной полости // Клиническая хирургия. – 1988. – № 2. – С. 39-42.
40. Брусков В.Б., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф. Влияние природных ингибиторов радикальных реакций на автоокисление адреналина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1976. – № 1. – С. 33-35.
41. Буйдина Т.А., Котов М.А., Латышев О.А. и др. Влияние препаратов альфа-липоевой кислоты на процессы свободно-радикального окисления липидов

- при сахарном диабете // Тез. докл. IX нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 70.
42. Бычков В.И., Селезнева Н.Д., Серов В.И., Смирнова В.С. Кисты и кистомы яичников. – М.: Мед., 1969. – 192 с.
43. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в главных системах // М.: ВИНТИ, серия биофизика, 1991. – Т. 29. – 252 с.
44. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты // Вестн. РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43-51.
45. Власов А.П., Трофимов В.А., Тарасова Т.В. и др. Изменение активности фосфолипазы А2 и перекисного окисления липидов при эндотоксемии в условиях экспериментального перитонита // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – № 1. – С. 31-33.
46. Власов А.П., Тарасова Т.В., Березин А.В. и др. Мембраноцитопротекторы в коррекции расстройств липидного обмена при остром перитоните // Сибирский журн. гастроэнтерологии и гепатологии. – 2002. – № 14-15. – С. 99-101.
47. Волкова О.В. Нервная регуляция гормональной и репродуктивной функции яичника: Автореф. дис ... д-ра мед. наук / М., 1967. – 30 с.
48. Волкова О. В. Структура и регуляция функции яичников. – М.: Мед., 1970. – 183 с.
49. Волкова О.В. Функциональная морфология женской репродуктивной системы. – М.: Мед., 1983. – 224 с.
50. Волкова О. В., Боровая Т.Г. Морфогенетические основы развития и функции яичников. – М.: 1999. – 248 с.
51. Волкова Н.А., Инчина В.И., Смирнов Л.Д. и др. Влияние некоторых антиоксидантов на функциональную активность эритроцитов у больных с сахарным диабетом // Тез. докл. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 486.

52. Воробьев А.А., Бебуришвили А.Г. Послеоперационный спаечный процесс – прогнозирование в эксперименте и клинике // *Вопр. реконструктивной и пластической хирургии.* – 2002. – № 1. – С. 42-44.
53. Гайшенец В.Ф., Бобырев В.Н., Воскресенский О.Н. Влияние антиоксидантов на свободно-радикальное окисление липидов в семенниках крыс различного возраста и репродуктивную способность при хронической полиантиоксидантной недостаточности // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1989. – Т.107. – № 2. – С. 229-231.
54. Галеев Ф.С., Фахрутдинов Р.Р. Влияние общей анестезии и ее компонентов на перекисное окисление липидов *in vitro* и *in vivo* // *Анестезиология и реаниматология.* – 1987. – № 14. – С. 14-18.
55. Гаспаров А.С., Волков Н.И., Назаренко Т.А. Эндоскопия в сохранении и восстановлении репродуктивной функции // *Журн. акушерства и женских болезней.* – 2001. – Вып. III, том L. – С. 90-96.
56. Геворкян М.А., Манукин И.Б. и др. Восстановление фертильности после оперативной лапароскопии у женщин с синдромом поликистозных яичников // *Пробл. репродукции.* – 2000. – Т. 6. – № 2. – С. 19-22.
57. Глуховец Б.И. Морфологические проявления гормонально-обусловленных изменений маточных труб // *Арх. патологии.* – 1991. – № 8. – С. 70-73.
58. Голдобина А.В. Роль процессов ПОЛ в механизмах антиатерогенного эффекта биологически активных веществ и антиоксидантное действие диквертина: Автореф. дис.... канд. биол.наук / Иркутск, 2000. – 23 с.
59. Грицаенко Д.П., Наджами О.Л., Лапшин А.С. и др. Клинико-морфологическая оценка физических способов диссекции и коагуляции при операциях на желудке // *Вестн. хирургии им. Грекова.* – № 1998. – Т. 157. – № 6. – С. 17-20.
60. Гуляева Н.В., Кузина Н.Л., Левшина И.П. Стадии ингибирования ПОЛ при стрессе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1988. – Т. 106. – № 12. – С. 660-663.

61. Гуляева И.Л., Фролова Н.В. Бемитил в коррекции тканевой гипоксии и перекисного окисления липидов в комплексном лечении больных с хроническим сальпингоофоритом с нарушением менструальной функции // Тез. докл. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 161.
62. Гурнев Т.Д., Сидорова И.С., Пиддубный М.И. Лапароскопическая эндотермокоагуляция в лечении СПЯ // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 4. – С. 33-35.
63. Давыдова Т.В., Горожанская Э.Г., Ларионова В.Б. и др. Антиоксидантные эффекты эмоксипина у больных с опухолями ЖКТ // Тез. докл. IX нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 124.
64. Давыдова Т.В., Горожанская Э.Г., Зубрихина Э.Г. и др. Эффективность применения антиоксидантного комплекса при комбинированном лечении больных раком яичников // Тез. докл. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 165.
65. Дремина Е.С., Шаров В.С. Кинетика Fe^{2+} индуцированного перекисного окисления липидов в липосомах в присутствии аскорбиновой кислоты. Концентрированные эффекты ионов Fe^{2+} // Биофизика. – 1995. – Т. 40, вып. 4. – С. 335-340.
66. Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Укр. биохим. журн. – 1990. – Т. 64, № 2. – С. 3-15.
67. Дугиева М.З., Стрижова Н.В., Багдасарова З.З. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система у больных с гнойным воспалительным процессом придатков матки // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 1. – С. 41-43.
68. Жданов Г.Г., Нечаев М.Л., Надель В.Н. Свободно-радикальные продукты, гипоксия и применение антиоксидантов в реаниматологии // Анестезиология и реаниматология. – 1989. – № 4. – С. 65-68.
69. Железнов Б.И. Морфологический аспект острого воспаления придатков матки у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 6. – С. 65-70.

