

На правах рукописи



Петров Илья Алексеевич

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ОВАРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА
МАТКЕ И ЕЁ ПРИДАТКАХ
(клинико-экспериментальное исследование)**

14.01.01 – акушерство и гинекология

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Томск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

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

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цхай Виталий Борисович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Маринкин Игорь Олегович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Соловьев Георгий Сергеевич

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2017 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107)

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Герасимов А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Причиной овариальной недостаточности (ОН) в 37% случаев являются ятрогенные факторы [Fenton A.J., 2015]. Хирургическая агрессия при лечении доброкачественных заболеваний гонад приводит к прямому повреждению фолликулярного аппарата и угнетению их функции [Somigliana E. et al., 2012]. Дополнительный вклад вносит электрическая энергия [Pergialiotis V. et al., 2015]. Вопрос о влиянии гистерэктомии (ГЭ) и сальпингэктомии (СЭ) на морфофункциональное состояние яичников остаётся дискуссионным [Iwase A. et al., 2014; Rustamov O. et al., 2016].

Согласно общепринятой теории количество фолликулов и качество овоцитов постепенно снижается с возрастом [Sükür Y.E. et al., 2014]. Основу репродуктивной функции женщины определяет овариальный резерв (ОР) [Назаренко Т.А., 2015]. Истинный тотальный ОР составляют только не рекрутированные примордиальные фолликулы (ПФ) [Gleicher N. et al., 2011]. Прямые морфологические методы его оценки в клинике ограничены, а доказательные тесты пока не разработаны [Pelosi E. et al., 2015]. В связи с чем особое значение в изучении ОР должно уделяться экспериментальным моделям. В клинической практике в отношении женщин, перенесших операции на органах малого таза (ОМТ), стадия репродуктивного старения оценивается только с помощью гормональных и сонографических критериев, низкий предсказательный потенциал которых диктует необходимость комплексной оценки и проведения дальнейших исследований по изучению характера и продолжительности изменений маркёров ОР [Harlow S.D., 2012].

Изменения гомеостаза у женщин после ГЭ определяют необходимость направленной медикаментозной коррекции [Доброхотова Ю.Э., 2002]. В последние годы наряду с проведением традиционной заместительной гормональной терапии появились работы о положительном влиянии дегидроэпиандростерона (ДГЭА) на различные звенья репродуктивной системы [Шамилова Н.Н., 2012]. Применение прогормона эффективно при половой дисфункции и климактерическом синдроме [Genazzani A.R. et al., 2011]. Механизмы лечебного действия ДГЭА многообразны и требуют дальнейшего изучения [Prough R.A. et al., 2016].

Таким образом, яичники являются биологическими часами репродуктивной системы. Ведущим прогностическим признаком при оценке функционального состояния репродуктивной системы является ОР, зависящий от исходной величины пула ПФ. Операции на ОМТ могут нарушать функцию яичников. Вопросы о частоте и сроках формирования ОН после ГЭ и СЭ, влиянии возраста остаются нерешёнными.

Степень разработанности темы. При операциях, не сопровождающихся непосредственным воздействием на яичники (ГЭ и СЭ), не исключено непреднамеренное расстройство овариального кровоснабжения, а значит и нарушение стероидсинтетической функции гонад [Hehenkamp W.J. et al., 2007; Grynnerup A.G. et al., 2013; Ye X.P. et al., 2015]. Результаты клинических и экспериментальных исследований свидетельствуют об отсутствии консенсуса

между ГЭ, СЭ и состоянием репродуктивной системы [Iwase A. et al., 2014; Rustamov O. et al., 2016].

В данной работе проведён комплексный анализ морфофункционального состояния гонад при радикальных операциях на матке и маточных трубах, установлены общие закономерности формирования вторичной овариальной недостаточности, обоснована возможность применения дегидроэпиандростерона для её лечения. Результаты исследования являются перспективными в плане формирования клинических протоколов по ведению пациенток с трубным бесплодием, миомой матки в период менопаузального перехода.

Цель исследования – на основании комплексного анализа морфофункционального состояния яичников установить общие закономерности формирования вторичной овариальной недостаточности при радикальных операциях на матке и маточных трубах, экспериментально обосновать возможность использования дегидроэпиандростерона.

Задачи исследования.

1. Провести анализ состояния генеративной, менструальной функций, овариального резерва после радикальных операций на матке и маточных трубах, установить взаимосвязь с возрастом и показанием к операции.

2. Оценить вклад оппортунистической сальпингэктомии в функцию яичников у пациенток с радикальными операциями на матке.

3. Определить роль сальпингэктомии в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием в зависимости от возраста.

4. Установить наиболее значимый комплекс предикторов ответа на стимуляцию суперовуляции и его эффективность в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием.

5. Выявить общие структурно-функциональные изменения клеточно-тканевых элементов гонад при электрокоагуляции яичников, удалении маточных рогов, яйцеводов и их сочетании в эксперименте.

6. Изучить роль факторов взаимодействия овоцита и соматических клеток окружения (костный морфогенетический белок 15, коннексин 37), пролиферативной активности гранулёзы (антимюллеров гормон) после удаления маточных рогов и яйцеводов в эксперименте.

7. Показать модифицирующее влияние дегидроэпиандростерона на яичники при вторичной овариальной недостаточности после удаления маточных рогов и яйцеводов в эксперименте.

Научная новизна. Впервые и в сравнительном аспекте детально изучено морфофункциональное состояние яичников при радикальных операциях на матке и маточных трубах с применением комплекса гистологических, гистохимических, электронно-микроскопических, клинических методов, иммуноферментного и морфоколичественного анализа.

В эксперименте получены фундаментальные данные о характере и особенностях изменений различных тканевых элементов яичников при их электрокоагуляции, гистерэктомии и сальпингэктомии. Показаны механизмы регуляции фолликулогенеза при удалении маточных рогов и яйцеводов по разным

направлениям деятельности овосоматического гистиона (пролиферативная активность гранулезы, взаимодействие овоцита и соматического окружения).

Установлено, что гистерэктомия и сальпингэктомия у крыс изменяют структурно-функциональную организацию гонад. Впервые выявлено, что степень нарушений функции яичников определяется объемом операции, наибольшее повреждение отмечается при сочетанном удалении матки и яйцеводов. Оперативное лечение приводит к инициации фолликулярного роста. В ранние сроки после операций на органах малого таза без прямого повреждения гонад отмечается высокая компетентность фолликуло- и оогенеза. С увеличением сроков опыта вторичная овариальная недостаточность проявляется неполноценностью заключительных этапов фолликулярного развития (преждевременной лютеинизацией и кистозной трансформацией фолликулов, хронической ановуляцией).

Впервые в эксперименте показано модифицирующее влияние дегидроэпиандростерона на яичники при удалении маточных рогов и яйцеводов. Установлено, что прогормон предотвращает значительное снижение овариального резерва после гистерэктомии с маточными трубами. Основным механизмом трансформирующего эффекта на фолликулогенез являются увеличение количества антральных фолликулов и замедления их атрезии.

Клинически установлены особенности генеративной, менструальной, гормональной функций и овариальный резерв после радикальных операций на матке и маточных трубах в различные возрастные периоды женщин. Впервые в сравнительном аспекте установлен вклад гистерэктомии и оппортунистической сальпингэктомии в изменение функции яичников, показана роль удаления маточных труб в реализации программ вспомогательных репродуктивных технологий в зависимости от возраста и времени между операцией и протоколом экстракорпорального оплодотворения. В отношении исходов вспомогательных репродуктивных технологий радикальная операция на маточных трубах более эффективна в позднем репродуктивном возрасте, а также при проведении не позже трёх месяцев перед программой экстракорпорального оплодотворения.

При трубном бесплодии идентифицированы наиболее значимые факторы ответа на стимуляцию суперовуляции, показана их эффективность в программах вспомогательных репродуктивных технологий. Лучшим комплексом предикторов является сочетание возраста, живорождения в анамнезе, длительности бесплодия, индекса массы тела, ультразвуковые (объём гонад, количество антральных фолликулов) и гормональные (антимюллеров и фолликулостимулирующий гормоны, ингибин В, эстрадиол) маркёры овариального резерва. Разработана прогностическая модель вероятности беременности и живорождения при трубном бесплодии, позволяющая на доклиническом этапе произвести точный расчёт.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные клинико-экспериментальные данные расширяют фундаментальные знания о закономерностях развития, тканевых и клеточных механизмах формирования вторичной овариальной недостаточности и морфофункциональном состоянии яичников после хирургического лечения гинекологической патологии.

Получено целостное представление о роли ятрогенных причин в формировании недостаточности яичников. Операции на органах малого таза без прямого повреждения гонад (гистерэктомия, сальпингэктомия) сопровождаются неизбежным нарушением фолликуло- и оогенеза вследствие расстройства кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла, угнетением функции яичников. Установленные закономерности могут быть использованы для составления практических рекомендаций, касающихся техники оперативного лечения, применения методов гемостаза, а также оптимизации терапевтического воздействия. Длительно сохраняющиеся гемодинамические нарушения требуют предприятия превентивных мер с ранних сроков после операции.

До и после гистерэктомии без придатков исследование репродуктивного здоровья пациенток должно включать оценку гормональных (гонадотропинов, ингибина В) и ультразвуковых (объём яичников, количество антральных фолликулов) маркёров овариального резерва, подсчёт модифицированного менопаузального индекса. Значительное ограничение овариального резерва, увеличение частоты и степени выраженности постгистерэктомического синдрома после операции диктует необходимость направленной медикаментозной коррекции – менопаузальной гормональной терапии вне зависимости от оппортунистической сальпингэктомии.

При трубном бесплодии перед вспомогательными репродуктивными технологиями необходима комплексная оценка репродуктивного здоровья, включающая такие предикторы эффективности как живорождение в анамнезе, длительность бесплодия, индекс массы тела, а также ключевые параметры овариального резерва (возраст, объём яичников, количество антральных фолликулов, антимюллеров и фолликулостимулирующий гормоны, ингибин В, эстрадиол). На основе указанных факторов разработана прогностическая модель эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. Вклад билатеральной сальпингэктомии в прогнозы наступления беременности и живорождения не существенен.

Ограничение овариального резерва после сальпингэктомии в долгосрочной перспективе предопределяет необходимость должного консультирования пациенток с трубным фактором бесплодия. С точки зрения исходов экстракорпорального оплодотворения удаление маточных труб более целесообразно в позднем репродуктивном возрасте, в молодом – при проксимальной трубной окклюзии сальпингэктомия не должна проводиться, при гидросальпинксе реконструктивно-пластические операции (методы функциональной хирургии) являются научно обоснованными. При наличии сальпингэктомии в анамнезе программа вспомогательных репродуктивных технологий наиболее выгодна в ближайшие три месяца после операции. Вне зависимости от сроков планируемого экстракорпорального оплодотворения и возраста пациенток удаление маточных труб требует раннесрочных реабилитационных мероприятий. При отсроченной программе вспомогательных репродуктивных технологий (более 3-х месяцев после сальпингэктомии) в среднесрочной перспективе реабилитация должна включать назначение препаратов, оказывающих тормозящее влияние на функцию яичников.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Операции на органах малого таза без прямого воздействия на гонады сопровождаются повреждением фолликулярного аппарата и формированием вторичной овариальной недостаточности. Гистерэктомия в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте, сальпингэктомия в репродуктивном возрасте ограничивают функциональный овариальный резерв. При оппортунистическом удалении маточных труб угнетение функции яичников более выражено.

2. Билатеральная сальпингэктомия в репродуктивном возрасте у пациенток с трубным бесплодием значимо не улучшает эффективность вспомогательных репродуктивных технологий, оказывает негативное влияние на функцию яичников в долгосрочной перспективе. Возраст является ведущим фактором ответа на стимуляцию. Более точный прогноз клинической беременности в программах экстракорпорального оплодотворения определяется комплексом показателей репродуктивного здоровья, включая основные предикторы ответа яичников на стимуляцию (возраст и маркёры овариального резерва), живорождение в анамнезе, длительность бесплодия и индекс массы тела.

3. Удаление маточных рогов, яйцеводов, электрокоагуляция яичников в эксперименте изменяют структурно-функциональную организацию гонад. Степень выраженности морфологических изменений определяется объёмом операции и не зависит от выбора метода гемостаза (электрическая или механическая энергия). Наибольшее повреждение яичников отмечается при сочетанном удалении маточных рогов и яйцеводов, наименьшее – при изолированном удалении матки или маточных труб.

4. Гемодинамические изменения в гонадах после радикальных операций на матке и маточных трубах приводят к инициации фолликулярного роста в ранние сроки эксперимента. Повреждение генеративного и эндокринного аппарата гонад в дальнейшем количественно и качественно ограничивают компетентность фолликуло- и оогенеза. Исходом хирургического воздействия и конечным проявлением вторичной овариальной недостаточности являются фиброзная атрофия яичников и уменьшение их объёма в отдаленные сроки.

5. Применение дегидроэпиандростерона после удаления маточных рогов и яйцеводов оказывает модифицирующее влияние на яичники. Прогормон предотвращает значительное снижение овариального резерва после гистерэктомии с маточными трубами. Основными механизмами трансформирующего влияния дегидроэпиандростерона на фолликулогенез являются увеличение количества антральных фолликулов и замедление их атрезии. Благоприятные эффекты прогормона на функцию яичников транзиторные, не могут полностью ликвидировать последствия оперативного лечения.

Внедрение. Результаты работы используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами лечебного и педиатрического факультетов на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии в разделе «Женская половая система», на кафедре акушерства и гинекологии в разделах «Нейроэндокринные синдромы в гинекологии» и «Репродуктология»

Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ). Разработанные прогностические модели эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием внедрены в практику отделения репродуктивных технологий СибГМУ.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 25 печатных работ, из них 23 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК.

Степень достоверности и апробация результатов. Достаточный объём клинико-экспериментального материала, использование комплексных фундаментальных и современных молекулярно-биологических методов исследований, адекватных методов статистической обработки свидетельствуют о высокой степени достоверности полученных результатов. Материалы диссертации представлены на X конгрессе молодых учёных и специалистов «Науки о человеке» (Томск, 2009), всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии в перинатологии, репродуктивной медицине и педиатрии» (Новосибирск, 2011), 15-й международной научно-практической конференции «Клинические и фундаментальные аспекты репродуктивных проблем и здоровья женщин» (Кемерово, 2011), XVI межрегиональной междисциплинарной научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии», посвящённой 125-летию образования лечебного факультета СибГМУ (Томск, 2013), межрегиональной научно-практической конференции «Бесплодный брак, современный взгляд на проблему» (Томск, 2014), II Междисциплинарном форуме с международным участием «Шейка матки и вульвовагинальные болезни» (Москва, 2014), международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины XXI века» (Уфа, 2014), XVIII межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (Томск, 2015), XIX межрегиональная научно-практической конференции "Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии" (Томск, 2016), XIII конгрессе международной ассоциации морфологов (Петрозаводск, 2016).

