

На правах рукописи

Петрина Юлия Васильевна

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕНОСТИ ЯИЧНИКОВ ПРИ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИСТАХ ГОРМОНАЛЬНОГО ГЕНЕЗА
(экспериментально-клиническое исследование)

03.00.25 – гистология, цитология, клеточная биология
14.00.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск 2007

Работа выполнена в Государственном Образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет министерства здравоохранения Российской Федерации»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Логвинов Сергей Валентинович
доктор медицинских наук, профессор Тихоновская Ольга Анатольевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Суходоло Ирина Владимировна
кандидат медицинских наук Бухарина Ирина Юрьевна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет г. Новосибирск.

Защита состоится «__» _____ 2007г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «__» _____ 2007г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Герасимов А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Кистозные образования яичников являются довольно распространенной патологией, 25—30% всех оперативных вмешательств в гинекологических стационарах выполняются по поводу данной нозологической формы [Кудрявцева Л.И., Дурасов В.В., Полякова Т.В., Шепелева Е.В., 2003; Кулаков В.И., Волков Н.И., Назаренко Т.А. и др., 2003; Кулаков В.И., Серебренникова К.Г., Лопатина Т.В. и др., 2003; Сидорова И.С., Леваков С.А., Швецов С.Э., 2003]. За последние годы отмечается рост кистозных овариальных образований, обусловленный увеличением числа оперативных вмешательств (кесарева сечения, оперативного лечения бесплодия), значительным распространением внутриматочной контрацепции и воспалительных заболеваний органов малого таза, увеличением абортот у нерожавших женщин, возрастанием числа первых поздних родов среди женского населения [Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 2001; Кудрявцева Л.И., Дурасов В.В., Полякова Т.В., Шепелева Е.В., 2003; Дубровина С.О., 2004; Мардонова С.М., Курбанова М.Х., Хушвахтова Э.Х., 2004].

Наиболее часто из кистозных образований яичников встречаются фолликулярные кисты и кисты жёлтого тела (класс XIV, блоки N83.0 и N83.1, согласно МКБ-10). Традиционно, эти кисты объединяют общим понятием – «функциональные», так как их формирование обусловлено циклическими изменениями в яичниках, и они имеют транзиторный характер существования [Хмельницкий О.К., 1994; Гумеров А.А., Хасанов Р.Ш., Глебова Н.Н., Латыпова Г.Г., 1997; Резников А.Г., Синицин П.В. и др., 2002; Ефименко Ю.В., 2004; Полякова В.А., 2004]. Фолликулярные кисты и кисты желтых тел относятся к опухолевидным образованиям и имеют достаточно чёткие морфологические критерии [Scully R.E., Sobin L.H., 1999].

Актуальность проблемы заключается, главным образом, не столько в точной нозологической диагностике с целью приближения клинического диагноза к гистологическому, сколько необходимостью выбора правильной лечебной тактики и оценки прогноза репродуктивного здоровья женщин при разных гистологических типах функциональных кист.

Клиническая значимость ретенционных образований яичников подчеркивается также их распространенностью, преимущественно, у женщин детородного возраста (55.2% случаев) [Серов В. Н., 1998; Серов В.Н., Кудрявцева Л.И., 2001], нарушением репродуктивной функции [Гус А.И., 1996; Духин А.О., 1997; Адамян Л.В., Белоглазова С.В., 1999; Schulman M. et al., 1994; Biagotti R. et al., 1999] и, нередко, формированием осложненного клинического течения (болевой синдром, обусловленный разрывом кисты и внутрибрюшным кровотечением) [Гатаулина Р.Г., 2001; Бекманн Ч., Линг Ф., Баржански Б. и др., 2004]. Значимость проблемы заключается и в том, что лечение опухолевидных овариальных образований нередко начинается с оперативного вмешательства, выполняемого в неоправданно большом объеме и не исключает вероятность рецидива кист.

Вышесказанное обуславливает необходимость создания адекватных моделей функциональных кист яичников с последующим изучением их патоморфогенеза, тканевых механизмов формирования, что позволит патогенетически обосновать оптимальную тактику ведения больных с опухолевидными образованиями яичников

с целью восстановления репродуктивной функции и профилактики рецидива заболевания.

На основании этого были сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить морфологию яичников у экспериментальных животных с моделью функциональных кист гормонального генеза и установить взаимосвязь клинического течения функциональных кист яичников с их гистологическим типом у женщин репродуктивного возраста.

Задачи исследования.

1. Создать у белых крыс-самок экспериментальную модель кистозных образований яичников с преобладанием фолликулярных кист.

2. Оценить морфофункциональное состояние генеративных и эндокринных элементов, сосудов яичников экспериментальных животных с моделью функциональных кист.

3. Исследовать уровень половых гормонов в крови крыс с моделью функциональных кист.

4. Провести сравнительный анализ клинико-морфологических особенностей фолликулярных кист и кист желтых тел у женщин репродуктивного возраста.

Научная новизна. Создана экспериментальная модель функциональных кист яичников гормонального генеза у белых крыс-самок. В эксперименте впервые детально изучен морфогенез кист яичников при комбинированном введении хорионического гонадотропина в суперовуляторной дозе с дозой инсулина, достаточной для формирования умеренной гиперинсулинемии. Получены новые данные о динамике количественных изменений фолликулов различной степени зрелости, желтых тел, удельных объемов основных структурных компонентов яичников у животных с моделью функциональных кист. Установлено, что семидневное введение ХГ и Протафана НМ, наряду с кистообразованием, уже на ранних сроках вызывает резкую стимуляцию всех форм растущих фолликулов, замедление процессов атрезии в яичниках, гемодинамические нарушения в сосудах микроциркуляторного русла яичников. Выявлено, что проявления основных клинических симптомов функциональных кистозных образований яичников у женщин репродуктивного возраста в виде нарушения менструального цикла, первичного, либо вторичного бесплодия, болевого синдрома зависят от гистотипа кисты.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные в эксперименте новые данные расширяют фундаментальные знания о морфофункциональном состоянии яичников при функциональных кистах. Выявленные клинико-морфологические особенности фолликулярных кист и кист желтого тела у женщин репродуктивного возраста могут быть использованы в дальнейших исследованиях по разработке новых методов лечения и оценки прогноза репродуктивного здоровья женщин при разных гистологических типах функциональных кист.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Введение в течение 7-и дней суперовуляторных доз ХГ и инсулина в дозе, формирующей умеренную гиперинсулинемию, вызывает развитие множественных кист яичников в эксперименте. В своем развитии кисты проходят ряд определенных стадий от обладающих стероидной активностью с постепенным её снижением

вплоть до полного отсутствия (запустевшие кисты) и регрессируют в течение 60-и суток, что подтверждает их функциональный характер.

2. Проявления основных клинических симптомов функциональных кистозных образований яичников у женщин репродуктивного возраста в виде нарушения менструального цикла, первичного, либо вторичного бесплодия, болевого симптома зависят от гистологического типа кисты. Характер морфологических изменений яичников и нарушений гормонального статуса у женщин соответствует разработанной экспериментальной модели кист.

Внедрение. Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ по теме «Женская репродуктивная система»; на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета СибГМУ по теме «Объемные образования яичников».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ. Получен 1 патент на изобретение.