70. Железнов В.И., Серов В.И., Мамаева Г.М. Гиперпластические процессы яичников в клинко-морфологическом аспекте // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 2. – С. 35-40.
71. Женчевский Р.А. Спаечная болезнь. – М.: Медицина, 1989. – 191 с.
72. Завьялова Н.И., Дроженов И.Г., Баранов Г.А., Сальников Е.В. Диагностические и лечебные вопросы экстренной лапароскопии // Клиническая медицина. – 1995. – № 2. – С. 61.
73. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. – М: Мед., 1999.- 624с.
74. Закирова А.Н., Перевалов А.В. Влияние пробуккола на ПОЛ, реологические свойства крови и течение стенокардии // Тез. докл. IX нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 163.
75. Запесочная Г.Г., Куркин В.А., Лебедев А.А. и др. Флавоноиды как гепатопротекторы и антиоксиданты // Тез. докл. IX нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 164.
76. Зарубина И.А. Связь перекисного окисления липидов с агрегационной активностью тромбоцитов: Автореф. дис ... канд. мед. наук / Уфа, 1998. – 23 с.
77. Захарова Е.В., Шпак С.И. Репродуктивные показатели у беременных крыс при односторонней овариэктомии // Физиологические и прикладные вопр. морфологии. Тр. Крымского мед. института. – 1988. – Т.120. – С. 95-97.
78. Зборовская И.А., Банникова М.В. Антиоксидантная система организма, ее значение в метаболизме. Клинические аспекты // Вестн. РАМН. – 1995. – С. 53-60.
79. Зверева Г.А., Артемьева Н.С. Функциональные и структурные изменения яичников после односторонней овариэктомии // Акушерство и гинекология. – 1983. – № 8. – С. 42-45.
80. Здановский В.И. Современные подходы к лечению бесплодного брака: Автореф. дис ... д-ра мед. наук / М., 2000. – 76 с.

- 81.Ильюченко Т.Ю., Хоменко А.И., Фригидова Л.М. Фармакологические и радиозащитные свойства некоторых производных γ -пиррона (флавоноиды и флаванолы) // Фармакология и токсикология. – 1975. – Т. 38, № 5. – С. 607.
- 82.Кабанов М.Ю. Антиоксиданты и антигипоксанты в профилактике острых послеоперационных язв желудка и ДПК: Автореф. дис ... канд. мед. наук / СПб., 1995. – 23 с.
- 83.Казаков Ю.М. Влияние антиоксидантов на реологические и электрокинетические свойства крови у больных ИБС // Кардиология. – 1981. – Т. 21. – № 8. – С. 110-111.
- 84.Карповский А.Б. Морфология, морфогенез и терапевтический патоморфоз послеоперационных спаек и сращений в полости перикарда: Автореф. дис ... канд. мед. наук / Саратов, 1991. – 24 с.
- 85.Кауфман О.Я., Шехтер А.Б. Макрофаги // Воспаление: Руководство для врачей. / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. – М.: Медицина, 1995. – С. 115-137.
- 86.Кириллов Н.В., Стрелкова М.А., Комов В.П. БАД к пище антиоксидантного рода в профилактике отдаленных последствий радиационных воздействий на организм человека // Тез. докл. V нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1998. – С. 372.
- 87.Кобозева Н.В., Семендяева М.В. Последствия односторонней овариэктомии // Акушерство и гинекология. – 1983. – № 8. – С. 38-42.
- 88.Ковалев М.М., Рой В.П., Поканевич В.В. и др. Факторы риска возникновения послеоперационной спаечной болезни // Вестн. хирургии, 1984. – Т. 133, № 9. – С. 44-47.
- 89.Ковальский Г.Б. Интерстициальная ткань яичника при нарушении гормонального баланса половых гормонов // Арх. патологии. – 1974. – Т. 36. – Вып. 2. – С. 53-58.

90. Ковальский Г.Б. Возрастные особенности структурного обеспечения функции яичников // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1984. – Т. ТСVIII. – № 12. – С. 32-34.
91. Ковальский Г.Б., Китаев Э.М., Рыжаковский Б.Я. и др. Структурные основы генеративной и эндокринной функции яичников в норме и патологии. – СПб., 1996. – 204 с.
92. Коган А.Х. Фагоцитзависимые кислородные-свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней // Вестн. РАМН. – 1999. – № 2. – С. 3-10.
93. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А., Глызин В.И. и др. Диквертин – новое антиоксидантное и капилляропротективное средство // Хим. фарм. журн.. – 1995. – № 9. – С. 61-64.
94. Колхир В.К., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. Новое антиоксидантное средство «Диквертин» // Практическая фитотерапия. – 1997. – № 1. – С. 12-16.
95. Кондакова Н.В., Заичкина С.И., Розанова О.М. О профилактическом радиозащитном действии лекарственного средства диквертин от генетических повреждений при умеренных и малых дозах ионизирующей радиации // Тез. докл. IX Российский нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 633.
96. Кондакова Н.В., Заичкина С.И., Аптикаева Г.Ф. Антимутагенное действие дигидрокверцетина при окислительном стрессе, вызванном гамма-облучением у мышей // III Международный съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». 1999. – С. 34-36.
97. Кондриков Н.И., Сотникова Е.И., Гордеева В.Л. Морфологические особенности яичников пациенток, перенесших синдром гиперстимуляции яичников // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 5. – С. 38-41.
98. Корнеев А.А., Комиссарова И.А., Нарциссов Я.Р. Использование глутатиона в качестве протекторного средства при гипоксическом

- воздействии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1993. – Т. 116. – № 9. – С. 261-263.
99. Корнеев Н.В. Интерстициальные клетки яичников млекопитающих // Цитология и генетика. – 1984. – Т. 18. – № 2. – С. 147-154.
100. Кочнев О.С. Диагностическая и лечебная лапароскопия в неотложной хирургии. – Казань, 1988. – 149 с.
101. Кошурникова Н.А. Гистопатология яичников при хроническом воспалении фаллопиевых труб и его остаточных явлениях: Автореф. дис ... канд. мед. наук / М., 1958. – 7 с.
102. Кравчук О.С., Доброхотова Ю.Э., Бреусенко В.Г. Особенности течения и ведения послеоперационного периода у гинекологических больных, оперированных лапаротомным и лапароскопическим доступом // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – № 4. – С. 32-39.
103. Крайнов С.И. О каталазе человека: Автореф. дис ... д-ра биол. Наук / Ленинград, 1989. – 37с.
104. Краснопольская К.В., Штыров С.В., Мачанские О.В. и др. Исходы реконструктивно-пластических операций при трубно-перитонеальном факторе бесплодия // Пробл. репродукции. – 2002. – № 2. – С. 12-15.
105. Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Рудько И.А., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. Подавление диквертином АДФ- и тромбин- индуцированного накопления цитоплазматического кальция в тромбоцитах человека // Хим. фарм. журн.. – 1999. – № 12. – С. 3-4.
106. Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Рудько И.А., Тюкавкина Н.А., Быков В.А. Диквертин – эффективный ингибитор активации тромбоцитов флавоноидной природы // Вопр. биологической медицины и фарм. химии, 1999. – № 3. – С. 47-51.
107. Кубатиев А.А., Ядигарова З.Т., Рудько И.А., Быков В.А., Тюкавкина Н.А. Влияние диквертина на содержание циклических нуклеотидов в тромбоцитах // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – № 9. – С. 267-269.

