

Куприянова Ирина Игоревна

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ САЛЬПИНГЭКТОМИИ
(экспериментально-клиническое исследование)

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

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

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Логвинов Сергей Валентинович
Тихоновская Ольга Анатольевна

Официальные оппоненты:

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

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Виллерт Алиса
Борисовна

Ведущая организация:

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

Защита состоится «16» июня 2017 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.ssmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2017г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Герасимов Александр Владимирович

Актуальность исследования. В последние годы в клинической практике появились принципиально новые показания для сальпингэктомии [Попов А. А., 2015; Kontoravdis A. et al., 2006; Venturella R. et al., 2015], в связи с чем изучение морфологического состояния и функции яичников после данной операции является весьма актуальным.

Значительное число исследований подтверждают негативное влияние прямого и косвенного воздействия на яичники различных хирургических энергий [Кадесникова Ю. А. и соавт., 2010; Ускова М. А., 2010; Зулумян Т. Н., Хамошина М. Б., 2013]. Установлено, что непосредственное действие различных повреждающих факторов (электрокоагуляция, физическое воздействие) на яичник кратковременно вызывает усиление роста фолликулов, а в дальнейшем наблюдается усиление атретических процессов [Петрова М. С., 1999; Тихоновская О. А., 2000; Бухарина И. Ю., 2003; Вазиева Г. К., 2005].

Известно, что хирургические операции на матке и маточных трубах сопровождаются выключением яичниковой ветви маточной артерии из кровоснабжения яичника [Dietl J., Wischhusen J., 2014]. Гистерэктомия, перевязка и удаление яйцеводов приводят к снижению количества растущих фолликулов и усилению атрезии в яичниках экспериментальных животных [Özdamar S., 2005; Tapisiz O. L. et al., 2008; Ulug P., Oner G., 2014]. Результаты клинических исследований противоречивы, и зачастую исследователи приходят к противоположным выводам относительно влияния сальпингэктомии на овариальный резерв, функциональное состояние яичников и эффективность вспомогательных репродуктивных технологий [Almog B. et al., 2011; Orvieto R. et al., 2011; Venturella R. et al., 2015; Song T. et al., 2016; Sahin Ersoy G. et al., 2016].

Большое значение в процессах фолликулогенеза играет микроокружение фолликула, факторы ауто- и паракринной регуляции [Зенкина В. Г. и др., 2012; Eppig J. J. et al., 2002; Wigglesworth K. et al., 2013]. Установлена роль антимюллерова гормона (АМГ) в физиологической регуляции роста и атрезии фолликула на ранних стадиях развития, однако экспрессия данного фактора при патологических состояниях изучена недостаточно [Jeppesen J. V. et al., 2013; Daneshian Z. et al., 2015; Nouri M. et al., 2016]. В клинической практике сывороточная концентрация АМГ является одним из наиболее значимых маркеров овариального резерва [Боярский К.Ю., 2009; Жорданидзе Д.О., 2011, Cunt C., 2011].

Удаление гидросальпинксов выполняется пациенткам перед проведением вспомогательных репродуктивных технологий [Zhang Y. et al., 2015]. F. Mol et al. (2015) считают сальпингэктомию методом выбора для оперативного лечения внематочной беременности. Комплексный анализ экспериментальных и клинических данных, оценка овариального резерва и эффективности вспомогательных репродуктивных технологий в отдаленный период после операции необходимы для объективной оценки влияния сальпингэктомии на репродуктивный потенциал яичников.

Степень разработанности проблемы. Ранее свой вклад в изучение проблемы внесли Р. McComb и L. Delbeke (1984), Р. Н. Yu et al. (2015), однако данные исследования были проведены на кроликах и приматах соответственно. При этом исследовалось функциональное состояние яичников, Р. McComb и L. Delbeke (1984) исследовали количество овуляций, а Р. Н. Yu et al. (2015) – сывороточные концентрации эстрадиола и тестостерона после удаления яйцеводов. Экспериментально изучение морфологии яичников после воздействия на них различными повреждающими факторами (электрокоагуляция, физическое воздействие) изучалось М.С. Петровой (1999), О.А. Тихоновской (2000), И.Ю. Бухариной (2003), Г.К. Вазиевой (2005), И.А. Петровым (2009). Были обнаружены кратковременное усиление роста фолликулов под действием повреждающего фактора с последующим усилением атретических процессов.

Единственное доступное в литературе экспериментальное исследование, включающее оценку морфологического состояния яичников после удаления яйцеводов у крыс, проведено Р. Ulug, G. Oneg в 2014 г. Данное исследование также включает оценку сывороточной концентрации АМГ, однако авторы не исследуют экспрессию АМГ в яичниках, что представляется весьма важным для разъяснения механизмов формирования овариальной недостаточности после удаления яйцеводов.

Клиническая оценка состояния яичников после СЭ отражена в работах А. Lass et al. (1998), Т. А. Gelbaya et al. (2006), R. Orvieto et al. (2011), W. Xi et al. (2012), С. М. Ercan et al. (2013), А. D. Findley et al. (2013), А. G. A. Grynnerup, А. Lindhard, S. Sørensen (2013), М. Morelli et al. (2013), L. Ni et al. (2013), I. Uyar et al. (2013), X. Ye, Y. Yang, X.O. Sun (2015), O. Rustamov et al. (2016), G.Sahin Ersoy et al. (2016), T. Song et al. (2016), F. Qin, D. F. Du , X. L. Li (2016). Данные работы демонстрируют противоречивые выводы, не позволяющие прийти к единому мнению о влиянии сальпингэктомии на состояние яичников. Отсутствуют исследования, которые комплексно оценивают морфологические изменения в яичниках, показатели овариального резерва и репродуктивную функцию после удаления маточных труб.

Цель исследования - изучить морфофункциональное состояние яичников после сальпингэктомии в эксперименте и в клинике.

Задачи исследования:

1. Изучить характер, динамику и последовательность изменений структурно-функциональных элементов яичников экспериментальных животных после удаления яйцеводов.
2. Провести иммуногистохимическое исследование экспрессии антимюллера гормона в яичниках экспериментальных животных после удаления яйцеводов.
3. Серологически оценить овариальный резерв экспериментальных животных на основании определения концентрации ФСГ, тестостерона, антимюллера гормона непосредственно после удаления яйцеводов и в отдаленном периоде после операции.

4. Провести ретроспективный анализ клинических, сывороточных и ультразвуковых показателей овариального резерва у женщин репродуктивного возраста после сальпингэктомии.

