

На правах рукописи

Фатеева Александра Сергеевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ИЗМЕНЕНИЙ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ
(клинико - экспериментальное исследование)**

**14.01.01 – акушерство и гинекология
03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск – 2017

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор

**Ольга
Анатольевна
Тихоновская**

доктор медицинских наук,
профессор

**Сергей
Валентинович
Логвинов**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2
федерального государственного бюджетного образова-
тельного учреждения высшего образования «Омский гос-
ударственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

**Сергей
Владимирович
Барин**

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цито-
логии федерального государственного бюджетного обра-
зовательного учреждения высшего образования «Южно-
Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Геннадий
Васильевич
Брюхин**

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «16» июня 2017 г. в 9.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

**Александр Владимирович
Герасимов**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В отечественной и зарубежной литературе приводятся противоречивые данные о функции сохраненных яичников после гистерэктомии (ГЭ). Большинство авторов демонстрируют формирование вторичной яичниковой недостаточности в ближайшее после операции время или, по крайней мере, на несколько лет раньше среднего возраста наступления естественной менопаузы [Лемешко А.А., 2003; Торчинов А.М. 2012; Petri E.A., Nahas E.A., Pontes A. et al., 2005; Farquhar C.M., Sadler L., Harvey S.A. et al. et. al., 2005; Moorman P.G., Myers E.R., Schildkraut J.M. et al., 2011, и др.]. Опубликованы данные и об отсутствии нарушений в системе регулирования овариально-менструального цикла после ГЭ без труб [Lee D.Y., Park H.J., Kim B.G. et al., 2010; Rashid S., Khaund A., Murray L.S. et al., 2010].

Большая часть работ, посвященных данной теме, касается женщин раннего репродуктивного возраста. Процессы же, происходящие в системе регулирования овариально-менструального цикла после ГЭ, проведенной в позднем репродуктивном возрасте и в период менопаузального перехода, недостаточно широко освещены в отечественной и зарубежной литературе и требуют дальнейшего изучения.

В последнее время активно обсуждается роль сальпингэктомии (СЭ) в развитии синдрома овариальной недостаточности после ГЭ [Сирота И.В., 2008; Foulkes W.D., 2013; Narod S.A., 2013; Sciarra J.J., 2016]. По данным И.В. Сирота (2008), F. Ghezzi et al. (2009) одновременное выполнение СЭ еще больше усугубляет яичниковый кровоток, поэтому необходима органосохраняющая тактика, т.е. проведение ГЭ с сохранением маточных труб при отсутствии придатковых образований. А. Findley et al. (2013), М. Morelli et. al. (2013) в своих исследованиях пришли к выводу, что СЭ во время лапароскопической ГЭ не имеет каких-либо отрицательных воздействий на овариальный резерв. В то же время дистальный отдел маточных труб привлекает большое внимание как место формирования карцином, особенно у женщин с генетической нестабильностью (мутация в генах BRCA, PTEN, CRAS и др.) [Crum C.P., Drapkin R., 2007; Dietl J., Wischhusen J., Häusler S.F., 2011; Foulkes W.D., 2013; Guldberg R., Wehberg S., Skovlund C.W. et al., 2013]. Американская коллегия акушеров и гинекологов в 2015 году опубликовала рекомендации, согласно которым всем пациенткам как с высоким наследственным риском рака яичника (мутация генов BRCA1/2), так и без генетической предрасположенности, должна проводиться профилактическая СЭ при выполнении ГЭ или стерилизации маточных труб [Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention / ACOG. 2015].

Таким образом, представляет интерес проведение сравнительного анализа состояния репродуктивного здоровья после радикальных операций на матке и маточных трубах, определение роли СЭ в развитии овариальной недостаточности, возникающей после хирургического вмешательства. Вышесказанное обуславливает необходимость создания модели постги-

стерэктомического состояния с последующим детальным изучением морфологических изменений яичников в динамике для определения дебюта формирования патологии. Изучение процесса на клеточно-тканевом уровне позволит определить механизмы яичниковой недостаточности, влияния ГЭ на овариальный резерв в экспериментальной модели.

Степень разработанности темы. Тема оценки состояния репродуктивного здоровья после радикальных операций на матке и маточных трубах в отечественной и зарубежной литературе разработана недостаточно. Имеющиеся данные недостаточно полно дают представление о морфологических изменениях гонад после ГЭ, определение роли СЭ в развитии яичниковой недостаточности.

Изучением репродуктивного здоровья женщин после ГЭ занимались ведущие специалисты: Ю.Э. Доброхотова, В.И. Кулаков, М. Morelli, S.A. Narod.

Цель исследования – изучить морфофункциональные изменения в яичниках после гистерэктомии на экспериментальной модели и оценить их проявления в клинической практике у женщин позднего репродуктивного возраста и периода менопаузального перехода.

Задачи исследования.

1. Изучить динамику морфофункционального состояния яичников, концентрацию ингибина В и фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови на экспериментальной модели после операции гистерэктомии.

2. Выявить особенности течения и оценить степень тяжести клинических проявлений постгистерэктомического синдрома у женщин позднего репродуктивного возраста и периода менопаузального перехода после удаления матки, в зависимости от сохранения или удаления маточных труб.

3. Оценить состояние функционального овариального резерва с определением гормональных изменений после гистерэктомии у женщин позднего репродуктивного возраста и периода менопаузального перехода в динамике, определить роль сальпингэктомии в выявленных изменениях.

Научная новизна. На экспериментальной модели постгистерэктомического состояния у белых беспородных крыс-самок впервые детально изучено морфофункциональное состояние яичников в динамике после хирургического удаления маточных рогов у крыс с использованием гистологических методик и морфоколичественного анализа. Получены новые данные о сроках формирования приобретенной овариальной недостаточности, особенностях изменений тканевых элементов яичников после ГЭ. Установлено, что операция удаления маточных рогов вызывает повреждающее действие на генеративный и эндокринный аппарат в яичниках, проявляющееся замедлением процессов роста и развития фолликулов, усилением атретических процессов и формированием гипергонадотропного состояния. Изучены некоторые аспекты репродуктивного здоровья женщин после ГЭ в сравнительном аспекте в зависимости от сохранения или удаления маточных труб во время операции. Установлено, что ГЭ вызывает уменьшение объема гонад и снижение количества антральных фолликулов, что

подтверждается изменением структурных характеристик яичников. ГЭ, независимо с одновременной СЭ или без нее, не приводит к прогрессированию тяжести климактерических расстройств, астенических и вегетативных нарушений.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные клинико-экспериментальные данные расширяют фундаментальные знания о закономерностях развития и формирования клинико-морфологических изменений структурных элементов яичников после ГЭ в зависимости от сохранения или удаления маточных труб. Практическая значимость проведенного исследования характеризуется тем, что его результаты могут быть использованы в качестве рекомендаций по лечению и ведению пациенток, которым предстоит выполнение ГЭ.