108. Кубатиев А.А., Аргимбекова Г.Ц., Рудько И.А. и др. Диквертин – антиоксидант и радиопротектор, подавляющий активацию тромбоцитов у лиц, пострадавших при аварии на Чернобыльской АЭС // Тез. докл. IX Российский нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 547.
109. Кудрина Е.А., Побединский Н.М., Ведерникова Н.В. и др. Эндохирургическое лечение апоплексии яичника // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 9. – С. 65-66.
110. Кузнецов В.Н. Морфологическая характеристика яичников и дифференциальная диагностика гонадной формы аменореи // Реанимация и хирургическое лечение в акушерстве и гинекологии. – Сб. научных работ. Кишинев, 1981. – С. 124-134.
111. Кузнецова Е.П., Серебренникова К.Г., Пименова Л.И. Реабилитационная терапия у женщин репродуктивного возраста с кистами яичников после эндоскопических оперативных вмешательств в амбулаторных условиях // Тез. докл. IX нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 242.
112. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология – хирургические энергии. – М.: Мед., 2000. – 860 с.
113. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Хирургическая лапароскопия в гинекологии // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 5. – С. 3-6.
114. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Дискуссионные вопросы оперативной гинекологии / Материалы международного конгр. по эндометриозу с курсом эндоскопии. Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 1996. – С. 17-30.
115. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки. – М.: Мед., 1998. – 528 с.
116. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Пути преодоления образования послеоперационных спаек у гинекологических больных // Пробл. репродукции. – 1997. – Т. 3. – № 4. – С. 38-45.

117. Кулаков В.И., Адамян Л.В. Эндоскопическая хирургия в гинекологии: состояние и перспективы развития // Журн. акушерства и женских болезней. – 2001. – Вып. III, том L. – С. 83-90.
118. Кулаков В.И. Вспомогательная репродукция: настоящее и будущее // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 1. – С. 3-7.
119. Кулиев Р.А., Бабаев Р.Ф. Влияние физических факторов лечения на перекисное окисление липидов при хирургических инфекциях у больных сахарным диабетом // Хирургия. – 1991. – Т. 35. – Вып. 5. – С. 668-672.
120. Кумруков А.Г., Сыров В.Н. Мембраностабилизирующее действие фитоэкдистероидов // Мед. жур. Узбекистана. – 1988. – № 10. – С. 68-70.
121. Куницына Г.А. Комплексное лечение острых неспецифических заболеваний матки и ее придатков с применением локального магнитного поля: Автореф. дис ... канд. мед. наук / Волгоград, 1985. – 25 с.
122. Лазарев Н.И., Ирд Е.А., Смирнова И.О. Экспериментальные модели эндокринных гинекологических заболеваний. – М., 1967. – 112 с.
123. Ландау Я.М., Голубев А.П., Чернин В.М. Реакция свертывающей системы крови на операционную травму у гинекологических больных // Актуальные вопр. гинекологии. – Сб. тр. – Киев, 1969. – С. 169-176.
124. Лапик С.В. Влияние эмоксипина на некоторые биохимические показатели у больных бронхиальной астмой // Тез. докл. V нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1998. – С. 116.
125. Латыпова Л.Г. Особенности клиники, диагностики и лечения кист и доброкачественных опухолей яичника у девочек: Автореф. дис ... канд. мед. наук / Уфа, 1996. – 24 с.
126. Лукьянова Л.Д., Михайлова Н.Н., Фоменко Д.Ф. и др. Об особенностях нарушения энергетического обмена при травматическом шоке и возможности их фармакологической коррекции // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 9. – С. 263-267.
127. Луппа Х. Основы гистохимии. – М., 1880. – 344 с.

128. Луцевич Э.В., Белов И.Н. Эндоскопическая хирургия; истоки и настоящее // Хирургия. – 1996. – № 1. – С. 39-41.
129. Малева Е., Аврамов И.А., Капрелян Г. Функционально-морфологические изменения в яичниках белых крыс под влиянием инфекционных факторов // Акушерство и гинекология. – 1975. – № 3. – С. 63-64.
130. Магалашвили Р.Д. N-ацетил-трансфераза и образование послеоперационных спаек в эксперименте // Хирургия. – 1985. – № 4. – С. 64-68.
131. Малышев В.Д., Потапов А.Ф. Нарушение процессов перекисного окисления липидов у хирургических больных на этапах лечения // Анестезиология и реаниматология. – 1994. – № 6. – С. 53-59.
132. Мамчур В.И., Зленко Е.Т., Подплетняя Е.А. Роль анальгетиков и антиоксидантов в коррекции экстремальных состояний // Тез. докл. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 630.
133. Маслов М.Ю., Васильев А.С. Коррекция гемореологических нарушений при ишемии головного мозга, инфаркте миокарда у крыс смесью диквертина и аскорбиновой кислоты // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Томск, изд-во Томского ун-та, 1999. – Т. 10. – С. 172-174.
134. Маслов М.Ю. Гемореологические и церебропротективные свойства смеси диквертина и аскорбиновой кислоты: Автореф. дис ... канд. мед. наук / Томск, 2001. – 22 с.
135. Маслов М.Ю., Алиев О.И., Васильев А.С. Гемореологические и церебропротективные свойства смеси диквертина и аскорбиновой кислоты // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Томск, изд-во Томского ун-та, 2001. – С. 96-98.
136. Матюшин А.И., Шимановский Н.Л., Пухальская Т.Х. Антиоксидантная и антиагрегационная активность эстрадиола и тамоксифена // Тез. докл. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 269.

- 137.Маянский А.Н. Фагоцитоз: Проблемы и перспективы // Вестн. РАМН, 1993. – № 4. – С. 49-55.
- 138.Медведева И.Н. Использование иммуномодулирующей и антиоксидантной терапии при лечении больных хроническим сальпингоофоритом: Автореф. дис ... канд. мед. наук / Курск, 2002. – 26 с.
- 139.Мельникова М.М., Куницына Г.А., Рыжков В.В. Влияние магнитного поля звуковой частоты на морфофункциональное состояние яичников при остром воспалении матки и придатков // Физические факторы в комплексном лечении специфических эндокринных нарушений у женщин. Сб. науч. тр. – Пятигорск, 1986. – С. 41-45.
- 140.Меньшикова Е.В., Зенков Н.К., Шергин С.М. Биохимия окислительного стресса. – Новосибирск, 1994. – 203 с.
- 141.Мещеряков А.В., Рузайкина Т.И. и др. Перекисное окисление липидов при операциях на открытом сердце // Анестезиология и реаниматология. – 1990. – № 1. – С. 19-23.
- 142.Миронов Н.В., Годлейнова И.И., Миронов И.Н. Свободные радикалы и старение организма // Тез. докл. IX нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 298.
- 143.Муранова К.О., Гашев С.Б., Смирнов П.Д. Ингибирование агрегации тромбоцитов антиоксидантами // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1986. – Т.101. – № 3. – С. 337-339.
- 144.Мынбаев О.А., Радченко Н.Е., Кондрикова Н.И. Пробл. хирургии в акушерстве и гинекологии. – М., 1995. – С. 210-211.
- 145.Мынбаев О.А., Рубльова К.И., Кондрикова Н.И., Радченко И.А. Профилактика образования спаек в оперативной гинекологии // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 5. – С. 37-39.
- 146.Мынбаев О.А. Послеоперационные спайки у гинекологических больных: этиология, патогенез и принципы хирургического лечения и профилактики // Эндоскопия в гинекологии. Под ред. Кулакова В. И., Адамян Л.В. Москва 1999. – С. 163-166.