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 398 страницах компьютерного текста, содержит 4 рисунка, 3 схемы, 19 диаграмм, 36 таблиц, 14 фотографий, 75 микрофотографий и 10 электронограмм. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов исследований, обсуждения, выводов и библиографического списка, включающего 500 литературных источников, из которых 28 на русском и 472 на иностранном языке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная часть. Эксперимент выполнен на базе отдела нормальной физиологии и экспериментальной хирургии ЦНИЛ (заведующий – д-р мед. наук, профессор А.Н. Байков), кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии (заведующий – д-р мед. наук, профессор С.В. Логвинов) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Проведено 8 серий опытов на 148 половозрелых крысах-самках (аутбредный сток Wistar) массой 180-220 г. Крысам основной

группы (n=118) проводили лапаротомию и различные объёмы операций на гениталиях (группа 1): первой подгруппе (1.1, n=20) проведена биполярная коагуляция обоих яичников, второй – удаление маточных рогов с использованием электрической (1.2.1, n=24) или механической энергии (1.2.2, n=15), третьей – биполярная коагуляция яйцеводов (1.3, n=24), четвёртой – удаление маточных рогов и яйцеводов с использованием электрической (1.4.1, n=30) или механической энергии (1.4.2, n=5). Группе сравнения (2, n=18) первоначально проведен объём оперативного вмешательства, аналогичный таковому в подгруппе 1.4.1 и со 2-х суток после операции per os в 1% крахмальной слизи в дозе 5 мг на 1 кг в сутки в течение 28 суток вводилась биологически активная добавка, содержащая ДГЭА «Micron 5 DHEA» («McPherson Labs», США). Контрольную группу (3) составили ложнопериованные крысы (n=12). Вмешательства осуществляли в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (9-й пересмотр, Бразилия, 2013). Исследования одобрены Этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России (протокол № 3634 от 31/03/2014). Крыс выводили из эксперимента на 2-10-30-40-60-е сутки опыта.

Для приближения эксперимента к клиническим условиям оперативные воздействия на крысах осуществлялись в позднем репродуктивном возрасте (9-10 месяцев). За основу электрохирургического (ЭХ) воздействия на ОМТ взята методика коагуляции яичников, предложенная И.Ю. Бухариной (2003). Разработана авторская модификация: монополярный режим коагуляции заменён на биполярный, увеличено количество точек приложения (коагуляция яйцеводов / маточных рогов). Для ЭХ воздействий использовали аппарат С-350 РЧ “Электропульс” (г. Томск, регистрационный номер: 42/99-1038-1411; сертификат соответствия № РОСС RU.МЕ41.В02148). Воздействия производились при мощности коагуляции 2-4 Вт и времени экспозиции 1-1,5 сек в асептических условиях под однократной внутримышечной анестезией золетилом 50 («Virbac Sante Animale», Франция).

Для гистологического исследования яичники фиксировали в 10% нейтральном формалине (рН 7,4-7,6) в течение суток при +25°C, затем заливали в парафин. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону. Морфометрические исследования выполнялись в соответствии с рекомендациями Г.Г. Автандилова (1990). В различные сроки опыта животным проводили кольпоцитологическое исследование, в сыворотки крови определяли АМГ, ФСГ, ингибин В и тестостерон (Тес). В серии экспериментов с ЭХ гонад проводили ультрамикроскопическое исследование. Для электронной микроскопии материал фиксировали в глутаральдегиде, забуференном на 0,2М какодилатном буфере (рН=7,2) по D.D. Sabatini et al. (1963), постфиксировали в 1% растворе четырехоксида осмия, дегидратировали в спиртах и заливали в смесь смол эпон-аралдит. Препараты просматривали в электронном микроскопе JEM-7A (Япония).

Иммуногистохимическое исследование проводили методом высокотемпературной демаскировки антигена на парафиновых срезах с использованием стрептавидин-биотиновой системы детекции Rabbit Specific HRP/DAB Detection IHC Kit (Abcam®PLC, Великобритания). На

депарафинированные срезы наносили блокирующий реагент: Hydrogen Peroxide Block (Abcam®PLC, Великобритания), после чего проводили обработку срезов в СВЧ-печи в цитратном буфере (0,01 М, рН 6,0). Остывшие срезы инкубировали в течение 1 часа при +25°C после обработки первичными антителами: АМГ, Сх37, BMP15 (BiorbytLTD, Великобритания). Затем инкубировали с Biotinylated goat anti-rabbit IgG(H+L) (Abcam®PLC, Великобритания) и Streptavidin Peroxidase (Abcam®PLC, Великобритания) по 30 минут при +25°C. Для выявления окрашивания на срезы наносили раствор DAB (Abcam®PLC, Великобритания), ядра докрашивали гематоксилином Майера.

Клиническая часть. Клиническая часть включала 2 блока. На первом этапе в 2012-2016 гг. в отделении репродуктивных технологий (заведующий – к.м.н., доцент Ж.Ф. Гайфулина) гинекологической клиники (заведующий – к.м.н., доцент В.Н. Ткачёв) ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России проведено ретроспективное контролируемое сравнительное исследование. Критерии включения: 1) установленный диагноз «бесплодие», причиной которого являются трубный фактор или хроническая ановуляция; 2) репродуктивный возраст пациенток: 21-45 лет. Критерии исключения: 1) крайние демографические точки фертильного возраста (<21 года, >45 лет); 2) комбинированные и сочетанные формы женского бесплодия; 3) операции на матке и яичниках в анамнезе; 4) операции на маточных трубах более 12 месяцев перед ВРТ, односторонняя СЭ или окклюзия маточной трубы; 5) гиперпролактинемия и гипоталамический синдром; 6) миома матки, требующая оперативного лечения; 7) умеренные и тяжёлые формы генитального эндометриоза (ASRM ≥ III, 1996); 8) злокачественные заболевания; 9) высокий риск оперативного пособия (ASA IV-V). После сопоставления с критериями включения / исключения медицинской документации 472 женщин объём выборки ограничился 200 (рис. 1). Основную группу (n=128) составили пациентки с трубным бесплодием (N 97.1): I группа – билатеральная СЭ в течение 12 месяцев до ВРТ (n=80) и II группа – проксимальная окклюзия обеих маточных труб предшествует ВРТ (n=48). В группу сравнения (III группа) (n=72) вошли пациентки с хронической ановуляцией (N 97.0). Клинический диагноз «бесплодие» устанавливался в соответствии с терминологией ICMART и ВОЗ. Все группы также разделены на подгруппы согласно возрастному критерию – до (А) и после (В) 35 лет. Группу контроля составили условно здоровые женщины (n=15), обратившиеся на консультацию по поводу планирования беременности, и не имеющие операций на ОМТ в анамнезе (Z31.6).

Алгоритм исследования включал анализ клинико-anamnestических характеристик пациенток с различными формами бесплодия, показателей функционального ОР, индуцированного цикла, эмбриологического этапа ЭКО, а также оценку эффективности ВРТ. Всем пациенткам проводилось стандартное клинико-лабораторное обследование в соответствии с приказом Минздрава России №107н от 30.08.2012, индукция суперовуляции по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ). Для выявления «бедного» ответа использовались Болонские критерии (ESHRE, 2011). Для «проспективной» оценки дополнительно введена категория «потенциально

бедный ответ»: возраст ≥ 35 лет, эпизод «бедного» ответа при обычной стимуляции ранее, ФСГ ≥ 10 мЕд/мл, АМГ ≤ 1 нг/мл, КАФ ≤ 10 , $V_{я} \leq 8$ см³. Оценка эмбриологического этапа проводилась в соответствии со Стамбульским консенсусом (SIG-E ESHRE, 2012).

анализ первичной документации (n=472)						
отбор согласно критериям включения / исключения (n=200) + контроль (n=15)						
основная группа				группа сравнения		контроль
I группа (n=80): билатеральная СЭ		II группа (n=48): окклюзия маточных труб		III группа (n=72): хроническая ановуляция		(n=15) условно здоровые
IA (n=37)	IB (n=43)	IIA (n=29)	IIB (n=19)	IIIA (n=37)	IIIB (n=35)	
21-34 года	35-45 лет	21-34 года	35-45 лет	21-34 года	35-45 лет	21-34 года

Рис. 1. Общий план ретроспективного исследования

На втором этапе в 2012-2016 гг. в гинекологической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и отделении плановой хирургии ООО «Частная клиника № 1» г. Томска (главный врач – к.м.н. М.А. Дума) проведено проспективное исследование (одиночное рандомизированное в параллельных группах, рис. 2). Критерии включения: 1) информированное согласие; 2) возрастной диапазон наступления климактерия 40-60 лет; 3) показания к ГЭ: миома матки (D 25) и аномальные маточные кровотечения (АМК), обусловленные гиперпластическими процессами эндометрия (N 85.0, N 85.1); 4) эндоскопический доступ. Критерии исключения: 1) отказ от участия; 2) преждевременная ОН (E 28.3, N 83.3, E 28.8, E 89.4); 3) операции на придатках матки в анамнезе; 4) объём оперативного лечения, превышающий субтотальную ГЭ с СЭ, и конверсия на лапаротомию; 5) показания к уни- и билатеральной СЭ, возникшие интраоперационно; 6) гипо- и гипертиреоз, гиперпролактинемия; 7) альтернативные хирургические методы лечения миомы матки и гиперплазии эндометрия; 8) применение агонистов ГнРГ менее 2-х лет до оперативного вмешательства; 9) генитальный эндометриоз (ASRM > III); 10) злокачественные заболевания; 11) высокий риск оперативного пособия (ASA IV-V). Первую группу (I) составили пациентки, которым произведена субтотальная ГЭ с двусторонней СЭ без яичников (n=28). Во второй группе (II) субтотальная ГЭ проводилась без придатков (n=22).

число пациентов согласно критериям включения / исключения (n=60) планируемые потери наблюдения ~20%	
рандомизация (он-лайн генератор случайных чисел: https://www.random.org)	
I группа (n=30): ГЭ без яичников + СЭ потери наблюдения (n=2)	II группа (n=30): ГЭ без придатков потери наблюдения (n=8)
общее число пациентов, включённых в исследование (n=50) априорный расчёт основан на разнице ФСГ «до-после», равной 10 мМЕ/мл	
I группа (n=28): ГЭ без яичников + СЭ	II группа (n=22): ГЭ без придатков
I оценка: сравнение с исходным состоянием (влияние ГЭ на репродуктивное здоровье)	
II оценка: сравнение с исходным состоянием изолированно в группах	
III оценка: сравнение исхода (влияния на репродуктивное здоровье)	

Рис. 2. Общий план проспективного исследования

Алгоритм исследования включал анализ исходных клинико-анамнестических характеристик пациенток обеих групп и показателей репродуктивного здоровья женщин до и после радикальных операций на матке и маточных трубах. Обследование пациенток проводилось в соответствии с приказом Минздрава России №572н от 01.11.2012 г., показания к ГЭ сформулированы на основе клинических рекомендаций (письмо Минздрава России № 15-4/10/2-5805 от 02.10.2015 г.). Дополнительно исследованы показатели функционального ОР на 2-5-й день менструального цикла и через 3 месяца после операции: гормональные (ФСГ, ЛГ, E₂, ингибин В) и ультразвуковые (V_я, КАФ). Оценка климактерического синдрома проведена по ММИ Куппермана-Уваровой (1983).

Статистические методы. Для количественных данных проведены проверка формы распределения (критерий Шапиро-Уилка) и оценка гомогенности дисперсий (критерий Левена). При 2-х независимых выборках исследовались t-Стьюдента или U-Манна-Уитни (при ненормальном распределении), для 2-х зависимых выборок – парный t-Стьюдента, а при несоблюдении условий применения – критерий Вилкоксона. Для выборок с порядковыми шкалами исследован тест Мак-Немара. Сравнение более 2-х независимых выборок проводили ANOVA. При гетероскедастичности дисперсий применены робастные критерии (Уэлча и Брауна-Форсайта). При ненормальном распределении использовались Н-тест Краскела-Уоллиса, критерий Джонкхиера-Терпстры. Post hoc анализ включал тест Габриэля или U Манна-Уитни; при сравнении с контролем – t-Даннетта; при гетерогенности дисперсий – T2 Тамхейна. Критический уровень значимости (p) устанавливали в соответствии с « $p=1-0,95^{1/n}$ » (n – количество сравнений). Уровни «p» обозначали согласно рекомендациям Н.Н. Хромова-Борисова (2014).

Для анализа качественных данных использовались χ^2 Пирсона, $\Lambda\chi^2$, точный критерий Фишера. Для ранговых шкал взаимосвязь проверялась критерием χ^2 (для тренда), а величина эффекта и направленность – γ Гудмена-Краскела. Для меры точности номинальных переменных использовали оценку максимального правдоподобия, 95% доверительный интервал (ДИ) по методу Вальда (при n < 100 – Уилсона). Дополнительно исследованы RR, Se, Sp, NNT. В корреляционном анализе исследованы r_p Пирсона, ρ Спирмена, для оценки силы связи использовалась шкала Чеддока. При построении математических моделей применялись бинарная логистическая регрессия и дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов аутопсии и морфологического состояния гонад после удаления маточных рогов, яйцеводов, комбинированного объёма операции в эксперименте

Состояние органов брюшной полости при аутопсии и последующее морфологическое исследование свидетельствуют о выраженных гемодинамических нарушениях, формировании воспалительной реакции и фокальных повреждениях коры яичников в различных сериях опыта в начальной стадии (2-е сутки) эксперимента. Вместе с тем, степень выраженности

проявлений варьирует в зависимости от объёма вмешательства. В брюшной полости встречается серозный и серозно-геморрагический экссудат. При коагуляции яичников обнаруживаются кровоизлияния, утолщение и отёчность маточных рогов, полнокровие их сосудов, гиперемия яйцеводов, обширные некротические изменения, превышающие непосредственную зону воздействия в 2-3 раза и распространяющиеся на ранее интактные ткани яичников.

У животных, которым не произведено непосредственного воздействия на яичники (ЭХ коагуляция яйцеводов +/-маточных рогов) также отмечено появление фокусов деструкции коры гонад, участков венозного стаза в сосудах брыжейки рогов матки, гиперемии и отечности яичников, кровоизлияний, являющихся следствием увеличения проницаемости сосудов. При изолированном удалении матки очагово-некротические изменения практически не выявляются. То есть даже прецизионное вмешательство на яйцеводах сопровождается формированием некротических изменений в яичниках в непосредственной близости участка коагуляции. В отличие от серии опытов с удалением яйцеводов, в интактных гонадах при удалении маточных рогов сосудистые изменения преимущественно обнаруживаются в мозговом веществе. К наиболее частым гемодинамическим нарушениям в сосудах микроциркуляторного русла относятся стаз, сладж и тромбоз. Гемодинамические изменения являются универсальной реакцией на действие повреждающего фактора. В связи с чем становится очевидным, что не только прямое воздействие на гонады оказывает потенциально неблагоприятное влияние на дальнейшую их функцию.

Возможным механизмом альтерации гонад является распространение действия повреждающего фактора (электрической энергии) за пределы видимой зоны воздействия. Показано, что данные изменения являются ведущими при радикальных операциях на маточных трубах. Другим механизмом повреждения генеративного аппарата яичников может быть его гипоперфузия, косвенным подтверждением которого является частое обнаружение гемодинамических нарушений в сосудах мозгового вещества. Изменения более характерны для радикальных операций на матке. Следовательно, даже соблюдение принципа функциональной хирургии при радикальных операциях на матке и маточных трубах, а именно проведение манипуляций с указанными органами на расстоянии от гонад не может гарантировать сохранность их функции.