5. Определить эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий у женщин репродуктивного возраста после сальпингэктомии.

Научная новизна. Получены новые экспериментальные данные о динамике морфоколичественных изменений структурных элементов яичников: фолликулов на различных стадиях развития, желтых тел, атретических фолликулов после удаления яйцеводов. Проведен анализ экспериментальных и клинических данных о состоянии овариального резерва по результатам комплексной оценки морфофункционального состояния яичников и серологических показателей в краткосрочном и отдаленном периоде после сальпингэктомии. Впервые в эксперименте с помощью иммуногистохимической методики изучена экспрессия АМГ в яичниках экспериментальных животных после удаления яйцеводов и установлено снижение экспрессии АМГ фолликулоцитами первичных и вторичных фолликулов.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты расширяют фундаментальные знания о возможностях адаптации тканевых элементов яичника к действию повреждающих факторов, о функциональной связи яичников и маточных труб. Полученные данные о влиянии оперативных вмешательств на маточных трубах на функцию яичников могут быть использованы для прогноза восстановления фертильности после операции на придатках, а также для персонализации программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток, перенесших удаление маточных труб.

Методология и методы исследования. В экспериментальной части работы проведено моделирование сальпингэктомии на крысах. Эксперимент выполнен на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии, на базе отдела нормальной физиологии и экспериментальной хирургии центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) СибГМУ. Для оценки состояния яичников использовались общегистологический, морфоколичественный, иммуногистохимический и лабораторные методы исследования. В клинической части работы проведено ретроспективное параллельное исследование «случай-контроль». Анализ результатов проводили на персональном компьютере с использованием программы IBM SPSS Statistics v.22.0 (US).

Положения, выносимые на защиту:

1. Удаление яйцеводов в эксперименте вызывает гемодинамические нарушения и пролиферацию соединительно-тканной стромы в яичниках, что сопровождается повреждением генеративного и эндокринного аппаратов и формированием вторичной яичниковой недостаточности.
2. Сальпингэктомия у женщин молодого репродуктивного возраста приводит к снижению генеративной и эндокринной функции яичников, повышению сывороточной концентрации ФСГ,

снижению количества антральных фолликулов в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла.

Степень достоверности и апробация. Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, современными методами исследования, которые соответствуют поставленным в работе целям и задачам. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. Статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Материалы диссертации представлены на XIII конгрессе Международной ассоциации морфологов (Петрозаводск, 2016), IX Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» (Сочи, 2016), на XIX Межрегиональная научно-практической конференции "Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии" (Томск, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 8 – в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, содержит 13 таблиц, 1 фотографию, 24 микрофотографии. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований (экспериментальной и клинической части), обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 256 источников, из которых 32 на русском и 224 на английском языке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть. Эксперимент выполнен на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии (заведующий – профессор С.В. Логвинов), на базе отдела нормальной физиологии и экспериментальной хирургии центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) (заведующий – профессор А. Н. Байков) СибГМУ. Эксперимент соответствовал требованиям этической экспертизы, протоколы этического комитета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России № 4499 от 24.02.2016 г. Часть эксперимента выполнена совместно с к.м.н., Петровым И.А.

Исследование проводилось на половозрелых крысах-самках линии Wistar массой 180-220 г. Крысы были выбраны в качестве объекта исследования в связи со схожестью закономерностей регуляции овариально-менструального цикла, принципов строения системы крово- и лимфоснабжения, иннервации репродуктивных органов [Лазарев Н.И., Ирд Е.А., Смирнова И.О., 1967]. Оперативное вмешательство проводили с соблюдением правил асептики и антисептики под

однократным внутримышечным наркозом «Zoletil-50» («Virbac Sante Animale», Франция) из расчета 0,1 мг на 1 кг массы тела экспериментального животного. Животных фиксировали в положении на спине на нейтральном электроде, обернутом марлей, смоченной в 0,9% растворе натрия хлорида. Кожу на животе выбривали, обрабатывали 70% хлоргексидиновым спиртом. Проводили срединную лапаротомию, длина разреза не более 2 см. Маточные рога и придатки выводили в рану и обкладывали стерильными салфетками, смоченными в 0,9% растворе натрия хлорида. Не ближе 2 мм от полюса яичника проводили коагуляцию яйцеводов с помощью биполярного зажима с браншами менее 1 мм при мощности 2-4 Вт (аппарат С-350 РЧ “Электропульс”, г. Томск, регистрационный номер: 42/99-1038-1411; сертификат соответствия № РОСС RU.МЕ41.В02148). Операционную рану ушивали послойно: брюшину и мышцы - совместно полидиоксаноном, кожу – отдельными шелковыми швами. После ушивания рану обрабатывали 70% хлоргексидиновым спиртом. У крыс контрольной ложнопериоперированной группы проводили лапаротомию, выведение маточных рогов и придатков в рану и последующее ушивание операционной раны без вмешательства на яйцеводах. Вывод из эксперимента осуществляли декапитацией наркотизированных крыс на 2-е, 10-е, 30-е и 60-е сутки послеоперационного периода.

Эксперимент проведен на 60 крысах. 20 животных с удаленными яйцеводами вошли в основную группу, 20 ложнопериоперированных и 20 интактных крыс – составили группы контроля. Содержание и манипуляции над животными проводили в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), принципами Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и Федерального закона «О защите животных от жестокого обращения» (01.01.1997).

Сразу же после взятия яичники фиксировали в жидкости Карнуа и 12% нейтральном формалине с последующей проводкой и заливкой в парафин. Депарафинированные срезы толщиной 5-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону. Полученные препараты просматривали в микроскопе Биолам ЛОМО, фотографировали при помощи микроскопа «AXIOSTAR APLAN» (Carl Zeiss Inc., Германия) с блоком фотодокументирования на основе цветного цифрового фотоаппарата Canon G10 (© Canon Inc.), обрабатывали в графическом редакторе AxioVision Rel. 4.8 (Carl Zeiss GmbH, Германия). Для количественной оценки морфологических изменений в яичниках проводили морфометрию в соответствии с руководством Г.Г. Автандилова (1990). Подсчет проводили на серийных срезах через каждые 150-200 мкм с использованием окулярной измерительной сетки, представляющей большой квадрат, содержащий 25 точек. Удельный объем структурных элементов подсчитывали в 100 полях зрения для каждого яичника.