Апробация. Материалы диссертации доложены и обсуждены на X всероссийской научно-практической конференции «Молодые учёные в медицине» (Казань, 2005), межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Ленинск-Кузнецкий, 2005), конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф. И.С. Кудрина (Тверь, 2006), на VIII Конгрессе Ассоциации морфологов «Закономерности морфогенеза» (Орел, 2006), на II Международном эмбриологическом симпозиуме «Югра-Эмбрио-2006. Закономерности эмбрио-фетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных» (Ханты-Мансийск, 2006), межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 65-летию кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета КрасГМА (Красноярск, 2007), 11-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (Кемерово, 2007), VIII конгрессе молодых учёных и специалистов (Томск, 2007).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 180 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, 25 микрофотографий, 11 электронограмм, 6 графиков. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и библиографического списка, включающего 327 литературных источников, из которых 206 на русском и 121 на иностранном языках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Экспериментальная часть

Эксперимент выполнен на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии (заведующий кафедрой - профессор С.В. Логвинов) и на базе отдела нормальной физиологии и экспериментальной хирургии Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ (зав.- профессор А.Н. Байков).

Для создания экспериментальных моделей кистозных образований 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 таковой 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 по 5 крыс. Животные находились на стандартном 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, поведение, регистрировали двигательную и пищевую возбудимость, 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 на предметное стекло с последующей окраской водным раствором метиленовой сини.

В эксперимент вводили крыс в стадию покоя (метэструс, диэструс) эстрального цикла, которую определяли кольпоцитологически.

Для создания модели функциональных кист яичников гормонального генеза, в которой бы были оптимально приближены патоморфологические изменения, условия формирования кист, к таковым, которые имеют значение в клинике, проводилось 7 серий опытов на 150 половозрелых крысах-самках массой 200 ± 20 г. (табл. 1).

Для определения доз препаратов, которые бы достоверно вызывали появление кистозных овариальных образований, животным вводились различные дозы человеческого хорионического гонадотропина и Протафана НМ (табл. 1).

Животным первой группы при помощи инсулинового шприца внутримышечно в ягодичную область, исключая ранение магистральных сосудов и нервных пучков, вводили 300 ЕД, суперовуляторную дозу ХГ (производитель – ФГУП “Московский эндокринный завод”), разведенного 0,3 мл раствора для инъекций, приложенного к ампуле ХГ, раствор готовили непосредственно перед введением. Аналогичным способом вводили 2,5 ЕД Протафана НМ (инсулин средней продолжительности действия; производитель – Ново Нордиск, Дания) – дозу, необходимую для достижения умеренной гиперинсулинемии, препарат разводили 0,05 мл воды для инъекций. Указанные препараты вводили ежедневно 1 раз в сутки в течение 7 дней в первой половине дня до 12 часов.

В дальнейшем, в связи с наиболее выраженным формированием функциональных кист яичников, эта группа являлась основной, а остальные послужили группами сравнения.

Крысам 4-х последующих опытных групп сравнения вводили ХГ в дозе от 30 (субовуляторная) до 1500 (суперовуляторная) ЕД и Протафан НМ в дозе 2,5 ЕД в течение различных временных промежутков (табл. 1).

Группы экспериментов	сутки		1	2	3	4	5	6	7	8	9	11	16	21	36	66	Количество животных (всего: 150)
	Вводимые препараты																
Основная группа	ХГ 300ЕД Протофан НМ 2,5ЕД		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	+	+	+	+	+	+	54
Группы сравнения 1	ХГ 30ЕД Протофан НМ 2,5ЕД (2 р. в сутки)		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	+						8
2	ХГ 500ЕД Протофан 2,5ЕД		↓	↓		+											8
3	ХГ 1000ЕД Протофан НМ 2,5ЕД		↓	↓		+											8
4	ХГ 1500ЕД Протофан НМ 2,5ЕД		↓	↓		+											8
5	Меногон 25 ЕД Протофан НМ 2,5ЕД		↓	↓	↓		+										8
6	Меногон 25 ЕД Протофан НМ 2,5ЕД Меногон 12,5ЕД Протофан НМ 2,5 ЕД		↓	↓					↓	↓	↓	+					8
Контроль													+	+	+	+	48

Примечание:

↓ - введение препаратов

+ - забор материала

* - забор крови

С целью определения влияния на формирование функциональных кист яичников фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (ФСГ и ЛГ), животным 5-й группы сравнения вводили Меногон (комбинированный препарат, содержащий ФСГ и ЛГ) в дозе 25 ЕД и 2,5 ЕД Протафана НМ в течение 3 дней 1 раз в сутки, а крысам 6-й группы данные препараты вводили прерывистым курсом в режиме снижения дозы Меногона (табл. 1).

Контролем служили интактные крысы, содержащиеся в равных условиях с экспериментальными животными.

На 3-и и 10-е сутки после завершения эксперимента у животных основной группы исследовали гормональный статус. Под эфирным наркозом крыс фиксировали в положении на спине. В области шеи обнажали доступ к общей сонной артерии. Путем ее катетеризации получали 8-10 мл крови в пробирку с цитратом. Определение уровня гормонов осуществляли иммуноферментным анализом на базе консультативно-диагностической поликлиники ООО «ДиаТомПлюс», г. Томск.

Крыс основной опытной группы выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом в стадию диэструса, которую определяли кольпоцитологически, на 3-и, 5-е, 10-е, 15-е, 30-е и 60-е сутки после окончания введения препаратов, животных групп сравнения (1, 2, 3, 4, 5, 6) – на 3-и сутки после завершения эксперимента, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденные Министерством Здравоохранения Российской Федерации.

При аутопсии визуально оценивали состояние органов брюшной полости: наличие и характер выпота, состояние брюшины, измеряли размеры, объем яичников, отмечали характер структуры коркового слоя, наличие фолликулов, кистозных образований, кровоизлияний.

Объектами гистологического исследования являлись яичники. Тотчас после взятия, яичники фиксировали в жидкости Карнуа и 12% нейтральном формалине. Депарафинированные срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили морфоколичественный анализ структурной перестройки тканевых компонентов яичников. Подсчет фолликулярных и лютеиновых кист, примордиальных и растущих фолликулов, атретических фолликулов и тел, желтых тел проводили на серийных срезах через каждые 150-200 мкм ткани яичника. Исследовали динамику удельного объема основных тканевых компонентов яичников с помощью окулярной измерительной сетки, состоящей из большого квадрата, содержащего 25 точек [Автандилов Г.Г., 1990], с последующим статистическим анализом.

Для электронной микроскопии материал фиксировали в 2,5% глутаральдегиде, забуференном на 0,2 М какодилатном буфере (pH=7,2) по D.D. Sabatini, K. Bensch, R.G. Barnett (1963) при температуре 4 °С. Затем постфиксировали в 1% растворе четырехокси осмия в течение 4-х часов, дегидратировали в спиртах возрастающей крепости и заливали в смесь смол эпон-аралдит. Срезы получали на ультратоме LKB – III (Швеция). Затем наносили на сетки с формваровой пленкой и контрастировали 2% раствором

уриилацетата на 50% этаноле и цитратом свинца. Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим. Препараты просматривали и фотографировали в электронных микроскопах «JEM-100 СХП» (JEOL», Япония) и JEM-7A (Япония). Материал для исследования подготавливали в лаборатории электронной микроскопии ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ в г. Томск НПО «Вирион».