Показано, что степень выраженности нарушений гомеостаза определяется типом оперативного вмешательства и не зависит от выбора метода гемостаза. У крыс с ЭХ удалением маточных рогов (+/- яйцеводов) признаки спаечного процесса, в отличие от животных других групп, обнаруживаются всегда. В брюшной полости накапливается жидкость, визуализируются пласты фибрина. Наибольшее повреждение отмечается при комбинированном объёме вмешательства, когда формируется обширная раневая поверхность вследствие одномоментного удаления маточных рогов и яйцеводов. Некробиотические изменения в гонадах вблизи участка коагуляции вызывают не только обширные дефекты коры яичников, но и перифокальное асептическое воспаление. Мультифакториальная природа повреждений тазовых органов [Mais V., 2014]

является причиной отсутствия различий в морфофункциональном состоянии гонад при использовании различных хирургических энергий в эксперименте.

В корковом веществе яичников на 2-10-е сутки после операции изменяются не только архитектура фолликулярных гистионов, но и собственно компоненты овоцитов и соматических клеток окружения. В перифокальных областях некробиоз выражен в растущих фолликулах и строме коркового вещества, проявляется кариопикнозом, -рексисом, -лизисом эпителиоцитов и овоцитов, деструкцией эндоскелета, в интактных участках дегенеративный процесс представлен метаморфозом фолликулов, дисконкомплексацией фолликулярного эпителия, отёком цитоплазмы овоцитов. Представленные нарушения структуры овосоматических гистионов отмечаются в большей степени при удалении яйцеводов (\pm маточных рогов). Основным патогенетическим фактором, поддерживающим дистрофические и дегенеративные процессы в гонадах, является нарушение местной гемодинамики. Ограничение кровоснабжения закономерно приводит к развитию ишемии и тканевой гипоксии [Yaman Tunc S. et al., 2016]. На более ранних этапах фолликулярного роста расстройство кровообращения в микрососудах приводит к первичной регистрации нарушений в соматическом компоненте фолликула, а овоцит в силу малой зависимости от гормональных стимулов сохраняется более длительно. Поздние стадии роста фолликулов характеризуются более высокой чувствительностью к гормональным изменениям способствует первичному повреждению половой клетки [Lin R. et al., 2015; Kiraly O. et al., 2015]. Признаком атретического процесса является снятие блока мейоза овоцита и его деление, что свидетельствует о нарушении циклической и пиковой овуляторной секреции гонадотропинов, очевидном раннем разобщении овосоматических контактов и указывает на хроническую ановуляцию [Волкова О.В., Боровая Т.Г., 1999].

Морфологическое исследование показывает, что оперативное лечение сопровождается активацией всех форм РФ. Одним из признаков инициации ПФ является обнаружение их контакта с гемокапиллярами. В условиях активного фолликулярного роста и нарушения системы гемообеспечения, установленных в ранние сроки опыта, неизбежным является неполноценность фолликулярного развития. Морфогенетические преобразования в генеративном и эндокринном аппарате яичников после различных оперативных вмешательств к окончанию эксперимента (30-60-е сутки) свидетельствуют о количественных и качественных ограничениях фолликулогенеза. Рост фолликулов и их атрезия замедляются, фолликулы подвергаются преждевременной лютеинизации и кистозной трансформации. Исходом является хроническая ановуляция и атрофия яичников. Лютеинизация охватывает всю фолликулярную стенку, распространяется от клеток внутреннего слоя теки на клетки гранулёзы. Следствием процесса является обнаружение небольших, неправильной формы жёлтых тел (ЖТ) с кровоизлияниями. опыты также демонстрируют наличие локусов стромальной гиперплазии (текоматоза). В строме коркового вещества визуализируются очаги гипертрофированных эндокриноцитов вне связи с фолликулами.

Оба процесса (преждевременная лютеинизация и стромальный текоматоз) иницируются уже с 10-х суток опыта, однако максимально выражены через 1

месяц после удаления яйцеводов (\pm маточных рогов), свидетельствуют о высоких концентрациях биологически активного ЛГ [Markopoulos M.C. et al., 2015]. Нарушение архитектоники фолликулярных эпителиоцитов (дискомплексация, разрыв контактов), особенно в апикальной части, установленные в серии настоящих опытов с комбинированным удалением матки и яйцеводов, также являются начальными проявлениями преждевременной лютеинизации и ОН.

С 30-х суток после комбинированного удаления матки и яйцеводов в паренхиме коркового вещества инициируется кистозная трансформация фолликулов, свидетельствующая о гипергонадотропном состоянии. Выявляются как кисты с лютеинизацией, начинающейся с клеток теки, так и ретенционные образования с уплощённой выстилкой. Кисты формируются из зрелых фолликулов, в которых не произошла овуляция, и из атретических фолликулов (АФ). Полная дегенерация и цитолиз овоцитов предшествуют значительному накоплению жидкости в кисте. Эволюция кист с выстилкой сводится к процессам дегенерации и атрофии специфических секреторных элементов (фолликулярной и текальной оболочек), вплоть до полной редукции. В результате формируются гормонально неактивные ретенционные образования. Одной из основных гипотез формирования кист яичников является дисбаланс ЛГ, а именно недостаточное предовуляторное повышение гормона или уменьшение экспрессии его рецепторов, а также выброс без доминантного фолликула [Vanholder T. et al., 2006]. При отсутствии лидирующего фолликула ключевым фактором кистогенеза является нарушение отрицательной обратной связи – нечувствительность гипоталамических нейроэндокринных клеток к половым стероидам, для восстановления которой необходимо действие прогестерона.

Единственной структурной единицей, сохраняющей свою целостность на протяжении всех серий опытов без непосредственной травмы яичника, оказывается ПФ. Их популяция мало зависит от регуляторных механизмов, в силу чего наиболее устойчива к повреждению [Damous L.L. et al., 2009]. Устойчивость к различным факторам обуславливает глубокий биологический смысл, направленный на возможность обеспечения полноценными зрелыми овоцитами всего репродуктивного периода жизни.

Изменения поверхностного эпителия в ранние сроки опыта по ЭХ яйцеводов включают деструкцию и десквамацию в фокусе воздействия, набухание цитоплазмы и гидропические изменения ядер. С 10-х суток эксперимента поверхностный эпителий принимает обычное строение и вид. Часто независимо от дальнейших сроков эксперимента обнаруживаются участки метаплазии с формированием столбчатых структур, нарушением рядности / слоя клеток, свидетельствующие о репаративном процессе с одной стороны, неполноценном фолликулогенезе – с другой [Mullany L.K., Richards J.S., 2012].

Анализ результатов морфоколичественного исследования гонад после удаления маточных рогов, яйцеводов, комбинированного объёма операции в эксперименте

Вне зависимости от проведённого оперативного вмешательства на протяжении 60-и суток наблюдения отмечается значимая динамика снижения

количества ПФ, РФ, АФ, ЖТ ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} \leq 0,001$). Для РФ и АФ изменения носят однонаправленный характер ($p_{\text{Джонкхира-Терпстры}} \leq 0,014$). На 40-60-е сутки эксперимента снижение числа основных генеративных элементов яичников по сравнению с контролем достигает разницы: до 5,6 раз для ПФ ($p_{\text{Даннетта}} < 0,001$), до 1,9 раз для РФ ($p_{\text{Даннетта}} < 0,001$), до 5,1 раз для АФ ($p_{\text{Даннетта}} < 0,001$).

Существенными являются результаты сравнения с контролем, указывающие на различия в динамике овосоматических гистионов в зависимости от типа операции. В ранние сроки после вмешательства (2-10-е сутки) ишемия генеративного и эндокринного аппарата яичников приводит к инициации ПФ, о чём свидетельствуют снижение их количества, относительное увеличение растущих форм, наличие положительной корреляции между ними ($r_p = 0,557$, $p < 0,001$), наиболее выраженной после изолированного удаления матки. После ЭХ воздействия на яйцеводы прогрессивное снижение ПФ по сравнению с контролем в 1,9 раз регистрируется уже со 2-х суток опыта ($p_{\text{Даннетта}} = 0,003$), к 10-м достигает разницы в 3 раза ($p_{\text{Даннетта}} < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдается после комбинированного удаления маточных рогов и яйцеводов с 10-х суток опыта ($p_{\text{Даннетта}} < 0,001$), причём наиболее резкое снижение отмечается именно со 2-х по 10-е сутки, когда разница превышает 3 раза. При изолированном удалении маточных рогов уменьшение ПФ показано на 30-е сутки, является относительным, так как существенные отличия обнаружены только при сравнении с предыдущей точкой опыта ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$).

С одной стороны, любое хирургическое вмешательство в области коры гонад ведёт к глубоким нарушениям кровообращения и иннервации органа, гибели генеративных элементов, нарушению гормонального гомеостаза [Iwase A. et al., 2014], с другой – незначительная электротравма яичников может иметь благоприятные последствия для функции гонад [Mitra S. et al., 2015]. Эффект операции связан со снижением андрогенов и ингибина В, вторичным повышением ФСГ вследствие разрушения коры. Гемодинамические изменения, в виде усиления кровотока и застойного полнокровия сосудов обеспечивают доставку гонадотропинов. Результаты гормональных исследований подтверждают данную гипотезу. «Сверхпролиферация» поверхностного эпителия, установленная в настоящей работе, вероятно, является проявлением нарушения местной овариальной сигнализации Hippo – ещё одним, молекулярным, механизмом активации роста фолликулов [Hsueh A. et al., 2015].

Согласно данным морфологического исследования активация роста фолликулов отмечена во всех сериях опыта, однако в ранние сроки эксперимента наиболее выражена после удаления маточных рогов. Количество РФ на 2-е сутки в 1,3 раза выше значений контроля ($p_{\text{Даннетта}} < 0,001$). После удаления яйцеводов абсолютное значение РФ больше такового в контрольной группе в 1,2 раза и менее существенное ($p_{\text{Даннетта}} = 0,024$), а после комбинированного вмешательства даже ниже в 1,3 раза ($p_{\text{Даннетта}} = 0,001$). В сериях эксперимента с удалением яйцеводов (\pm маточных рогов) также отмечено существенное замедление атрезии. Количество АФ снижается в 1,6-1,7 раз ($p_{\text{Даннетта}} < 0,001$).

К 10-м суткам опыта количество РФ после удаления маточных рогов (равно как и яйцеводов) уже соответствует значениям контроля ($p_{\text{Даннетта}} \geq 0,130$), а при

комбинированном объёме остаётся на значимо более низком уровне ($p_{\text{Даннетта}}=0,010$). С увеличением срока опыта редукция как РФ, так и ПФ продолжается. Соответственно стимуляция носит кратковременный характер, а результаты подтверждают зависимость активации фолликулярного роста от объёма вмешательства. Большая оперативная травма приводит к более выраженному повреждению генеративного аппарата и сопровождается менее выраженной активацией фолликулярного развития.

Несмотря на положительные краткосрочные эффекты оперативного лечения полноценность фолликулогенеза ограничена не только количественно, но и качественно. Фолликулы, вероятно, достигают только гонадотропинзависимой стадии роста, во-первых, по тому что на 2-е сутки во всех сериях количество третичных растущих фолликулов (ТРФ) не превышает значения контроля ($p_{\text{Даннетта}} \geq 0,017$, при критическом $p=0,010$), во-вторых – повышается именно абсолютное число вторичных форм ($p_{\text{Даннетта}} \leq 0,001$). О преждевременной лютеинизации свидетельствуют наличие существенной положительной корреляция между вторичными растущими фолликулами (ВРФ) и ЖТ ($r_{\text{Пирсона}} < 0,001$) во всех сериях опыта. После удаления яйцеводов установлена также вероятность преждевременной лютеинизации первичных растущих фолликулов – ПРФ (слабая положительная корреляция между ними и ЖТ; $r_p=0,180$, $p=0,005$), а в случае дополнительного удаления маточных рогов ещё обнаруживается отрицательная взаимосвязь между количеством ТРФ и ЖТ ($r_{\text{Пирсона}} < 0,001$). Результаты корреляционного анализа в группе контроля имеют прямо противоположный результат: отсутствует взаимосвязь между ПРФ и ЖТ, а между ТРФ и ЖТ корреляция положительная и выраженная ($r_p=0,656$, $p < 0,001$). Ранняя лютеинизация встречается во всех сериях, указывает на низкую вероятность достижения фолликулом заключительных этапов развития при большей степени повреждения. Наличие хронической ановуляции у подтверждается не только корреляционным анализом, но и динамикой ЖТ, выраженной при комбинированном объёме операции. Снижение ЖТ в 1,3-2,3 раза по сравнению с контролем выявлено на 40-60-е сутки опыта ($p_{\text{Даннетта}} \leq 0,012$).

Кисты в яичниках обнаруживаются к окончанию опыта занимают значительную часть фолликулярного гистиона. Удельный объём фолликулярных полостей в ранние сроки (2-е сутки) после удаления маточных рогов и яйцеводов не превышает 1%, постепенно увеличивается, к окончанию опыта (60-е сутки) составляет почти 9% ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$), более чем в 2 раза превышает значения контроля (4%; $p_{\text{Даннетта}}=0,044$). Динамика описанных изменений значимая ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,013$; $p_{\text{ANOVA}}=0,008$). Вероятно, что значительные по размерам кисты гонад обуславливают отсутствие существенного изменения V_y на 60-е сутки ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,015$). На 40-е сутки отмечено значимое ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,003$) снижение V_y после одномоментного удаления маточных рогов и яйцеводов (12,6 мм³) по сравнению с контролем (24,3 мм³). Об избыточном образовании кист также свидетельствует повышение удельного объёма кистозно-атрезизирующихся фолликулов, который на протяжении эксперимента увеличивается в 3 раза от 3 до 9%, на 40-60-е сутки опыта увеличение становится существенным (разница с контролем достигает 2,4-2,6 раз, $p_{\text{Даннетта}} \leq 0,003$).

Удельный объём *zona pellucida* после удаления маточных рогов и яйцеводов значительно снижается: в ранние сроки опыта составляет 0,2-0,3%, что в 10 раз ниже такового в контроле (2,6%). Некоторое повышение удельного объёма указанного структурного элемента в дальнейшем до 0,8-1,1% лежит в основе получения незначимого результата ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,054$). Тем не менее к окончанию эксперимента (60-е сутки) *zona pellucida* практически не выявляется. Нарушения, регистрируемые в указанном компартаменте фолликула, свидетельствуют о разобщении между фолликулярными эпителиоцитами и овоцитом, неизбежно приводят к гибели последней [Wassarman P.M., 2012].

Выраженные морфогенетические преобразования в процессе развития фолликулов присущи фолликулярному эпителию и внутреннему слою теки. Удельный объём гранулёзы, внутреннего слоя теки и стромы в представленном исследовании демонстрирует, что данные структурные элементы наиболее отзывчивы к повреждающему воздействию. После удаления маточных рогов и яйцеводов, несмотря на стимуляцию роста фолликулов удельный объём гранулёзы снижается, наиболее выражено на 2-е сутки (6%), по сравнению с контролем разница достигает 1,4 раза (8%), однако в дальнейшем соответствует значениям контроля, что и обуславливает не существенный результат в целом ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,714$). Снижение объёма гранулёзы свидетельствует о более выраженном повреждении гормонально-активной ткани яичников наибольшим объёмом оперативного лечения. В ранние сроки (2-е сутки) после удаления маточных рогов и яйцеводов удельный объём внутреннего слоя теки также ниже значений контроля в 1,3 раза (0,6% vs 0,9%). На 10-е сутки отражает активную продукцию андрогенов, проявляющуюся текоматозом, так как значительно увеличивается по отношению к предыдущей точке опыта и контролю почти в 2 раза. При многомерном анализе результат всё же незначим ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,869$). Наиболее существенны морфоколичественные изменения стромы ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,007$), удельный объём которой к окончанию эксперимента (60-е сутки) составляет всего 36%, что значительно ниже такового в ранние (2-е сутки) сроки (55%; $p_{\text{Манна-Уитни}}=0,002$) и в контроле (52%; $p_{\text{Даннетта}}=0,020$). Полученные данные свидетельствуют о высокой гормональной активности яичников вначале опыта, прогрессивном и стойком её снижении в окончании.