Методология и методы исследования. Методологической базой послужили труды отечественных и зарубежных ученых, посвященные изучению вторичной овариальной недостаточности после ГЭ и СЭ. Для выполнения поставленных задач в экспериментальной части работы было проведено моделирование гистерэктомии на беспородных крысах. Для оценки состояния яичников использовались общегистологические, морфоколичественные и лабораторные методы исследования.

В клинической части исследования были сформированы: группа пациенток, которым проведена субтотальная ГЭ с удалением маточных труб без яичников, группа пациенток после субтотальной ГЭ без придатков и группа женщин после двусторонней СЭ. Диагностический алгоритм включал стандартное клиническое и лабораторное исследование согласно клиническим протоколам. Пациенткам проведено ультразвуковое сканирование органов малого таза до операции и через 3 месяца после хирургического вмешательства. Исследованы концентрации в сыворотке крови гормонов методом ИФА. Дополнительно проведен опрос всех женщин по специально разработанной карте, включающей оценки климактерического синдрома по шкале модифицированного менопаузального индекса Куппермана-Уваровой (1982), функционального состояния вегетативной нервной системы по А.М. Вейну (1991) и выраженности, характера астении по опроснику И.К. Шаца (1991). Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программы «SPSS 22.0» (©SPSS Inc., США).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Удаление маточных рогов в эксперименте приводит к формированию вторичной недостаточности гонад, морфологически проявляющейся снижением числа растущих фолликулов с развитием гипергонадотропного состояния.

2. Гистерэктомия у женщин приводит к существенным изменениям структурной и стероидной организации гонад, выраженность которых не зависит от сохранения или удаления маточных труб во время операции.

3. В позднем репродуктивном возрасте и в начале периода менопаузального перехода гистерэктомия, независимо от сохранения или удаления

труб во время операции, не усиливает выраженность вегетативных, обменно-эндокринных, психоэмоциональных нарушений и астении в краткосрочном периоде.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности результатов работы обеспечивается достаточным объемом клинического и экспериментального материала, использованием современных методов исследования и статистических методов обработки полученных результатов.

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ по теме «Женская репродуктивная система»; на кафедре акушерства и гинекологии СибГМУ по теме «Нейро-эндокринные синдромы в гинекологии».

Материалы диссертации представлены на Международной научно-практической конференции: «Актуальные проблемы медицины XXI века» (г. Уфа, 2014 г.), на XVIII Межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (г. Томск, 2015), на XIX Межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (г. Томск, 2016).

Личный вклад автора в работу. Автором лично осуществлен отбор женщин в группы для проспективного исследования, определена цель исследования, сформулированы задачи. Разработана тематическая карта для сбора данных, проведено обследование женщин, анализ полученных лабораторных данных. Автор самостоятельно проводила приготовление гистологических препаратов и осуществляла морфометрическое исследование. Систематизация полученной информации и статистическая обработка данных проведена лично автором.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, рекомендованных Президиумом ВАК для опубликования основных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит 25 таблиц, 1 фотографию, 19 микрофотографий. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, главы результатов собственных исследований (экспериментальной и клинической части), обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 216 литературных источников, из которых 83 на русском и 133 на иностранных языках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы и степень ее разработанности, определены цель, задачи исследования, научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования, а именно: описаны современные аспекты постгистерэктомиического синдрома (ПГС), охарактеризованы морфофункциональное состояние яичников при ПГС, показана роль СЭ в развитии овариальной недостаточности и профилактики рака яичников во время ГЭ, отражены клинические варианты течения ПГС.

Во второй главе описаны материал и методы исследования в экспериментальной и клинической частях работы. На проведение исследования получено разрешение Этического комитета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России № 3158/3159 от 24.12.2012 г. Часть экспериментального материала выполнена совместно с к.м.н., И.А. Петровым.

Экспериментальная часть. С целью создания модели постгистерэктомиического состояния крысам проводилась операция удаления маточных рогов с сохранением яичников и яйцеводов. Эксперимент выполнен в фазе покоя эстрального цикла [Арист И.Д., 1967; Арсеньева М.Г., 1977].

Эксперимент выполнен на 62 беспородных белых крыс-самок массой 220-280 г. Основной группе животных ($n=40$) проводили операцию удаления маточных рогов с сохранением яичников и яйцеводов. Контролем служили ложноперирированные крысы (контроль I) ($n=12$) и интактные животные (контроль II) ($n=10$). Ложноперирированным животным под наркозом проводили срединную миэлапартотомию, но не осуществляли удаление маточных рогов. Крыс основной группы и ложноперирированных животных выводили из эксперимента на 15-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки.

При серологическом исследовании определяли концентрацию ингибина В и ФСГ с помощью иммуноферментного анализа (Beckman Coulter Inhibin В ELISA, США; ООО "НПО Диагностические системы", Нижний Новгород).

Для оценки морфологических изменений проводилась окраска срезов гематоксилином и эозином. С помощью цифрового фотоаппарата Canon G10 (© Canon Inc.) на микроскопе «AXIOSTAR APLAN» (Carl Zeiss Inc., Германия) проводили фотодокументирование серийных срезов через каждые 250-300 мкм. Измерение, обработка данных с использованием программы графического редактора AxioVision Rel. 4.8 (Carl Zeiss GmbH, Германия), Panorama Studio 2 Pro (version 2.4.0). Для оценки структурной перестройки тканевых компонентов яичников проводили морфоколичественный анализ и определение удельного объема в соответствии с основными принципами, изложенными в руководстве Г.Г. Автандилова (1990).

Клиническая часть. Проведено проспективное исследование женщин позднего репродуктивного возраста ($n=80$), находившихся на лечении в гинекологической клинике ФГБОУ ВО СибГМУ Министерства здравоохранения Российской Федерации и ООО «Частная клиника № 1» г. Томска в 2012-2016 гг. Дизайн исследования: одиночное рандомизированное в параллельных группах. Первую группу составили пациентки, которым проведена субтотальная ГЭ с удалением маточных труб без яичников

(n=28), вторую группу – субтотальная ГЭ без придатков (n=22), третью группу – двусторонняя СЭ (n=30).

Критерии включения: 1) информированное письменное согласие на данное исследование; 2) женщины 35 – 50 лет; 3) наличие показаний для субтотальной ГЭ без яичников (быстрый рост миомы (свыше 4 недель за 1 год), размеры миомы матки свыше 14 – 16 недель беременности, перешеечная локализация миоматозных узлов, нарушение функции соседних органов, а также отсутствие технических возможностей органосберегающих методов лечения или отказ пациенток от органосберегающих методов лечения, неэффективность медикаментозного лечения аномальных маточных кровотечений при миоме матки); 4) наличие показаний для двусторонней СЭ (рецидивирующие гидросальпинксы, внематочная беременность в единственной маточной трубе). Критерии исключения из исследования: 1) опухоли яичников, 2) онкозаболевания любой локализации в анамнезе, 3) соматическая патология в стадии суб - и декомпенсации, 4) ГЭ по акушерским показаниям, 5) тяжелые формы генитального эндометриоза.