2.2. Клиническая часть

В клинической части работы было проведено ретроспективное исследование с изучением историй болезней и биопсийного материала 117 женщин репродуктивного возраста, проходивших эндоскопическое оперативное лечение по поводу функциональных кист в гинекологической клинике СибГМУ в 2003-2005 гг. 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, с отсутствием истинных опухолей яичников.

В зависимости от вида опухолевидного образования, диагностированного у женщин, пациентки были разделены на 3 группы (табл. 2).

Таблица 2

Диагноз	Количество человек	Средний возраст
Фолликулярная киста (I группа)	58	28,49±1,05
Киста желтого тела (II группа)	33	29,42±1,31
Сочетание фолликулярной кисты с кистой желтого тела (III группа)	26	29,08±1,05
	Всего: 117	

Диагностический алгоритм включал клиническое обследование с учетом жалоб, анамнеза развития заболевания, данных соматического и гинекологического статуса (осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование). У всех женщин проводились лабораторные исследования: общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, влагалищный секрет, у 76-и пациенток изучался гормональный статус. Проводилось ультразвуковое сканирование органов малого таза линейным датчиком 3,5 МГц и трансвагинальным 5,0 МГц на аппарате SDM-50 фирмы «Shimadzu» (Япония).

При изучении анамнеза особое внимание обращали на социально – биологические особенности, перенесенные инфекции, состояние менструальной, сексуальной и детородной функций, гинекологические заболевания, количество эпизодов воспалительных процессов верхних

отделов генитального тракта, характер клинического течения и длительности заболевания, наличие рецидивов, вид оперативного вмешательства.

По результатам эхографического исследования органов малого таза оценивали величину, форму, локализацию объемных образований яичников, наличие капсулы и содержимого в них, наличие «свободной» жидкости в позадматочном пространстве.

Для клинической оценки состояния овариально-менструального цикла использовали тесты функциональной диагностики яичников, у 76-и женщин определяли содержание гонадотропных гормонов (ЛГ, ФСГ, пролактин на 2 – 3-й дни менструального цикла) и половых стероидов (эстрадиол на 10-12-й день и прогестерон на 20-22-й день менструального цикла) в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов на базе консультативно-диагностической поликлиники ООО «ДиаТомПлюс», г. Томск.

Лапароскопия проводилась всем пациенткам эндоскопической бригадой гинекологической клиники (эндоскопическая стойка фирмы «Storz», Германия).

Объектами гистологического исследования служили биопсийный материал яичников и фрагменты кист, взятые во время операции. Тотчас после взятия, материал фиксировали в жидкости Карнуа и 12% нейтральном формалине. Депарафинированные срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Устанавливали окончательный гистологический диагноз, позволяющий дифференцировать гистотипы функциональных кист, согласно современной международной классификации опухолей яичников ВОЗ [Scully R.E., Sobin L.H., 1999].

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. Для сравнения значений показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, использовали непараметрические критерии (U-критерий Манна-Уитни). Для оценки взаимосвязи между выраженностью гранулезной выстилки и внутренней теки в фолликулярных кистах и содержанием половых гормонов в периферической крови женщин был использован критерий ранговой корреляции Спирмена. Различия сравниваемых результатов считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфоколичественные, ультраструктурные изменения яичников и нарушения гормонального статуса у крыс с моделью функциональных кист.

При введении 300 ЕД ХГ и 2,5 ЕД Протафана НМ в течение 7-и суток по поведению крысы не отличались от контрольной группы животных, однако аппетит их был заметно повышен. Достоверное увеличение массы тела ($p < 0,05$) обнаруживалось на 10-12-е сутки после введения гормонов более, чем на 30-40 г.

Уже на ранних сроках эксперимента (3-5-е сутки) при вскрытии брюшной полости животных отмечены увеличение в размерах яичников до 0,9-1,0 см, выраженный крупнокистозный рисунок коркового слоя, многочисленные фолликулы, кисты, содержащие прозрачный секрет. В части кист имели место кровоизлияния. При незначительном механическом воздействии на яичники возникало кровотечение, что свидетельствовало о резком полнокровии сосудов. Кисты имели размеры от 0,5 до 2 мм и более в диаметре. Обращало на себя внимание полнокровие сосудов, гиперемия и утолщение маточных рогов. Яичники свободно лежали в брюшной полости.

На 10-15-е сутки описываемая картина сохранялась. Наличие экссудата, спаечного процесса в брюшной полости не выявлено. На 30-е и 60-е сутки эксперимента яичники несколько уменьшались в размере, реже выявлялись фолликулы, кисты.

Морфоколичественное исследование срезов яичников крыс показало, что максимальное количество фолликулярных кист обнаруживалось на 3-и сутки после окончания эксперимента и составило $3 \pm 0,22$, при этом удельный объем их составлял $10,5 \pm 0,4\%$. Чаще обнаруженные на 3-и сутки кисты формировались на этапе граафова пузырька и имели признаки стероидной активности. В таких кистах сохранялись гранулезная выстилка и гипертрофированные внутренняя и наружная теки. Единичными были кисты, по-видимому, лишенные гормональной активности. В них наблюдались дегенеративные и атрофические изменения гранулезных клеток в виде вакуолизации цитоплазмы, пикноза или рексиса, и они представляли собой ретенционную полость, резко растянутую гомогенным веществом и выстланную 1-2 рядами уплощенных клеток. Снаружи эти полости были окружены узким кольцом из вытянутых фибробластоподобных клеток. Однако, в большинстве случаев, развивались кисты с лютеинизированной стенкой. Как правило, лютеинизация начиналась с клеток внутренней теки, богатой сосудами, а затем уже распространялась на гранулезные клетки. Удельный объем таких кист на 3-и сутки составлял $10,5 \pm 1,2\%$. Дальнейшая эволюция таких кист сводилась к процессам дегенерации и атрофии, вследствие чего толщина стенки прогрессивно уменьшалась, и они превращались в гормонально неактивные кисты. При ультрамикроскопическом исследовании в ретенционных кистах наблюдались дегенеративные изменения части гранулезных эпителиоцитов в виде вакуолизации цитоплазмы, деструкции клеточных органелл, расширения

цистерн эндоплазматической сети, кариопикноза, выявлялись признаки лютеинизации фолликулярных и текальных эндокриноцитов. В большей части обнаруженных нами кист отмечалась полная дегенерация и цитоллиз овоцитов. В случае, когда овоцит был сохранён, наблюдалась его дегенерация в виде отека цитоплазмы, кариопикноза и фрагментации ядра. В некоторых кистах наблюдалось явление псевдодробления овоцитов. В основе этого явления, вероятно, лежит недостаточное развитие в клетках фолликулярного эпителия рецепторов к ЛГ [Волкова О.В., Боровая Т.Г., 1999]. В данной ситуации фолликул не способен связать то количество ЛГ, которое необходимо для его овуляции, однако, связываемого им гормона, очевидно, достаточно для разобщения ово-соматических контактов и внутрифолликулярной реинициации мейоза.