Проводили иммуногистохимическое исследование экспрессии антимюллера гормона (АМГ) на парафиновых срезах толщиной 5-6 мкм с использованием авидин-биотиновой методики. Для детекции антигена использовали специфический кроличий HRP/DAB detection kit (Abcam) и антитела к АМГ (Biorbyt). Докраску срезов проводили гематоксилином. Оценку степени выраженности экспрессии АМГ проводили в фолликулярных эпителиоцитах примордиальных, первичных, вторичных, третичных и атретических фолликулов по методике H-score [Goulding H. et al., 1995]. Выраженность окраски клеток фолликулярного эпителия оценивалась в баллах от 0 (неокрашенные) до 3 (ярко окрашенные). Степень выраженности окраски фолликула оценивали по следующей формуле: $\% \text{ слабоокрашенных клеток} + \% \text{ средне окрашенных клеток} \times 2 + \% \text{ сильно окрашенных клеток} \times 3$. Результат выражали в баллах от 0 до 300.

Для оценки влияния удаления яйцеводов на овариальный резерв проводили определение в сыворотке крови крыс концентрации ФСГ, тестостерона и АМГ методом ИФА в лаборатории ООО «ДиаТомПлюс», г. Томск. Концентрацию АМГ определяли с помощью набора реагентов фирмы Beckman Coulter, Inc. (США), ФСГ и тестостерона – ООО «НПО «Диагностические системы» (Россия). Забор крови проводили на 10-е и 60-е сутки под внутримышечным наркозом перед декапитацией путем пункции сердца с помощью шприца объемом 5 мл. Для получения сыворотки кровь центрифугировали; хранили при температуре -20°C .

Клиническая часть. Проведено ретроспективное исследование историй болезни пациенток репродуктивного возраста, находившихся на лечении в гинекологической клинике ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России с 2012 по 2013 год с диагнозом бесплодие трубно-перитонеального генеза.

Критерии включения: 1) одно- или двусторонняя сальпингэктомия в анамнезе (основная группа исследования); 2) факторы бесплодия по ВОЗ: приобретенная патология маточных труб - двусторонняя окклюзия; 3) репродуктивный возраст (18 - 41 год); 4) наличие информированного согласия пациентки на проведение исследования. Критерии исключения: 1) сочетанное бесплодие; 2) наличие операции на яичниках в анамнезе; 3) наличие операции на матке в анамнезе; 4) предраковые и злокачественные заболевания органов репродуктивной системы; 5) соматическая патология в стадии суб- и декомпенсации; 6) отказ пациентки от участия в исследовании.

В исследование вошли истории болезни 101 пациентки. Основную группу составили 69 пациенток с радикальными операциями на маточных трубах в анамнезе. Группу сравнения – 32 женщины с двусторонней окклюзией маточных труб, не имеющие в анамнезе операций на маточных трубах. Так как одним из важных факторов, оказывающих влияние на ОР, является возраст [Ou J. et al., 2015], исследуемые группы были разделены на подгруппы: А - раннего репродуктивного возраста (18 - 35 лет), Б – позднего репродуктивного возраста (36 - 41 год).

Контрольную группу составили 15 условно здоровых женщин без оперативных вмешательств на органах малого таза.

Диагностический алгоритм исследования включал изучение данных анамнеза с учетом жалоб, результатов общего и гинекологического осмотра (осмотр наружных половых органов, влагалища и шейки матки в зеркалах, бимануальное исследование), стандартных методов исследования согласно клиническим протоколам, микробиологических анализов цервикальной слизи и влагалищного секрета (бактериоскопия, ПЦР-диагностика ИППП), мазков эндоцервикса на онкоцитологию. В спонтанном цикле проводилось определение в сыворотке крови ФСГ, эстрадиола, ЛГ, тестостерона, АМГ, ингибина В на 2-ой – 4-й день менструального цикла, прогестерона на 22-й – 23-й день менструального цикла методом иммуноферментного анализа. Оценивались данные ультразвукового исследования органов малого таза (выполнено на аппарате SSD-3500, HITACHI ALOCA Medical, Япония) – размеры матки и яичников, состояние миометрия, эндометрия, результаты определения объема яичников, числа антральных фолликулов на 3-й – 4-й день менструального цикла. Сочетанная гинекологическая патология устанавливалась по клинико-анамнестическим данным, протоколам гистероскопии и лечебно-диагностической лапароскопии, выполненных по поводу диагноза бесплодие эндоскопической бригадой гинекологической клиники СибГМУ (эндоскопическая стойка фирмы «Karl Storz», Германия), заключениям гистологического исследования биоптатов эндометрия. Тяжесть спаечного процесса оценивалась согласно классификации J. F. Hulka et al. (1998) и Американского общества фертильности (AFS) [Hulka J. F., Reich H., 1998]. Для оценки проходимости маточных труб всем пациенткам выполнялась хромогидротубация.

Для оценки характеристик программ ВРТ проводился анализ индивидуальных карт пациенток, протоколов индукции суперовуляции, трансвагинальной пункции фолликулов, культивирования ооцитов и эмбрионов, переноса свежих эмбрионов в полость матки. Учитывались следующие показатели: общая доза гонадотропинов в цикле, количество пунктируемых фолликулов, количество и качество полученных ооцитов, количество и качество эмбрионов на 3-и и 5-е сутки культивирования, количество клинических беременностей, количество беременностей, закончившихся родами.

Статистические методы. Анализ результатов проводили на персональном компьютере с использованием программы IBM SPSS Statistics v.22.0 (USA). Форма распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка (нормальное распределение при $p > 0,05$), гомогенность дисперсий – критерием Левена. Результаты оценивались Н-тестом Краскела-Уоллиса. В случае нормального распределения данные оценивали с учетом средней арифметической ряда (M) и стандартного квадратичного отклонения (σ); для оценки значимости различий использовали параметрический метод (t-тест Стьюдента). При распределении значений показателей, не

соответствующих нормальному, данные представлены в виде медианы (Me) и 5-го и 95-го перцентилей (Q_5 и Q_{95} соответственно); апостериорные тесты проводились непараметрическим методом – U-тестом Манна-Уитни. Анализ качественных независимых данных проводили с использованием χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера (при ожидаемой частоте значений менее 5).