Анализ результатов кольпоцитологии и гормонального исследования после удаления маточных рогов, яйцеводов, комбинированного объёма операции в эксперименте

ЭХ воздействие на ОМТ вне зависимости от объёма операции приводит к существенным изменениям в кольпоцитологической картине. Начиная со 2-х суток после операции у животных появляется диэструс. К 30-60-м суткам наблюдается укорочение диэструса и удлинение эструса, неустойчивый эстральный цикл. Одним из первых проявлений ОН являются нерегулярные циклы. Проведённое исследование демонстрирует, что отсутствие анэструса у подопытных животных предполагает наличие гормональной активности яичников, а персистенция эструса и состояние хронической ановуляции являются следствием высокой эстрогенной насыщенности в ранние сроки опыта

[Finch С.Е., 2014]. Основным механизмом всплеска гонадотропинов, эструса и гиперпродукции E₂ является гипоталамо-гипофизарная десенсбилизация.

Гормональное исследование (табл. 1) полностью подтверждает собственные результаты морфологического анализа как в отношении ГЭ, так и СЭ демонстрирует снижение стероидсинтетической функции яичников в результате повреждения генеративного аппарата. Показано снижение АМГ и ингибина В на протяжении всего эксперимента. АМГ уменьшается на 62%, (p_{Даннетта}<0,001), ингибин В – на 17% (p_{Даннетта}<0,001) через 1 и 2 месяца, соответственно. Повышение гонадотропинов и снижение половых стероидных гормонов постепенное. Значимые увеличение ФСГ на 23% (p_{Даннетта}<0,001) и уменьшение Тес на 56% (p_{Даннетта}<0,001) установлены на 40-е и 10-е сутки опыта, соответственно. Следует отметить что к 30-м суткам опыта концентрация Тес после операции максимальна, соответствует значениям контроля и морфологической картине стромальной гиперплазии. Степень выраженности гормональных изменений определяется объёмом операции и не зависит от выбора метода гемостаза. Концентрация ФСГ на 30-е сутки после удаления маточных рогов и яйцеводов путём лигирования соответствует таковой при использовании биполярной коагуляции (p_{Манна-Уитни}=0,852). Наибольшее повреждение яичников отмечается при комбинированном удалении маточных рогов и яйцеводов (снижение АМГ, Тес и ингибина В, повышение ФСГ), наименьшее – при изолированном удалении маточных труб или матки (снижение АМГ и Тес).

Таблица 1.

Концентрации гормонов у подопытных животных (M±SE)

Группа / показатель	АМГ (нг/мл)	Тес (нмоль/л)	ФСГ (мМе/мл)
Группа 1.2.1.2 (10 сут) ГЭ	4,67±0,28	3,08±0,16	2,73±0,03
Группа 1.3.2 (10 сут) СЭ	2,67±0,20*	1,82±0,32*	2,42±0,11
Группа 1.4.1.1 (2 сут) ГЭ + СЭ	2,13±0,09*	2,61±0,20	2,74±0,01
Группа 1.4.1.2 (10 сут) ГЭ + СЭ	2,01±0,02*	1,45±0,05*	2,92±0,07
Группа 1.4.1.3 (30 сут) ГЭ + СЭ	1,96±0,03*	2,76±0,24	2,74±0,09
Группа 1.4.1.4 (40 сут) ГЭ + СЭ	2,67±0,19*	2,18±0,18	3,32±0,18*
Группа 2.3 (30 сут) ГЭ + СЭ + ДГЭА	3,28±0,23*	3,56±0,13	2,91±0,04
Группа 2.4 (40 сут) ГЭ + СЭ + ДГЭА	3,42±0,21*	3,19±0,31	2,86±0,05
Контроль	5,19±0,13	3,27±0,33	2,71±0,09

Примечание: * – значимые отличия при сравнении с контролем тестом t-Даннетта

Анализ результатов иммуногистохимического исследования гонад после комбинированного удаления маточных рогов и яйцеводов в эксперименте

Экспрессия VMР15 установлена в овоцитах и эпителиоцитах яйценосного бугорка [Erickson G.F. et al., 2003]. Наибольшей интенсивностью окраски характеризуются овоциты ПФ и ПРФ, наименьшей – ВРФ и ТРФ, что свидетельствует о действии фактора на догонадотропинзависимой стадии. Экспрессия VMР15 в фолликулярных эпителиоцитах оказывается более низкой, увеличивается по мере роста и развития фолликулов.

Экспрессия Sx37 установлена в овоцитах и фолликулярных эпителиоцитах. Иммунопозитивная реакция волнообразно нарастает по мере роста и развития фолликулов, достигает максимума в конце преантральной стадии. Окрашены овоциты, zona pellucida, висцеральные гранулёзные клетки и эпителиоциты

яйценосного бугорка. ТРФ и зрелые характеризуются неравномерной локализацией щелевого контакта в гранулёзе, менее интенсивной окраской овоцитов. Паттерн экспрессии Sx37 выступает индикатором эссенциальной роли щелевого контакта в процессе раннего фолликулогенеза [Nuttinck F. et al., 2000].

Экспрессия АМГ выявлена в цитоплазме клеток гранулёзы всех типов фолликулов. По мере увеличения количества слоёв гранулёзы экспрессия АМГ возрастает, сохраняется во ВРФ, при увеличении полости которых резко снижается. Профиль экспрессии фактора соответствует исключительной регулятивной роли АМГ во время преантральной и ранней антральной стадии роста фолликулов [Merhi Z. et al., 2013]. Появление слабой иммунопозитивной реакции АМГ в ПФ в настоящем исследовании свидетельствует об их активации и приобретении митотического потенциала фолликулярными эпителиоцитами.

При сравнении с контролем отмечается значимая динамика экспрессии BMP15 в течение 30-и суток опыта в овоцитах ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} < 0,001$) и гранулёзе ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} \leq 0,034$) всех типов фолликулов. Похожие данные получены для Sx37. Высокодинамичные изменения установлены в овоцитах ВРФ и ТРФ ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} < 0,001$), а также в фолликулярных эпителиоцитах более мелких (ПФ и ПРФ) и АФ ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} \leq 0,005$). Существенные отличия показаны в иммунолокализации АМГ в гранулёзе фолликулов ранних этапов развития (ПРФ и ВРФ) и подвергающихся атрезии ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} \leq 0,001$).

На молекулярном уровне развитию вторичной ОН в ранние сроки опыта предшествует снижение активности АМГ в фолликулярных эпителиоцитах преантральных ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,011$) и малых антральных ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$) фолликулов, увеличение экспрессии BMP15 в овоцитах всех типов РФ ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,007$) и Sx37 в овоцитах антральных фолликулов ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$) по сравнению с контролем. Изменения сигнальных молекул на 30-е сутки опыта показывает относительное (по сравнению со 2-10-ми сутками опыта) снижение BMP15 ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$) и Sx37 ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,013$) в овоцитах ВРФ и ТРФ.

Иммуногистохимическое исследование свидетельствует о высокой пролиферативной активности гранулёзы. Снижение экспрессии маркера в чувствительных клетках, сопровождающееся уменьшением сывороточных концентраций гормона, предполагает избыточный фолликулярный рост как в результате инициации ПФ, так и большей чувствительности к гонадотропину [Visser J.A. et al., 2005]. Активное рекрутирование ПФ неизбежно увеличивает вероятность атрезии в дальнейшем, способствует истощению фолликулярного пула, к окончанию эксперимента приводит к развитию ОН.

Последствия сверхэкспрессии BMP15 в овоцитах всех типов РФ аналогичны дефициту АМГ. Повышенная экспрессия маркера увеличивает пролиферацию клеток гранулёзы на догонадотропинзависимой стадии [Chang H. et al., 2002] и свидетельствует о высокой компетентности оогенеза. В серии опытов с удалением матки и яйцеводов высокая сопряжённость взаимодействия соматических клеток окружения и овоцита установлена только в ранние сроки опыта. Вместе с положительным эффектом BMP15 избыточное действие белка в дальнейшем вызывает истощение фолликулярного пула, основным механизмом которого является преждевременная лютеинизация фолликулов [Chang H.M. et al., 2013].

Сверхэкспрессия Cx37 в овоцитах фолликулов антральной стадии роста также свидетельствует о высокой сопряжённости фолликулярного развития и компетенции овоцитов в ранние сроки опыта. Щелевые контакты обеспечивают прямое взаимодействие между цитоплазматическими отсеками овоцитов и фолликулярными эпителиоцитами [Li T.Y. et al., 2007]. Связь между половой клеткой и фолликулярным эпителием через Cx37 является основным механизмом лютеогенеза, а при нарушении взаимодействия происходит преждевременная лютеинизация фолликулов [Edson M.A. et al., 2009]. К 30-м суткам опыта отмечено снижение экспрессии коннексина и хроническая ановуляция.

Таким образом комплексные морфологические / морфометрические, гормональные и иммуногистохимические данные показывают, что удаление маточных рогов, яйцеводов, их сочетание вызывает гемодинамические изменения сосудов микроциркуляторного русла. При удалении яйцеводов (\pm маточных рогов) сосудистые нарушения более выражены в корковом веществе, обусловлены электрической энергией; удалении матки – в мозговом веществе, приводят к ишемии гонад. Оперативная травма яичников сопровождается стимуляцией роста фолликулов в ранние сроки всех серий опытов. Морфофункциональное состояние гонад характеризуется метаплазией поверхностного эпителия, текоматозом стромы, относительной гиперэстрогенией, высокой компетентностью фолликуло- и оогенеза. Прогрессирующее расстройство кровообращения в микрососудах приводит к нарушению стероидсинтетической функции яичников в дальнейшем. Отмечаются дефектный фолликулярный рост, дегенерации и/или преждевременная лютеинизация фолликулов, кистообразование, формируется гипергонадотропный гипогонадизм.

Анализ результатов экспериментального применения дегидроэпиандростерона после комбинированного удаления матки и маточных труб

На 30-40-е сутки после удаления матки и яйцеводов и 4-х-недельного применения прогормона в яичниках подопытных животных на первый план выступают признаки активного фолликулогенеза и изменения стромального компонента. Обнаруживаются фолликулы разных стадий развития, имеющие нормальную структуру, выраженный внутренний слой теки. Отсутствует взаимосвязь между АФ и регионами яичников с гемодинамическими нарушениями, формируются очаги стромального текоматоза.

На 2-10-е сутки после отмены прогормона удельный объём внутреннего слоя теки достигает 3%, гранулёзы – 15% vs 1% ($p_{\text{Даннетта}}=0,005$) и 8% ($p_{\text{Даннетта}}=0,062$) в контроле, соответственно. Количество РФ (прежде всего ПРФ) превышает значения в основной группе до 2,1 раза ($p_{\text{Манна-Уитни}}<0,001$) и контроля до 1,7 раза ($p_{\text{Даннетта}}<0,001$). Содержание АФ снижается до 6,4 раза ($p_{\text{Даннетта}}<0,001$). О завершённости фолликулогенеза и сохранной овуляторной функции свидетельствуют увеличение количества фолликулов, достигающих предовуляторной стадии ($p_{\text{Даннетта}}<0,001$) и ЖТ ($p_{\text{Даннетта}}=0,001$), положительная корреляция между ними ($r_p=0,208$, $p=0,004$). Гормональное исследование

показывает ограничение снижения ОР после ГЭ + СЭ в результате применения ДГЭА: предотвращает повышение ФСГ и уменьшение Тес ($p_{\text{Манна-Уитни}} \geq 0,160$ и $p_{\text{Манна-Уитни}} \geq 0,631$ при сравнении с контролем, соответственно).

Показано, что основными точками приложения ДГЭА являются ПРФ и ВРФ. Прогормон выступает модулятором дифференцировки клеток гранулёзы во время ФСГ-зависимой ранней антральной стадии роста. Эффект ДГЭА синергичен действию эндогенного ФСГ. Стимулирующее действие прогормона на фолликулогенез подтверждается динамикой повышения РФ и снижения АФ. Следствием высокой гормональной активности яичников является увеличение объёма стероид-продуцирующих клеток гонад. Стромальный текоматоз и увеличение внутреннего слоя теки свидетельствует о его выраженной конверсии в Тес, что клинически проявляется относительным повышением Тес по сравнению с таковым у животных только после операции и без применения ДГЭА. Учитывая наличие обратной зависимости активности рецепторов андрогенов и ФСГ [Gelmann E.P., 2002], предполагается положительный эффект прогормона на концентрацию гонадотропинов. В отличие от животных без применения ДГЭА концентрация ФСГ ниже при использовании, однако не существенно, в то же время результат не отличается от контроля. Сопряжение между ТРФ и ЖТ свидетельствует о полноценности фолликулярного развития.

Таким образом, основными благоприятными эффектами применения ДГЭА при вторичной ОН, индуцированной комбинированной радикальной операцией на матке и маточных трубах, являются стимуляция раннего фолликулогенеза, сопряжённая с высокой компетентностью оогенеза, а также замедление атрезии.

Дальнейшие собственные результаты свидетельствуют об ограниченности положительного влияния ДГЭА. Метаморфоз гонад, наблюдаемый в течение месяца после отмены прогормона, указывает на формирование вторичной ОН с проявлениями, аналогичными, но менее выраженными чем после удаления маточных рогов и яйцеводов без применения прогормона. Происходит редукция генеративных элементов: снижение количества ПФ на 50% ($p_{\text{Даннетта}}=0,063$), РФ на 25% ($p_{\text{Даннетта}}=0,661$). Отмечается дефектный фолликуло- и лютеогенез, кистообразование, хроническая ановуляция. Несмотря на то, что концентрация АМГ почти в 1,5 раза выше таковой у животных только с оперативным лечением ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,025$), она оказывается существенно ниже значений контроля ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,004$). Данные позволяют заключить, что эффекты ДГЭА на функцию яичников при ОН не могут полностью ликвидировать её последствия.

Анализ клиничко-anamнестических характеристик пациенток с радикальными операциями на матке и маточных трубах

Средний возраст всех пациенток в исследовании составляет $48,1 \pm 0,4$ лет, одинаков в двух сравниваемых группах ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,001$), поэтому скорость возрастной редукции фолликулярного аппарата равнозначна. Почти 90% пациенток имеет возраст ≤ 50 лет, что демонстрирует высокую вероятность хирургического вмешательства в позднем репродуктивном периоде.

Показаниями для плановой госпитализации и оперативного лечения в настоящем исследовании являются: миома матки больших (более 12 недель)

размеров (64%) и гиперпластические процессы эндометрия (64%). Заболеваемость миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия увеличиваются с возрастом, и обе патологии могут сосуществовать: сочетанные показания отмечаются более чем у половины (52%) женщин. Риск ГЭ по доброкачественным показаниям составляет 10% [Topsoe M.F. et al., 2016].

В представленной работе бессимптомного течения миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия не выявлено. Самыми частыми проявлениями заболеваний являются нарушения менструального цикла в виде АМК (92%). Олигоменорея встречается в 4% случаев, нарушение функции тазовых органов и болевой синдром – у каждой второй (46%) пациентки. Заболевания вследствие нарушения качества жизни имеют важное медико-биологическое и социально-экономическое значение [Soliman A.M. et al., 2015].