- 147.Обухова Л.Н., Садовникова И.П., Бунто Т.В. Влияние антиоксиданта на восстановление кроветворения и агрегацию тромбоцитов // Известия АМН СССР, серия биологическая, 1983. – № 4. – С. 613-617.
- 148.Ордуханян З.С., Горожанская Э.Г., Салтанов Э.Г. Активность антиоксидантной защиты в раннем послеоперационном периоде у детей, больных нефробластомой // Вопр. онкологии. – 2000. – Т. 46, № 4. – С. 407-409.
- 149.Орлов В.И., Каушанская Л.В., Погорелова Т.Н., Зинкин В.И. и др. Влияние электрокаутеризации яичников на активность перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы у женщин с синдромом поликистозных яичников центрального генеза // Вестн. Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2000. – № 3. – С. 38-41.
- 150.Паветьева Т.Н., Пашинский В.Г., Зеленская И.Л. и др. Особенности адаптогенного и антигипоксического действия растительных средств // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. – 1999. – Т. 10. – С. 104- 108.
- 151.Пастушенков Л.В., Лемовская Е.Е. Растения-антигипоксанты (фитотерапия). – СПб., 1991. – 96 с.
- 152.Пауков В.С., Кауфман О.Я. Стадии воспаления // Воспаление: Руководство для врачей./ Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. – С. 176-200.
- 153.Петров В.К., Дармограй В.Н., Сысокин А.А., Потехинский С.М., Ухова К.М. К экспериментальному клиническому изучению фитоэкдистероидов // Тез. докл. III Росс. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1996. – С. 42.
- 154.Пидэмский Е.Л., Тульбович Г.А., Голенев А.Ф. Перекисное окисление липидов при асептическом воспалении и воздействии флоголитиков и антиоксидантов // Патологическая физиология и эксперим. терапия. – 1990. – № 1. – С. 19-21.

155. Плотников М.Б., Алиев О.И., Попель Ф.В. Модификация микроколориметра МКМФ-1 для регистрации агрегации эритроцитов // Клиническая лабораторная диагностика. – 1995. – № 3. – С. 57-58.
156. Плотников М.Б., Алиев О.И., Маслов М.Ю. и др. Экдистероид- и флавоноидсодержащие средства – эффективные корректоры синдрома повышенной вязкости крови // Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1998. – С. 396.
157. Плотников М.Б., Алиев О.И., Маслов М.Ю. и др. Коррекция синдрома повышенной вязкости крови в условиях ишемии мозга у крыс комплексом диквертина и аскорбиновой кислоты // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1999. – Т. 62, № 6. – С. 45-47.
158. Плотников М.Б., Маслов М.Ю., Алиев О.И. и др. Коррекция гемореологических расстройств при острой ишемии миокарда у крыс комплексом диквертина и аскорбиновой кислоты // Вопр. мед. и фарм. химии. – 2000. – № 2. – С. 31-33.
159. Плотников М.Б., Логвинов С.В., Пугаченко Н.В. и др. Церебропротективный эффект смеси диквертина и аскорбиновой кислоты // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – Т. 130, № 11. – С. 543-547.
160. Плотников Д.М., Брюханов А.Г., Маслов М.Ю., Плотников М.Б. Эффекты антиоксидантного комплекса у больных с артериальной гипертензией // Биологически активные добавки к пище и проблемы здоровья семьи. Междунар. симп. – Красноярск, 2001. – С. 208-210.
161. Плотников М.Б. Итоги разработки новых гемореологических средств // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Томск, изд-во Томского ун-та, 2001. – С. 113-116.
162. Плотников М.Б., Алифирова В.М., Алиев О.И. и др. Эффективность комплекса диквертина и аскорбиновой кислоты в терапии больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Мед. фарм. сиб. журн.. – 2002. – № 2. – С. 67-69.

163. Плотников М.Б., Павлюкова Е.Н., Удут В.В. и др. Исследование эффективности нового гемореологического препарата асковертина у больных с ишемической болезнью сердца // Тез. докл. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 312.
164. Попов А.А., Пшеничникова Т.Я., Романов В.А. Диагностические возможности лапароскопии при овариальных кистах // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 10. – С. 64-67.
165. Попов А.А., Пшеничникова Т.Я., Романов В.А. Место лапароскопии в диагностике и лечении овариальных кист // Клиническая медицина. – 1992. – № 1. – С. 96-99.
166. Починок Н.Е., Мильченко И.Т., Шляпникова Н.Ф. Морфологические изменения периферической нервной системы яичника и клетчатки влагалища под влиянием переменного электрического тока различной частоты // Труды Куйбышевского мед. института. – 1960. – Т.14. – С. 103-113.
167. Пугаченко Н.В., Логвинов С.В., Алиев О.И. Влияние смеси диквертина и аскорбиновой кислоты на морфологические изменения нейронов коры большого мозга белых крыс в условиях ишемии // Актуальные вопр. эксперим. морфологии. – Томск, 1999. – С. 108-109.
168. Ральченко И.В. Роль тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в реализации связи между гемостазом и перекисным окислением липидов: Автореф. дис ... д-ра биол. наук /Уфа, 1998. – 43 с.
169. Редвайн Д.Б. Эффективное использование лапароскопических монополярных технологий. Материалы международного конгр. по эндометриозу с курсом эндоскопии. / Под. ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 1996. – С. 219-229.
170. Рейнъяк Дж. В. Принципы микрохирургии в лечении бесплодия. Под ред. Дж. В. Рейнъяка, Н.Х. Лоэрсена: пер. с англ. – М., 1986. – С. 12-16.
171. Рой В.П., Поканевич В.В. // Клиническая хирургия. – 1985. – № 4. – С. 20-23.