Для выявления корреляционных связей линейной зависимости между двумя количественными показателями применяли вычисление параметрического коэффициента корреляции Пирсона и рангового коэффициента корреляции Спирмена. Значения с уровнем значимости $p > 0,05$ считали незначимыми, $p [0,05; 0,01]$ – неопределенно значимыми, $p [0,01; 0,001]$ – значимыми, $p < 0,001$ – высоко значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Морфологические изменения в яичниках крыс после удаления яйцеводов

После экспериментального удаления яйцеводов у крыс в яичниках отмечались гемодинамические нарушения, замедление роста фолликулов, усиление процессов атрезии, формирование функциональных кист на поздних сроках эксперимента.

На вторые сутки после удаления яйцеводов в яичниках обнаруживались очаги лейкоцитарной инфильтрации мозгового вещества, желтых тел, единичные лейкоциты в корковом веществе, в окружении атретических фолликулов и периваскулярно. Нарушение гемодинамики проявлялось полнокровием сосудов венозного типа в корковом и мозговом веществе, престазом и стазом форменных элементов, отмечалось краевое стояние лейкоцитов в венах мозгового вещества. В дальнейшем наблюдалось стихание признаков воспаления и полное их отсутствие на 30-е и 60-е сутки эксперимента. В отдельных яичниках наблюдалось умеренное полнокровие венозного русла.

В большом количестве растущих фолликулов наблюдались признаки дегенерации овоцита: утолщение блестящей оболочки, уменьшение размеров клетки, отек и вакуолизация цитоплазмы, повышение ее сродства к красителю, гомогенизация, вплоть до полного разрушения клетки. Нарушения в овосоматическом окружении проявлялись дисконкомплексацией и изменением формы фолликулярных эпителиоцитов, кариорексисом, слущиванием фолликулярных клеток в полость фолликула, отсутствием митозов, гипертрофией и полнокровием внутреннего слоя теки.

Желтые тела были представлены разными стадиями развития. Большинство имели хорошо сформированную сосудистую сеть, в части обнаруживались свежие кровоизлияния, что характерно для ранней стадии развития желтого тела, сформировавшегося после овуляции, и свидетельствует о сохранности генеративной функции яичников.

На препаратах, окрашенных по Ван-Гизону, выявлялись коллагеновые волокна, формирующие толстые пучки в строме органа, в окружении нормальных и атретических фолликулов, желтых тел и сосудов. Выраженное диффузное разрастание коллагеновых волокон отмечалось в яичниках крыс на 10-е сутки после удаления яйцеводов.

Начиная с 30-х суток в яичниках обнаруживались фолликулярные кисты различных размеров. В зависимости от стадии развития выстилка кист была представлена несколькими слоями тесно расположенных фолликулярных клеток либо одним слоем уплощенных эпителиальных клеток. На 60-е сутки эксперимента обнаруживались типичные фолликулярные кисты, а также кисты с частичной лютеинизацией стенки. В отдельных яичниках обнаруживались значительные по размеру ретенционные полости.

Таким образом, после удаления яйцеводов в яичниках крыс наблюдались выраженные процессы атрезии, проявляющиеся дегенеративными изменениями в овоцитах и соматическом окружении, гемодинамические нарушения и очаговая лейкоцитарная инфильтрация в раннем послеоперационном периоде, образование функциональных кист в отдаленные сроки эксперимента.

Несмотря на указанные патологические изменения, на поздних сроках эксперимента обнаруживались неизменные растущие фолликулы, а также желтые тела, что говорит о сохранности овуляции, включении компенсаторных процессов в яичнике и сохранении его генеративной функции.

Некоторые показатели морфоколичественного исследования яичников крыс после удаления яйцеводов

Статистический анализ не показал значимых различий в динамике количества генеративных элементов и удельного объема структурных компонентов яичников у крыс ложнооперированной и интактной групп контроля. В связи с этим использовались усредненные значения показателей. Также не было выявлено значимых различий показателей между обеими контрольными группами.

На вторые сутки после удаления яйцеводов в срезах яичников крыс основной группы наблюдалось небольшое, но статистически значимое увеличение общего количества растущих фолликулов в сравнении с таковым в ложнооперированном контроле ($p=0,04$) и двукратное снижение количества атретических фолликулов и тел в сравнении с таковым в интактном ($p<0,001$) и ложнооперированном контроле ($p<0,001$). С 10-х суток опыта количество вторичных и третичных фолликулов начинало снижаться, соответственно снижалось и общее количество растущих фолликулов, достигая минимальных значений к 60-м суткам эксперимента ($p<0,001$ при сравнении с обеими контрольными группами). Количество первичных фолликулов было низким в течение всего периода наблюдения. Количество атретических фолликулов и тел было

минимальным на 10-е сутки эксперимента ($p < 0,001$ при сравнении с обеими контрольными группами), а затем увеличивалось, достигая контрольного значения группы после лапаротомии ($p = 0,556$). Значимое снижение количества желтых тел в сравнении с контрольными значениями наблюдалось на 10-е сутки эксперимента ($p < 0,001$ при сравнении с обеими контрольными группами). Количество примордиальных фолликулов в срезе яичников в основной группе во все сроки эксперимента не отличалось от такового в контрольных группах.

Для оценки межтканевого взаимодействия и роли структурных компонентов яичников проводили морфометрическое исследование. На 2-е сутки удельный объем атретических фолликулов и тел составлял $5,59 \pm 4,34$ (4,17; 0-14,44) и превышал данный показатель в контрольных группах ($p = 0,023$ и $p = 0,036$), при этом отмечалось снижение удельного объема растущих фолликулов до $10,0 \pm 5,29$ (10,02; 1,62-23,82) ($p < 0,001$ при сравнении с обеими контрольными группами). Удельный объем желтых тел соответствовал контрольным значениям ($p = 0,804$, $p = 0,2$).

После 10-х суток удельный объем растущих фолликулов снижался и к концу периода наблюдения был почти в 3 раза ниже такового в контроле ($p = 0,002$, $p < 0,001$). Объем атретических фолликулов и тел достигал минимального выявленного в ходе эксперимента значения - $1,7 \pm 1,68$ (1,39; 0-6,76) - на 10-е сутки, после чего начинал увеличиваться и к 60-м суткам оказывался вдвое больше такового в контроле ($p = 0,002$, $p = 0,001$). Удельный объем желтых тел был значимо выше контрольных показателей на 10-е и 30-е сутки эксперимента ($p = 0,001$, $p < 0,001$ и $p = 0,008$, $p = 0,024$, соответственно). Начиная с 30-х суток эксперимента в срезах яичников появлялись фолликулярные кисты и ретенционные полости, их удельный объем составил $3,66 \pm 5,23$ (0; 0-13,19). К 60-м суткам удельный объем кист значимо возрастал до $11,8 \pm 8,56$ (8,80; 0-26,76) ($p = 0,007$).