Анализ репродуктивной функции пациенток демонстрирует высокую фертильность в анамнезе в обеих группах ($p_{\text{точный Фишера}}=0,497$). Детородная функция реализована у большинства (96%). Почти половина пациенток (42%) характеризуется наличием ≥ 2 прерываний беременности. Для предупреждения нежеланной беременности 86% женщин ранее используют эффективные методы контрацепции ($p_{\text{точный Фишера}}=0,217$), из них более половины (56%) – внутриматочные средства. Исследование подтверждает, что отсутствие нарушений репродуктивной функции в анамнезе является превентивным событием для развития / прогрессирования миомы матки, во всяком случае до клинического состояния, при котором возникает необходимость оперативного лечения. Практически у трети пациенток (28%) отмечается быстрый рост миомы матки.

Эстрагенитальная и гинекологическая патология выявлена у всех пациенток. У 2/3 женщин (64%) установлены заболевания желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. У каждой второй (56%) пациентки выявлена мастопатия. Заболевания дыхательной и мочевыделительной систем обнаруживаются в 12-16% случаев. Избыточная масса тела и ожирение установлены с частотой 28% и 60%, соответственно. Частота соматической патологии одинакова в группах ($p_{\text{точный Фишера}}=0,385$). Возраст оказывает неблагоприятное влияние не только на состояние репродуктивной функции, но и здоровье в целом. К возраст-ассоциированной патологии можно отнести ожирение ($p_{\Delta\chi^2}=0,001$), заболевания желудочно-кишечного тракта ($p_{\Delta\chi^2}=0,004$), дыхательной ($p_{\Delta\chi^2}=0,040$) и сердечно-сосудистой ($p_{\Delta\chi^2}=0,023$) систем, молочной железы ($p_{\Delta\chi^2}=0,044$). Избыточный вес выступает фактором риска сердечно-сосудистой патологии ($p_{\text{точный Фишера}}=0,035$). Учитывая, что по результатам гистологического исследования гиперпластические процессы эндометрия выявлены у 56% женщин, а ожирение и избыточная масса тела – у 86%, ГЭ помимо воздействия на качество жизни является серьёзным превентивным вмешательством в отношении аденокарциномы эндометрия.

Наиболее распространёнными сопутствующими гинекологическими заболеваниями у женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста оказываются доброкачественные заболевания шейки матки (72%), хронические воспалительные процессы в придатках матки, функциональные кисты (40%), эндометриоз (14%). Сочетание миомы матки, гиперпластических

процессов эндометрия, кист яичников и эндометриоза подчёркивает общность патогенеза развития заболеваний, вследствие гиперэстрогенного состояния.

Таким образом, ведущими причинами обращения за медицинской помощью являются нарушения менструального цикла в виде АМК и болевой симптом, вероятность появления которых связана с возрастом. Темпы роста миоматозных узлов увеличиваются в период менопаузального перехода. В указанный возрастной интервал женщины характеризуются не только высокой частотой симптомных миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия, но и сопутствующей гинекологической и соматической патологией. Выраженная интенсивность болей и анемизирующие кровотечения значительно нарушают качество жизни, вследствие чего являются ведущими показаниями для ГЭ, позволяющей наиболее эффективно ликвидировать симптомы заболевания и снизить риск прогрессирования патологии матки. Последствия оперативного лечения (воздействие на репродуктивное здоровье), вероятно, вторичны, и принимаются в расчёт в меньшей степени.

Овариальный резерв при гистерэктомии и оппортунистической сальпингэктомии

Проведённое исследование показывает возрастное снижение функции яичников у пациенток позднего репродуктивного и перименопаузального возраста, установлены корреляции: положительная между возрастом и ФСГ ($r_p=0,403$; $p=0,004$), отрицательные – возрастом и ингибином В ($r_p= -0,414$; $p=0,003$), КАФ ($r_p= -0,357$; $p=0,020$). Ограничение ОР, предшествующее ГЭ, проявляется высокими значениями гонадотропинов (ФСГ 17,4 мЕд/мл и ЛГ 15,4 мЕд/мл), низкими E_2 (69 пмоль/л), ингибина В (42 пг/мл), $V_{я}$ (7,5 см³), КАФ (4,0). До оперативного лечения возраст является ключевым фактором снижения функции яичников, так как зависимости между частотой основных заболеваний – миомой матки и гиперплазией эндометрия (показаний к радикальной операции на матке) и гормональными показателями ОР не установлено ($p_{\chi^2} \geq 0,053$).

Таблица 2.

Показатели функционального овариального резерва у женщин с радикальными операциями на матке и маточных трубах (Me; Q1-Q3)

Показатель	Группа I (n=28): ГЭ + СЭ		Группа II (n=22): ГЭ без придатков	
	до операции	после операции	до операции	после операции
ФСГ, мЕд/мл	18,3; 7,8-40,0	25,6; 15,0-47,7*	17,4; 6,9-26,9	24,0; 19,2-31,1*
ЛГ, мЕд/мл	17,8; 8,5-50,0	24,0; 16,2-53,4*	13,0; 7,4-15,8	19,5; 15,8-25,6*
ингибин В, пг/мл	42,4; 27,5-49,2	22,9; 10,2-30,0*	28,1; 9,5-52,5	18,0; 5,5-22,5*
E_2 , пмоль/л	80,0; 56,7-100,0	54,5; 45,3-85,0	61,6; 48,0-80,3	52,9; 42,9-77,5
$V_{я}$ справа, см ³	3,6; 2,1-4,2	1,7; 1,0-2,5*	3,1; 2,0-5,3	1,3; 1,0-2,0*
$V_{я}$ слева, см ³	3,1; 1,9-5,6	1,3; 1,0-3,0*	4,0; 1,6-6,4	1,3; 1,0-2,4*
КАФ справа	3,0; 2,0-5,0	1,0; 0-2,0*	0; 0-3,0	0; 0-1,0*
КАФ слева	3,0; 0-7,0	1,5; 0-3,0*	0; 0-4,0	0; 0-1,0

Примечание: * – значимые ($p < 0,05$) отличия «до-после» критерием Вилкоксона; сравнения после операции критерием Манна-Уитни в обеих группах незначимы ($p \geq 0,067$).

Удаление матки приводит к существенному ограничению ОР (табл. 2). Отмечается повышение гонадотропинов на 30-40% ($p_{\text{Вилкоксона}} < 0,001$), снижение

E_2 на 30% ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,050$) и ингибина В на 50% ($p_{\text{Вилкоксона}}<0,001$). Наиболее значительно изменяются ультразвуковые параметры ОР. V_y и КАФ уменьшаются в среднем в 3 раза уже через 3 месяца после операции ($p_{\text{Вилкоксона}}\leq 0,006$). Однако только в группе пациенток с оппортунистическим удалением маточных труб снижение КАФ значимое ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,027$). Вклад ГЭ оказывает более скоротечное негативное влияние на функцию яичников, чем возраст. Угнетение гонад после операции настолько выражено, что возраст уже не связан с показателями ОР: ингибином В ($r_p=-0,276$; $p=0,052$), КАФ ($r_p=-0,189$; $p=0,285$).

В литературе имеются сведения о том, что не сама ГЭ, а заболевания, при которых она выполняется, являются причиной ограничения ОР [Jacob G.P. et al. 2016]. Собственные данные демонстрирует, что эффекты ГЭ на функцию яичников более выражены при исходном возрастном угнетении гонад, а также в краткосрочной после операции перспективе. Если функция яичников нарушается при миоме матки и гиперплазии эндометрия (до операции), то вклад данных заболеваний значительно ниже влияния ГЭ и возрастного ограничения ОР. Собственные и литературные данные свидетельствуют, что степень выраженности нарушений функции яичников после удаления матки может зависеть от оперативного доступа, дополнительного объёма вмешательства, техники операции, исходного преобладающего типа кровоснабжения гонад, возраста, в котором проведена операция.

Большинство гормональных и ультразвуковых параметров ОР оказывается аналогичным у пациенток с планируемой ГЭ без придатков и оппортунистической СЭ ($p_{\text{Манна-Уитни}}\geq 0,142$). После проведённого оперативного вмешательства все изучаемые параметры ОР также демонстрируют сопоставимые значения в группах: ФСГ ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,362$), ЛГ ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,067$), E_2 ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,617$), ингибин В ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,161$), V_y ($p_{\text{Манна-Уитни}}\geq 0,453$), КАФ ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,148$). Вклад оппортунистического удаления маточных труб в состояние функции яичников имеется, но является незначительным и нивелируется эффектами радикальной операции на матке.

Таким образом, анализ собственных данных и литературы показывает, что возраст оказывает негативное влияние на функциональное состояние гонад, ГЭ в краткосрочной и долгосрочной перспективе критически угнетает функцию яичников. Последствия дефицита эстрогенов для репродуктивного здоровья женщин после оппортунистической СЭ минимальны. При соблюдении принципа функциональной хирургии, максимально бережном отношении к гонадам удаление маточных труб с профилактической целью (при высоком риске серозного рака яичников) и хроническом сальпингите во время ГЭ должно выполняться всем пациенткам в период менопаузального перехода.

Климактерические расстройства при гистерэктомии и оппортунистической сальпингэктомии

Данных об эстрогендефицитном состоянии после ГЭ в литературе достаточно, в отношении оппортунистической СЭ имеется всего одна работа, где сделан акцент на менопаузальные симптомы, однако сравнения «до-после» не представлено [Yi Q.H. et al., 2012]. Настоящим исследованием показано, что до

операции климактерический синдром выявляется почти у каждой второй пациентки (52%; 95% ДИ: 39-65%). Среди нейро-вегетативных симптомов наиболее часто женщины предъявляют жалобы на головные боли, повышение артериального давления, онемение и парестезии, сухость кожи, отёчность лица и век, нарушение сна; обменно-эндокринных – ожирение, гиперплазию молочных желёз, мышечно-суставные боли; психоэмоциональных – утомляемость, снижение памяти, раздражительность и изменение либидо.

После удаления матки постгистерэктомический синдром встречается уже в 68% (95% ДИ: 54-79%; $p_{\text{Мак-Нимара}}=0,039$) случаев, увеличивается степень тяжести каждой группы симптомов: нейровегетативных ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,006$), обменно-эндокринных ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,014$), психоэмоциональных ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,014$). При изолированном удалении матки частота постгистерэктомического синдрома аналогична таковой до операции ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,202$). Большой вклад в увеличение частоты климактерических проявлений вносит группа пациенток с оппортунистической СЭ ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,005$), главным образом за счёт доли нейровегетативных симптомов ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,014$). Установлена линейная ($p_{\chi^2_{\text{для тренда}}}\leq 0,007$) положительная ($p_{\gamma\text{Гудмена-Краскела}}\leq 0,012$) взаимосвязь между СЭ и степенью тяжести нейровегетативных ($p_{\Lambda\chi^2}\leq 0,002$) и психоэмоциональных ($p_{\Lambda\chi^2}=0,002$) симптомов. Вместе с тем до операции частота климактерического синдрома в группе пациенток с дополнительно проведённой СЭ оказывается выше таковой при изолированной ГЭ ($p_{\Lambda\chi^2}=0,004$), а после удаления матки без придатков значимо увеличивается степень тяжести не только нейровегетативных ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,049$), но и обменно-эндокринных ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,046$), психоэмоциональных ($p_{\text{Вилкоксона}}=0,018$) проявлений, хотя и в меньшей степени.

В целом результаты работы демонстрируют, что оппортунистическое удаление маточных труб не оказывает выраженного дополнительного гормонального и клинического эффекта на функцию гонад.

Анализ клиничко-anamнестических характеристик пациенток с трубным и эндокринным бесплодием

Возраст пациенток с бесплодием в настоящей работе приближается к отметке в 35 лет, когда не только снижается естественная фертильность, но и уменьшается эффективность ВРТ [ASRM, 2014]. Возраст, в котором пациентки обращаются за медицинской помощью с целью реализации программы ВРТ, не зависит от фактора бесплодия ($p_{\text{ANOVA}}\geq 0,388$), что подтверждает общую тенденцию отсроченного деторождения у современных женщин.

Анализ менструальной функции демонстрирует, что большинство пациенток с трубным бесплодием имеют нормальные менструальные параметры в соответствии с рекомендациями FIGO (2009): частота менструаций 24-38 дней отмечается (96%), длительность менструального кровотечения 4,5-8 дней (63%). Своевременное менархе установлено у 82% женщин, отсутствие нарушений менструального цикла у 70% пациенток (95% ДИ: 61-77%). Данные о раннем менархе (15%) у женщин отражают общую тенденцию снижения возраста достижения половой зрелости [Lee M.H., et al.], позднем менархе (3%) – могут свидетельствовать о дополнительном риске бесплодия [Chen J. et al., 2015].

АМК (16%) и дисменорея (24%) встречаются одинаково часто. АМК возникают в результате гиперстимуляции эндометрия избыточным количеством E_2 , что у пациенток с СЭ рассматривается в качестве начальных проявлений ОН. Олигоменорея (6%) может являться проявлением относительного гипергонадотропного состояния в репродуктивном периоде, даже при наличии жизнеспособных овоцитов, о чём свидетельствуют собственные данные эксперимента. Дальнейшие исследования демонстрируют повышение концентрации ФСГ при бесплодии вне зависимости от его причины, наиболее значимое после радикальных операций на маточных трубах. Вне зависимости от возраста, все остальные параметры менструального цикла при трубном и эндокринном бесплодии оказываются сопоставимыми ($p \geq 0,096$).

Большая доля женщин (58%) выбирает либо естественные методы предупреждения нежелательной беременности, либо сообщает об отсутствии применения контрацептивов. Соответственно, более чем у половины женщин клиническому диагнозу «бесплодие» могла предшествовать субфертильность, а реальная длительность заболевания оказываться намного большей.

Анализ репродуктивной функции показывает, что беременность в анамнезе имеют 50% (95% ДИ: 50-64%) женщин, из них после ЭКО – 5% пациенток. Отмечается низкая реализация детородной функции – только у 36% женщин ранее имевших беременность. Спонтанные аборт встречаются у 24% пациенток, привычная потеря беременности – у 4%. Различий в реализации репродуктивной функции и частоте прерывания беременности в группах не установлено ($p_{\chi^2} \geq 0,322$). Учитывая высокую частоту отсутствия живорождения в анамнезе первичное бесплодие (80%) в четыре раза чаще встречается, чем вторичное (20%). Популяционное общемировое соотношение частоты первичного и вторичного бесплодия находятся в обратной зависимости (1,9% vs 11,7%) [Munro M.G., 2012]. Собственные данные показывают, что доля обоих вариантов инфертильности не зависит от его причины ($p_{\chi^2} = 0,354$), но определяется возрастом. Закономерно чаще первичное бесплодие встречается в молодом (97%), чем в позднем (60%) репродуктивном возрасте. Опыт предыдущих ВРТ имеют 20% ($p_{\chi^2} = 0,728$). Среднее количество попыток ВРТ составляет 2,1 раза. С точки зрения исходов ВРТ трубный фактор бесплодия может являться благоприятным, так как не связан с качеством овоцитов. В то же время воспалительный процесс в маточных трубах сопряжён с повышенным шансом имплантационных потерь. Частота попыток ЭКО более 2 раз свидетельствует о низкой эффективности и стойком нарушении репродуктивного здоровья.