Обычно в одном и том же яичнике крысы можно было видеть одновременно несколько кист, находившихся на разных этапах развития: типичные фолликулярные кисты с многослойной гранулезной выстилкой, кисты, подвергающиеся лютеинизации или полностью лютеинизированные, подвергающиеся атрофии, и, наконец, запустевшие кисты. Это могло косвенно свидетельствовать о том, что фолликулярная киста проходила определенный путь развития. По-видимому, вначале киста обладала стероидной активностью, которая постепенно падала. Другие фолликулярные кисты начинали развиваться позже и своей активностью замещали выпадающую функцию более старых кист. Подтверждением сказанного являлось и то обстоятельство, что в яичниках подопытных крыс, с увеличением сроков эксперимента, начиная с 5-х суток, имелась тенденция к регрессированию гормонально активных кист, и нарастало число запустевших кист. К 60-м суткам количество фолликулярных кист существенно снизилось, а лютеиновые кисты исчезали полностью, что свидетельствовало о функциональном характере кистозных образований.

С 3-х суток эксперимента наблюдалось резкое увеличение объемного содержания сосудов яичника по сравнению с таковым в контроле ($18,0 \pm 0,3\%$, контроль – $10,0 \pm 0,7\%$, $p < 0,05$). Вероятно, по этой причине снижался относительный объем интерстициальной ткани ($11,5 \pm 0,4\%$ при контроле – $38,0 \pm 0,7\%$; $p < 0,05$). К 60-м суткам сосудистая реакция несколько ослабевала, но тенденция к увеличению объема сосудистого русла сохранялась ($13,0 \pm 0,1\%$ при $10,0 \pm 0,7\%$, $p < 0,05$ в контроле), увеличивался и объем интерстициальной ткани с $11,5 \pm 0,45\%$ на 3-и сутки до $28,5 \pm 1,3\%$ к 60-м суткам эксперимента. Выявленные гемодинамические нарушения в микроциркуляторном русле яичника в виде полнокровия капилляров внутренней теки, стаза форменных элементов, ультраструктурных повреждений эндотелиальных клеток, приводят к гипоксии фолликулов, активируют синтез фибробластами наружной теки коллагеновых волокон и компонентов межклеточного вещества. На 3-и сутки после окончания введения гормональных препаратов наблюдалось большое количество коллагеновых фибрилл, компактно расположенных вблизи фибробластов. Подобные клетки также одним слоем выстилали полость части

обнаруженных фолликулярных кист. Это могло быть проявлением как репаративного, так и патологического процесса. В результате высокой механической прочности фолликула нарушается процесс овуляции, и кистозное образование приобретает способность к длительной персистенции [Волкова О.В., Боровая Т.Г., 1999; Быков В.Л., 2001; Хачкурузов С.Г., 2004].

Семидневное введение 300 ЕД ХГ и 2,5 ЕД Протафана НМ вызывало резкую стимуляцию всех форм растущих фолликулов с 5-х до 60-х суток, увеличение содержания желтых тел, максимум которых приходился на 5-е сутки наблюдения ($13,3 \pm 0,47$, контроль – $3,93 \pm 0,16$; $p < 0,05$) и оставался повышенным вплоть до 60-х суток. Однако, удельный объем желтых тел достоверно был выше только на 15-е сутки эксперимента ($38,5 \pm 3,5\%$ при контроле – $32,0 \pm 3,5\%$; $p < 0,05$). Уменьшение удельного объема желтых тел, по-видимому, связано с нарушением фолликулогенеза в яичниках, сопровождающегося кистообразованием и увеличением удельного объема сосудистого русла.

С 3-х суток исследования, на фоне усиленного роста фолликулов и формирования фолликулярных кист, процессы атрезии в яичниках замедлялись, уменьшилось содержание атретических фолликулов и тел до $1,5 \pm 0,12$ (контроль - $4,08 \pm 0,21$; $p < 0,05$). Нарушение атрезии недоминирующих фолликулов было выражено на всем протяжении эксперимента.

Содержание примордиальных фолликулов во все сроки эксперимента оставалось низким, но достоверно отличалось от показателей контрольной группы лишь на 3-е сутки ($5,9 \pm 0,16$, контроль – $6,88 \pm 0,21$; $p < 0,05$). Морфологические исследования показали, что большинство из них сохранили нормальную ультраструктуру. Сохранение целостности примордиальных фолликулов обуславливает глубокий биологический смысл, заключающийся в сохранении репродуктивного потенциала яичников [Poretsky L., Cataldo N.A., Rosenwaks Z., Giudice L.C., 1999].

Наряду с фолликулярными кистами, в яичниках подопытных крыс наблюдались кисты желтых тел, но, как правило, они были единичными. По своему морфологическому строению они были сходны с желтым телом. Считается, что кисты желтых тел образуются в результате нарушений кровообращения и лимфооттока в желтом теле и выполняют такую же функцию, как и желтые тела [Хмельницкий О.К., 1994; Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мурватов К.Д., 1999; Полякова В.А., 2004; Данелия Г.С., Пайлодзе М.В., Дгебуадзе М.А., Матиташвили С.Г., 2006].

При исследовании уровня половых гормонов в сыворотке крови было выявлено значимое увеличение средней концентрации эстрадиола к 10-м суткам ($235 \pm 17,5$ пкмоль/л при $71,4 \pm 12,4$ пкмоль/л у интактных животных; $p < 0,05$), при этом на 3-и сутки концентрация эстрадиола достоверно не отличалась от таковой в группе контроля. Кроме того, к 3-м суткам опыта отмечалось значимое увеличение средней концентрации тестостерона ($4,12 \pm 1,2$ нмоль/л при $2,45 \pm 0,3$ нмоль/л в контроле; $p < 0,05$), уровень которого оставался повышенным и на 10-е сутки эксперимента. Вероятно, это связано

со стимулирующим влиянием инсулина и ЛГ на стероидогенез в яичниках. Эти гормоны, действуя синергично, усиливают ЛГ-зависимый синтез андрогенов тека- и стромальными клетками, повышая концентрацию рецепторов ЛГ [Poretsky L, Clemons J, Bogovich K., 1992; Bogovich K., Clemons J., Poretsky L., 1999]. Кроме того, они стимулируют ароматазную активность клеток гранулезы, и таким образом, увеличивают синтез эстрадиола [Овсянникова Т.В., Демидова И.Ю., Глазкова О.И., 1998; Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелева О.О. и др., 2005]. Интересным остаётся тот факт, что предшественник тестостерона – дегидроэпиандростерона сульфат практически не определялся в сыворотке крови крыс, что, по-видимому, обусловлено, с одной стороны, видовыми особенностями экспериментальных животных, с другой – гиперандрогенией яичникового генеза.

Морфоколичественный анализ яичников крыс групп сравнения показал, что содержание фолликулярных кист на 3-и сутки было достоверно высоким у животных, которым вводили суперовуляторные дозы ХГ 500, 1000 и 1500 ЕД ХГ ($1,35 \pm 0,109$; $1,0 \pm 0,05$ и $2,5 \pm 0,28$, соответственно), однако, эти показатели значимо ниже, чем в яичниках крыс основной группы. Количество лютеиновых кист во 2-6 групп сравнения также было ниже по сравнению с показателями основной группы.