На 2-е сутки эксперимента регистрировалось увеличение удельного объема вен при сравнении с таковым в группах контроля ($p = 0,021$, $p = 0,046$) и значимое уменьшение удельного объема артерий ($p = 0,004$, $p = 0,014$). Данные изменения соответствуют картине гемодинамических нарушений, описанной на 2-е сутки опыта. Объем стромы в течение эксперимента плавно снижался, но при этом значения не выходили за пределы контрольных. Значимое снижение ($p = 0,037$) данного показателя регистрировалось со 2-х по 10-е сутки, что совпадает по времени с исчезновением гемодинамических нарушений и, вероятно, связано с уменьшением явлений эксудации.

Подсчет удельного объема коллагеновых волокон показал, что через двое суток после операции содержание коллагеновых волокон не различалось в исследуемой и контрольной группах ($p = 0,351$). Максимальный объем коллагеновых волокон наблюдался на 10-е сутки после операции ($p < 0,001$) и составлял $16,7 \pm 4,46$ (16,40; 10,02-24,38). Затем отмечалось снижение данного

показателя до $9,3 \pm 4,3$ (9,8; 2,42-15,98) ($p < 0,001$). После 30-х суток значимой динамики не было обнаружено ($p = 0,137$).

Таким образом, после экспериментального удаления яйцеводов обнаруживалось общее снижение количества и удельного объема генеративных элементов. На ранних сроках эксперимента наблюдалось замедление как процессов роста, так и атрезии фолликулов, на поздних – атретические процессы достигали значений групп контроля, в то время как общее количество растущих и зрелых фолликулов оставалось сниженным в течение всего периода наблюдения. Можно предположить, что кратковременное усиление роста фолликулов в начальные сроки эксперимента связано с усилением кровотока за счет неповрежденной яичниковой артерии и активацией ФСГ-зависимого роста антральных фолликулов.

Повреждающие факторы не влияли непосредственно на количество примордиальных фолликулов, однако, вероятно, приводили к нарушениям малого фолликулярного роста, что проявлялось стойким снижением количества первичных фолликулов.

Динамика вторичных и третичных фолликулов и желтых тел была характерна для нормально протекающих процессов созревания фолликулов - увеличение количества вторичных фолликулов и желтых тел соответствовало снижению количества третичных фолликулов, и наоборот. Нарушение процессов роста фолликулов проявлялось формированием кист на поздних сроках эксперимента. Отмечалось усиление процессов коллагенообразования.

Результаты иммуногистохимического исследования яичников крыс после удаления яйцеводов

Иммуногистохимическое исследование проводилось в яичниках крыс основной и ложнооперированной контрольной группы. Экспрессия антимюллера гормона выявлялась в фолликулярных эпителиоцитах первичных, вторичных третичных и атретических фолликулов. Специфически окрашивались цитоплазма и ядра фолликулярных клеток. Часто в атретических фолликулах наблюдалось мозаичное окрашивание клеток, при этом в одном слое эпителия выявлялись неокрашенные клетки и клетки с разной выраженностью степени окраски.

После удаления яйцеводов паттерн экспрессии АМГ сохранялся. На 2-е сутки после удаления яйцеводов в яичниках экспериментальных животных наблюдалось снижение экспрессии АМГ в первичных, вторичных и атретических фолликулах ($p = 0,003$ для всех перечисленных показателей), в дальнейшем наблюдалось постепенное усиление экспрессии во всех перечисленных фолликулах. К концу эксперимента уровень экспрессии АМГ в первичных, вторичных и атретических фолликулах возрастал, при этом в первичных и атретических он оставался ниже такового в контроле ($p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно), тогда как во вторичных фолликулах достигал контрольных значений ($p = 0,064$).

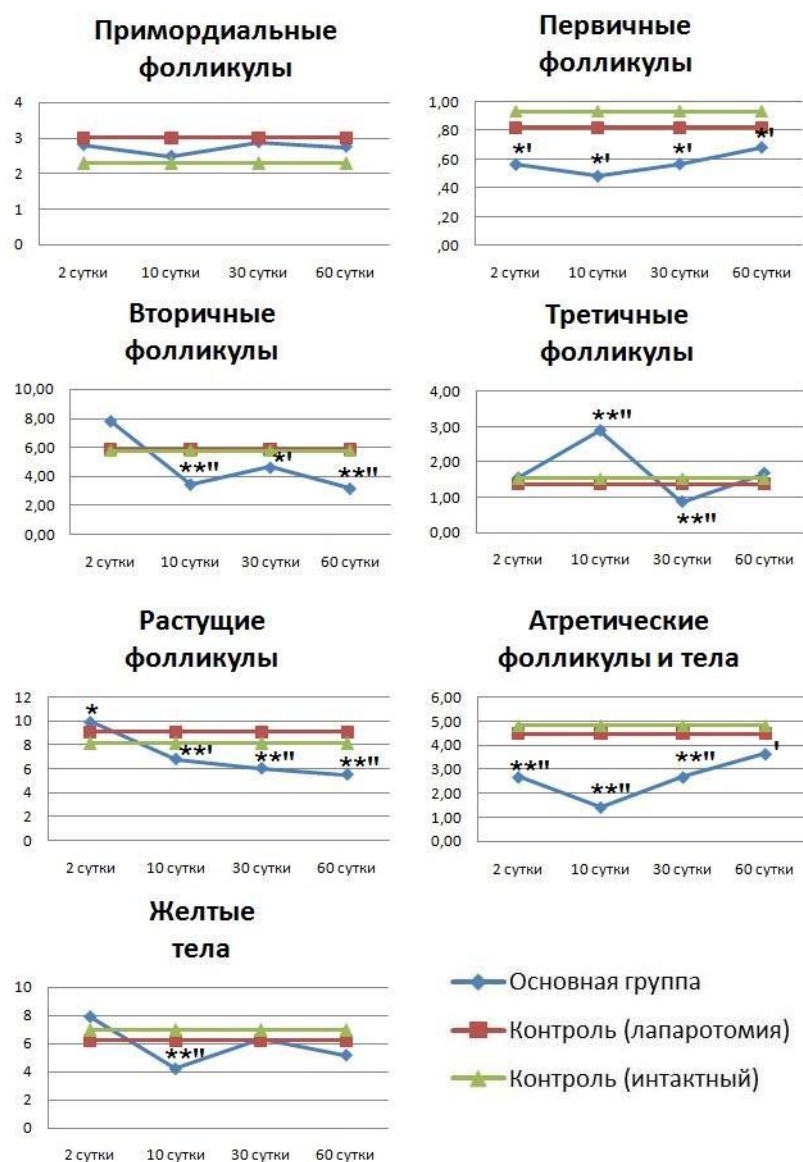


Рисунок 1. Динамика количества генеративных элементов в срезах яичников белых крыс в различные сроки эксперимента, $M \pm m$. * - в сравнении с ложнооперированным контролем выявлены различия со значимостью $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$; ‘ - в сравнении с интактным контролем выявлены различия со значимостью $p < 0,05$; “ - $p < 0,001$.