Средняя продолжительность бесплодия приближается к 7 годам, в молодом репродуктивном возрасте имеет зависимость от причины бесплодия ($p_{\text{Краскелла-Уоллиса}} = 0,032$), в позднем репродуктивном – закономерную тенденцию к увеличению ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,057$). Наиболее длительное бесплодие отмечается при трубной окклюзии ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,011$). При непроходимости маточных труб пациентки долго не обращаются за специализированной медицинской помощью, оставляя шанс на спонтанную беременность или длительно получают неэффективное лечение. СЭ, как причина абсолютного бесплодия, наоборот, «вынуждает» прибегнуть к методам ЭКО раньше.

Бесплодие сопровождается высокой распространённостью как гинекологической (100%), так и экстрагенитальной (58%) патологии, частота которых одинакова в группах ($p_{\chi^2} \geq 0,232$). Хронические болезни обуславливают нарушение овуляторной функции через центральные механизмы дисрегуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. При этом лечение заболеваний редко приводит к восстановлению фертильности [McKnight K., 2016]. Установлена линейная положительная взаимосвязь между возрастом и наличием соматической ($p_{\chi^2} < 0,001$), гинекологической ($p_{\chi^2} = 0,001$) патологии. Частый избыточный вес (44%) не имеет зависимости от фактора инфертильности ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} \geq 0,112$), косвенно определяет снижение репродуктивных способностей [Kawwass J.F. et al., 2016]. Хронический сальпингит встречается у всех (100%) пациенток с трубным и у каждой третьей (33%) женщины с эндокринным бесплодием. Воспалительные изменения в придатках матки обуславливают патологическую афферентацию в центральную нервную систему, в дальнейшем приводят к снижению эндокринной функции яичников, нередко вторично нарушая процесс овуляции [Савченко Т.Н., 2004]. Доброкачественные пролиферативные заболевания репродуктивных органов в анамнезе имеют 50% женщин с трубным бесплодием.

Таким образом, причины инфертильности чаще сочетанные. При эндокринном бесплодии высока распространённость хронического сальпингита (потенциального фактора нарушения анатомо-функционального состояния маточных труб), а при трубном – воспалительный процесс может приводить к хронической ановуляции. Доброкачественные пролиферативные заболевания репродуктивных органов, экстрагенитальная патология способствуют ограничению фертильности.

Овариальный резерв при трубном и эндокринном бесплодии

В молодом репродуктивном возрасте при сравнении с контролем фактор бесплодия является причиной различий в концентрациях ФСГ ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} < 0,001$), ЛГ ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} = 0,005$), ингибина В ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} < 0,001$) и E_2 ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} = 0,022$). Однако апостериорные тесты показывают только увеличение ФСГ, как после СЭ ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$), так и при окклюзии маточных труб ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,005$), хронической ановуляции ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,002$).

Соответственно у пациенток с инфертильностью обнаруживается гипергонадотропное состояние. Учитывая, что концентрации всех изучаемых показателей ОР находятся в референтных пределах, повышение ФСГ относительное. Базальные значения ФСГ являются непрямым показателем размера когорты чувствительных к нему фолликулов: установлены отрицательные корреляции между ФСГ и КАФ ($r_s = -0,303$, $p < 0,001$). С одной стороны, уровень гонадотропина прямо зависит от E_2 , синтезируемого гранулёзой антральных фолликулов на момент начала цикла (корреляция между ФСГ и E_2 , $r_s = -0,197$, $p = 0,007$), должен отражать объём активных гранулезных клеток, вероятно, качественных овоцитов (корреляция между ФСГ и МП, $r_s = -0,348$, $p < 0,001$). С другой – показатель оказывается зависимым от влияния других ауто- и паракринных факторов, в связи с чем, диагностическая и прогностическая

значимость маркера низкая [ASRM, 2015]. Относительное увеличение ФСГ предшествует клинически выраженной ОН, гонадотропин стимулирует рост фолликулов, что приводит к непродолжительному увеличению E_2 , укорочению фолликулярной фазы и менструального цикла, что согласуется с данными представленных ранее настоящих опытов.

Концентрация E_2 является прямым оценочным тестом активности гранулезных клеток когорты антральных фолликулов, готовящихся к финальному этапу роста, результаты исследования демонстрируют также зависимость качества ооцитов (МП) от значений E_2 ($r_s=0,163$, $p=0,002$). В то же время относительная / непродолжительная гиперэстрогемия (60-80 пг/мл) в ранней фолликулярной фазе, может указывать на репродуктивное старение и ускоренное развитие ооцитов [ASRM, 2015]. Аналогичные данные показаны в собственных опытах по удалению яйцеводов у крыс. В представленной работе при трубном (окклюзия) и эндокринном бесплодии не выявлено колебаний концентрации женских половых гормонов ($p_{\text{Манна-Уитни}} \geq 0,057$), а также изменений продолжительности менструального цикла. Благодаря центральной отрицательной обратной связи, высокий уровень E_2 может подавлять повышенную концентрацию ФСГ в пределах нормальных значений, поэтому уровень женского полового гормона в первую очередь позволяет правильно интерпретировать базальный уровень гонадотропина.

Концентрация ингибина В в молодом репродуктивном возрасте оказывается более низкой после СЭ ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$), при окклюзии маточных труб ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,007$) и хронической ановуляции ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,006$). Однако, при трубном (окклюзия) и эндокринном бесплодии мощность тестов крайне низкая ($1-\beta \leq 6,0\%$), в связи с чем результаты не существенны. Соответственно только при удалении маточных труб снижение ингибина В значимое. Гликопротеин по механизму центральной отрицательной обратной связи контролирует секрецию ФСГ, что подтверждают собственные данные ($r_s = -0,293$, $p = 0,004$).

При сравнении с контролем значимых изменений ультразвуковых параметров ОР (V_y и КАФ) не выявлено ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} \geq 0,390$). Вне зависимости от причины бесплодия V_y ($r_s = -0,204$, $p = 0,006$) и КАФ ($r_s = -0,269$, $p < 0,001$) коррелируют с возрастом. КАФ имеет лучший дискриминационный потенциал для «бедного» ответа яичников по сравнению с их V , базальными концентрациями ФСГ, E_2 , ингибина В и АМГ, но также не может прогнозировать исход ЭКО [Hendriks D.J., 2007].

В настоящей работе при сравнении с контролем значимых изменений концентрации АМГ не выявлено ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} = 0,139$). Однозначно утверждать, что при трубном и эндокринном бесплодии без истории операций на придатках матки в возрасте до 35 лет имеют место начальные признаки ограничения ОР нельзя, отмечается только относительное гипергонадотропное состояние. В то же время показано, что только после удаления маточных труб повышение ФСГ, снижение ингибина В и E_2 являются аддитивным событием. После СЭ изменения ФСГ и ингибина В относительно контроля имеют наибольшую мощность тестов ($1-\beta = 99,7\%$ и $100,0\%$, соответственно). После радикальной операции на маточных трубах частота значений ФСГ более 10 мЕд/мл, как гормонального предиктора

ограничения ОР, встречается чаще (27%), чем в группе контроля (0%; $p_{\text{точный Фишера}}=0,046$). Концентрация E_2 почти в два раза ниже значений контроля ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,001$). После СЭ частота значений АМГ менее 1,26 нг/мл (22%), как гормонального предиктора ограничения ОР, при сравнении с таковой у женщин без операции встречается значимо чаще (0%; $p_{\text{точный Фишера}}=0,044$).

Таким образом, в молодом репродуктивном возрасте радикальная операция на маточных трубах вне зависимости от показания к ней ограничивает репродуктивный потенциал по сравнению с таковым у женщин фертильного возраста без истории бесплодия, а также более значимо, чем у пациенток с инфертильностью без операций на ОМТ той же возрастной группы.

В позднем репродуктивном возрасте тестами многомерной статистики показано, что значимых изменений большинства показателей ОР вне зависимости от радикальной операции на матке не выявлено: АМГ ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,307$), ФСГ ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,655$), ЛГ ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,308$), ингибин В ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,099$), V_y ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,064$), КАФ ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,732$). Единственным маркёром, показавшим значимый результат, оказывается концентрация E_2 ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,001$). Однако, *post hoc* сравнения демонстрируют только тенденцию к более низким значениям гормона при трубном бесплодии в сравнении с группой «хроническая ановуляция» ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,026$). При этом негативный вклад радикальной операции на маточных трубах в функциональное состояние яичников нивелируется возрастным критерием, так как различия значений E_2 между группами «СЭ» и «окклюзия» уже не выявляются ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,018$, при критическом $p=0,017$).

Подтверждающим фактом более значимого влияния возраста на функцию яичников вне зависимости от причины бесплодия (в том числе нивелирование эффектов СЭ) являются результаты сравнения значений АМГ. Вне зависимости от фактора инфертильности концентрация гормона в позднем репродуктивном возрасте ниже таковой в молодом: на 60-65% при трубном бесплодии ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,047$), в 4,5 раза при хронической ановуляции ($p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$). Собственные экспериментальные данные показывают, что АМГ синтезируется, главным образом, гранулёзой первичных и вторичных преантральных и малых антральных фолликулов. Клинически установлено, что маркёр косвенно может отражать истинный тотальный ОР, имеются корреляции между АМГ и КАФ, ($r_s=0,432$, $p < 0,001$), а также АМГ и возрастом ($r_s = -0,384$, $p < 0,001$).

АМГ является самым ранним маркёром снижения функции яичников у женщин молодого возраста, способен прогнозировать гиперэргическую реакцию гонад в протоколах ВРТ [Broer S.L. et al., 2011]. Собственные данные также показывают, что низкие значения АМГ сопряжены с лучшим качеством ооцитов ($r_s = -0,254$, $p = 0,001$). Молодые пациентки с низким уровнем АМГ могут иметь меньшее число ооцитов, но нормальное, соответствующее возрасту, их качество. Соответственно, применение маркёра для оценки функции яичников целесообразно только с учётом возраста.

Концентрация E_2 при трубном факторе в возрасте до и после 35 лет в настоящей работе также различна. После радикальной операции на маточных трубах значения E_2 выше в старшей возрастной группе ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,024$) и,

наоборот, ниже при «окклюзии» ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,049$). То есть предполагается, что при трубном бесплодии СЭ в позднем репродуктивном возрасте влияет на функцию яичников в меньшей степени, чем невмешательство, в отличие от молодого репродуктивного возраста. В подтверждение вышесказанному, крайне низкие значения АМГ ($< 1,26$ нг/мл), как гормонального предиктора ограничения ОР, после радикальной операции на маточных трубах встречаются одинаково часто до и после 35 лет ($p_{\text{точный Фишера}}=0,431$), в отличие от таковых при трубной окклюзии и хронической ановуляции ($p_{\text{точный Фишера}}\leq 0,020$), где возраст в большей степени нарушает функцию гонад. Несмотря на значимое снижение V_y после СЭ в старшей возрастной группе ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,016$), это не приводит к уменьшению КАФ ($p_{\text{Манна-Уитни}}=0,066$). Более того, объём гонад даже после операции находится в референтных пределах нормально функционирующих яичников (> 12 см³), а КАФ менее 10 (в обоих яичниках) в разных возрастных группах встречается одинаково часто ($p_{\text{точный Фишера}}=0,500$). Таким образом, с точки зрения влияния на ОР СЭ более выгодна в позднем возрасте.

Индукцированный цикл и эмбриологический этап вспомогательных репродуктивных технологий при трубном и эндокринном бесплодии

Учитывая многофакторный подход в выборе стартовой дозы гонадотропинов в настоящем исследовании установлен большой диапазон колебаний начальных дозировок ФСГ – от 75 до 325 МЕ. В работе показано, что стартовая доза не зависит от формы бесплодия в целом ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,395$). В молодом репродуктивном возрасте после СЭ медиана начальной дозы ФСГ ниже таковых в группах «окклюзии» и «ановуляции» ($p_{\text{Манна-Уитни}}\leq 0,045$). СЭ выступает фактором, априори гарантирующим сохраненный ОР и лучший ответ на стимуляцию, так как медианы значений АМГ, КАФ, ИМТ значимо не отличаются от контроля и групп сравнения. Сопоставление начальной дозы ФСГ в каждой группе в зависимости от возраста демонстрирует влияние последнего только при трубном бесплодии ($p_{\text{Манна-Уитни}}\leq 0,019$). Т.е. при наличии хронических воспалительных заболеваний ОМТ, вне зависимости от проведенного оперативного лечения (СЭ \pm) в позднем репродуктивном возрасте (35-45 лет) предполагается сниженный ОР и худший ответ на стимуляцию.

Средняя продолжительность стимуляции при различных видах бесплодия составляет 9,1 дней (6-15 дней), не отличается при трубном факторе и хронической ановуляции ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,683$), не зависит от возраста ($p_{\text{Манна-Уитни}}\geq 0,099$). Выбранные стартовые дозы и длительность контролируемой овариальной стимуляции соответствуют общепринятому на сегодняшний день минималистическому подходу «7 ампул» Джонса (150-300 МЕ ФСГ в течение 9-10 дней) [Jungheim E.S. et al., 2015].

Курсовая доза ФСГ также определяется различными факторами и имеет значительные колебания (от 475 до 4500 МЕ). Суммарная доза гонадотропинов не зависит от формы бесплодия ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,170$), одинакова в разных возрастных группах: до 35 лет ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}}=0,078$) и после 35 лет ($p_{\text{ANOVA}}=0,500$). Только при трубном бесплодии возраст является ведущим фактором назначения более высокой курсовой дозы ФСГ ($p_{\text{Манна-Уитни}}\leq 0,005$). Соответственно, при

трубном бесплодии возраст оказывает более негативное влияние на параметры стимуляции, при хронической ановуляции её оптимальный результат в группе 35-45 лет не связан с увеличением стартовой и курсовой доз гонадотропинов, несмотря на значимые снижение АМГ и КАФ, повышение ФСГ с возрастом у пациенток этой группы ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,026$).

Среднее количество пунктированных фолликулов и полученных овоцитов при различных видах инфертильности составляет $\sim 10,1$ и $\sim 6,4$, соответственно, не отличается при трубном бесплодии и хронической ановуляции ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} \geq 0,619$). Небольшое количество овоцитов сопровождается более высокой частотой живорождения – 30,2% (37% – до 35 лет, 23% – после 35 лет), оправдывает тактику минимальной стимуляции [Verberg M.F. et al., 2009].

Количество полученных овоцитов составляет четверть (73%) числа пунктированных фолликулов, соответствует ответу ($r_s = 0,934$, $p < 0,001$). Вне зависимости от причины бесплодия количество фолликулов и овоцитов оказывается ниже в 1,5 раза в позднем репродуктивном возрасте по сравнению с таковым в молодом ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,036$), свидетельствует о приоритете возрастного критерия над формой бесплодия. Только после СЭ выход овоцитов в возрасте 35-45 лет (81%) выше такового в 21-34 года (63%, $p_{\text{Манна-Уитни}} < 0,001$). В протоколах с антаГНРГ отмечается асинхронный рост фолликулов, поэтому меньшее их количество в возрасте старше 35 лет увеличивает шанс получения половой клетки, так как триггер овуляции назначается, когда большинство фолликулов достигает заданного размера (корреляция между пунктированными фолликулами и долей получения овоцитов: $r_s = -0,501$, $p = 0,001$).