Морфологическое исследование яичников крыс групп сравнения показал, что процесс образования кистозно-атрезированных фолликулов, наблюдаемый у животных, заключался в превращении фолликула с гормональной активностью в запустевающий путем непосредственной атрофии гранулезы, без предварительной лютеинизации. С другой стороны, возможно, что при введении используемых доз ХГ лютеинизация фолликулярных эпителиоцитов наступает настолько быстро, что временные рамки эксперимента не позволяют её отследить. В связи с этим, в полной мере изучить этапы патоморфогенеза кист на данных моделях не представлялось возможным. Поэтому, именно семидневное введение 300 ЕД ХГ и инсулина в дозе, формирующей умеренную гиперинсулинемию (2,5 ЕД Протафана НМ), может служить моделью функциональных кист яичников. Необходимо отметить относительную простоту воспроизведения данной модели, отсутствие летальных исходов у подопытных животных, стабильное воспроизведение полученных результатов, небольшие сроки моделирования.

Основываясь на результатах собственных исследований и литературных данных, механизм образования кист, индуцированных суперовуляторными дозами ХГ и умеренной гиперинсулинемией, мог быть заключен в следующем. Избыточная стимуляция ХГ, являющегося аналогом ЛГ, приводила к даун-регуляции ЛГ-рецепторов, в последующем сопровождалось гиперплазией текальных эндокриноцитов [Poretsky L, Clemons J, Bogovich K., 1992; Bogovich K., Clemons J., Poretsky L., 1999], в которых к этому моменту содержалось повышенное количество липидных гранул, вероятно, с андрогенами. С одной стороны, яичниковая гиперандрогения усиливает выработку эстрогенов с формированием

относительной гиперэстрогении, что проявляется непрерывным эструсом у крыс, пролиферацией гранулёзных клеток. С другой – препятствует нормальному развитию фолликулов, нарушает процесс селекции доминантного и вызывает образование множества кистозно-атрезирующихся фолликулов [Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2003]. Гиперстимуляция ЛГ-рецепторов сопровождается повреждением ФСГ-рецепторов в клетках гранулёзы и снижением эффективности воздействия ФСГ на растущие фолликулы [Poretsky L., Cataldo N.A., Rosenwaks Z., Giudice L.C., 1999]. Морфологически это проявлялось усилением в них дегенеративных процессов, различного рода деструктивными изменениями овоцитов и фолликулоцитов. Экзогенное введение инсулина сопровождается снижением синтеза протеинов, связывающих ИПФР, и следовательно, ростом активности синтезируемых гранулёзой ИФР [Hammond J.M., Baranao J.L., Skaleris D., 1985; Damario M.A, Bogovich K, Liu H.C. et al., 2000]. Их ауто- и паракринные эффекты потенцируют действие гонадотропинов, усиливают стероидогенную активность и гиперчувствительность клеток теки к ХГ, в основе которых лежит способность ИПФР блокировать гомологическую десенситизацию ЛГ-рецепторов [Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., 2001; Poretsky L., 1987; Poretsky L., 1991; Poretsky L, Clemons J, Bogovich K., 1992; Giudice L., 1995; Poretsky L., Cataldo N.A., Rosenwaks Z., Giudice L.C., 1999; Damario M.A, Bogovich K, Liu H.C. et al., 2000]. В последующем происходит либо преждевременная лютеинизация фолликулоцитов, способствующая остановке роста фолликулов и их атрезии (так как не реализуются сосудистые эффекты прогестерона, синтезируемого лютеинизированной гранулёзой кисты и простагландинов), либо усиление темпов развития фолликулов в результате повышенной ароматизации андрогенов в эстрогены и проявляется повышением синтетической активности фолликулоцитов [Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., 2001; Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2003; Хачкурузов С.Г., 2004; Damario M.A, Bogovich K, Liu H.C. et al., 2000]. Секретируемая в полость фолликула жидкость приводит к увеличению гидродинамического давления, пассивно вызывает гибель и рассасывание овоцита и превращает фолликул в кисту. Кроме того, инсулин, вероятно, усиливает эффект гонадотропного рилизинг-гормона на продукцию эндогенного ЛГ гипофизом [Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М., 2003; Giudice L., 1995; Poretsky L., Cataldo N.A., Rosenwaks Z., Giudice L.C., 1999; Damario M.A, Bogovich K, Liu H.C. et al., 2000].

Клинико-морфологические особенности функциональных кист у женщин репродуктивного возраста.

В клинической части работы, в соответствии с поставленными задачами, был проведен ретроспективный комплексный анализ клинико-лабораторных параметров 117-и пациенток с фолликулярными кистами, кистами желтых тел, либо с их сочетанием, находившихся на оперативном лечении в гинекологической клинике СибГМУ. Возраст исследуемых

составил 16 – 40 лет, 65,8% из которых - женщины молодого репродуктивного возраста (до 30 лет), с нереализованной детородной функцией в 65,82% случаев.

Пациентки были госпитализированы в порядке плановой, либо экстренной помощи. При поступлении в стационар основными жалобами, предъявляемыми женщинами с кистозными образованиями яичников, были бесплодие, боли и нарушения менструального цикла (табл. 3).

Первичное, либо вторичное бесплодие стало причиной госпитализации в гинекологическую клинику 44 (37,61%) женщин, преимущественно с ФКЯ. Наличие фолликулярной кисты могло явиться клиническим проявлением нарушения стероидосинтетической функции и ановуляции [Гус А.И., 1996; Духин А.О., 1997; Адамян Л.В., Белоглазова С.В., 1999; Schulman M. et al., 1994; Biagotti R. et al., 1999].

Таблица 3

Клиническая характеристика состояния пациенток

Жалобы	1 группа (n = 58)		2 группа (n = 33)		3 группа (n = 58)	
	Абс.	Отн.%	Абс.	Отн. %	Абс	Отн. %
Боли -острые	22	37,93*	21	63,64 +	20	76,92 +
	7	31,82	8	38,10	7	35,0
Нарушение менструальног о цикла	32	55,17	16	48,48	11	42,31
Бесплодие I	22	37,93*	5	15,15 +	3	4,87+ *
Бесплодие II	19	32,76	10	30,30	10	38,46 *

Примечание: + - достоверные различия ($p < 0,05$) при сравнении с показателями 1-й группы.

* - достоверные различия ($p < 0,05$) при сравнении с показателями 2-й группы.

Анализ менструальной функции у женщин с бесплодием и наличием фолликулярных кист показал, что у пациенток преобладало нарушение менструальной функции по типу олигоменореи (табл. 4).

Олигоменорея в данных случаях явилась следствием удлинения фолликулярной фазы в результате персистенции фолликула и формирования фолликулярной кисты [Серов В.Н., 2001; Бекманн Ч., Линг Ф., Баржански Б. и др., 2004]. Другие типы нарушения менструальной функции также выявлялись у пациенток с бесплодием и наличием фолликулярной кисты: меноррагия, метроррагия, дисменорея. Подобные нарушения менструального цикла отмечал В.Н. Серов (2001) у 24,5% пациенток с функциональными кистами. Они могли быть результатом как несостоявшейся овуляции, так и повышения концентрации эстрадиола в фолликулярной жидкости. Увеличение эстрогенной насыщенности организма (относительная или

абсолютная гиперэстрогения) при отсутствии овуляции способствует гиперплазии эндометрия и аномальным кровотечениям [Бекманн Ч., Линг Ф., Баржански Б. и др. 2004].