Обращает на себя внимание тот факт, что снижение экспрессии АМГ фолликулярными эпителиоцитами первичных и вторичных фолликулов совпадает с общим снижением количества генеративных элементов в срезе, а также уменьшением удельного объема растущих фолликулов. Снижение экспрессии АМГ расценивается нами как вероятный признак начала атрезии в фолликуле. Экспрессия АМГ при атрезии фолликулов яичника подробно не описана в литературе, однако A.L. Durlinger et al. (2002) показали наличие обратной корреляции между выраженностью экспрессии АМГ и развитием атретических изменений в фолликуле. Характерно то, что слабая экспрессия АМГ и ее неоднородность наблюдались в том числе в эпителии фолликулов, не имевших морфологических признаков атрезии, что, вероятно, связано с

изменениями на молекулярном уровне, предшествующим клеточным и тканевым. Такие фолликулы описательно были отнесены к классу растущих.

Содержание половых гормонов в сыворотке крови крыс после удаления яйцеводов

Проводилось исследование сыворотки крови крыс основной и ложнооперированной контрольной группы (табл. 1).

На 10-е сутки после удаления яйцеводов в сыворотке крови экспериментальных животных определялось двукратное снижение концентрации АМГ в сравнении с таковым в контроле ($p=0,004$). На 60-е сутки концентрация АМГ незначительно возросла, оставаясь тем не менее ниже контрольных значений ($p=0,004$). Концентрация тестостерона к 10-м суткам эксперимента также оказывалась сниженной в 2 раза по сравнению с контрольным значением ($p=0,016$). Несмотря на некоторое повышение концентрации, показатель оставался сниженным на 60-е сутки после операции ($p=0,025$). Концентрация ФСГ на 10-е сутки эксперимента значимо не отличалась от таковой в группе контроля ($p=0,061$). Но на 60-е сутки отмечалось повышение данного показателя со значимым превышением контрольных значений ($p=0,011$). Корреляционный анализ не выявил статистически значимых взаимосвязей между исследуемыми показателями.

Таблица 1. Концентрация АМГ, ФСГ и тестостерона в сыворотке крови опытных животных (Me; Q₁-Q₃)

Исследуемый показатель	Удаление яйцеводов (n=20)		Контроль (лапаротомия) (n=20)
	10 сутки	60 сутки	
АМГ (нг/мл)	2,74** (2,22-3,09)	2,82* (2,26- 3,03)	5,09 (4,95-5,47)
Тестостерон (нмоль/л)	1,73** (1,17-2,52)	2,07* (1,82- 2,59)	3,44 (2,54-3,92)
ФСГ (мМе/мл)	2,49 (2,19-2,62)	3,37* (2,92- 3,70)	2,77 (2,45-3,03)

Примечание: ¹ Me – медиана; Q₁ и Q₃– 25-й и 75-й процентиля соответственно; * - в сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$

Таким образом, после удаления яйцеводов до 60-х суток послеоперационного периода у крыс определялось нарушение гормональной функции яичника, проявляющееся снижением продукции АМГ, тестостерона и повышением концентрации ФСГ.

Клинико-лабораторная характеристика пациенток с бесплодием трубного генеза

Проведено ретроспективное параллельное исследование историй болезни 101 женщины репродуктивного возраста, находившейся на лечении по поводу бесплодия трубного генеза в гинекологической клинике ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Средний возраст пациенток составил 32 (28–36) года. У 26 (25,7%) пациенток была выявлена сопутствующая соматическая патология.

Длительность инфертильности у пациенток составила в среднем 6 (1–15) лет и не различалась в исследуемых группах ($p=0,182$). Первичное бесплодие было выявлено в 13,6%, вторичное – в 86,4% случаев. Репродуктивная функция была реализована у 24 (23,7%) пациенток.

Основную группу исследования составили 69 пациенток, перенесших операцию по удалению маточных труб. Показанием для операции были: внематочная беременность у 44 пациенток (63,8%), хроническое воспаление маточных труб перед планированием ВРТ – гидросальпингс, хронический облитерирующий сальпингит – у 24 пациенток (34,8%), одной пациентке было выполнено удаление маточных труб с целью стерилизации. У 33 (47,8%) женщин была удалена одна труба, у 36 (52,2%) – обе трубы. У 6 (8,6%) пациенток одна труба была удалена, а на другой была выполнена органосохраняющая операция по поводу внематочной беременности. В среднем с момента операции прошло 3,5 (1–12,15) года. Операции были выполнены лапароскопическим доступом у 66 (95,6%) пациенток, лапаротомическим – у троих (4,4%).

Сочетанная гинекологическая патология выявлена в 34,1% случаев. Миома матки была диагностирована у 6 (5,9%) пациенток и во всех случаях была представлена субсерозными и интрамуральными узлами малых размеров с бессимптомным течением. Хронический эндометрит был гистологически подтвержден в 14,1% случаев (14 женщин). У троих женщин (2,9%) была выявлена доброкачественная эндометриальная гиперплазия. У 9 (8,9%) пациенток был установлен хронический сальпингит. Статистический анализ не выявил различий в частоте встречаемости данных нозологий в исследуемых группах.

По результатам хромогидротубации нарушение проходимости маточных труб в виде полной либо частичной облитерации установлено у всех пациенток группы сравнения, у двух женщин основной группы диагностировано отсутствие проходимости единственной маточной трубы (3,1%).