- 172.Рубльова К.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А., Бобкова М.В. Роль изменений популяционного состава и функциональной активности клеток перитонеальной жидкости в патогенезе рецидива генитального эндометриоза и послеоперационных спаек // Эндоскопия в гинекологии. Под ред. Кулакова В. И., Адамян Л.В. Москва, 1999. – С. 367-369.
- 173.Рудакова Е.Б., Скальский С.В., Соколова Т.Ф. Критерии прогнозирования выраженности спаечного процесса у пациенток репродуктивного возраста в послеоперационном периоде и новый подход к профилактике спайкообразования // Тез. докл. IX нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 382.
- 174.Рыбников С.В. Комплексное применение эндоскопических операций и методов экстракорпоральной гемокоррекции при бесплодии трубно-перитонеального генеза: Автореф. дис ... канд. мед. наук / Кемерово, 2001 – 23 с.
- 175.Рязанова В.А., Чекмарева Л.Т., Ульданов В.Г. Диквертин в офтальмологической практике // Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1998. – С. 184.
- 176.Савельева Г.М. Гемореология в акушерстве. – М.: Медицина, 1986. – 222 с.
- 177.Савельева Г.М., Богинская Л.Н., Штыров С.В., Тангиева З.С. Динамическая лапароскопия у гинекологических больных // Акушерство и гинекология. – 1990. – №2. – С.10-13.
- 178.Савельева Г.М., Богинская Л.Н., Штыров С.В. Профилактика спаечного процесса после хирургических вмешательств у гинекологических больных в репродуктивном периоде // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 12. – С. 36-39.
- 179.Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л.М. и др. Современные аспекты эндоскопической хирургии в гинекологии // Журн. акушерства и женских болезней. – 2001. – Вып. III, том L. – С. 19-23.

180. Савицкий Г.А., Иванова Р.Д. Некоторые итоги изучения гематофолликулярного барьера в яичнике // *Акушерство и гинекология*. – 1981. – № 12. – С. 8-11.
181. Сафронова О.И., Романенко А.А., Новиков П.В. Янтарная кислота как антиоксидант и мембраностабилизатор при интоксикации витамином Д₂ // *Тез. докл. V нац. конгр. «Человек и лекарство»*. М., 1998. – С. 616.
182. Сейфулла О.Д., Борисова И.Г. Проблемы фармакологии антиоксидантов // *Фармакология и токсикология*. – 1990. – Т. 53. – № 6. – С. 3-10.
183. Селезнева Н.Д. // *Современные принципы реконструктивно-восстановительной хирургии в гинекологии* / Под ред. Н.Д. Селезневой. М., 1984. – С. 3-8.
184. Селезнева Н.Д. Консервативные операции на яичниках // *Акушерство и гинекология*. – 1986. – № 9. – С. 19-21.
185. Селиванова И.А., Тюкавкина Н.А., Колхир В.К. Новый отечественный препарат диквертин: изучение биодоступности // *Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство»*. М., 1998. – С. 405.
186. Серегин С.П., Конопля А.И., Долженков С.Д. и др. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде эспалиполлом у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы // *Андрология и генитальная хирургия*. – 2002. – № 1. – С. 48-50.
187. Серов В.В. Иммунологические и иммунопатологические аспекты воспаления. – *Воспаление: Руководство для врачей*. / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Мед., 1995. – С. 219-240.
188. Симонян К.С. Спаечная болезнь. – М.: Мед., 1966. – 189 с.
189. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки. – М., 1996. – 256 с.
190. Стругацкий В.М., Адамян Л.В. Раннее восстановительное лечение после хирургической лапароскопии в гинекологии // *Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры*. – 1994. – № 5. – С. 30-31.

191. Стругацкий В.М., Силантьева Е.С., Корнеева И.Е., и др. Обоснование и эффективность восстановительного лечения после хирургической коррекции трубно-перитонеального бесплодия: гемодинамический аспект // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 1. – С. 33-34.
192. Сыров В.Н., Хужбактова З.А., Мирзаев Ю.П. Стимулирующее влияние фитоэкдистероидов на физическую работоспособность // Хим. фарм. журн.. – 1989. – № 4. – С. 441-445.
193. Твердохлиб В.П., Шмакова Е.Н., Блажеевич Н.В. Влияние эмоционально-болевого стресса на содержание витаминов-антиоксидантов в сыворотке крови крыс // Вопр. питания. – 1987. – № 6. – С. 52-54.
194. Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Жамбалова Б.А. и др. Исследование механизма антиоксидантного действия дигидрокверцетина // Международный симпозиум «Экология человека: проблемы и состояние профилактического питания», Тез. докл. – 1994. – Ч.2. – С. 305-306.
195. Теселкин Ю.О., Жамбалова Б.А., Бабенкова И.В. и др. Антиоксидантные свойства дигидрокверцетина // Биофизика. – 1996. – Т. 41, № 3. – С. 620-624.
196. Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В. Гепатопротекторное действие диквертина при экспериментальном отравлении четыреххлористым углеродом // Тез. докл. V Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1998. – С. 413.
197. Тесля М.Г., Макляков Ю.С., Сарвилина И.В. Иммунологические и антиоксидантные эффекты гипоксена у пациентов с нейродермитом // Тез. докл. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 374.
198. Траверсе Г.М., Шумейко И.С., Комар В.Н. Влияние кверцетина на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта младенцев с острой респираторной вирусной инфекцией осложненной бронхообструктивным синдромом // Тез. докл. X Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 379.

199. Тюкавкина Н.А., Хуторянский В.А., Баженов Б.Н. и др. Пат. № 2088256 РФ. Средство для комплексной терапии заболеваний (диквертин и способ его получения) // Бюлл. изобрет. – 1997. – № 24.
200. Утешов Н.С., Пахомова Г.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с гастродуоденальными кровотечениями при консервативном и оперативном лечении // Вестн. хирургии им. Грекова. – 1999. – № 6. – С. 24-26.
201. Харитонов А.И., Володина Л.И. О влиянии антибиотиков на структуру яичников // Антибиотики. – 1977. – Т. 22. – № 6. – С. 544-552.
202. Хмара Н.Ф., Гаврилова А.Р., Власов П.А. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов при остром раздражении седалищного нерва и операционной травме // Периферическая нервная система. – 1987. – Вып. 10. – С. 50-54.
203. Чандка Д. Лапароскопическая электрокоагуляция для лечения синдрома поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 4. – С. 53.
204. Чернуха Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников. // Consilium medicum, 2002. – Том 4. – № 10. – С. 16-19.
205. Черняева Л.К. Эпителиально-соединительнотканые отношения в атрезирующихся фолликулах яичников человека // Вопр. морфологии в теоретической и клинической медицине. Тр. Крымского мед. института. – 1985. – Т.105. – С. 71-72.
206. Черняева Л.К. Экспериментальное изучение регенерации яичника у кролика // Физиологические и прикладные вопр. морфологии. Тр. Крымского мед. института. – 1988. – Т.120. – С. 98-100.
207. Шарапов В.Ф. Применение препарата диквертин для повышения реактивности нейтрофильных гранулоцитов в крови в послеоперационном периоде трансуретральной резекции предстательной железы // Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 512.