Несвоевременное наступление менархе (раннее или позднее) у женщин с фолликулярными кистами наблюдалось у каждой пятой пациентки, что косвенно свидетельствует о возможных нарушениях формирования регуляции в оси гипоталамус - гипофиз - яичник.

Таблица 4

Нарушения менструального цикла у женщин с первичным бесплодием

Тип нарушения	1 группа (n = 22)		2 группа (n = 5)		3 группа (n = 3)	
	Абс.	Отн. %	Абс	Отн. %	Абс	Отн. %
Олигоменорея	6	27,27*	0	0+	0	0+
Аменорея	3	13,64*	0	0+	0	0+
Дисменорея	4	18,18	1	20,0	0	0+*
Метроррагия	3	13,64*	1	20,0+	0	0+*
Меноррагия	0	0	0	0	0	0
Отсутствие нарушений	6	27,27*	3	60,0+	3	100,0+*

Примечание: + - достоверные различия ($p < 0,05$) при сравнении с показателями 1-й группы;

* - достоверные различия ($p < 0,05$) при сравнении с показателями 2-й группы.

С другой стороны, нарушения менструальной функции могли быть связаны с сопутствующей патологией, верифицированной на основании анамнеза, данных клинических исследований и результатов лапароскопии. У таких пациенток преобладали спаечный процесс в малом тазу различной степени тяжести, хронический сальпингит, эндометриоз брюшины малого таза и яичников.

У женщин с функциональными кистами и сопутствующими воспалительными заболеваниями матки и маточных придатков нарушения менструальной функции наблюдались в 25% случаев, а при сочетании с эндометриозом – в 65%. Воспалительные заболевания верхних отделов генитального тракта, особенно рецидивирующие, длительно текущие, способствуют формированию опухолевидных образований яичников и хронической ановуляции, о чем свидетельствуют и публикации В.Н. Серова и соавт. (2001). Перитубарные, перивариальные спайки нарушают нормальные анатомические взаимоотношения, микроциркуляцию, проходимость маточных труб, процессы овуляции [Кулаков В.И., Адамян Л.В., 2000].

При исследовании гормонального статуса у пациенток с фолликулярными кистами было обнаружено достоверное увеличение соотношения ЛГ к ФСГ и содержание тестостерона, концентрация прогестерона в середине 2-ой фазы менструального цикла у них была значимо снижена (табл. 5), что свидетельствует о наличии хронической ановуляции у пациенток

[Дубровиной С.О., 2004; Ефименко Ю.В., 2004; Меджидова К.К.].

Всем пациенткам была произведена лечебно-диагностическая лапароскопия. Объем оперативного вмешательства, в большинстве случаев, заключался в цистэктомии (89,98%). Кроме того, проводились: овариолизис, эндокоагуляция яичников (эндометриоидных гетеротопий) и, редко, резекция яичников.

Таблица 5

Содержание половых гормонов у исследуемых женщин (М ± m)

Показатель	Контроль (n = 158)	1 группа (n = 39)	2 группа (n = 20)	3 группа (n = 17)
ФСГ (МЕ/мл)	6,05 ± 0,54	6,29 ± 0,84	3,94 ± 0,48	5,33 ± 1,57
ЛГ (МЕ/мл)	4,6 ± 1,2	8,78 ± 1,28●*	4,13 ± 0,93 +	6,82 ± 2,11
ЛГ/ФСГ	0,7 ± 0,06	1,39±0,1●	1,05±0,09	2,15 ± 0,84●+*
Пролактин (мМЕ/л)	305,1 ± 18,9	309 ± 51,85	315,23± 56,35	262,66± 73,41●+*
Эстрадиол (нмоль/л)	163 ± 17,9	290,75 ± 61,08	254,16 ± 55,20	300,29±82,40
Тестостерон (нмоль/л)	1,3 ± 0,1	3,63 ± 1,09●*	1,36 ± 0,40 +	2,6 ± 0,58●*
Прогестерон (нмоль/л)	65 ± 6,4	18,39 ± 18,99●*	52,25 ± 15,12 +	46,5 ± 12,58+

Примечание: Контроль - результаты обследованных здоровых женщин консультативно-диагностической поликлиникой г.Томска.

● - достоверные различия (p<0,05) при сравнении с показателями контрольной группы.

+ - при сравнении с показателями 1-й группы.

* - при сравнении с показателями 2-й группы.

Гистологическое исследование биопсийного материала, полученного при лапароскопии, выявило, что стенка фолликулярной кисты состояла из нескольких слоев резко уплощенных гранулезных клеток, деструктивно измененных гормонопродуцирующих клеток внутренней теки и соединительнотканной оболочки.

Проведенный анализ корреляционной связи между выраженностью гранулезной выстилки и внутренней теки в фолликулярных кистах и содержанием половых гормонов в периферической крови, показал высокую степень сопряжения между концентраций тестостерона и прогестерона и количеством слоев фолликулярных эпителиоцитов с признаками лютеинизации (r=0,79 и r=0,67, соответственно). Согласно современной интерпретации двухклеточной теории стероидогенеза в яичниках, синтез андрогенов происходит в клетках теки под действием ЛГ [Никитин А.И., 1998; Овсянникова Т.В., Демидова И.Ю., Глазкова О.И., 1998; Боярский К.Ю., 2002; Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелева О.Ю. и др., 2005; Краснопольская К.В., Калугина А.С., 2006]. Чрезмерная стимуляция ЛГ-рецепторов ХГ приводит к гиперплазии текальных эндокриноцитов, синтезирующих тестостерон. Яичниковая гиперандрогения, в свою очередь, усиливает выработку эстрогенов, что проявляется пролиферацией

гранулезных клеток. Наряду с этим, экзогенное введение инсулина за счет повышения активности синтезируемых гранулёзой ИПФР способствует преждевременной лютеинизации фолликулоцитов, синтезирующих прогестерон.

Наблюдались выраженные гемодинамические нарушения в сосудах коркового и мозгового вещества яичников в виде расширения и застойного полнокровия капилляров и вен, стаза и сладжа форменных элементов крови, пристеночного расположения лейкоцитов. Изменения со стороны микроциркуляторного русла кистозных фолликулов могли быть следствием ранней лютеинизации гранулезных клеток.

В экстренном порядке госпитализации подвергались женщины, преимущественно с КЖТ (24,24%), либо при сочетании ФК с КЖТ (26,92%). Спонтанное кровоизлияние кисты с формированием абдоминального синдрома различной степени выраженности, вплоть до "острого живота", обусловлены выраженной васкуляризацией желтых тел. Болевой синдром может быть связан и с перекрутом ножки кисты с последующим нарушением питания и некрозом [Гатаулина Р.Г., 2001; Бекманн Ч., Линг Ф., Баржански Б. и др. 2004]. Морфологическое исследование биопсийного материала, полученного во время лапароскопии, подтверждает наличие выраженного полнокровия, кровоизлияний в кистах желтых тел у 48-и женщин (41,03%).