У женщин I и II групп медианные значения концентрации половых гормонов и маркеров овариального резерва не выходили за пределы референсных (табл. 1). У женщин с бесплодием трубного генеза в сравнении с контрольной группой отмечались статистически значимые различия: более высокие концентрации гонадотропных гормонов гипофиза и снижение концентраций ингибина В и тестостерона. Статистический анализ не показал значимых различий лабораторных показателей у пациенток после СЭ и пациенток с окклюзией маточных труб. Концентрация эстрадиола оказывалась более высокой у женщин позднего репродуктивного возраста, однако различия были статистически не значимыми ($p=0,722$ для IA-IB, $p=0,452$ для IIА-IIБ). Данное наблюдение связано с более быстрым достижением пиковой концентрации эстрадиола, вызванного укорочением фолликулярной фазы, которое является признаком старения репродуктивной системы [Fraterelli J. L. et al., 2000].

Таблица 2. Концентрация половых гормонов и маркеров овариального резерва у пациенток с бесплодием трубного генеза (Ме; Q₅-Q₉₅)¹

Показатель	I. Основная группа		II. Группа сравнения		III. Контрольная группа
	А (n=50)	Б (n=19)	А (n=17)	Б (n=15)	А (n=15)
ФСГ, мМЕ/мл	6,31*^{oo} (2,55- 17,38)	7,79* (5,67- 12,63)	7,42^{oo} (2,89- 8,48)	7,11 (4,40-9,70)	3,61 (2,10-5,30)
Эстрадиол, пмоль/л	213,13 (80,14-455,83)	258,49 (71,5-329,90)	155,4 (88,11-191,95)	207,57 (57,20-466,82)	226,00 (129,0-285,00)
ЛГ, мМЕ/мл	5,23^o (1,72-12,95)	5,17 (0,35- 9,52)	5,80^o (1,70- 7,74)	4,97 (2,83-6,79)	3,82 (2,44-4,80)
Тестостерон, нмоль/л	1,40^{oo} (0,19- 4,56)	1,54 (0,65- 1,88)	1,25^o (0,37- 1,70)	0,66 (0,14-0,66)	3,10 (0,80-3,30)
Прогестерон нмоль/л	16,60 (1,18- 82,24)	48,20 (5,08- 79,75)	26,85 (1,30- 64,95)	41,65 (18,70-41,65)	30,80 (10,60-45,00)
АМГ, нг/мл	3,28 (0,28- 10,18)	1,65 (0,34- 2,56)	3,16 (0,14- 6,92)	2,41 (0,36- 5,22)	3,21 (2,8-3,81)
Ингибин В, пг/мл	69,00^{oo} (10,41-115,93)	100,20 (9,40-111,70)	58,70^o (10,00-105,88)	82,10 (60,00-82,10)	126,00 (116,00-128,00)

Примечание: ¹ Ме – медиана; Q₁ и Q₃ – 25 и 75 процентиля, соответственно; * - в сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью p < 0,05; ** - p < 0,001; ° - при сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью p < 0,05, °° - p < 0,001.

Концентрация ФСГ, отражающая снижение овариального резерва, определялась в основной группе у 13,04% и 31,5% пациенток молодого и позднего репродуктивного возраста соответственно, и у 11,8% и 25% пациенток группы сравнения. Значимых различий между группами тестом хи-квадрат не выявлено (p=0,208 – IA-IIA, p=0,088 – IB-IB).

Наиболее выраженное снижение АМГ обнаруживалось у пациенток позднего репродуктивного возраста с СЭ в анамнезе. У 20% пациенток этой группы концентрация АМГ была менее 0,5 нг/мл (при этом в группе IA – у 9,6% пациенток, IIA – 7,1%, IB – 12,5%), однако медиана значений в данной группе составила 1,65 (0,34-2,56) нг/мл, что соответствует показателям нормального ОР.

Таблица 3. Ультразвуковые показатели овариального резерва у пациенток с бесплодием трубного генеза (Ме; Q₅-Q₉₅)¹

Показатель	I. Основная группа		II. Группа сравнения		III. Контрольная группа
	А (n=50)	Б (n=19)	А (n=17)	Б (n=15)	А (n=15)
Суммарный V яичников, см ³	13,05 (5,34-24,00)	9,50 (3,30-17,55)	17,30 (8,30-21,30)	12,70 (5,60-21,76)	12,00 (9,60-13,20)
ФАС	9,00*^{oo} (3,00-20,00)	5,00*^{oo} (2,00-8,00)	12,50 (5,00-16,50)	8,50 (3,00-12,75)	15,00 (7,00-18,00)

Примечание: ¹ Ме – медиана; Q₁ и Q₃ – 25 и 75 процентиля, соответственно; * - в сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью p < 0,05; ** - p < 0,001; ° - при сравнении с группой контроля выявлены различия со значимостью p < 0,05, °° - p < 0,001.

Суммарный объем яичников не зависел от наличия в анамнезе СЭ ($p=0,033$ для IA–IIA и $p=0,055$ для IB–IIB при критическом значении $p=0,0085$), также не выявлено значимых различий при сравнении с группой контроля ($p=0,928$) (табл. 3). В основной группе ФАС снижался к позднему репродуктивному возрасту ($p=0,03$) и был достоверно ниже, чем в группе контроля ($p<0,001$). В основной группе снижение значений ультразвуковых маркеров ОР чаще встречались у женщин позднего репродуктивного возраста, чем у женщин молодого возраста ($p=0,02$ для объема яичников и $p<0,001$ для ФАС).

Таким образом, несмотря на нахождение сывороточных и УЗ-маркеров ОР в пределах нормы, у пациенток, перенесших СЭ, отмечается повышение ФСГ на 74,3%, снижение ингибина В на 54,7%, снижение ФАС на 40% в сравнении с таковыми у условно здоровых женщин.

Характеристика программ ВРТ пациенток с бесплодием трубного генеза

Индукция суперовуляции проводилась по протоколам с антагонистами ГнРГ или агонистами ГнРГ. У большинства женщин (89,4%) стимуляция проводилась по короткому протоколу. Общая доза гонадотропинов за цикл значимо не различалась в основной группе и группе сравнения ($p=0,063$ для IA-IIA; $p=0,340$ для IB–IIB).

Было выявлено, что возраст оказывал влияние на количество фолликулов в стимулированном цикле, долю перенесенных эмбрионов и беременностей на начатый цикл, но не влиял на чувствительность и ответ яичников на стимуляцию, количество полученных ооцитов, количество и качество эмбрионов и исход беременностей. Показатели эффективности ВРТ у пациенток с бесплодием трубного генеза не зависели от наличия в анамнезе СЭ.