208. Шатилина Л.В. Перекисное окисление липидов как механизм регуляции агрегационной активности тромбоцитов // Кардиология. – 1993. – Т. 33. – Вып. 10. – С. 25-28.
209. Шелентьева Т.А., Мынбаев О.А. Состояние систем свертывания и фибринолиза у крыс после проведения хирургических операций с применением монополярного электрохирургического скальпеля // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – № 9. – С. 351-355.
210. Шелентьева Т.А., Табер А.М.. Применение аскорбиновой кислоты и ее производных в пищевой промышленности в качестве антиоксидантов // Химический фармацевтический журн.. – 1995. – № 3. – С. 360-365.
211. Шкаренков А.А., Белошапко А.А., Кузнецов Ю.Б., Боровкова М.В., Аниканова В.В., Крипкова Л.В. Доклиническое токсикологическое изучение диквертина // Вопр. биологической, мед. и фармацевтической химии. – 1988. – № 3. – С. 36-39.
212. Штыров С.В. Состояние яичников при трубном и перитонеальном бесплодии // Акушерство и гинекология. – 1988. – № 11. – С. 59-63.
213. Эвранова А.Ю. Гистохимическое и электронномикроскопическое исследование яичников животных при некоторых патологических состояниях: Автореф. дис ... д-ра биол. наук / Казань, 1971. – 23 с.
214. Этинген Л.Е. Реакция сосудистой системы яичника на оперативное удаление части органа // Тр. Таджикского мед. института. Сб. работ. 1962. – Вып. 2. – С. 115-129.
215. Ягмуров О.Д. Морфофункциональная характеристика иммунной системы человека при стрессе // Арх. патологии. – 1999. – Т. 61. – № 6. – С. 10-16.
216. Яблонский Л.Н. Функционально-морфологическое состояние яичников половозрелых крыс в различные сроки после оперативного вмешательства // Обменно-эндокринные функции матери и ребенка. – 1977. – С. 164-166.
217. Яворский А.Н., Жукоцкий А.В., Щеголев А.И. Экспериментальное изучение терапевтической эффективности нового антиоксиданта

- мексидола при токсическом поражении печени // Тез. докл. V нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 1998. – С. 244.
218. Ядигарова З.Т., Кубатиев А.А., Тюкавкина Н.А. Влияние диквертина на содержание кальция и циклических нуклеотидов в моноцитактивированных тромбоцитах // Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 730.
219. Ядигарова З.Т., Кубатиев А.А., Тюкавкина Н.А. Влияние диквертина на взаимодействие тромбоцитов с моноцитами // Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство». М., 2002. – С. 730.
220. Ямкин А.В., Алиев О.И., Плотников М.Б. Влияние композитума аскорбиновой кислоты и диквертина на гемореологические параметры у крыс со спонтанной артериальной гипертензией // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. Томск, изд-во Томского ун-та, 2001. – С. 182-184.
221. Ямкин А.В. Влияние комплекса ацетилсалициловой кислоты и диквертина на показатели гемореологии и гемостаза: Автореф. дис ... канд. мед. наук / Томск, 2002. – 24 с.
222. Al-Ghaliani B.T. and Cotterell P. // *Physiol. J. (Lond.)*, 1987. – 386, 109.
223. Adhesion study group. Reduction of postoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32,7 dextran 70: prospective, randomised clinical trial. // *Fertil. Steril.*, 1983. – Vol. 40. – P. 612-619.
224. American fertility Society. The F.S. classification of adnexal adhesions, distal tubae occlusions, tubae occlusions secondary to tubae ligation, tubae pregnancies. Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. // *Fertil., Steril.*, 1988. – Vol. 49. – P. 944-955.
225. Balen A.H., Conway G.S., Kaltsas G., et al. // *Human Reproduction*. 1995. № 10. P. 2107-2117.
226. Beaven G.H., Palmac J., Nack G.B. et al. // *Mon. Biol.*, 1990. – 42 (3), 251-257.

227. Beretz A., Cazenave J.P., Old and new natural products as the source of modern antitrombotic drugs. // *Planta med.* – 1991. – V. 12, № 3. – P. 568-572.
228. Besson G., Bogousslavsky J. // *J. Cardiovasc. Pharm.* – 1991. – V. 18, № 8. – P. 605-609.
229. Bjersing L. Maturation, morphology and endocrin function of the ovarian follicle. // *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1982. – Vol. 147. – P. 1-14.
230. Blauer K.L. and Killins R.L. The effect of intraperitoneal progesterone on postoperative adhesion formation in rabbit. // *Fertil., Steril.*, 1988. – Vol. 49. – P. 144-149.
231. Bowman M.C., Li T. and Cooke I.D. Inter-observer variability at laparoscopic assessment of pelvic adhesions. // *Hum. Reprod.*, 1995. – Vol. 10. – P. 155-160.
232. Boyers S.D., Diamond M.P. and DeCherney A.H. Reduction of postoperative pelvic adhesions in the rabbit with Gore-tex surgical membrane. // *Fertil., Steril.*, 1988. – Vol. 49. – P. 1066-1070.
233. Bronner C., Landry Y. Kinetics of the inhibitory effect of flavonoids on histamine secretion from mast cells. // *Agents Action*, 1985. – Vol. 116. – P. 147-151.
234. Campo R., Gordts S., Rombauts L. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal hydrolaparoscopy in infertility. // *Fertil. Steril.*, 1998. – Vol. 71. – P. 1157-1160.
235. Cariton A., Eddy Ph.D., Carl J. Anatomy and physiology of the fallopian tube. // *Clin. Obstet. Gynec.*, 1980. – Vol. 23. – P. 1177.
236. Cerbonnet G. La douleur genitale. // *La revue de medecine*, 1969. – № 8. – P. 453-455.
237. Chu S.C., Hsieh Y.S., Lin J.Y. Inhibitory effects of flavonoids on Moloney murine leukemia virus revers transcriptase activity. // *J. Nat. Prod.*, 1992 Feb; 55 (2): 179-183.
238. Chandler G.J. // *Brit. J. Obstet. Gynaec.* – 1994. – Vol. 102. – № 8. – P. 737-738.