Диагностический алгоритм включал клиническое обследование с учетом жалоб, анамнеза развития заболевания, данных соматического и гинекологического статуса. Выполнен комплекс стандартных лабораторных исследований согласно клиническим протоколам. Пациенткам проведено ультразвуковое сканирование органов малого таза до операции и через 3 месяца после хирургического вмешательства. Исследованы на 2 – 5-й день менструального цикла и через 3 месяца после операции концентрации в сыворотке крови ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола, ТТГ, ингибина В методом иммуноферментного анализа (BIOSERV Diagnostics GmbH, Германия; Diagnostic system laboratories, Inc., Техас, США). Проведен опрос всех женщин по специально разработанной карте, включающей блоки медико-социального анамнеза, соматических и гинекологических заболеваний; оценки климактерического синдрома по шкале модифицированного менопаузального индекса Куппермана-Уваровой (1982), функционального состояния вегетативной нервной системы по А.М. Вейну (1991) и выраженности, характера астении по опроснику И.К. Шаца (1991). Результаты оценивались до операции и через 3 месяца после хирургического вмешательства по комплексу клинических и лабораторно-инструментальных показателей, характеру и выраженности симптомов согласно стандартным тест-опросникам.

Третья глава диссертационной работы посвящена описанию полученных результатов в экспериментальной части исследования.

Четвертая глава диссертации посвящена анализу клинико-лабораторной характеристики обследуемых пациенток.

Пятая глава диссертации посвящена анализу и обсуждению полученных результатов с привлечением данных современной литературы по изучаемой теме.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения яичников на

экспериментальной модели постгистерэктомиического состояния

При гистологическом исследовании гонад отмечаются постепенные морфологические изменения, которые носят стадийный характер.

15-е сутки эксперимента. У крыс основной группы отмечается отек стромы, умеренно полнокровные сосуды мозгового вещества, большое количество желтых тел в стадии расцвета. Генеративный аппарат яичников с моделью постгистерэктомиического состояния представлен примордиальными и растущими фолликулами типичного строения на стадии первичных, вторичных и третичных, также атретическими фолликулами и телами.

Начиная с 15-х суток у животных основной группы и во все последующие точки эксперимента встречаются единичные кисты желтого тела, стенки которых выстланы 20 – 30 рядами лютеоцитов. Внутренний ряд представлен плоскими клетками, за которыми следуют крупные гранулезные лютеоциты с округлыми пузырьковидными ядрами. Наружный слой стенки кисты желтого тела выполнен мелкими лютеоцитами теки. Содержимое кисты представлено оксифильными массами. Также встречаются единичные фолликулярные кисты с оксифильным содержимым, с утолщенными стенками. Следует отметить, что клетки внутреннего слоя теки были увеличены в размерах с набухшими ядрами и вакуолизированной цитоплазмой. Эти изменения свидетельствуют о наличии большого количества железистых гормонпродуцирующих клеток.

С 15-х суток эксперимента обращает на себя внимание высокое содержание атретических фолликулов. Атретическим процессам чаще подвергались вторичные фолликулы, реже третичные. Размеры атретических фолликулов варьируют, гистологически представлены эндокриноцитами теки, расположенными вокруг сморщенной блестящей зоны.

30-е сутки эксперимента. У крыс основной группы наблюдается расширение вен и капилляров мозгового вещества яичников. В части сосудов – стаз, сладж форменных элементов, явления тромбоза. На фоне расширения кровеносных сосудов наблюдается отек стромы. Атретические процессы выражены меньше по сравнению с таковыми в предыдущие сроки эксперимента, но атретические тела и фолликулы встречаются чаще, чем в группе контроля. С 30-х суток эксперимента отмечается тенденция к постепенному снижению количества примордиальных и первичных фолликулов. Растущие фолликулы подвергаются изменениям, проявляющимся гомогенизацией ядра, гидропическими нарушениями их цитоплазмы. Часть клеток фолликулярного эпителия характеризуется дисконкомплексацией, фрагментацией ядра и цитоплазмы.

60-е сутки эксперимента. У животных основной группы наблюдается максимальная концентрация желтых тел в яичниках по сравнению с контролем, что, вероятно, свидетельствует об увеличении количества произошедших овуляций. Обнаруженные желтые тела имеют правильную форму, и большинство из них находится в стадии пролиферации или регресса. Ге-

неративный аппарат яичника представлен в большей мере атретическими фолликулами и телами, также растущими фолликулами на стадии вторичных и третичных в небольшом количестве. Овоциты практически во всех растущих фолликулах разрушены, фолликулярный эпителий дисконтактирован. Визуализируются умеренно полнокровные сосуды мозгового вещества с утолщением адвентиции за счет разрастания соединительной ткани.

90-е сутки эксперимента у животных основной группы характеризуются процессами деструкции растущих фолликулов, наличием большого количества желтых тел и атретических фолликулов и тел. Отмечается обеднение сосудистого рисунка, облитерация просвета артерий за счет разрастания соединительнотканых волокон в сосудистой стенке. Уменьшается содержание первичных, вторичных и третичных фолликулов. Созревающие фолликулы подвергаются кистозной атрезии в сочетании с дистрофическими изменениями клеток гранулезы. В корковом и мозговом веществе яичника отмечается разрастание волокон соединительной ткани.

Таким образом, при моделировании постгистерэктомиического состояния в яичниках возникают деструктивные изменения фолликулов с разрастанием волокон соединительной ткани, которые сопровождаются умеренными гемодинамическими нарушениями.

Показатели морфоколичественного исследования яичников крыс с моделью постгистерэктомиического состояния

При исследовании яичников контрольной группы ложнооперированных и интактных животных выявлено отсутствие статистически значимой динамики на протяжении срока проводимого эксперимента, поэтому представлены усредненные значения показателей.

При моделировании постгистерэктомиического состояния обращает на себя внимание тенденция к уменьшению количества примордиальных фолликулов в срезе яичников в течение 90 суток эксперимента, но статистически значимо не отличающегося от группы ложнооперированных и интактных животных: 2,0 (0-1,5) на 15-е сутки, 2,0 (0-2,5) на 30-е сутки, 2,0 (0-3,0) на 60-е сутки, 2,0 (0-3,0) на 90-е сутки при 3,0 (1,0-4,0) в контроле ($p > 0,5$).