У пациенток с кистами желтых тел и при сочетании кист желтых тел с фолликулярными кистами также встречались нарушения в характере менструального цикла (табл. 4). Однако, значительно реже, чем в первой группе женщин, и преобладали нарушения по типу мено-, метроррагии.

Согласно литературным данным, кисты желтого тела могут встречаться в двух вариантах. В первом случае киста представляет собой слегка увеличенное желтое тело, активно продуцирующее прогестерон. Клиническим проявлением этого может служить задержка менструации на срок от нескольких дней до нескольких недель. Второй характерный тип кисты желтого тела – быстро растущая в лютеиновую фазу киста (*corpus haemorrhagicum*), как правило, сопровождающаяся ранними кровоизлияниями и разрывами. В таких случаях клинически преобладает острый абдоминальный синдром, требующий экстренной оперативной помощи [Гатаулина Р.Г., 2001; Бекманн Ч., Линг Ф., Баржански Б. и др. 2004]. Именно осложненные кисты желтых тел могли явиться причиной возникновения метроррагии у пациенток 1-й и 2-й групп.

Нарушения менструальной функции у этих женщин могло объясняться и наличием сопутствующей патологии: эндометриоза брюшины малого таза и яичников, спаечного процесса малого таза различной степени тяжести, хронического сальпингита [Гус А.И., 1996; Серов В. Н., 1998; Гатаулина Р.Г., 2001; Серов В.И., Кудрявцева Л.И., 2001; Полякова В.А., 2003]. Это, вероятно, служило причиной бесплодия у женщин с кистами желтых тел, причем, согласно нашим данным, у этих пациенток в структуре бесплодия преобладало вторичное.

В литературе имеются немногочисленные данные о гормональном

статусе при кистах желтых тел. В нашем исследовании у больных с кистами желтых тел достоверных изменений концентраций гормонов в периферической крови обнаружено не было, тогда как у пациенток с сочетанием кист желтого тела с фолликулярными кистами, как и в первой группе, выявлялось увеличение соотношения ЛГ к ФСГ и тестостерона (табл. 5).

При морфологическом исследовании стенка кисты желтого тела гораздо была толще фолликулярной за счет разрастания соединительной ткани. Капсула кист желтых тел содержала различное количество клеточных элементов: малодифференцированных, лимфоидных клеток, фибробластов различной степени зрелости. С наружной стороны капсулы располагались эндокриноциты желтого тела, часть из которых были подвержены деструктивным изменениям.

Кисты желтых тел чаще сопровождались кровоизлиянием в полость. В этих участках выявлялись эритроциты, частично лизированные. В мозговом и корковом веществе яичников наблюдались выраженные гемодинамические расстройства.

Морфологические изменения в яичниках у женщин с опухолевидными образованиями могут являться следствием не только кистообразования, но и наличия воспалительных процессов придатков матки, ведь более, чем у половины пациенток, выявлялись хронический сальпингит и спаечный процесс органов малого таза. При длительно текущем хроническом воспалении отмечаются выраженные склеротические и дистрофические изменения, затрагивающие все структурные компоненты придатков матки, что сопровождается их морфологическими и структурными изменениями [Кулинич С.И., Николаева И.Н., Семендяев А.А., 2004]. Хронические заболевания репродуктивной системы, как правило, сопровождаются значительными изменениями в функциональной активности иммунитета как на локальном, так и на системном уровне. При этом наблюдается миграция полиморфно-ядерных лейкоцитов и моноцитарных клеток к месту воспаления, активация иммунокомпетентных клеток [Тихоновская О.А., 2000; Сухих Г.Т., Ванько Л.В., 2006]. Синтез про- и противовоспалительных факторов воспаления может привести к нарушению клеточного гомеостаза и влиять на функциональную активность различных типов клеток яичника.

В любом случае, гемодинамические нарушения, вероятно, являются причиной яичниковой недостаточности и, в определенной степени, обуславливают снижение овариального резерва, что проявляется атрофией фолликулярного аппарата, полной или частичной деструкцией овоцитов растущих фолликулов и, возможно, могут быть причиной новых эпизодов функциональных кист.

Таким образом, экспериментально установлено, что умеренная гиперинсулинемия (2,5 ЕД Протафана НМ) и суперовуляторные дозы хорионического гонадотропина (300 ЕД) вызывают в 100% развитие множественных фолликулярных кист яичников и единичных кист желтых тел. В своём развитии фолликулярные кисты проходят ряд определённых

стадий от обладающих стероидной активностью с постепенным её снижением вплоть до полного отсутствия (запустевшие кисты) и регрессируют к 60-м суткам после окончания введения препаратов, что подтверждает их функциональный характер. Уже с 3-х суток эксперимента образуются множественные кисты, возникают изменения генеративных компонентов и сосудов яичников. Хорионический гонадотропин и инсулин увеличивают продукцию андрогенов и эстрогенов, стимулируют рост фолликулов на 5-е – 60-е сутки эксперимента, усиливают в них дегенеративные изменения и нарушают процессы атрезии с 3-х суток. Наблюдается уменьшение удельного объема желтых тел и увеличение объема сосудистого русла. Гемодинамические нарушения характеризуются расширением сосудов в области ворот и сети яичника, полнокровием капилляров внутренней теки, стазом форменных элементов. Данные изменения свидетельствуют о существенной перестройке клеточных элементов овосоматических гистионов яичников.

Анализ полученных клинических данных свидетельствует, что основными жалобами при поступлении больных с функциональными объемными образованиями яичников в стационар были боли, нарушения менструальной функции и первичное, либо вторичное бесплодие. Проявления основных клинических симптомов у женщин репродуктивного возраста зависят от гистотипа кисты, верифицированной при морфологическом исследовании биопсийного материала. Нарушение менструальной функции по типу олигоменореи преобладает у больных с фолликулярными кистами, а у пациенток с кистами желтых тел и при сочетании фолликулярных кист с кистами желтых тел - по типу меноррагии. Фолликулярные кисты достоверно чаще, чем кисты желтых тел, обнаруживаются у пациенток с многофакторным бесплодием: сочетание трубно-перитонеального бесплодия, хронической ановуляции, гиперандрогении яичникового генеза и малыми формами эндометриоза. У этих женщин обнаружено увеличение соотношения ЛГ к ФСГ, содержания тестостерона и снижение концентрации прогестерона в середине 2-ой фазы менструального цикла, что свидетельствует о хронической ановуляции у этих пациенток. У женщин с кистами желтых тел значимые нарушения гормонального статуса не выявлены. У них чаще наблюдается осложненное клиническое течение в виде выраженного абдоминального синдрома, либо клинической картины острого живота, что, в большинстве случаев, является показанием для госпитализации и оперативного лечения. Несмотря на максимально органосохраняющий подход при выполнении операций микроинвазивным доступом, хирургическое вмешательство обуславливает, в той или иной степени, уменьшение гормонального и репродуктивного резерва яичников и не исключает рецидивирование кист.