239. Corson S.L., Batzer F.R. and Gosial B. et al. Intra-observer and inter-observer variability in scoring laparoscopic diagnosis of pelvic adhesions. // *Hum. Reprod.*, 1995. – Vol. 10. – P. 161-164.
240. Dal P., Lunde O., Tanbo T., Abyholm T. // *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*. 1994. Bd. 114. № 18. S. 2113-2115.
241. Dalsace J. La douleur genitale. // *La revue de medecine*, 1969. – № 8. – P. 459-461.
242. Dhalla A.K., Hill M.F., Singal P.K. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1996. – Vol. 28. – P. 506-514.
243. Diamond M.P., Daniell J.F., Fest J. et al. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductive pelvic surgery. // *Fertil., Steril.*, 1987. – Vol. 49. – P. 864-866.
244. Diamond M.P. Surgical aspects of infertility. // *Gynecology and Obstetrics*. Eds: L. Speroff, J.L. Simpson, J.W. Sciarra. – Philadelphia. PA: Lippincott, 1991. – P. 1-23.
245. Diamond M.P., diZerega G.S., DeCherney A.H., Dunn R.C. et al., Animal adhesion models: design, variables, and relevance. // *Pelvic surgery: adhesion formation and prevention*. / Eds: Springer-Verlag, New York Inc. – 1997. – P. 65-70.
246. diZerega G.S., Dunn R.C. and Buttram V.C. Recombinant tissue plasminogen activator reduces adhesion formation in a rabbit uterine horn model. // *Fertil., Steril.*, 1989. – Vol. 51. – P. 509-512.
247. diZerega G.S., Rodgers K.E. *The peritoneum*. – Springer-Verlag, New York. – 1992. – 325 p.
248. diZerega G.S. Contemporary adhesion prevention. // *Fertil., Steril.*, 1994. – Vol. 2. – P. 213-235.
249. Dobretsov G.E., Petrov V.A., Borschevsky G.A. Influence of lipid peroxidation on the physical structure of phospholipid membranes. // *Voprosy med. Chem.*, 1977. – Vol. 23. – P. 818-822.

250. Dodds A.J., Boyd M.J., Allen J. et al. Changes in red cell deformability and other haemorrhological variables after myocardial infarction. // *Br.Heart. J.*, 1980. – Vol. 44. – P. 508-511.
251. Donesky BW. // *Baillieres. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1996. – Vol. 7. – P.293-310.
252. Doody K.J., Drock T.S. and Grunert G.M. The unsuspected pelvic factor in the infertility investigation. // *Fertil., Steril.*, 1980. – Vol. 34.– P. 27-31.
253. Elkins T.E., Warren J., Portz D. et al. Oxygen free radicals and pelvic adhesion formation: II the interaction of oxygen free radicals and adhesion preventing solution. // *Int. J. Fertil.* – 1991. – Vol. 36, № 4. – P. 231-237.
254. Ellis H. *Intestinal obstruction*. Appleton-century-crofts, New York. – 1982. – 134 p.
255. Ernst E., Krauth U., Resch K.L. et al. Does Blood rheology revert to normal after myocardial infarction? // *Br.Heart. J.*, 1990. – Vol. 64. – P. 248-250.
256. Evrard V.A.C., de Bellis A. and Boeckx W. Peritoneal healing after fibrin glue application: a comparative study in a rat model. // *Hum. Reprod.*, 1996. – Vol. 11. – P. 1877-1880.
257. Faroogui S.M., Walli. K.K., Baka K.F. and Kalra V.K. // *Biochem. Biophys. acta.* – 1987. – 307(2), 237-250.
258. Fiedler E.P., Guzick D.S., Guldo R. et al. Adhesion formation from release of dermoid content in the peritoneal cavity and effect of copious lavage: a prospective, randomised, blinded, controlled study in a rabbit model. // *Fertil., Steril.*, 1996. – Vol. 65. – P. 852-859.
259. Filmar S., Gomel V., McComb P.F. Operative laparoscopy versus open abdominale surgery: a comparative study on postoperative adhesions formation the rat model. // *Fertil., Steril.*, 1987. – Vol. 48. – P. 486-489.
260. Groner W., Mohandas N., Bessin M. New optical technique for measuring erythrocyte deformability with the ectacytometer. // *Clin. Chem.*, 1980. – Vol. 9. – P. 1435-1442.

261. Habtemariam S. Flavonoids as inhibitors or enhancers of the cytotoxicity of tumor necrosis factor-alpha in L-929 tumor cells. // *J. Nat. Prod.* – 1997. – Aug.; 60 (8). – P. 775-778.
262. Haraguchi H., Ohmi L., Fukuda A., Tamura Y., Mizutani K., Tanaka O., Chou Wh. Inhibition of al dose reductase and sorbitol accumulation by astilbin and taxitolin dihydroflavonols in *Engelhardtia chrisolepis*. // *Biosci Biototechnol. Biochem.* – 1987. – 61 (4): 651-654.
263. Hardy J.-M. Grossesse extra-uterine. // *La revue de medecine*, 1972 – № 21. – P. 1427-1432.
264. Harry Reich, MD. Хирургия минимального доступа. // *Эндоскопия в гинекологии*. Под ред. Кулакова В. И., Адамян Л.В. Москва 1999. – С. 13-26.
265. Nathan C.F. Secretory products of macrophages. // *J. Clin. Invest.*, 1987. – Vol. 79. – P. 319-326.
266. Hill M.F., Singal P.K. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. // *Am. J. Pathol.*, 1996. – Vol. 148. – P. 291-300.
267. Hovav Y., Hornstein E., Almagor M. et al. Diagnostic laparoscopy in primary and secondary infertility. // *J. assist. Reprod. Genet.*, 1998. – Vol. 15. – P. 535-537.
268. Johnsuc D.B.. // *Fert. and ster.* – 2001. – V. 76, № 3. – P. 595-602.
269. Jorgensens J.O., Lalak N.J. and Hunt D.R. Is laparoscopy associated with a lower rate of postoperative adhesions than laparotomy? A comparative study in the rabbit. *Aust. N.Z.J. Surg.*, 1995. – Vol. 65. – P. 342-344.
270. Kahl R., Weinke S., Kappus H. Antioxidants in therapy and preventive medicine. // Ed.I. Emmerit et al. – N.-Y., 1990. – P. 283-290.
271. Kahn-Nathan J. La douleur genitale. // *La revue de medecine*, 1969. – № 8. – P. 461-462.
272. Kissel P., Barrucand D. La placeboherapie. // *La revue de medecine*, 1968. – № 4. – P. 225-228.