Количество первичных фолликулов на 15-е сутки эксперимента сопоставимо с группой контроля ($p > 0,05$). В дальнейшем отмечена тенденция к постепенному их снижению, в течение 90 суток эксперимента их количество в срезе яичников уменьшается вдвое: 1,0 (0,5-1,0) на 90-е сутки при контроле 2,0 (0,5-3,0) ($p < 0,001$). Снижение содержания вторичных фолликулов отмечается на 60-е, 90-е сутки – 2,0 (1,0-3,0) ($p < 0,001$) и 3,0 (2,0-4,5) ($p = 0,001$) соответственно, при 6,0 (4,0-8,0) в группе контроля. Усиленный рост наблюдался со стороны третичных фолликулов к 15-м суткам эксперимента – 2,63 (1,0-4,0) при 1,0 (1,0-3,0) в группе контроля ($p = 0,002$), но на 30-е и 60-е сутки зафиксировано статистически значимое уменьшение этих генеративных элементов – 1,0 (0,0-1,0) ($p = 0,004$) и 0,0 (0,0-1,0) ($p = 0,014$) соответственно.

Одновременно усиливаются процессы образования атретических фолликулов и тел, достигая максимума на 15-е сутки – 11,16 (8,4-14,22) ($p < 0,001$), с последующей тенденцией к снижению на 30-е и 90-е сутки – 8,47 (5,95-11,28) ($p < 0,001$) и 8,33 (6,1-10,5) ($p < 0,001$) при 4,0 (3,0-6,0) в группе контроля.

Максимальное количество в срезе яичников фолликулярных кист и кист желтого тела зафиксировано на 15-е сутки эксперимента 1,1 (0,0-1,2) ($p < 0,001$), при отсутствии этих элементов в группах контроля. В последующие точки эксперимента количество кист яичников приближено к нулевым значениям, и на 90-е сутки составляет 0 (0,0-0,4) ($p < 0,001$).

На протяжении всего эксперимента отмечена тенденция к увеличению количества желтых тел: 6,0 (3,5-7,0) на 90-е сутки при 4,0 (3,5-5,0) в группе контроля ($p = 0,7$).

Следовательно, судя по динамике фолликулярного аппарата, можно утверждать, что ГЭ у крыс активизирует несколько гистогенетических процессов. Происходит одновременное снижение роста фолликулов и активизация атретических процессов. В итоге, снижение пула первичных, вторичных фолликулов в конечные точки эксперимента формирует у животных вторичную недостаточность гонад.

Показатели удельного объема в сравниваемых группах согласуются с результатами количественного исследования. Исключение составляет удельный объем желтых тел, количество которых на протяжении всего эксперимента статистически значимо не отличается от контроля, в то время как содержание данных структур прогрессивно увеличивается с 15-х суток – 35,7 (23,4-41,5) % ($p = 0,011$) при 22,7 (15,0-31,71) % в группе контроля. К 60-м суткам удельный объем желтых тел статистически значимо увеличивается по сравнению с контролем в 2,3 раза и составляет 51,71 (48,9-68,3) % ($p = 0,002$). К 90-м суткам эксперимента удельный объем вновь возвращается к показателям, не отличающимся от таковых в группе контроля – 29,61 (20,74-47,5) % ($p = 0,29$). Выявленное несоответствие показателей возможно объясняется формированием больших по размеру, но немногочисленных желтых тел. Вероятно, это можно рассматривать как компенсаторную реакцию гонад с целью сохранения гормонпродуцирующей функции желтого тела.

При стереометрическом исследовании на 60-е и 90-е сутки у крыс основной группы удельный объем растущих фолликулов достоверно ниже и составляет 8,1 (1,1-14,0) % ($p = 0,007$) и 8,5 (3,1-17,8) % ($p = 0,039$), соответственно, при 18,1 (14,5-24,3) в группе контроля.

Увеличение удельного объема атретических фолликулов наблюдается в течение 15 суток: 5,0 (3,13-8,8) % ($p = 0,009$) при 2,32 (1,62-3,94) % в группе контроля. Максимальный удельный объем атретических фолликулов зафиксирован на 90-е сутки эксперимента и составляет 6,79 (4,22-7,56) % ($p = 0,014$).

Удельный объем фолликулярных кист и кист желтого тела сопоставим с результатами количественного исследования: максимум зафиксиро-

ван на 15-е сутки эксперимента 1,94 (1,46-2,3) % ($p < 0,001$) при отсутствии этих элементов в группе контроля. В последующие точки эксперимента количество кист яичников приближено к нулевым значениям и на 90-е сутки составляет 0,0 (0,0-1,0) % ($p = 0,002$).

Показатели удельного объема сосудистых элементов и стромы сопоставимы с контролем на протяжении всего эксперимента. Такое распределение удельного объема стромы и основных структурно-функциональных элементов яичника, прежде всего, связано с перераспределением удельного объема в сторону образования атретических тел и фолликулов, желтых тел и уменьшением удельного объема первичных и вторичных фолликулов.

Таким образом, судя по динамике фолликулярного аппарата, можно утверждать, что ГЭ в эксперименте приводит к уменьшению удельного объема растущих элементов с ранних сроков и усиливает атретические процессы. Наличие на 15-е сутки эксперимента лютеиновых тел, фолликулярных и кист желтого тела, гистологическое строение которых свидетельствует о стероидогенезе, указывает на мобилизацию структур яичника с целью восполнения гормонального дефицита. Компенсаторная реакция ткани гонад на хирургическое воздействие так же проявляется на протяжении всего эксперимента в виде поддержания удельного объема желтых тел, как источника продукции гормонов.

Результаты лабораторного исследования. Содержание ингибина В и ФСГ в сыворотке крови животных с моделью постгистерэктомического состояния

В сыворотке экспериментальных животных с моделью постгистерэктомического состояния значимое увеличение концентрации ФСГ выявлено с 30-х суток ($p = 0,03$), повышенные концентрации ФСГ сохраняются на 60-е ($p = 0,03$) и 90-е сутки ($p = 0,021$) (рис. 1).

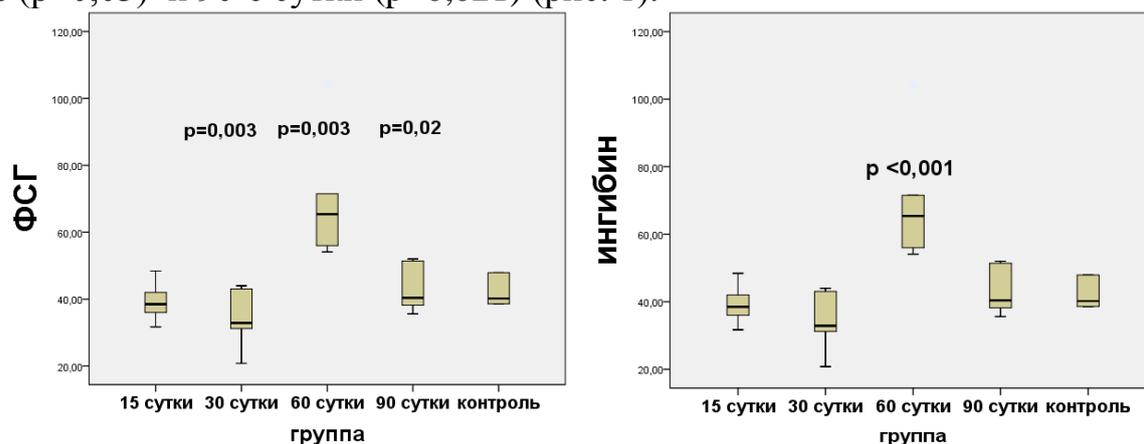


Рисунок 1. Концентрация ФСГ, ингибина В в сыворотке крови животных с моделью постгистерэктомического состояния и группы контроля. Примечание: p – уровень значимости критерием Манна-Уитни в сравнении с группой контроля (критическое $p = 0,05$).