В большинстве случаев пациентки с кистозными овариальными образованиями имели сопутствующую гинекологическую патологию (спаечный процесс, сальпингит, эндометриоз, миома матки), что

свидетельствовало о сложном генезе возникновения ретенционных кист, как центрального, так и местного характера.

Характер морфологических изменений яичников, нарушений гормонального статуса при функциональных кистах у женщин и экспериментальных животных свидетельствует о том, что кистозные образования у крыс соответствуют таковым в клинике. Созданная адекватная модель ретенционных кист яичников позволяет получить не только данные фундаментального характера, но и патогенетически обосновать оптимальную тактику ведения больных с опухолевидными образованиями яичников с целью восстановления репродуктивной функции и профилактики рецидива заболевания, определить эффективность новых медицинских технологий.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментальным путем установлено, что семидневное введение суперовуляторной дозы хорионического гонадотропина (300 ЕД) и инсулина в дозе, формирующей умеренную гиперинсулинемию (2,5 ЕД Протафана НМ) вызывает в 100% случаев развитие множественных фолликулярных кист яичников и единичных кист желтых тел.

2. Моделирование функциональных кист яичников позволяет изучить этапы кистообразования. В своём развитии фолликулярные кисты проходят ряд определённых стадий, что подтверждается наличием в яичнике крысы одновременно кист с многослойной гранулёзной выстилкой, кист, подвергающихся лютеинизации и полностью лютеинизированных, подвергающихся атрофии и запустевших. Регресс ретенционных овариальных образований в течение 60-и суток подтверждает их функциональный характер.

3. Влияние хорионического гонадотропина и инсулина на овариальный стероидогенез проявляется увеличением продукции андрогенов и эстрогенов, стимуляцией роста фолликулов на 5-е – 60-е сутки, нарушением процессов атрезии с ранних сроков эксперимента и гемодинамическими изменениями в сосудах микроциркуляторного русла яичников.

4. Проявления основных клинических симптомов функциональных кистозных образований яичников у женщин репродуктивного возраста в виде нарушения менструального цикла, первичного, либо вторичного бесплодия, болевого синдрома зависят от гистотипа кисты. Нарушение менструальной функции по типу олигоменореи преобладает у больных с фолликулярными кистами, а у пациенток с кистами желтых тел и при сочетании фолликулярных кист с кистами желтых тел - по типу мено- и метроррагии.

5. Фолликулярные кисты чаще, чем кисты желтых тел, обнаруживаются у пациенток с многофакторным бесплодием: сочетание трубно-перитонеального бесплодия, хронической ановуляции, гиперандрогении яичникового генеза и малыми формами эндометриоза. У этих женщин обнаружено увеличение соотношения ЛГ к ФСГ, содержания

тестостерона и снижение концентрации прогестерона в середину 2-ой фазы менструального цикла.

6. У пациенток с кистами желтых тел чаще, чем с фолликулярными кистами, наблюдается осложненное клиническое течение в виде выраженного абдоминального синдрома, либо клинической картины острого живота. Значимые нарушения гормонального статуса у этих пациенток не выявлены.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Морфология яичников крыс при экспериментальных функциональных кистах // Тезисы докладов X всероссийской научно-практической конференции “Молодые учёные в медицине”. – Казань, 2005. – С. 231-232. /Соавт. Петров И.А., Окорочков А.О., Кадесникова Ю.А.
2. Роль хорионического гонадотропина и гиперинсулинемии в индукции фолликулярных кист (экспериментальное исследование) // Мать и дитя в Кузбассе, спецвыпуск №1. Материалы межрегиональной научно-практической конференции “Актуальные вопросы акушерства и гинекологии”. – Ленинск-Кузнецкий, 2005. – С. 163-168. / Соавт. Тихоновская О.А., Петрова М.С., Логвинов С.В., Бухарина И.Ю., Петров И.А., Окорочков А.О., Алиткина Е.С.
3. Способ моделирования поликистозных яичников с преобладанием фолликулярных кист // Бюллетень Изобретения. Полезные модели. – 2006. – № 23 . – С.375. / Соавт. Логвинов С.В., Тихоновская О.А., Петрова М.С., Бухарина И.Ю., Петров И.А., Окорочков А.О., Алиткина Е.С.
4. Морфогенетические изменения яичников при моделировании функциональных кист // Морфология, №4, Том 129, 2006. – С. 123. / Соавт. Тихоновская О.А., Петрова М.С., Петров И.А., Окорочков А.О., Логвинов С.В.
5. Структурно-функциональные особенности яичников у женщин с функциональными кистами // Морфология, №5, Том 130, 2006. – С. 68-69. / Соавт. Петров И.А., Окорочков А.О., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., Петрова М.С.
6. Морфологическое состояние яичников при моделировании функциональных кист // Научный вестник Ханты-Мансийского государственного института, 2006. – № 2. – С. 73-74. / Соавт. Петров И.А., Логвинов С.В., Тихоновская О.А., Окорочков А.О., Петрова М.С.
7. Клинико-морфологические особенности функциональных кист яичников // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2006. - Выпуск 13. – С. 453-461. / Соавт. Петров И.А., Окорочков А.О., Тихоновская О.А., Логвинов С.В., Петрова М.С.
8. Экспериментальные кистозные образования яичников, индуцированные хорионическим гонадотропином и инсулином // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2006. - Выпуск 13. – С. 461-471. / Соавт. Петров И.А., Логвинов С.В., Тихоновская О.А., Петрова М.С., Окорочков А.О.

9. Эпидемиология и этиопатогенез кистозных овариальных образований (обзор литературы) // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2006. - Выпуск 13. – С. 521-530. / Соавт. Тихоновская О.А., Петрова М.С., Петров И.А., Огороков А.О., Логвинов С.В.
10. Клиническая и экспериментальная морфология функциональных кист яичников // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии / Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 65-летию кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета. – Красноярск: Изд-во ООО «Версо», 2007. – С. 264-272. / Соавт. Тихоновская О.А., Петров И.А., Петрова М.С., Огороков А.О., Кадесникова Ю.А., Логвинов С.В.
11. Состояние яичников при экспериментальных функциональных кистах // Вестник Кузбасского научного центра: Выпуск № 4, «Материалы 11-й научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» 12-13 апреля 2007 года. – Кемерово, 2007. – С. 333-340. / Соавт. Тихоновская О.А., Петров И.А., Петрова М.С., Огороков А.О., Кадесникова Ю.А., Логвинов С.В.
12. Состояние яичников после электрохирургического лечения функциональных кист (экспериментальное исследование) // Науки о человеке: материалы VIII конгресса молодых учёных и специалистов / Под ред. Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск: СибГМУ. – 2007. – С. 155-156. / Соавт. Петров И.А., Огороков А.О.
13. Морфологические изменения яичников при моделировании функциональных кист гормонального генеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, № 9, 2007. – С. 338 – 341. / Соавт. Логвинов С.В., Тихоновская О.А., Петров И.А., Петрова М.С., Огороков А.О.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ЕД – единица действия
ИПФР – инсулиноподобный фактор роста
КЖТ – киста желтого тела
ЛГ – лютеинизирующий гормон
СибГМУ – Сибирский государственный медицинский университет
ФКЯ – фолликулярная киста яичника
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХГ – хорионический гонадотропин