Анализ морфологии половых клеток показывает, что доля зрелых клеток составляет почти 70% и не зависит от формы бесплодия ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} = 0,543$). После СЭ и в группе «хроническая ановуляция» поздний репродуктивный возраст является фактором получения большей доли МП по сравнению с таковым в 21-35 лет ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,027$). В последней также отмечена меньшая доля незрелых и дегенеративных овоцитов в 35-45 лет ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,033$). Предполагается вывод о том, что меньшее количество овоцитов сопряжено с лучшим их качеством. У пациенток с хронической ановуляцией понятия «количество» и «качество» оказываются не идентичными. В позднем репродуктивном возрасте обнаружена отрицательная взаимосвязь между количеством полученных овоцитов и долей зрелых половых клеток ($r_s = -0,463$, $p = 0,007$). Т.е. чем больше овоцитов получено при пункции фолликулов, тем хуже их качество, несмотря на высокую долю МП.

Анализ сингамии показывает среднее количество оплодотворённых овоцитов 4,8, долю нормального оплодотворения $\sim 75\%$ и отсутствие зависимости от формы бесплодия ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} = 0,115$) и возраста ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,604$). После СЭ при трубном бесплодии количество оплодотворённых овоцитов в возрасте 35-45 лет выше такового в 21-34 года ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,041$). При хронической ановуляции в старшей возрастной группе количество оплодотворённых овоцитов ниже ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,001$), а доля отсутствующего оплодотворения выше ($p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,045$) таковых в молодом репродуктивном возрасте.

СЭ значимого не влияет на основные параметры стимуляции, не оказывает негативного влияния на функцию яичников в краткосрочной перспективе (в

протоколах ВРТ), однако нарушает ОР в долгосрочной и может иметь непредсказуемые последствия. Несмотря на меньшее количество пунктированных и полученных овоцитов после СЭ в старшей возрастной группе, увеличена доля зрелых половых клеток и шанс сингамии. При хронической ановуляции в возрасте старше 35 лет отмечена противоположная тенденция.

Среднее количество развивающихся эмбрионов на 3-е и 5-е сутки при различных видах инфертильности составляет ~4,6 и ~3,1, «top» качества – 2,1 и 0,6 / пациентку, соответственно, не отличается при трубном бесплодии и хронической ановуляции ($p_{\text{Краскела-Уоллиса}} \geq 0,327$). Возраст является определяющим фактором количества эмбрионов ($p_{\text{Манна-Уитни}} \leq 0,062$), однако не влияет на число эмбрионов хорошего качества ($p_{\text{Манна-Уитни}} \geq 0,069$). Собственные данные свидетельствуют, что при малом выходе бластоцист «top» качества (13%) возраст не является критическим фактором негативного исхода ВРТ. Показано отсутствие зависимости между временем свежего эмбриопереноса и исходами ВРТ ($p_{\text{точный Фишера}} \geq 0,192$). Использование криопротокола увеличивает вероятность клинической беременности ($p_{\text{точный Фишера}} = 0,011$), но не сказывается на частоте живорождения ($p_{\text{точный Фишера}} = 0,188$).

Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий при трубном бесплодии, роль сальпингэктомии

В молодом репродуктивном возрасте частота «потенциально бедного ответа» согласно предложенным критериям составляет 47% и отличается в зависимости от причины инфертильности ($p_{\chi^2} = 0,016$). После СЭ частота прогнозируемой неблагоприятной ответной реакции яичников оказывается более высокой, чем при хронической ановуляции ($p_{\text{точный Фишера}} = 0,010$). Соответственно, на догоспитальном этапе история радикальной операции на маточных трубах должна рассматриваться в качестве возможного предиктора «потенциально бедного ответа». Частота «бедного ответа» согласно критериям ESHRE после стимуляции во всех группах оказывается закономерно ниже (более жёсткие критерии) – 22%, также значимо отличается в зависимости от группы бесплодия ($p_{\chi^2} = 0,014$). При применении болонских критериев вклад СЭ в ответную реакцию яичников сохраняется ($p_{\text{точный Фишера}} = 0,012$), однако носит прямо противоположный характер. De facto если не учитывать возраст частота «бедного ответа» при хронической ановуляции выше, эффект особенно выражен в старшей возрастной группе (>35 лет). В молодом репродуктивном возрасте СЭ неблагоприятно сказывается на функции яичников, в позднем – является протективным фактором овариального ответа. Несмотря на объективную взаимосвязь (совпадение мер классификации) между критериями ESHRE и предложенной категорией «потенциально бедный ответ» ($p_{\text{точный Фишера}} \leq 0,001$), последняя на практике более удобна на этапе консультирования пациенток с бесплодием. Обе в равной степени определяют исход ВРТ: клиническую беременность ($p_{\text{точный Фишера}} \leq 0,004$) и живорождение ($p_{\text{точный Фишера}} \leq 0,009$).

Частота имплантации ($p_{\chi^2} = 0,679$), беременности на начатый цикл ($p_{\chi^2} = 0,913$), живорождения ($p_{\chi^2} = 0,876$) и прерывания беременности ($p_{\chi^2} = 0,784$) аналогичны в группах «сальпингэктомия», «трубная окклюзия» и «хроническая ановуляция».

Фактор бесплодия не влияет на указанные исходы в молодом ($p_{\chi^2} \geq 0,226$) и позднем ($p_{\chi^2} \geq 0,226$) репродуктивном возрасте. Сравнение двух возрастных групп (до и после 35 лет) вне зависимости от причины бесплодия показывает одинаковые частоты биохимической беременности и прерывания ($p_{\text{точный Фишера}} \geq 0,090$). Доли клинической беременности и живорождения значимо выше в молодом возрасте ($p_{\text{точный Фишера}} \leq 0,031$). При трубной окклюзии, равно как и после СЭ частота имплантации и беременности выше в молодом репродуктивном возрасте в 1,2-2,0 раза, однако незначимо ($p_{\text{точный Фишера}} \geq 0,208$). Полученные результаты указывают, что при трубном бесплодии СЭ мало влияет на исходы ВРТ, более определяющим фактором является возраст. Чем старше пациентка, тем ниже вероятность живорождения ($p_{\text{Г Спирмена}} = 0,002$).

Для практического применения результатов собственного исследования проведена оценка вероятности исхода (клинической беременности на цикл) у пациенток с трубным бесплодием, связанная с наличием фактора риска – СЭ. Полученные результаты (RR = 1,024; 95% ДИ 0,63-1,65; NNT = 120; Se = 63%; Sp = 38%), не являются статистически значимыми. Для увеличения клинической беременности на 1 случай в протоколах ВРТ требуется провести 120 СЭ у пациенток с трубным бесплодием, но чувствительность и специфичность операции крайне малы. Проведение СЭ может увеличивать вероятность наступления беременности в протоколах ВРТ только в 1,024 раза.

Таким образом, удаление маточных труб должно проводиться строго по показаниям, так как представляет непреднамеренную угрозу функции яичников. Наибольшая эффективность СЭ в реализации репродуктивной функции (ЭКО) достигается в позднем репродуктивном возрасте. В молодом репродуктивном возрасте следует рассмотреть альтернативы радикальной операции на маточных трубах – методы функциональной хирургии.

Исход беременности после реконструктивно-пластических операций на фаллопиевых трубах зависит от времени: в большинстве случаев ВРТ предлагается пациентам только через 12-18 месяцев после неудачного вмешательства [Lee D., Patton P., 2016]. В настоящей работе высказана гипотеза, что результат ЭКО после билатеральной СЭ также зависит от временного периода между радикальной операцией и применением ВРТ. Показано, что между временем от момента радикальной операции на маточных трубах до протокола ЭКО и клинической беременностью имеется линейная взаимосвязь ($p_{\chi^2 \text{ для тренда}} < 0,001$), отрицательного характера ($\gamma_{\text{Гудмена-Краскела}} = -0,543$, $p < 0,001$). Т.е. при увеличении длительности ожидания ВРТ после СЭ вероятность беременности снижается. Максимальная эффективность операции в прогнозе живорождения наблюдается только, если ЭКО проводится не позже 3-х месяцев после радикальной операции на маточных трубах вне зависимости от возраста ($p_{\text{точный Фишера}} \leq 0,001$). При длительности ожидания более 3-х месяцев СЭ значимо не увеличивает частоту живорождения ($p_{\text{точный Фишера}} \geq 0,204$), тем самым обуславливая отсутствие явного эффекта от операции в работе в целом.

Таким образом, для снижения негативного влияния СЭ на репродуктивную функцию в краткосрочной перспективе, удаление маточных труб перед предстоящей программой ВРТ следует проводить не позже 3-х месяцев. В

долгосрочной перспективе ограничение ОР вследствие операции не приведёт к улучшению показателей клинической беременности и живорождения.

Комплексная оценка репродуктивной функции и прогноз исходов вспомогательных репродуктивных технологий

Результаты собственного исследования показывают, что изолированное применение маркёров ОР для индивидуального прогноза беременности неперспективно, так как последние обладают низкой чувствительностью и специфичностью. Шансы на успех зависят от многих других факторов. Предикторами являются демографические характеристики, история заболевания и его проявления, результаты предыдущих методов лечения [van Loendersloot L., 2014]. Прогноз эффективности ВРТ на основе только клинического опыта является не точным, поэтому единственным способом должного консультирования пар с бесплодием являются прогностические модели.

В работе предложена собственная модель прогноза ВРТ при трубном бесплодии на догоспитальном этапе, основанная на показателях функционального ОР, а также клинко-анамнестических характеристиках пациенток. Для точной оценки алгоритм дискриминантного анализа включает пошаговый выбор набора переменных. Большой относительный собственный вклад в дискриминацию для построения окончательного вида функции вносят живорождение в анамнезе, $V_{я}$, концентрации E_2 и АМГ. Учитывая, что ультразвуковые ($V_{я}$, КАФ) и гормональные (АМГ, ФСГ, ингибин В, E_2) тесты ОР являются неотъемлемой частью подготовки к любому протоколу ВРТ, а клинко-анамнестические данные не требуют специфической диагностики, для построения окончательного вида дискриминантной функции могут использоваться без ограничений. Множество предикторов имеет мультипликативный эффект. Итоговые уравнения для расчёта вероятности наступления беременности и живорождения принимают вид:

$$1) d = -6,070 + 0,181 * ИМТ + 0,088 * V_{я} + 0,242 * \Phi СГ + 0,009 * E_2 - (0,053 * \text{возраст} + 0,179 * АМГ + 0,032 * \text{длительность бесплодия} + 0,054 * КАФ + 0,005 * \text{ингибин В})$$

средние значения дискриминантной функции:

«-1,397» для положительного прогноза, «1,151» – отрицательного

$$2) d = -6,668 + 0,18 * ИМТ + 0,065 * V_{я} + 0,217 * \Phi СГ + 0,009 * E_2 + 0,002 * \text{ингибин В} - (0,087 * \text{длительность бесплодия} + 0,064 * КАФ + 0,29 * АМГ)$$

средние значения дискриминантной функции:

«-1,525» для положительного прогноза, «1,102» – отрицательного

Пример 1 для модели №1. Перед планируемым протоколом ВРТ возраст пациентки составил 29 лет, ИМТ=19 кг/м², длительность бесплодия 4 года, $\Sigma V_{я}$ 12 см³, Σ КАФ 14 фолликулов, концентрации ФСГ 7 мЕд/мл, ингибина В 72 пг/мл, E_2 61 пмоль/л и АМГ 4 нг/мл, причина бесплодия – трубный фактор, тогда:

$$d = -6,070 + 0,181 * 19 + 0,088 * 12 + 0,242 * 7 + 0,009 * 61 - (0,053 * 29 + 0,179 * 4 + 0,032 * 4 + 0,054 * 14 + 0,005 * 72) = \sim (-2,8)$$

Пример 2. для модели №2. Перед планируемым протоколом ВРТ возраст пациентки составил 31 год, ИМТ=29 кг/м², длительность бесплодия 4 года, $\Sigma V_{я}$ 29 см³,

Σ КАФ 8 фолликулов, концентрации ФСГ 8 мЕд/мл, ингибина В 41 пг/мл, E_2 45 пмоль/л и АМГ 4 нг/мл, причина бесплодия – трубный фактор, тогда:
 $d = -6,668 + 0,18*29 + 0,065*29 + 0,217*8 + 0,009*45 + 0,002*41 - (0,087*4 + 0,064*8 + 0,29*4) = \sim 0,6$

Опираясь на распределение значений дискриминантной функции с вероятностью 91% первую пациентку можно отнести к группе, в которой при использовании протокола с антаГнРГ наступила беременность, вторую – где не наступит живорождение. De facto прогнозируемые результаты совпали.

Анализ коэффициентов дискриминантной функции при принудительном включении переменных демонстрирует большой относительный собственный вклад в дискриминацию E_2 (1,257), ФСГ (0,964), V_y (0,792) и ИМТ (0,784). При выборе всех указанных предикторов коэффициент канонической корреляции удачно разделяет на классы ($r=0,795$), а λ Уилкса ($p=0,004$) указывает на значимое различие средних значений дискриминантной функции. Модель №1 обладает высокой чувствительностью (94%) и специфичностью (100%), позволяет с вероятностью 97% апостериорно прогнозировать наступление беременности. Кросс-проверка (априорная классификация) свидетельствует о сохраняющейся высокой точности на новых образцах (91%; $Se=83\%$, $Sp=100\%$). Принудительное включение в дискриминантную функцию предиктора – «наличие СЭ» демонстрирует наименьший относительный собственный вклад в уравнении ($-0,113$). Точность прогноза не меняется ($AUC=97\%$), при кросс-проверке (91%; $Se=83\%$, $Sp=100\%$), что указывает на избыточность маркера. Прогноз живорождения (модель №2) оказывается закономерно ниже предсказания клинической беременности (87% и 82% при кросс-проверке).

Таким образом, в практике репродуктологов появился новый надёжный инструмент (прогностическая модель) должного консультирования пациенток с трубным бесплодием, позволяющий оценить шанс беременности / живорождения в предстоящем протоколе ВРТ.

ВЫВОДЫ

1. Радикальная операция на матке усиливает инволютивные процессы в гонадах. Нарушение репродуктивного здоровья в период менопаузального перехода не зависит от показания к гистерэктомии, обусловлено возрастом.

2. Проведение сальпингэктомии в программах вспомогательных репродуктивных технологий приводит к угнетению функции яичников. Степень и длительность нарушения репродуктивной функции не зависит от причины infertility, определяется прежде всего возрастом.

3. Оппортунистическая сальпингэктомия приводит к снижению количества антральных фолликулов, угнетает функцию яичников менее выражено, чем изолированное удаление матки, влияет на степень тяжести нейровегетативных и психоэмоциональных симптомов ($p_{\chi^2} \leq 0,002$). Гистерэктомия без яичников сопровождается снижением ингибина В и объёма гонад, гипергонадотропным гипогонадизмом, формированием вторичной овариальной недостаточности.

4. Удаление маточных труб при трубном бесплодии в молодом репродуктивном возрасте ограничивает функциональный овариальный резерв,

проявляется относительным повышением фолликулостимулирующего гормона, снижением эстрадиола и ингибина В при нормальных ультразвуковых (количество антральных фолликулов и объём гонад) показателях функции яичников. В позднем репродуктивном возрасте эффекты сальпингэктомии на овариальную функцию менее выражены и не влияют на параметры стимуляции, количественные и качественные характеристики эмбриологического этапа и исходы вспомогательных репродуктивных технологий. Высокая частота клинической беременности и живорождения в программах экстракорпорального оплодотворения отмечается в течение 3-х месяцев с момента оперативного лечения ($p_{\text{точный Фишера}} \leq 0,001$).