Концентрация в сыворотке крови ингибина В у животных основной группы на 15-е и 30-е сутки эксперимента не отличается от его значений в

контроле. К 60-м суткам эксперимента концентрация статистически значимо увеличивается в 1,6 раза и составляет 65,4 (56,0-71,5) пг/мл ($p < 0,001$) при 40,2 (38,6-47,9) пг/мл в контроле. Но затем возвращается к нормальным значениям на 90-е сутки.

Нами установлено, что в эксперименте происходит достоверное увеличение концентрации ингибина В к 60-м суткам. Данный факт, вероятно, связан с активным ростом неповрежденных фолликулов и их развитием, направленным на сохранение репродуктивного потенциала яичников. Косвенно подтверждает активное развитие растущих фолликулов увеличение удельного объема желтых тел на 60-е сутки эксперимента. Вероятно, пиковая концентрация ингибина В направлена на подавление синтеза ФСГ гипофизом и активацию фолликулогенеза [Roudebush W.E., Kivens W.J., Mattke J.M., 2008]. Таким образом, вероятно, ингибин В как фактор интравариальной регуляции овуляции способствует торможению выделения ФСГ [Chand A.L., Harrison C.A., Shelling A.N., 2010]. Однако к 90-м суткам эксперимента уровень ингибина В достоверно снижается, что сопоставимо с данными морфоколичественного анализа относительно удельного объема растущих фолликулов, способных вырабатывать ингибин В. Увеличение секреции ФСГ происходит по механизму отрицательной обратной связи в условиях дефицита эстрадиола из-за повреждения морфологического субстрата синтеза эстрадиола - клеток теки [Welt C.K., Martin K.A., Taylor A.E. et al., 1997; Tsigkou A., Marzotti S., Borges L., et al., 2008].

Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика пациенток после радикальных операций на матке и маточных трубах

Средний возраст всех обследуемых пациенток ($n=80$) составил $44,1 \pm 5,8$ (36,0-50,0) года. Средний возраст исследуемых женщин I группы составлял 47,5 (45,0-48,0) лет, II группы – 49,0 (48,0-50,0) лет, III группы – 36,0 (35,0-40,0) лет, значимо ниже, чем в I и II ($p=0,001$).

Показаниями для госпитализации пациенток I и II групп являлись миома матки больших размеров - 40,0%, рецидивирующая доброкачественная эндометриальная гиперплазия - 40,0%, быстрый рост миомы матки - 17,5%, нарушение функции соседних органов - 5,0%. В половине случаев отмечалось сочетание показаний для оперативного вмешательства. Пациентки III группы были госпитализированы с диагнозом рецидивирующие гидросальпинксы - 22,5%, внематочная беременность в единственной маточной трубе - 15,0%.

Средний возраст наступления менархе $13,2 \pm 1,3$ лет ($p=0,7$). Менструальный цикл установился в течение первого года от менархе - 95,0% женщин. До операции менструации были регулярными у - 40,0% пациенток среди обследуемых групп. У пациенток I и II групп у 55,0% встречались аномальные маточные кровотечения ($\chi^2=58,8$; $p=0,001$). В III группе у 2,5% женщин отмечалось нарушение менструального цикла по типу олигоменореи. Репродуктивная функция реализована у всех пациенток I и II групп, в III группе только у 40,0% ($\chi^2=31,7$; $p=0,001$). Артифициальные абортты имели 48,8% женщин ($\chi^2=7,22$; $p=0,030$), спонтанные абортты – 28,8%

($\chi^2=12,3$; $p=0,002$). Пациентки I и II групп при анализе репродуктивной функции (количество беременностей, родов, абортов) были однородны ($p>0,017$). Бесплодие диагностировано только у пациенток III группы, из них: 23,3% – первичное, 76,7% – вторичное ($\chi^2=64,2$; $p=0,001$). Длительность бесплодия составила 3,3 (1,0-11,0) года.

Оперативные вмешательства в анамнезе на органах малого таза имели 23,8% пациенток, показаниями для которых явились: трубная беременность - 21,3%, миомэктомия - 2,5%. У двенадцати пациенток при внематочной беременности удалена маточная труба, в остальных случаях проведена сальпинготомия и келифэктомия.

При анализе гинекологической патологии выявлено, что миома матки имела у каждой пациентки I и II групп, в III группе миома встречалась лишь у каждой пятой женщины; часто наблюдались воспалительные заболевания органов малого таза - 41,3% ($\chi^2=0,3$; $p=0,86$). Перед оперативным вмешательством у пациенток I и II групп проводилась гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием, и по результатам гистологического исследования была выявлена доброкачественная эндометриальная гиперплазия у 56%. Пациентки I и II групп по всем вышеперечисленным показателям были однородны ($p>0,017$).

Анализ соматического статуса выявил высокую частоту экстрагенитальной патологии: ожирения, гипертонической болезни, патологии желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит, дискинезия желчевыводящих путей, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки).

При ультразвуковом сканировании органов малого таза через 3 месяца после операции выявлено статистически значимое уменьшение объема яичников и снижение ФАС у женщин I и II групп (рис. 2). Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных исследований Е.В. Дмитриевой (2004), Р.Г. Moorman (2011). Статистически значимой разницы между пациентками I и II групп до и после операции выявлено не было при сравнении показателей объема гонад и ФАС, что согласуется с работами J. Dietl (2011), R. Guldborg (2013), M. Morelli (2013), которые пришли к выводу, что билатеральная СЭ не усиливает выраженности нарушений яичникового кровотока при выполнении ГЭ.

У пациенток III группы был изменен только объем яичников, тогда как ФАС оставался в пределах референтных значений. Н.В. Сикорская и соавт. (2009) данный факт объясняют транзиторным неблагоприятным эффектом СЭ на функцию яичников, который сохраняется в течение 6-9 месяцев.