Таким образом, установлено, что клиническая характеристика женщин после СЭ не отличается от таковой у женщин с не оперированными маточными трубами. Сывороточные и ультразвуковые маркеры ОР у женщин с бесплодием трубного генеза находятся в пределах референсных значений, но у пациенток молодого репродуктивного возраста концентрация ФСГ и ЛГ оказывается повышенной, а концентрация тестостерона и ингибина В – пониженной в сравнении с группой контроля. Концентрация АМГ, ФСГ, эстрадиола, ЛГ, ингибина В, тестостерона, прогестерона и суммарный объем яичников не зависят от наличия СЭ в анамнезе, вместе с тем у женщин молодого репродуктивного возраста с СЭ в анамнезе ФАС снижен в сравнении с группой контроля. Число женщин, имеющих критически сниженные показатели АМГ, ультразвуковые маркеры снижения ОР, выше в группах после СЭ, однако различия статистически не значимы. Не было обнаружено различий в исходах программ ВРТ между женщинами с СЭ в анамнезе и без таковой.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что патология маточных труб сопровождается тенденцией к ухудшению состояния ОР, причем более выраженное негативное

влияние оказывает СЭ, приводя к снижению ФАС, которого не наблюдается при облитерирующем сальпингите. Тем не менее наблюдаемые изменения не ухудшают прогноз ВРТ у пациенток без других факторов риска снижения ОР. Повышение в сыворотке крови концентрации ФСГ, снижение концентраций ингибина В, тестостерона, снижение ФАС на фоне нормальных значений АМГ, вероятно, свидетельствуют о нарушении гонадотропин-зависимой стадии роста фолликулов. Адекватный ответ яичников на стимуляцию экзогенными гормонами, хорошее качество полученных ооцитов позволяют при этом сделать предположение о сохранности внутриорганных механизмов регуляции и высокой способности к адаптации тканевых элементов яичника у человека.

ВЫВОДЫ

1. Удаление яйцеводов приводит к нарушению гемодинамики, ишемии и разрастанию соединительной ткани в яичниках экспериментальных животных, что сопровождается усилением процессов атрезии с последующим снижением количества генеративных элементов.
2. После удаления яйцеводов в фолликулярном эпителии первичных, вторичных и атретических фолликулов яичников экспериментальных животных наблюдается снижение экспрессии АМГ, что коррелирует с усилением атретических процессов.
3. Удаление яйцеводов вызывает снижение концентрации АМГ и тестостерона в сыворотке крови экспериментальных животных, формирование гипергонадотропного состояния, что свидетельствует о вторичной яичниковой недостаточности.
4. После сальпингэктомии в отдаленные сроки у женщин раннего репродуктивного возраста наблюдаются отдельные признаки снижения овариального резерва – повышение концентрации ФСГ на 74,3%, снижение концентрации ингибина В на 54,7% в сыворотке крови, снижение фолликулярного антрального счета на 40%.
5. Сальпингэктомия не снижает эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием трубного генеза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Решение о проведении профилактической сальпингэктомии должно иметь персонализированный характер и приниматься с учетом возраста пациентки, её репродуктивных планов и оценки овариального резерва: определения концентрации ФСГ и антимюллерового гормона в сыворотке крови и оценки фолликулярного антрального счета при ультразвуковом исследовании органов малого таза на 2-й – 3-й день менструального цикла.

2. Профилактическая сальпингэктомия не показана пациенткам с нереализованной репродуктивной функцией без повышенного риска развития II патогенетического варианта рака яичника.

3. Профилактическая сальпингэктомия не показана пациенткам при окклюзии в истмическом и интрамуральном отделах маточных труб при подготовке к экстракорпоральному оплодотворению.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Куприянова И. И. Состояние овариального резерва после операций на маточных трубах / Куприянова И. И., Петров И.А., Тихоновская О.А., Фатеева А.С., Логвинов С.В. // **Современные проблемы науки и образования**. 2015. № 6-0. С. 312. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=23954>

2. Петров И.А. Овариальный резерв после профилактической сальпингэктомии / Петров И.А., Логвинов С.В., Тихоновская О.А., Огороков А.О., Куприянова И.И., Фатеева А.С., Петрова М.С. // **Проблемы репродукции**. 2015. №21. С. 56-63.

3. Куприянова И.И. Влияние сальпингэктомии на овариальный резерв. / Куприянова И.И, Петров И.А., Тихоновская О.А., Логвинов С.В. Материалы IX Регионального научно-образовательного форума «Мать и дитя», Сочи, 23-30 июня 2016 г. / гл. редактор Г.Т. Сухих М., 2016. 209 с.

4. Куприянова И.И. Морфология яичников после сальпингэктомии (экспериментальное исследование) / Куприянова И.И., Петров И.А., Тихоновская О.А. и др. // **Бюллетень сибирской медицины**. 2016. Т. 15. №. 4. С. 77-83.

5. Куприянова И. И. Морфологические изменения яичников крыс после удаления яйцеводов / Куприянова И.И, Петров И.А., Тихоновская О.А. и др. // **Морфология**. 2016. Т. 149. № 3. С. 118-119.

6. Петров И. А. Механизмы вторичной недостаточности яичников при операциях на органах малого таза (экспериментальное исследование) / Петров И.А., Тихоновская О.А., Куприянова И.И. и др. // **Акушерство, гинекология и репродукция**. 2015. Т. 9. № 4. С. 6-17.

7. Фатеева А.С. Репродуктивное здоровье женщин после радикальных операций на матке и маточных трубах / Фатеева А.С., Петров И.А., Тихоновская О.А. и др. // **Журнал научных статей Здоровье и образование в 21 веке**. 2016. Т.18. №6. С. 11-19.

8. Петров И.А. Профилактическая сальпингэктомия / Петров И.А., Тихоновская О.А., Огороков А.О. и др. // **Акушерство и гинекология**. 2016. №2. С. 36-42.

9. Петров И.А. Паракринная регуляция фолликулогенеза после гистерэктомии / Петров И.А., Тихоновская О.А., Куприянова И.И. и др. // **Проблемы репродукции**. 2016. Т.22. №5. С. 22-28.

Список сокращений. АМГ – антимюллеров гормон, АМК - аномальные маточные кровотечения, ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии, ОР – овариальный резерв, СЭ – сальпингэктомия, ЛГ - лютеинизирующий гормон, ФАС – фолликулярный антральный счет, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.