5. Предикторами эффективности вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием являются возраст, живорождение в анамнезе, длительность бесплодия, индекс массы тела, ультразвуковые и гормональные показатели овариального резерва, комплексная оценка которых в математической модели с чувствительностью 83% и специфичностью 100% позволяет прогнозировать клиническую беременность. Возраст является ключевым фактором ответа яичников на стимуляцию вне зависимости от причины бесплодия и сальпингэктомии, обуславливает высокую частоту «бедного ответа» и низкую клинической беременности в старшей возрастной группе (после 35 лет).

6. Удаление маточных рогов и яйцеводов в эксперименте нарушает структурно-функциональную организацию гонад. Гемодинамические нарушения в сосудах микроциркуляторного русла (стаз, сладж и тромбоз) и повреждение генеративного и эндокринного аппарата гонад носят универсальный характер, определяются вне зависимости от объёма операции. Дегенеративные изменения выражены в растущих фолликулах, проявляются дисконкомплексацией клеток гранулёзы, отёком цитоплазмы, кариопикнозом, -рексисом, -лизисом в гормонопродуцирующих клетках и овоцитах, деструкцией эндоскелета.

7. Морфоколичественная динамика генеративных элементов яичников после удаления маточных рогов и яйцеводов в эксперименте свидетельствует об инициации примордиальных фолликулов в ранние сроки после операции (2-е сутки): снижении их количества и увеличении растущих форм (положительной корреляции между ними, $r_p = 0,557$, $p < 0,001$). Полноценность фолликулогенеза в дальнейшем (40-60-е сутки) ограничена количественно (редукция генеративных элементов) и качественно. Отмечаются преждевременная лютеинизация фолликулов (отрицательная корреляция между третичными фолликулами и жёлтыми телами, $r_p = -0,239$, $p < 0,001$), хроническая ановуляция (снижение жёлтых тел до 2 раз), формирование кист (удельный объём кистозно-атрезирующихся фолликулов достигает 9%). Исходом является уменьшение объёма гонад (до 2-х раз).

8. Повреждение генеративного аппарата яичников после удаления маточных рогов и яйцеводов приводит к нарушениям гормонального статуса и эстропаузе, кольпоцитологически характеризуется неустойчивым эстральным циклом, персистирующим эструсом. Степень выраженности гормональных изменений не зависит от выбора метода гемостаза (концентрация фолликулостимулирующего

гормона равнозначна при использовании механической и электрической энергии). Наибольшая утрата функционального овариального резерва отмечается при комбинированном удалении маточных рогов и яйцеводов (снижение антимюллера гормона и тестостерона более чем в 2 раза, ингибина В и повышение фолликулостимулирующего гормона до 1,2 раз), наименьшая – при изолированном удалении маточных труб или матки (снижение антимюллера гормона и тестостерона почти в 2 раза).

9. Молекулярные маркёры фолликулярного развития свидетельствуют о высокой пролиферативной активности гранулёзы (снижение экспрессии антимюллера гормона в фолликулярном эпителии преантральных и малых антральных фолликулов) и компетентности фолликуло- и оогенеза (увеличение экспрессии костного морфогенетического белка 15 в овоцитах всех типов растущих фолликулов и коннексина 37 в овоцитах фолликулов, начиная с антральной стадии) в ранние сроки (2-10-е сутки) после удаления маточных рогов и яйцеводов. Последующие изменения (30-е сутки) сигнальных молекул указывают на неполноценность заключительных этапов фолликулярного роста (относительное снижение костного морфогенетического белка 15 и коннексина 37 в овоцитах вторичных и третичных фолликулов).

10. Применение дегидроэпиандростерона в эксперименте ограничивает снижение овариального резерва после радикальных операций на матке и маточных трубах: предотвращает повышение фолликулостимулирующего гормона, уменьшение тестостерона и антимюллера гормона. Дегидроэпиандростерон-индуцированный метаморфоз гонад свидетельствует о завершённости фолликулогенеза: увеличении третичных фолликулов и жёлтых тел, положительной корреляции между ними ($r_p=0,208$, $p=0,004$). После отмены прогормона (2-10-е сутки) отмечается гиперплазия внутреннего слоя теки (удельный объём достигает 3%), стимуляция фолликулярного роста и замедление атрезии (увеличение растущих и снижение атретических фолликулов до 2 раз). Через 1-2 месяца после отмены дегидроэпиандростерона динамические и структурные преобразования в гонадах менее выраженные, чем таковые после операции без применения прогормона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для снижения непреднамеренной хирургической агрессии на органы малого таза без прямого повреждения гонад (гистерэктомия, сальпингэктомия) периоперационные терапевтические меры должны исходить из оценки репродуктивного здоровья.

1. Гистерэктомия в период менопаузального перехода.

1) Хирургическим доступом выбора для радикальной операции на матке должна являться лапароскопия. С точки зрения функционального состояния гонад аргументирован объём оперативного лечения, ограниченный субтотальной гистерэктомией без придатков. Использование механической энергии с целью гемостаза не обладает преимуществами перед электрохирургией.

2) Профилактическое удаление маточных труб в позднем репродуктивном возрасте обосновано пациентам с высоким риском развития серозного рака

яичников в качестве операции, откладывающей проведение овариоэктомии до периода менопаузального перехода. В клинический протокол обследования перед сальпингэктомией необходимо включать генеалогический анамнез и диагностику генетической нестабильности. При низком риске развития неоплазии удаление маточных труб не должно проводиться.

3) Оппортунистическая сальпингэктомия в период менопаузального перехода должна проводиться при наличии признаков хронического воспалительного процесса в придатках матки, что позволит предотвратить повторные оперативные вмешательства на органах малого таза.

4) До и после (через 3 месяца) гистерэктомии вне зависимости от показания к операции и оппортунистической сальпингэктомии показано исследование гормональных (фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны, ингибин В, эстрадиол) и ультразвуковых (объём яичников, количество антральных фолликулов) показателей овариального резерва, оценка степени тяжести климактерического / постгистерэктомического синдрома по менопаузальному индексу Куппермана-Уваровой (1983). При снижении показателей овариального резерва (в 1,3-1,5 раза) показано назначение менопаузальной гормональной терапии, либо её коррекция с учётом значений менопаузального индекса.

II. Сальпингэктомия в репродуктивном возрасте.

1) Экстракорпоральное оплодотворение при трубном бесплодии следует проводить как можно раньше, так как результативность программы снижается с возрастом и увеличением длительности инфертильности. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с трубным бесплодием после сальпингэктомии в ближайшие 3 месяца выше отсроченного проведения экстракорпорального оплодотворения, а наличие референтных значений показателей функционального овариального резерва не гарантирует сохранную функцию гонад, адекватный ответ на стимуляцию и беременность.

2) С целью оптимизации исходов экстракорпорального оплодотворения удаление маточных труб более целесообразно в позднем репродуктивном возрасте (35-45 лет). При воспалительных заболеваниях придатков матки сальпингэктомия должна предшествовать вспомогательным репродуктивным технологиям. В молодом репродуктивном возрасте (до 35 лет) при проксимальной трубной окклюзии удаление маточных труб не должно проводиться. При дистальном нарушении проходимости (гидросальпинкс) методы функциональной хирургии маточных труб (реконструктивно-пластические операции) являются более обоснованными.

3) При трубном бесплодии перед вспомогательными репродуктивными технологиями необходима комплексная оценка показателей репродуктивного здоровья: живорождения в анамнезе, длительности бесплодия, индекс массы тела, овариального резерва (возраст, объём яичников, количество антральных фолликулов, антимюллеров и фолликулостимулирующий гормоны, ингибин В, эстрадиол). Персонифицированный подход, основанный на мультипликативном эффекте предикторов прогноза исхода экстракорпорального оплодотворения, использующихся в математической модели, позволяет добиться точности в 90%.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. «За» и «против» лапароскопической энуклеации функциональных кист [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, С.В. Логвинов // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии (Красноярск). – 2009. – № 16. – С. 257-265.
2. Состояние овариального резерва пациенток с функциональными кистами яичников после лапароскопической цистэктомии [Текст] / Ю.А. Кадесникова, О.А. Тихоновская, И.А. Петров, А.О. Огороков, С.В. Логвинов // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск)**. – 2010. – Т. 25, № 4-2. – С. 83-85.
3. Морфологическое состояние яичников крыс после монополярной коагуляции кистозных образований и применения полиоксидония [Текст] / А.О. Огороков, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, И.А. Петров, Ю.А. Кадесникова, С.В. Логвинов // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск)**. – 2010. – Т. 25, № 4-2. – С. 144-146.
4. Влияние индол-три-карбинола на репродуктивное здоровье женщин с функциональными кистами яичников [Текст] / Ю.А. Кадесникова, О.А. Тихоновская, И.А. Петров, А.О. Огороков, С.В. Логвинов // **Сибирский медицинский журнал (г. Томск)**. – 2010. – Т. 25, № 4-2. – С. 123-125.
5. Петров, И.А. Репродуктивное здоровье женщин с кистами яичников [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова // **Сибирское медицинское обозрение**. – 2011. – № 1 (67). – С. 70-73.
6. Роль воспалительных заболеваний органов малого таза и изменений иммунной системы в образовании функциональных кист яичников [Текст] / О.А. Тихоновская, А.О. Огороков, И.А. Петров, Ю.А. Кадесникова, С.В. Логвинов // **Мать и дитя в Кузбассе**. – 2011. – № S1. – С. 320-323.
7. Ультроструктурная организация овсоматических гистионов при моделировании ретенционных кист у крыс [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов, Ю.А. Кадесникова, А.О. Огороков // **Мать и дитя в Кузбассе**. – 2011. – № S1. – С. 274-279.
8. Морфофункциональное состояние яичников крыс при функциональных кистах и их лечении в эксперименте [Текст] / Ю.А. Кадесникова, О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов, И.А. Петров, А.О. Огороков // **Мать и дитя в Кузбассе**. – 2011. – № S1. – С. 225-229.
9. Морфофункциональное состояние яичников после гистерэктомии [Текст] / А.С. Фатеева, И.А. Петров, О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 145-152.
10. Применение β-аланина для терапии дефицита эстрогенов при хирургической менопаузе [Текст] / И.Д. Евтушенко, И.А. Петров, М.С. Петрова, В.Н. Ткачёв, С.В. Кисляк // **Акушерство и гинекология**. – 2014. – № 4. – С. 93-95.
11. Фатеева, А.С. Морфофункциональное состояние яичников крыс после гистерэктомических операций в эксперименте [Текст] / А.С. Фатеева, И.А. Петров, О.А. Тихоновская // Актуальные проблемы медицины 21 века: сборник статей Международной научно-практической конференции, г. Уфа, 28 апреля 2014 г. / отв. ред. А.А. Сукиасян. – Уфа: Аэтерна, 2014. – С. 57-62.
12. Механизмы вторичной недостаточности яичников при операциях на органах малого таза (экспериментальное исследование) [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, И.И. Куприянова, А.О. Огороков, С.В. Логвинов, М.С. Петрова, Л.А. Агаркова // **Акушерство, гинекология и репродукция**. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 6-17.
13. Овариальный резерв после профилактической сальпингэктомии [Текст] / И.А. Петров, С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская, А.О. Огороков, И.И. Куприянова, А.С. Фатеева, М.С. Петрова // **Проблемы репродукции**. – 2015. – Т. 21, № 6. – С. 56-63.
14. Особенности программ ВРТ у пациенток с трубным бесплодием [Электронный ресурс] / А.С. Фатеева, И.А. Петров, О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов, И.И. Куприянова, М.С. Петрова // **Современные проблемы науки и образования**. – 2015. – № 6-0. – С. 311. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23948> (24.12.2016).
15. Состояние овариального резерва после операций на маточных трубах [Электронный ресурс] / И.И. Куприянова, И.А. Петров, О.А. Тихоновская, А.С. Фатеева, С.В. Логвинов //

Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6-0. – С. 312. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23954> (24.12.2016).

16. Профилактическая сальпингэктомия [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, А.О. Окороков, И.И. Куприянова, А.С. Фатеева, М.С. Петрова, С.В. Логвинов // **Акушерство и гинекология.** – 2016. – № 2. – С. 36-42.

17. Профилактическая сальпингэктомия и овариальный резерв (экспериментальное исследование) [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, А.О. Окороков, И.И. Куприянова, М.С. Петрова, С.В. Логвинов // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2016. – Т. 162, № 8. – С. 222-227.

18. Фатеева, А.С. Морфометрические и серологические показатели овариального резерва после гистерэктомических операций [Текст] / А.С. Фатеева, И.А. Петров, О.А. Тихоновская // **Морфология.** – 2016. – Т. 149, № 3. – С. 213-213а.

19. Морфологические изменения яичников крыс после удаления маточных труб [Текст] / И.И. Куприянова, И.А. Петров, С.В. Логвинов, О.А. Тихоновская // **Морфология.** – 2016. – Т. 149, № 3. – С. 118-119.

20. Репродуктивное здоровье после радикальных операций на матке и маточных трубах [Текст] / А.С. Фатеева, И.А. Петров, О.А. Тихоновская, И.И. Куприянова, С.В. Логвинов, М.С. Петрова // **Журнал научных статей Здоровье и образование в 21 веке.** – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 11-20.

21. Морфология яичников после сальпингэктомии (экспериментальное исследование) [Текст] / И.И. Куприянова, И.А. Петров, О.А. Тихоновская, Л.Р. Мустафина, А.С. Фатеева, А.О. Окороков, С.В. Логвинов // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2016. – Т. 15, № 4. – С. 77-83.

22. Паракринная регуляция фолликулогенеза при гистерэктомии [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, И.И. Куприянова, А.С. Фатеева, М.С. Петрова, С.В. Логвинов // **Проблемы репродукции.** – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 22-28.

23. Дегидроэпиандростерон при недостаточности яичников (обзор литературы) [Текст] / И.А. Петров, М.Л. Дмитриева, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, С.В. Логвинов // **Проблемы репродукции.** – 2016. – Т. 22, № 6. – С. 24-32.

24. Ответ яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий при трубном бесплодии [Текст] / И.А. Петров, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, А.С. Фатеева, И.И. Куприянова, М.Л. Дмитриева, С.В. Логвинов // **Акушерство и гинекология.** – 2017. – № 1. – С. 33-39.

25. Современный взгляд на естественную фертильность [Текст] / И.А. Петров, М.Л. Дмитриева, О.А. Тихоновская, М.С. Петрова, С.В. Логвинов // **Российский вестник акушера-гинеколога.** – 2017. – Т. 17, № 2. – С. 4-12.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

V _я	– объём яичников	ММИ	– модифицированный менопаузальный индекс
АМГ	– антимюллеров гормон	ОМТ	– органы малого таза
АМК	– аномальные маточные кровотечения	ОН	– овариальная недостаточность
АФ	– атретические фолликулы и тела	ОР	– овариальный резерв
ВРТ	– вспомогательные репродуктивные технологии	ПРФ	– первичные фолликулы
ВРФ	– вторичные фолликулы	ПФ	– примордиальные фолликулы
ГЭ	– гистерэктомия	СЭ	– сальпингэктомия
ДГЭА	– дегидроэпиандростерон	Тес	– тестостерон
E ₂	– эстрадиол	ТРФ	– третичные фолликулы
ЖТ	– жёлтые тела	ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон
ИМТ	– индекс массы тела	ЭКО	– экстракорпоральное оплодотворение
КАФ	– количество антральных фолликулов	ЭХ	– электрохирургия
ЛГ	– лютеинизирующий гормон		

Подписано в печать _____.2017 г.

Усл. печ. листов ____ Печать на ризографе.

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ

634050, г. Томск, Московский тракт, 2, тел. 53-04-08

Заказ № ____ Тираж 120 экземпляров