Профилактическая СЭ при ГЭ имеет доказанное снижение риска серозного рака яичников, первичного рака маточной трубы, доброкачественных опухолей труб, сальпингитов, пиосальпинксов, tuboовариальных абсцессов и инфекционных осложнений в послеоперационном периоде

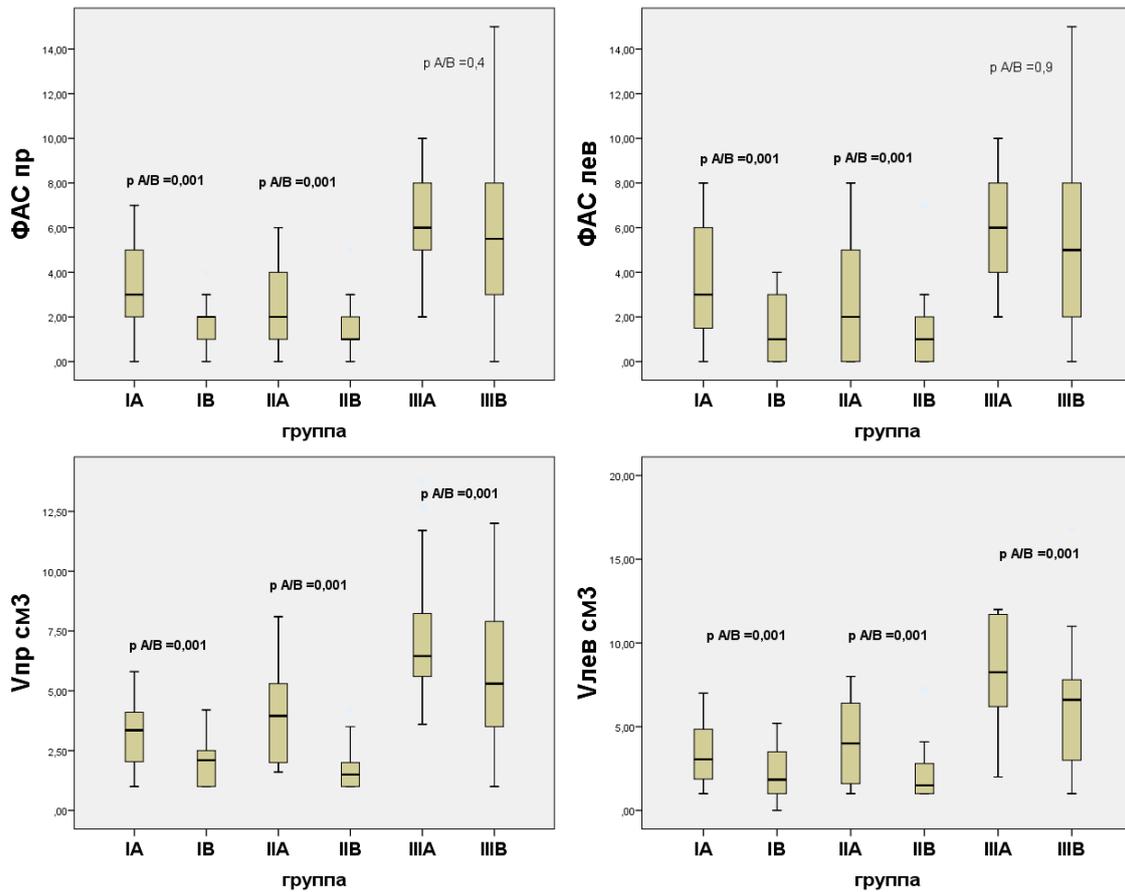


Рисунок 2. Эхографические показатели состояния яичников в исследуемых группах. Примечание: p_{I-II} – уровень значимости критерием Манна-Уитни по сравниваемым параметрам между I и II группами менее 0,017; $p_{A/B}$ – уровень значимости критерием Уилкоксона при сравнении до и после операции (критическое $p=0,050$); $V_{пр}$ см³ - объем правого яичника, $V_{лев}$ см³ - объем левого яичника, ФАСпр - фолликулярный антральный счет правого яичника, ФАСлев - фолликулярный антральный счет левого яичника; А- показатели до операции, В – показатели после операции.

[Dietl J. et al., 2011; Greene H.M. et al., 2011; Ouldamer L. et al., 2013; Gupta S. et al., 2014]. В связи с вышесказанным, стандартная операция удаления матки должна быть дополнена двусторонним удалением маточных труб, что также рекомендует Американская коллегия акушеров-гинекологов (2015), т.е. всем пациенткам как с высоким риском семейного рака яичника, так и без генетической предрасположенности, должна проводиться профилактическая СЭ при выполнении ГЭ или стерилизации маточных труб.

Таким образом, ГЭ приводит к существенным изменениям структурных характеристик яичников, проявляющимся уменьшением их объема и обеднением фолликулярного аппарата. Изменения структурной организации гонад при эхографическом исследовании после ГЭ не зависят от сохранения или удаления маточных труб во время операции.

У пациенток всех трех групп (80 женщин) проведено изучение гормонального статуса (рис. 3). При оценке функции гипофизарно-яичниковой системы обращает на себя внимание формирование гипергонадотропного состояния, уменьшение, соответственно, концентрации половых стероидов

(эстрадиола) и ингибина В у пациенток I, II и III групп. В динамике содержание ФСГ, ЛГ, ингибина В, эстрадиола выявило, что у пациенток после ГЭ с маточными трубами и пациенток после удаления матки без придатков статистически значимо не отличалось до и после операции (группа I и II однородны по выборке). На основании этого можно сделать вывод, что СЭ существенно не усиливает изменения гормонального профиля. Статистически значимых изменений в концентрации пролактина и ТТГ выявлено не было как между группами, так и при динамическом исследовании.