273. Kolhir V.K., Bykov V.A., Baginskaja Al. et al. Antioxidant activity of a dihydroquercetin isolated from *Larix gmelinii*. Rupr. wood. // *Phytother. Res.*, 1996. – Vol. 10. – P. 478-482.
274. Laks A.A., Peers K.H., Deprest J.A., et al. Gasless laparoscopy in infant: the rabbit model. // *J. Pediatr. Surg.*, Vol. 30. – P. 1206-1208.
275. Landolfi R., Mower R.L., Steiner M. Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. Structure - activity relations. // *Biochem. Pharmacol.* – 1984. – V. 33, № 9. – P. 1525-1530.
276. Luciano A.A., Maier D.V., Koch E.L. et al. A comparative study of postoperative adhesions following laser surgery by laparoscopy versus laparotomy in the rabbit model. // *Obstet. And Gynec.* -1989.- Vol. 74.- P. 220-224.
277. Luciano A.A., diZerega G.S, Malinak L.R. and Diamond M.P. et al. Laparotomy us laparoscopy. Treatment of postoperative surgicale adhesions. Wiley, New York – 1990. – P. 35-84.
278. Laburthe-Tolra Y. Tumeurs du ligament large. // *La revue de medecine*, 1968. – № 22. – P. 1473-1478.
279. Lunde O. t al.. СПКЯ: // *Human reproduction*, 2001. – № 7. – P. 1479-1485.
280. Lundorff P. Et al. // *Human reproduction*, 2001. – № 9. – P. 1982-1988.
281. Marana R., Patielli F.V., Muzzii L. et al. The role of laparoscopy in the evolution of chronic pelvic pain. // *Minerva Ginecol.*, 1993. – Vol. 45 (6). – P. 281-286.
282. Marana R., Luciano A.A. and Muzii L. et al. Laparoscopy versus laparotomy for ovarian conservative surgery: a randomised trial in the rabbit model. // *Obstet. And Gynec.* – 1994. – Vol. 171. – P. 861-864.
283. Marteau D., Sander M. Hysterosalpingographies et sterilite. // *La revue de medecine*, 1970. – № 33. – P. 1911-1919.
284. Mauvais-Jarvis P., Kuttenn F. Les oestrogenes. Classification, indications, contre-indications. // *La revue de medecine*, 1972. – № 17. – P. 1101-1113.

285. Mauvais-Jarvis P., Kuttenn F. Les progestatifs. Classification, indications, contre-indications. // *La revue de medecine*, 1972. – № 17. – P. 1113-1137.
286. Molinas C.R. Гипоксия перитонеальных мезотелиоцитов при пневмоперитонеуме – кофактор образования спаек на биологической модели. // *Fert. and ster.* – 2001. – V. 76, № 3. – P. 560-567.
287. Okuda M., Ikai I., Chance B., Kumar C. // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* 1991. – Vol. 174. – P. 217-222.
288. OLeary D.P., Coakley J.B. The influence of suturing and sepsis on the development of postoperative peritoneal adhesions. // *Ann. R. Coll. Surg. Eng.* – 1992. – Vol. 74. – P. 134-137.
289. Ordonez J.L., Dominguez J., Evrard V. and Koninckx P.R.. Значение подготовки и продолжительности операции на развитие спаечного процесса в эксперименте на кроликах. // *Эндоскопия в гинекологии*. Под ред. Кулакова В. И., Адамян Л.В. Москва 1999 -624 с. С.56-68.
290. Palmer R. La douleur genitale. // *La revue de medecine*, 1969. – № 8. – P. 455-456.
291. Paolaggi G.A. La laparoscopie d urgence en pathologie abdominale. // *La nouvelle Presse Medicale*, 1973. – № 7. – P. 411- 415.
292. Plotnicov M.B., Aliev O.I., Maslov M. Yu., Vasiliev A.S., Tjukavkina N.A. Correction of Haemorheological Disturbances in Myocardial Infarction by Diquertin and Ascjrbic Acid. // *Phytoterapy research*, 2003. – Vol. 17. – P. 86-88.
293. Rasmussen K.L. Pelvic inflammation – pelvic pain (letter) (see commens). // *Ugeskr. Laeger.*, 1994. – Vol. 156. – P. 4839-4840.
294. Reproductive endocrinology. / S.S. Yen, R.B. Jaffe. – W.B. Saunders Company, 1998. – T. I-II. – 704 p.
295. Robin M. La coelioscopie dans la sterilité feminine. // *La revue de medecine* – № 33. – P. 1919-1923.
296. Ruan G.B., Grobety J. and Majno G. Mesothelial injury and recovery. // *J. Pathol.* – Vol. 71. – P. 93-112.

297. Rutherford B., Steflin K., Sexton J. Activated human mononuclear phagocytes release a substance that induces proliferation of quiescent human fibroblasts. // Res. J. Reticuloend. Soc., 1982. – Vol. 31. – P. 281-293.
298. Saed G.M. // Fert. and ster. – 2001. – № 4. – P. 763-768.
299. Saed G.M. // Fert. and ster. – 2002. – № 7. – P. 13-23.
300. Schwartz A., Middleton E. Jr. Comparison of the effects of diquercetin with those of other flavonoids on the degranulation and effector function of cytotoxic T lymphocytes. // Immunopharmacology, 1984. – Vol. 7. – P. 115-126.
301. Sharma R., Sharma V. The infertile women: a study of 120 cases. // J. Indian. med. Assoc., 1991. – Vol. 89 (2). – P. 31-32.
302. Tacahama U., Sorata V. and C.-Y. Jan. Medical, Biochemical and Chemical Aspects for Free Radicals. Amsterdam, 1989.
303. Tappel A.L. Protection against free radical lipid peroxidation reaction. // Pharm. Intervent. Aging Process. – 1978. – Vol. 97. – P. 111-113.
304. Timur Gurgan, M.D.; Orhan Bukulmez, M.D.; Hakan Yarali, M.D. Лапароскопическая коагуляция яичников в лечении болезни поликистозных яичников. // Эндоскопия в гинекологии. Под ред. Кулакова В. И., Адамян Л.В. Москва 1999. – С. 402-406.
305. Tozer A. // Human Reproduction. – 2001. – № 1.
306. Vayena V. // Fert. and ster. – 2002. – № 7. – P. 137-143.
307. Vladutiv G.D., Middleton E. Jr. Effects of flavonoids on enzyme secretion and endocytosis in normal and mucopolysaccharide II fibroblasts. // Life Sci. – 1986. – Aug., 25; 39 (8). – P. 717-726.
308. Volz J., Koster S. and Leweling H. Surgical trauma and metabolic changes induced by surgical laparoscopy versus laparotomy. // Gynaecol. Endosc., 1997. – Vol. 6. – P. 1-6.
309. Wedmore C.V., Williams T. Control of vascular permeability by polymorphonuclear leukocytes in inflammation. // Nature, 1981. – Vol. 289. – P. 646-648.

310. Wickramasingne S.N., Hasan R., Khalpey Z. Differences in the serum levels of acetaldehyde and cytotoxic acetaldehyde-albuminum complexes after the consumption of red and white wine: in vitro effects of flavonoids, vitamin E and other dietary antioxidants on cytotoxic complexes. // *Alcohol Clin. Res.* – 1996. – Aug., 20 (5). – P. 799-803.
311. Wiseman D. Polymers for the prevention of surgical adhesions. // *Polimeric Site spesific Pharmacotherapy.* / Ed. A.J. Dom. – John Wiley & Sons Ltd, 1994. – P. 369-421.