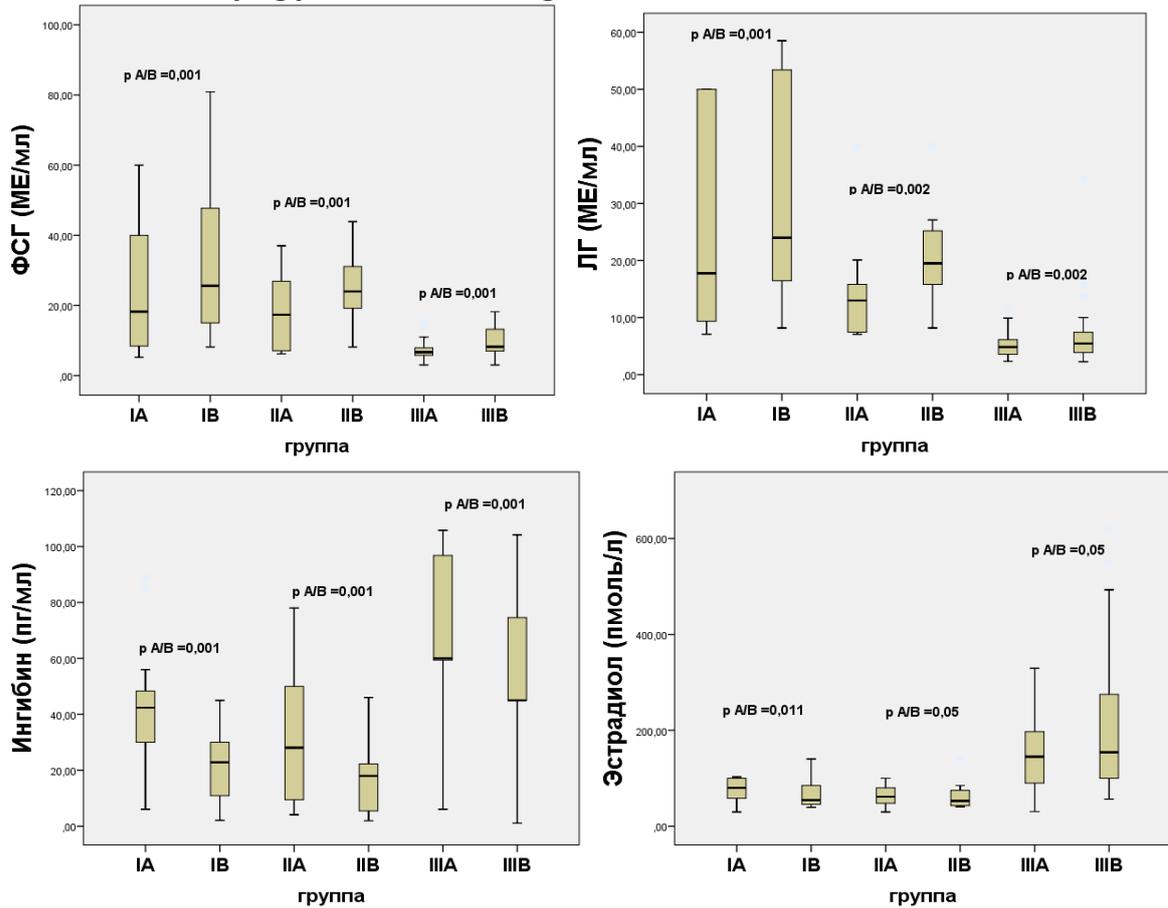


Рисунок 3. Концентрация ФСГ, ЛГ, эстрадиола и ингибина В в сыворотке крови в исследуемых группах. Примечание: p_{I-II} – уровень значимости критерием Манна-Уитни по сравниваемым параметрам между I и II группами менее 0,017; $p_{A/B} < 0,05$ – уровень значимости критерием Уилкоксона (критическое $p = 0,050$). А- показатели в группе до операции, В – показатели в группе после операции.

Таким образом, результаты собственных исследований свидетельствуют о снижении функционального овариального резерва у женщин после удаления матки, что согласуется с данными Ю.Э. Доброхотовой (2003), С.С. Chan et al., (2005), P.G. Moorman et al., (2011). Удаление или сохранение труб во время ГЭ не усиливает изменений гормонального профиля, что совпадает с результатами исследования A. Findley et al., (2013), M. Morelli et al., (2013), в отличие от данных И.В. Сирота (2008), которая выявила в своей работе гипергонадотропное состояние с соответствующим снижением эстрадиола у женщин, перенесших ГЭ с маточными трубами, по сравнению с пациентками после ГЭ без придатков. Тем не менее, бесспорный

вывод заключается в том, что удаление матки ускоряет истощение фолликулярного аппарата и приводит к вторичной яичниковой недостаточности, что согласуется с выводами И.В. Сирота (2008).

После удаления маточных труб у женщин позднего репродуктивного периода при оценке гормонального статуса отмечается тенденция к снижению показателей функционального овариального резерва, что также наблюдали Т.А. Gelbaya et al., (2006), К. Nakagawa et al., (2008).

Климактерические нарушения согласно оценке степени тяжести КС по Модифицированному менопаузальному индексу (ММИ) Куппермана-Уваровой (1982) выявлены до оперативного вмешательства в I группе в 57,1 % случаев, во II – 81,8 % и в III – 16,7 % (табл. 1). Частота КС по данным литературы составляет 40-80% [Сметник В.П., 2003; Любарова И.Б., 2008; Гависова А.А., 2009]. Клинические проявления КС у пациенток I и II групп, которым предстояла ГЭ, соответствовали преимущественно легкой степени тяжести. Через 3 месяца после хирургического вмешательства в I группе частота выявляемого КС статистически значительно снизилась на 21,4 % ($p=0,031$) за счет снижения нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений, вероятно, это связано со снижением стрессового фактора. Во II группе изменений частоты встречаемости различных степеней тяжести КС после хирургического вмешательства выявлено не было. У большинства женщин III группы КС не был диагностирован до и после операции. Выявленная частота КС после ГЭ не противоречит данным выявляемого ПГС в исследовании А.А. Лемешко (2003) – от 36,7% до 70%.

Степень и характер вегетативных нарушений оценивались по А.М. Вейну (1991). Согласно опросникам по стандартным тест-таблицам синдром вегетативной дисфункции (СВД) имелся у большинства пациенток I и II групп, в III группе вегетативное нарушение диагностировано у каждой третьей-четвертой женщины. Согласно эпидемиологическим исследованиям в популяции вегетативные нарушения встречаются у 25-80% наблюдений [Вейн А.М., 2003]. Через 3 месяца после операции частота выраженности СВД снизилась: у пациенток I группы статистически значительно на 28,6% ($p=0,008$), во II группе отмечена тенденция к уменьшению на 18,1% ($p=0,13$), что свидетельствует об адекватной психической реакции и быстрой соматической и психологической реабилитации после ГЭ вне зависимости от удаления или сохранения маточных труб. В итоге, все три группы при динамическом наблюдении стали однородны по распространённости вегетативных изменений ($p_{I-II} > 0,017$; $p_{I-III} > 0,017$; $p_{II-III} > 0,017$).

Таким образом, оценка вегетативных нарушений по опросникам А.М. Вейна позволяет утверждать, что частота проявлений СВД не зависит от вида оперативного вмешательства. При динамическом наблюдении отмечена тенденция к снижению вегетативных нарушений после ГЭ. Радикальные операции на маточных трубах не оказывают негативного влияния на дисфункцию вегетативной нервной системы.

Таблица 1. Оценка климактерических симптомов по Модифицированному менопаузальному индексу Куппермана-Уваровой (1982)

Показатель	Ст. тяж.	I группа (n=28) Абс.-отн. част., %	II группа (n=22) Абс.-отн. част., %	III группа (n=30) Абс.-отн. част., %	χ^2 Пирсона, p – уровень значимости	r_{I-II}
ММИ А	0	12 – 42,9%	4–18,2%	25–83,3%	$\chi^2=22,7$; p= 0,001	0,07
	1	14 – 50,0%	11–50%	5–16,7%	$\chi^2=11,3$; p= 0,003	0,8
	2	2 – 7,1%	5– 22,7%	0 (0%)	$\chi^2=8,4$; p= 0,015	0,6
	3	0 (0%)	2–9,1% (2,9-21,1)	0 (0%)	$\chi^2=5,4$; p=0,067	0,11
ММИ В	0	18 – 64,3% $p_{A/B}=\mathbf{0,031}$	6–27,3% $p_{A/B}=0,69$	22–73,3% $p_{A/B}=0,38$	$\chi^2=11,83$; p= 0,003	0,01
	1	10 – 35,7% $p_{A/B}=0,29$	12–54,4% $p_{A/B}=1$	7–22,6% $p_{A/B}=0,69$	$\chi^2=8,8$; p= 0,012	0,2
	2	0 (0%) $p_{A/B}=0,5$	4 –18,2% $p_{A/B}=1$	1–3,3% $p_{A/B}=1$	$\chi^2=7,6$; p=0,022	0,02
	3	0 (0%)	0 (0%) $p_{A/B}=0,5$	0 (0%)	-	1

Примечания: r_{I-II} – уровень значимости критерием Манна-Уитни (критическое $p=0,017$); $p_{A/B}$ – уровень значимости критерием Мак-Нимара (критическое $p=0,050$). Степень тяжести: 0 - нет ММИ, 1 – легкая ММИ, 2 - средняя ММИ, 3 – тяжелая ММИ; А- показатели до операции, В – показатели после операции.

Согласно исследованию астенических нарушений по опроснику И.К. Шаца (1991) реакция утомления выявлена в I группе – 92,9%, во II – 72,7%, в III – 83,3%. Астенические нарушения диагностированы в I группе – 7,1%, во II – 22,7%, в III – 16,7%, что согласуется с данными распространенности астении в общей популяции по данным различных исследователей 10-45% [Воробьева А.А., 2009]. После оперативного вмешательства статистически значимых изменений выявлено не было при исследовании астенических нарушений и реакции утомления у пациенток I, II и III групп ($p_{до/после}>0,050$); по степени распространения астенических реакций группы были однородны ($r_{I-II}>0,017$; $r_{I-III}>0,017$; $r_{II-III}>0,017$). Исследование пациенток по опроснику И.К. Шац (1991) показывает, что проявления и степень тяжести астенических нарушений не зависят от объема операции у исследуемых групп.

ВЫВОДЫ

1. Гистерэктомия в эксперименте вызывает вторичную недостаточность гонад, что морфологически проявляется значительным уменьшением количества и удельного объема растущих фолликулов на разных стадиях развития с деструктивными изменениями ооцитов, увеличением удельного объема атретических фолликулов и тел и формированием гипергонадо-тропного состояния.
2. Гистерэктомия, вне зависимости от сохранения или удаления маточных труб, у женщин в позднем репродуктивном возрасте и в начале периода менопаузального перехода вызывает уменьшение объема яичников, снижение ФАС, повышение ФСГ, ЛГ и снижение концентрации ингибина В.
3. У женщин позднего репродуктивного возраста с концентрацией ФСГ более 14 – 16 МЕ/мл в крови до операции выраженность нейровегетативных, обменно-эндокринных, психоэмоциональных, астенических наруше-

ний не усиливается после гистерэктомии, вне зависимости от сохранения или удаления маточных труб во время операции.

4. Гистерэктомия в позднем репродуктивном возрасте и в периоде менопаузального перехода, вне зависимости от сохранения или удаления маточных труб, не усиливает выраженность вегетативных, обменно-эндокринных, психоэмоциональных нарушений и астении в краткосрочном аспекте.

5. Изолированная билатеральная сальпингэктомия в позднем репродуктивном возрасте способствует увеличению концентрации ФСГ выше 10-12 МЕ/мл у каждой третьей женщины (36,7%) и снижению ингибина В менее 60 пг/мл у каждой второй пациентки (60%) в краткосрочном периоде (3 месяца), не вызывает вегетативных и астенических нарушений, в 26,7% случаев отмечается формирование психоэмоциональных нарушений, обусловленное фактом абсолютного трубного бесплодия и предстоящим выполнением ВРТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. До проведения гистерэктомии и решения вопроса целесообразности сохранения маточных труб обязательно проведение оценки функционального состояния яичников и выявление генетической нестабильности:

- 1) определение концентраций ФСГ, ТТГ, ПРЛ;
- 2) ультразвуковое исследование с измерением объема и фолликулярного антрального счета;
- 3) диагностика мутации в генах BRCA1/2;
- 4) выявление риска семейных форм рака (наследственный анамнез).

2. Пациенты должны быть в полном объеме информированы о возможных рисках и последствиях различных видов оперативного вмешательства. Удаление маточных труб при гистерэктомии профилактирует онкологические и воспалительные процессы придатков матки.

3. У пациенток с генетической нестабильностью (II патогенетический вариант), наличием риска семейных форм рака показана оппортунистическая сальпингэктомия при проведении гистерэктомии.

4. При концентрации ФСГ более – 14 МЕ/мл в крови до гистерэктомии необходимо раннее назначение индивидуальной менопаузальной гормональной терапии (при отсутствии генетической нестабильности) с целью снижения выраженности проявлений постгистерэктомического синдрома.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Фатеева А.С., Петров И.А., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Морфофункциональное состояние яичников после гистерэктомии // **Бюллетень сибирской медицины.** – № 1. – Т.13 – 2014. – С. 145-152.
2. Фатеева А.С., Петров И.А., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Особенности программ ВРТ у пациенток с трубным бесплодием // **Современные проблемы науки и образования.** – № 6. – 2015; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23948>.
3. Фатеева А.С., Петров И.А., Тихоновская О.А. Морфометрические и се-

рологические показатели овариального резерва после гистерэктомических операций // **Морфология.** – № 3. –Т.149 – 2016. – С. 213-213а.

4. Фатеева А.С., Петров И.А., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Морфофункциональное состояние яичников крыс после гистерэктомических операций в эксперименте// **Актуальные проблемы медицины 21 века** : сб. статей Международной научно-практической конференции / научный центр «Аэтерна».– 2014. – С. 57-62.

5. Фатеева А.С., Петров И.А., Тихоновская О.А., Куприянова И.И., Логвинов С.В., Петрова М.С. Репродуктивное здоровье женщин после радикальных операций на матке и маточных трубах // **Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке.** – №6. –Т.18 – 2016. – С. 11-19.

6. Петров И.А., Логвинов С.В., Тихоновская О.А., Огороков А.О., Куприянова И.И., Фатеева А.С., Петрова М.С. Овариальный резерв после профилактической сальпингэктомии // **Проблемы репродукции.** – № 6. –Т.21 – 2015. – С. 48-55.

7. Петров И.А., Тихоновская О.А., Огороков А.О., Куприянова И.И., Фатеева А.С., Петрова М.С. Профилактическая сальпингэктомия // **Акушерство и гинекология.** – № 2. – 2016. – С. 36-42.

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

9. Куприянова И. И., Петров И.А., Тихоновская О.А., Фатеева А.С., Логвинов С.В. Состояние овариального резерва после операций на маточных трубах // **Современные проблемы науки и образования.** – № 6. – 2015; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23954>

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

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

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГЭ	– гистерэктомия
ИФА	– иммуноферментный анализ
КС	– климактерический синдром
ЛГ	– лютеинизирующий гормон
ПГС	– постгистерэктомический синдром
СЭ	– сальпингэктомия
СибГМУ	– Сибирский государственный медицинский университет
ФАС	– фолликулярный антральный счет
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон