

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

ЛІЩИНОВСЬКА ТЕТЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 618.11-005.1-091

ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКІВ У
ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

14.03.02 - патологічна анатомія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
Ситнікова В.О.
доктор медичних наук

Одеса

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ.....	4
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. АПОПЛЕКСІЯ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРКАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ)	11
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯЄЧНИКІВ ПРИ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКІВ.....	42
2.1. Загальна характеристика спостережень.....	42
2.2. Методи дослідження яєчників при апоплексії.....	43
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ЗІСТАВНОГО АНАЛІЗУ	
3.1. Характеристика яєчників жінок контрольної групи.....	47
3.1.1. Морфологічна характеристика яєчників.....	47
3.1.2. Клініко-морфологічне порівняння.....	58
3.2. Характеристика апоплексії яєчників з об'ємом внутрішньочеревної кровотечі до 150мл.....	59
3.2.1. Клініко-морфологічна характеристика апоплексії яєчників.....	59
3.2.2. Морфологічна характеристика апоплексії яєчників.....	61
3.2.3. Клініко-морфологічне порівняння	76
3.3. Характеристика апоплексії яєчників з об'ємом внутрішньочеревної кровотечі від 150 до 500мл.....	77
3.3.1. Клініко-морфологічна характеристика апоплексії яєчників.....	77
3.3.2. Морфологічна характеристика апоплексії яєчників.....	79
3.3.3. Клініко-морфологічне порівняння.....	93
3.4. Характеристика апоплексії яєчників з об'ємом внутрішньочеревної кровотечі більше 500мл.....	95
3.4.1. Клініко-морфологічна характеристика апоплексії яєчників.....	95

3.4.2. Морфологічна характеристика апоплексії яєчників.....	97
3.4.3. Клініко-морфологічне порівняння.....	108

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

.....	110
ВИСНОВКИ.....	122
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	123

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ

АЯ- апоплексія яєчника

АФА – антифосфоліпідні антитіла

АФС – антифосфоліпідний синдром

АЧР – активний час рекальцифікації

АЧТЧ – активний частковий тромбопластиновий час

ГМК – гладком'язові клітини

Гт-Рг - Гонадотропін - релізінг гормон

ДКУЯ – доброякісне кістозне утворення яєчників

ЖТ- жовте тіло

Е – естроген

ЕТ – ендотелін

КДК – кольорове доплерівське картування

КЖТ- кіста жовтого тіла

КТ – комп'ютерна томографія

КУЯК - кістозне утворення яєчника з крововиливом

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МКА – моноклональні антитіла

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МЦ – менструальний цикл

П – прогестерон

ПІ – протромбінів індекс

ППЯ – пухлиноподібні процеси яєчників

ПР – рецептори прогестерону

ПУЯ – пухлиноподібні утворення яєчників

СЕФР – судинний ендотеліальний фактор росту

СПКЯ - синдром полікістозних яєчників

ТТГ – тиреотропний гормон

ТЧ – тромбіновий час

ФК- фолікулярні кісти

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

ХГ - хоріональний гонадотропін

ЕСЕ – ендотелін конвертуючий ензим

EGF – епідермальний фактор росту

IGF – інсуліноподібний фактор росту

IL – інтерлейкін

FGF – фактор росту фібробластів

PDGF – фактор росту тромбоцитів

TNF – тумор некротичний фактор

ВСТУП

Актуальність теми. Апоплексія яєчника (АЯ) є одним із невідкладних станів, що найчастіше спостерігається у гінекологічній практиці і потребує термінового хірургічного втручання [7,8,9,10]. Патологія виникає переважно у жінок репродуктивного віку, має не тільки медичне але й соціальне значення, що диктує необхідність пошуку таких методів профільного хірургічного лікування, що дозволили б максимально зберегти уражений орган, запобігти розвитку вираженого спайкового процесу в черевній порожнині і, таким чином зберегти репродуктивну функцію жінки [11,12].

Морфофункціональні зміни яєчників, що стали причиною внутрішньочеревної кровотечі, як правило мають стійкий характер і не усуваються після ургентно виконаного оперативного втручання. Порушення процесів фолікулогенезу, овуляції, формування та розвитку жовтого тіла, що існують, а інколи й посилюються після операції, створюють умови для виникнення рецидивів захворювання [16,17].

У численних дослідженнях, виконаних вітчизняними й зарубіжними вченими, доведено, що морфологічним субстратом апоплексії яєчника у більшості випадків є кісти жовтого тіла (60,0–82,1 % випадків). Значно рідше інтраабдомінальний крововилив спричинюється розривом стінки фолікулярної (14,0–17,9 % випадків) та ендометриїдної (2,0–4,5 %) кісти яєчника [7; 22; 26; 28]. Останнім часом, у зв'язку з розвитком допоміжних репродуктивних технологій, у літературі зустрічаються поодинокі повідомлення про внутрішньочеревні кровотечі, спричинені порушенням цілісності текалютеїнової кісти [33; 35].

За останні 10 років відбулося зростання частоти пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників — від 6–11 до 19–25 % від кількості усіх новоутворень статевих органів [10; 12; 31]. Більша частина виявленої оваріальної патології (58,8 %) припадає на пухлиноподібні процеси (ППЯ), а на справжні пухлини — 39,1 %. Що стосується окремих гістотипів ППЯ, то,

за даними багатьох авторів, найчастіше зустрічаються ФК яєчників, що становить від 40 до 70 % усіх кістозних утворень яєчників. Частота кіст жовтого тіла й ендометріом у структурі пухлиноподібних утворень яєчників дорівнює від 2 до 20 % і від 5 до 12 % відповідно. Частка текалютеїнових кіст серед ППЯ не перевищує 1–2 % [10; 11; 31].

Таким чином, у кожної третьої жінки існує ризик оваріальної кровотечі, пов'язаної з персистенцією доброякісних кістозних утворень [164].

Найбільшу небезпеку в разі АЯ уявляє внутрішня кровотеча, яка може бути масивною і призвести до розвитку геморагічного шоку [14,15].

Підвищена кровоточивість тканини яєчника при апоплексії та відсутність формування повноцінного тромбу при коагуляції кровоточущих судин, на думку окремих дослідників, може бути асоційована з порушеннями місцевого гомеостазу []. Роботи присвячені вивченню системи місцевого гомеостазу у тканині яєчника при апоплексії є поодинокими та представлені у зарубіжній літературі [].

Відомо, що велику роль у регулюванні місцевого гомеостазу відіграє ендотелін-1, якій володіє протромбогенною дією та через рецептори до ендотеліну-1 у гладком'язових клітинах судин стимулює їх вазоконстрикцію [166,167]. Інший компонент, який відіграє важливу роль у системі місцевого гомеостазу є – базальна мембрана судин, основним компонентом якої є колаген IV типу. Роль якого полягає у стабілізації базальних мембран, забезпеченню трофіки ендотеліоцитів та регулюванні міграції клітинних елементів через базальну мембрану [].

Враховуючи наведені дані існує потреба більш детального вивчення ролі ендотеліну-1 та колагену IV типу у патогенезі апоплексії яєчників з різним об'ємом гемоперитоніуму.

Не дивлячись на те, що інтерес до апоплексії яєчників неухильно зростає дуже важливим є розробка нових методів діагностики яєчникових кровотеч, що надасть можливість підвищити диференціальну діагностику причини

кровотечі та у ряді випадків навіть запобігти розвитку яєчникової кровотечі[3,164].

Таким чином, виникає необхідність створення алгоритму діагностики апоплексії яєчників, що дозволить обрати оптимальні терапевтичні та запобіжні заходи щодо розвитку ускладнень апоплексії яєчників, запобігти повторному розвитку апоплексії та зберегти репродуктивне здоров'я жінки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Вибраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету і є фрагментом НДР “Профілактика, діагностика та лікування захворювань репродуктивної системи у жінок та ускладнень пренатального періоду” (№ ДР 0110U006657).

Мета дослідження – Встановити патоморфологічні особливості апоплексії яєчників у жінок репродуктивного віку з різним об'ємом гемоперитоніуму з урахуванням особливостей експресії колагену IV типу та ендотеліну-1 в судинах яєчників.

Задачі дослідження

1. Провести ретроспективний аналіз репродуктивного здоров'я жінок з апоплексією яєчників.
2. Дослідити патоморфологічні зміни у тканині яєчників та джерелах апоплексії залежно від об'єму внутрішньочеревної кровотечі.
3. Визначити особливості експресії маркерів колагену IV типу та ендотеліну-1 у судинах яєчників та джерелах апоплексії в залежності від об'єму гемоперитоніуму.
4. Визначити фактори ризику виникнення апоплексії яєчників у жінок репродуктивного віку.

Об'єкт дослідження – апоплексія яєчників

Предмет дослідження – патоморфологічні особливості тканини яєчників та джерел апоплексії, патоморфологічні особливості судинної стінки в

джерелах апоплексії з урахування особливостей експресії колагену IV типу та ендотеліну-1.

Методи дослідження – морфологічні: макро-, мікроскопічне дослідження яєчників з апоплексією, гістологічний, гістохімічний, імуногістохімічний, статистичний метод. Аналіз історій хвороб жінок з апоплексією яєчників для клініко-морфологічного порівняння.

Наукова новизна одержаних результатів. Уточнення патогенезу апоплексії яєчників з різним об'ємом внутрішньочеревної кровотечі з урахуванням особливостей експресії ендотеліну-1 та колагену IV типу в судинах яєчників з апоплексією. Було встановлено морфологічні зміни у тканині яєчників з апоплексією, які проявлялись порушенням кровообігу у судинах яєчників з наявністю ознак пошкодження ендотеліоцитів.

Вперше запропоновано використання МКА до ендотеліну-1 у судинах яєчників з апоплексією та МКА до колагену IV типу у проведенні диференційної діагностики апоплексії яєчників з різним об'ємом гемоперитоніуму в комплексі з традиційними методами дослідження.

На підставі клініко-морфологічних порівнянь було встановлено фактори ризику виникнення апоплексії яєчників.

Практичне значення одержаних результатів. Вперше запропоновано комплексне морфологічне дослідження апоплексії яєчників з використанням моноклональних антитіл до ендотеліну-1 та колагену IV типу у судинах яєчників при апоплексії з різним об'ємом гемоперитоніуму. Запропоновано алгоритм діагностики апоплексії яєчників з урахуванням особливостей експресії ендотеліну-1 та колагену IV типу. Виділені фактори ризику виникнення апоплексії яєчників.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізована література по даній темі, проведено патентно-інформаційний пошук, забір клінічного матеріалу. Формування задач дослідження, обґрунтування та розробка методів їх вирішення, науковий аналіз та інтерпретація отриманих результатів, формування основних положень та висновків дисертації,

статистична обробка результатів дослідження, підготовка наукових робіт до публікацій, написання та оформлення дисертації та автореферату.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідались на Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених (Одеса, 2009, 2011, 2012); Міжнародній конференції акушерів та гінекологів (Судак, 2009); XIII конгресі світової федерації українських лікарських товариств (Львів, 2010); засіданні Співки патологоанатомів міста Одеси (Одеса, 2010).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 робіт. Основні фрагменти досліджень викладено у 6 статтях в наукових фахових виданнях, акредитованих ВАК України, та 4 – у тезах доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на сторінках друкованого тексту, включає вступ, огляд літератури, опис матеріалів та методів дослідження, основний розділ який присвячений опису результатів досліджень обстежуваних груп пацієнток, аналіз та обговорення результатів досліджень, висновки, перелік використаних джерел. Робота ілюстрованатаблицями,діаграмами, фотографіями , які займають сторінку. Список літератури містить 400 джерел (з них - ... зарубіжних) та займає сторінок.

РОЗДІЛ 1

ДЖЕРЕЛА АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКІВ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВИБІР НАПРЯМКІВ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Апоплексія яєчника (АЯ, *apoplexia ovarii*) — раптовий крововилив у яєчник, що супроводжується порушенням цілісності його тканини, а у деяких випадках — кровотечею в черевну порожнину при розриві судин граафова фолікула, строми яєчника, жовтого тіла (ЖТ), функціональної та ендометриоїдної кісти яєчника [1; 2; 3]. До функціональних кіст яєчника належать фолікулярні кісти (ФК), кісти жовтого тіла (КЖТ) і текалютеїнові кісти. Згідно з міжнародною гістологічною класифікацією ВООЗ, згадані кісти й ендометриоми належать до пухлиноподібних утворень яєчника [4; 5].

Існує декілька класифікацій АЯ: в залежності від симптомів: больова форма, яка має виражений больовий синдром, але без ознак внутрішньочеревної кровотечі; анемічна форма, коли перше місце посідають симптоми внутрішньочеревної кровотечі; змішана форма, яка вміщує у собі ознаки больової та анемічної форм АЯ [6].

Інша класифікація, запропонована О.Ю. Панкової (1999) ділить апоплексії яєчника на три клінічні групи – в залежності від об'єму гемоперитоніуму: до 150мл, від 150 до 500мл, більше 500мл, що обумовлює диференційний підхід у виборі лікувальної тактики хворих [3].

При цьому слід звернути увагу на таку клінічну особливість: критичність об'єму крововтрати та рівень вільної рідини, яка нагромаджується в Дугласовому просторі, не завжди має позитивну кореляцію з суб'єктивною поведінкою пацієнток, що є безперечно важливим впродовж діагностичного етапу. Відомі випадки, коли жінки зі значним об'ємом крові у малому тазу (500мл та більше) суб'єктивно відчували себе задовільно та не пред'являли

значних скарг. І навпаки, жінки з незначним об'ємом гемоперитоніуму (до 150мл) мали дуже виражений больовий синдром та інші ознаки ” гострого живота” що помилково вказують на наявність значної внутрішньочеревної кровотечі [168].

Тому дуже важливим є визначити об'єм внутрішньочеревної кровотечі, від якої будуть залежати подальші дії лікаря, такі як – обсяг оперативного втручання та тактика ведення реабілітаційного періоду [71,72].

Клінічні симптоми АЯ пов'язані з основними механізмами розвитку цієї патології:

- больовий синдром, який виникає перш за все в середині менструального циклу або після невеликої затримки менструації. Біль частіше локалізується у нижніх відділах живота. Іноді біль може віддавати у пряму кишку, в область попереку.

- кровотеча в черевну порожнину може супроводжуватись зниженням артеріального тиску, підвищенням частоти серцевих скорочень, слабкістю, запамороченням, синкопальними станами, підвищенням температури тіла до 38 С, одноразовим блюванням, сухістю у роті [13].

Етіологія та патогенез апоплексії яєчників можна вважати недостатньо вивченими. Зустрічається ця патологія у 3 % усіх випадків внутрішніх кровотеч у жінок репродуктивного віку, зрідка у передменопаузальному віці та у дівчаток у період становлення менструального циклу.

Таким чином, розрив яєчника може бути пов'язаний з нейроендокринними порушеннями [94]. Система регуляції менструального циклу відповідає циклічним змінам кровонаповнення органів малого тазу, у тому числі і яєчників, також змінюється проникність судинної стінки [95]. Другим важливим фактором у патогенезі апоплексії яєчника вважаються циклічні морфологічні зміни у ньому – епітеліальної тканини, стромы, судинної системи [96]. Завдяки їм відбувається “ фізіологічне пошкодження ” - крововилив у фолікул та жовте тіло [97].

Причини, які сприяють розвитку АЯ можна поділити на дві групи – ендогенні та екзогенні. До ендогенних факторів відносять: гормональні порушення, запальні процеси органів малого тазу, аномальне розташування органів малого тазу, пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників (ППУЯ) органів малого тазу, патологічні зміни у судинах органів малого тазу (варикозні зміни, склероз), момент овуляції, стадія васкуляризації ЖТ (середина та друга фаза менструального циклу) [18]. Окремі автори до ендогенних причин АЯ відносять порушення у системі згортання крові, котрі у жінок носять циклічний характер та обумовлені гормональними факторами [98,99].

Також до ендогенних причин АЯ належать рясне кровопостачання та пухкість тканин функціональних кіст яєчників, особливо кіст ЖТ, що сприяє внутрішнім кровотечам у порожнину кісти та формуванню внутрішньої гематоми, яка супроводжується больовим синдромом. Перерозтягнення капсули кісти може призвести до її розриву та кровотечі у черевну порожнину. У більшості випадків така кровотеча незначна і лікується консервативно, але коли розрив функціональної кісти супроводжується значною кровотечею з розвитком геморагічного шоку необхідне невідкладне хірургічне втручання [].

До екзогенних факторів ризику виникнення АЯ належать: травма живота, фізичне навантаження, бурхливий статевий акт [19].

Хоча АЯ зустрічається в усі дні менструального циклу, найбільш часто вона відбувається у середині, тобто в преовуляторний період, а також у другу фазу циклу, в період дозрівання та функціонування ЖТ, яке виступає одним з джерел АЯ [100,20].

Жовте тіло слід розглядати, як останню стадію примордіального фолікула та як один з головних ендокринних компонентів яєчника [21].

З гістологічної точки зору у формуванні та розвитку жовтого тіла виділяють чотири стадії: стадія проліферації та васкуляризації, стадія

залозистого метаморфозу, або лютеїнізації, стадія розквіту та стадія зворотного розвитку, або регресу [22].

У результаті досліджень авторами було виділено три типи новоутворених ЖТ в залежності від місця знаходження розриву зовнішньої сполучнотканинної оболонки (*theca externa*) та ступеню інвазії клітин гранульози та фолікулярної рідини в оваріальній інтерстиції. Перший тип – фізіологічне ЖТ, утворене у результаті неспотвореної овуляції. В таких випадках овуляторний розрив відбувається у ділянці верхівки фолікула, ооцит виходить у навколо яєчниковий простір. Другий тип – патологічне ЖТ, сформоване у результаті патологічної овуляції у вигляді декількох маленьких розривів на латеральних стінках фолікула, з розривом на верхівці, або без нього. Клітини гранульози та невелика кількість клітинної рідини проникають в підлягаючу оваріальну строму. Ооцит виходить у периоваріальний простір або залишається у порожнині ЖТ. Третій тип – патологічне ЖТ з розривом в інтраоваріальному відділі фолікула. Ооцит виходить у яєчкову інтестиціальну тканину, або залишається у порожнині ЖТ. Зернисті клітини фолікула та вся фолікулярна рідина проникають у паренхіму яєчника, руйнуючи стінки кровоносних та лімфатичних судин.

Механізм, за допомогою якого відбувається фізіологічний розрив овулюючого фолікула, що дозволяє вийти яйцеклітині в периоваріальний простір уявляє собою складний багатокаскадний процес. Суть якого зводиться до створення певних умов, в результаті яких відбувається прогресуюча дегенерація клітин верхівки преовуляторного фолікула. Етап декомпозиції первинно зводиться до поступової зміни у основній міжклітинній субстанції сполучної тканини з одночасною дисоціацією фібрлярних і клітинних компонентів. Дегенеративні зміни протікають в поверхневому епітелії, клітинах теки і гранулези, у фіброцитах кортикальної області фолікула. Дисоціація волокон, клітин і деполяризації міжклітинної основної субстанції в сполучній тканині білкової оболонки посилюється за рахунок інфільтрації рідиною періфолікулярних зон. Механізм руйнування

колагенового шару стінки фолікула - гормонально-залежний процес, в основі якого лежить адекватність фолікулярної фази. Предульаторний викид лютеїнізуючого гормону (ЛГ) стимулює підвищення концентрації прогестерону до моменту овуляції. Завдяки першому піку прогестерону підвищується еластичність фолікулярної стінки; фолікуло стимулюючий гормон (ФСГ), ЛГ і прогестерон спільно стимулюють активність протеолітичних ферментів. Активатори плазміногена, що секретуються клітками гранулези, сприяють утворенню плазміну. Плазмін виробляє різні коллагенази. Простагландіни E2 і F2a сприяють витісненню скупчення клітинної маси ооциту. Для того, щоб не сталася передчасна лютеїнізація неовуліруючого фолікула, яєчник повинен секретувати певну кількість активіну. Порожнина зовулюючого фолікула спадається, а стінки його збираються в складки. Унаслідок розриву судин у момент овуляції в порожнину постовульаторного фолікула відбувається крововилив. В центрі майбутнього жовтого тіла з'являється сполучно-тканинний рубець - стигма. Згідно з переконаннями останніх 25 років, овуляція не є абсолютно необхідною умовою для лютеїнізації фолікула, оскільки жовті тіла можуть розвиватися і з неовуліровавших фолікулів [118,119,120]. Інвазивна здатність клітин гранульози та фолікулярної рідини руйнівна для яєчничкової стромы, кровоносних судин та лімфатичних судин. Можливо, саме ці руйнівні можливості фолікулярної рідини по відношенню до стінок кровоносних судин пов'язані з протеолітичним пошкодженням яєчника та виникненням геморагічних кіст яєчника [121,122].

Найчастіше апоплексія жовтого тіла стається на стадії розквіту та васкуляризації [20,23]. Остання характеризується швидким розмноженням епітеліальних клітин гранульози та інтенсивним вrostанням між ними капілярів. У ЖТ один із самих великих кровотоків в організмі людини і дорівнює 10-30 мл/с. [24]. Судини проникають у порожнину постовульаторного фолікула з боку тека-інтерна в лютеїнову тканину в радіальному напрямку. Ангіогенез складається з трьох фаз: фрагментації

існуючої базальної мембрани, міграції ендотеліальних клітин та їх проліферації у відповідь на мітогенний стимул. Ангіогенез знаходиться під контролем основних факторів росту: фактор росту фібробластів (FGF), епідермального фактору росту (EGF), фактора росту тромбоцитів (PDGF), інсулін подібного фактору росту – 1 (IGF-1), а також цитокінів, таких як тумор некротичний фактор (TNF) та інтерлейкінів (IL1-6) [25, 26].

Іноді вrostання судин у порожнину постовуляторного фолікулу може призвести до кровотечі та гострому хірургічному втручанню у зв'язку з АЯ. Подібний ризик внутрішньо яєчникової кровотечі збільшується на фоні антикоагулянтної терапії і у хворих з геморагічним синдромом [27, 28, 29].

Несприятливий вплив на АЯ має лютеолізис, який регулюється простагландином ПГF2a, який утворюється в клітинах основної оболонки (theca) жовтого тіла. Простагландин ПГF2a зв'язується із специфічними рецепторами, розташованими на мембрані гранулезних стероїдогенних клітин жовтого тіла. Взаємодія простагландину ПГF2a з рецептором мембрани стероїдогенних клітин через систему G -білків і вторинні посередники інозітол-3-фосфат і діацилгліцерол активує фосфоліпазу 3, яка викликає в пізню фазу розвитку жовтого тіла гідроліз мембранних фосфоліпідів з вивільненням арахідонової кислоти. Арахідонова кислота, у свою чергу, є джерелом для синтезу простагландину ПГF2a, що призводить до додаткового росту концентрації простагландину і активації лютеолізису. Останній посилюється під впливом ендотеліну-1, що секретується ендотеліальними клітинами кровоносних судин жовтого тіла. Ендотелін-1 викликає спазм судин жовтого тіла, припинення в лютеальній тканини кровотоку і, як наслідок, руйнування стероїдогенних клітин із-за недоліку в них кисню і поживних речовин [171, 172, 173].

Виявлені два типи рецепторів ендотеліну (ET) (ET-A і ET-B) з різною спорідненістю до ET-1, ET-2 і ET-3. ET-1 має більшу потенцію чим ET-3 відносно ET-A, тоді як обоє вони мають однаковий потенціал відносно ETB. ET-2 схожий з ET-1 в цьому відношенні. Обидва рецептори і їх РНК широко

експресуються в різних тканинах, включаючи і серце. Ендотелін ET-1 і рецептори ET-A виявлені в ендотеліальних клітинах і судинних гладком'язових клітинах в стромальних судинах по сусідству з фолікулами і жовтим тілом. Рецептори ET-B і ET-1 виявлені в ендотеліальних клітинах капілярів жовтого тіла. ендотелін-конвертуючий ензим (ECE) є присутнім в клітинах внутрішньої теки (theca) вторинного граафового атретичного фолікула і в лютеїнізуючих гранульозних клітинах жовтого тіла. Компоненти ендотелінової системи є присутніми в (або) навколо фолікулів в яєчниках людини і мавпи, вони синтезуються в основному у фолікулах. Ця система діє паракринним способом. Експресія ECE в стероїд-продукуючих клітинах змінює їх компартменталізацію під час дозрівання фолікула [174,175,176,178].

ET-1, синтезований судинними ендотеліальними клітинами повинен активуватися високим рівнем ECE-1 клітин внутрішньої теки або лютеїнізуючих гранульозних клітин. ET-1 повинен потім діяти за посередництвом ET-B рецепторів на ендотеліальні клітини капілярів жовтого тіла і за посередництва ET-A рецепторів на судинні гладком'язові клітини в медії стромальних судин. Аутокринна дія на гранульозні клітини підтверджується присутністю в них ET рецепторів. і експресії ET-1 і ECE-1 [179,180,181,182].

Виявлено, що експресія ECE-1 зрушується з внутрішніх клітин теки у вторинних фолікулах в лютеїнізуючі гранульозні клітини жовтого тіла. Передбачається, що це зрушення пов'язане зі змінами, що відбуваються в цих клітинах під час дозрівання фолікула. Найбільш виразні зміни пов'язані з синтезом стероїдів. Перед овуляцією клітини внутрішньої теки секретують великі кількості андрогенів, які конвертуються за допомогою ароматази, присутньою в гранульозних клітинах, в естроген у міру дозрівання фолікула паралельно з виявленням ECE-1 гібридизаційного сигналу. У жовтому тілі найбільш активними стероїд-синтезуючими клітинами є лютеїнізуючі

гранульозні клітини, які експресують і ЕСЕ-1. Отже, експресія ЕСЕ-1 може бути потенційно пов'язаною з синтезом стероїдів [183,184,185,186].

Як відомо, ендотеліни - група біологічно активних пептидів широкого спектру дії, що є одним з найважливіших регуляторів функціонального стану ендотелію, морфологічно зв'язаних з кров'ю, з одного боку, і з м'язовою стінкою посудин - з іншою. Їх вазоконстрикторні ефекти супроводжуються змінами системної і регіонарної гемодинаміки. Найвідоміший з ендотелінів - ендотелін-1 - нині розглядають як маркер і предиктор тяжкості і результату ішемічної хвороби серця, зокрема гострого інфаркту міокарду, порушень ритму серця, легеневої і системної гіпертензії, атеросклеротичного ушкодження посудин, специфічних судинних порушень (рестеноз після коронарної ангіопластики). Вважають, що він також причетний і до несердечної патології - такий як післяпологові судинні ускладнення, ураження нирок (гломерулонефрит), ішемічні ушкодження мозку, цукровий діабет і т. д. [187,189,190,191].

Як було вже сказано, ендотелін-1 є великим біциклічним поліпептидом, що складається з комбінації 21 амінокислоти. Окрім ендотеліну-1, не лише відомі, але і непогано вивчені дві його изоформи - ендотелін-2 і - 3, що відрізняються один від одного деякими варіаціями в амінокислотній послідовності. Ендотелін-1 у більшості випадків утворюється в ендотеліальних клітинах, але, на відміну від інших ендотелінів, може синтезуватися в гладком'язових клітинах (ГМК) судин, нейронах, астроцитах, ендометрії, гепатоцитах, мезангіоцитах, клітинах Сертолі, ендотеліоцитах молочних залоз, тканинних базофілах. Изоформи ендотеліну-1 секретуються ендотеліальними клітинами різної локалізації [192,193,194].

Ендотелін-1 утворюється з неактивного попередника безпосередньо перед секрецією, не накопичуючись в секреторних гранулах ендотеліальних клітин. Основними активаторами синтезу ендотеліну-1 в організмі являються гіпоксія, ішемія, гострий стрес [195,196]. Ці чинники активують транскрипцію иРНК, синтез попередників ендотеліну, перетворення їх на

ендотелін-1 і його секрецію за декілька хвилин [198]. В той же час, катехоламіни, ангіотензин II, ліпопротеїни високої щільності, чинники росту, тромбін, тромбоксан A₂, Ca²⁺ - іонофор і форболовий ефір активують внутрішньоклітинні механізми синтезу ендотеліну-1 без взаємодії з рецепторами плазмолемми, шляхом безпосереднього впливу на протеїнкіназу 3 і вивільнення Ca²⁺ з саркоплазматичного ретикулума [199].

Нині стало відомо, що вазоконстрикторний і метаболічні (у тому числі хроно- і інотропні) ефекти ендотеліну-1, а також потенціювання ним росту і диференціювання тканин реалізуються шляхом активації двох типів рецепторів - А і В. Рецептор А має більшою аффіністю по відношенню до ендотеліну-1 і -2, ніж до ендотеліну-3. Тип В, детектований фармакологічними методами, не має переваги по відношенню до ізоформам ендотеліну і експресується переважно в ендотеліальних клітинах. Встановлені два підтипи рецепторів ендотеліну типу В - В1 і В2 [200]. Підтипи ендотелінових рецепторів по-різному локалізовані в судинній системі: рецептори ендотеліну типу А виявляються переважно в ГМК судин, та мають вазоконстрикторний ефект; типу В1 - виявляються в ендотеліальних клітинах посудин, беручи участь в ендотеліозависимій вазодилатації; присутні в гладкій мускулатурі рецептори ендотеліну В2 опосередковують вазоконстрикторний ефект [201]. Зовсім нещодавно був виділений ще один вид рецепторів ендотеліну - С. Його хімічна структура і фізіологічна роль вимагають подальшого вивчення, але існує припущення, що дія ендотеліну-3 здійснюється саме через рецептори ендотеліну - 3 [202].

Ендотелін-1 володіє протромбогенною активністю [203]. Є дані про те, що ендотелін-1 і ендотелін-3 гальмують синтез тканинного активатора плазміногена в культурі ГМК людини і, навпаки, збільшують активність інгібітору активатора плазміногена. Проте при тривалій (до 6 ч) інфузії ендотеліну-1 здоровим добровольцям не виявлено якого-небудь впливу пептиду на показники що згортає і фібринолітичної систем крові (включаючи такі маркери ендотеліальної дисфункції, як чинник Виллібрандта і

тромбомодулін)[204,205,206,207,208,209,210].

За останні 10 років відбулося зростання частоти пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників — від 6–11 до 19–25 % від кількості усіх новоутворень статевих органів [34,35,36]. Більша частина виявленої оваріальної патології (58,8 %) припадає на пухлиноподібні процеси, а на справжні пухлини — 39,1 %. Що стосується окремих гістотипів пухлиноподібних утворень яєчників (ПУЯ), то, за даними багатьох авторів, найчастіше зустрічаються фолікулярні кісти яєчників (ФК), що становить від 40 до 70 % усіх кістозних утворень яєчників. Частота кіст жовтого тіла й ендометріом у структурі пухлиноподібних утворень яєчників дорівнює від 2 до 20 % і від 5 до 12 % відповідно. Частка текалютеїнових кіст серед ППЯ не перевищує 1–2 % [37].

У теперішній час велику роль у патогенезі багатьох захворювань, зокрема пухлин та пухлиноподібних уражень яєчників надають процесам ангиогенезу [216,217,218]. Ангиогенез, високо регульований багатостадійний процес формування сітки капілярів з ендотеліальних клітин, що вистилають дрібні венули, у нормі відіграє ключову роль в реалізації багатьох біологічних процесів, серед яких – фізіологічний і патологічний фолікулогенез [219,220,221,222]. Доведено, що ангиогенна активність пухлини й пухлиноподібного утворення зумовлена складним балансом між ангиогенними стимулами й природними інгібіторами ангиогенезу [223,224,225]. Збільшений рівень ростових факторів також може сприяти підвищенню резистентності патологічного новоутвору до лікувального заходу, зокрема до гормональної терапії [226,227,228,229].

Як їх безпосередній учасник, VEGF є найбільш важливим та вивченим фактором росту. Він являє собою глікопротеїн з високими мітогенними властивостями щодо васкулярних ендотеліальних клітин, індукує судинний ріст та визначає проникність судинної стінки [230,231,232,234].

Ангиогенез пов'язаний з численними фізіологічними процесами, включаючи ембріогенез, загоєння ран, регенерацію органів і жіночий репродуктивний цикл [235,236]. У здоровому організмі існує баланс між активаторами і

інгібіторами зростання нових кровоносних судин [237,238]. При багатьох захворюваннях організм втрачає контроль над підтримкою цьї рівноваги. Зсув рівноваги в бік надлишкового формування нових судин відбувається при онкологічних захворюваннях, діабеті, ревматоїдному артриті і т. д. [239,240,252]. При таких недугах, як захворювання вінцевих артерій, інсульт, навпаки, швидкість росту нових судин явно нижче норми. Клітинні і молекулярні механізми, які лежать в основі фізіологічного і патологічного ангиогенезу, тільки зараз починають інтенсивно досліджуватися [241,242,243].

На сьогоднішній день VEGF і його фізіологічна активність викликають величезний інтерес і створюють безліч протиріч. Цей фактор є надзвичайно важливим для формування адекватної функціонування судинної системи вже в період ембріогенезу і в ранній постнатальний період [244,245,246,251]. Рівень експресії VEGF в сироватці людини прогресивно зменшується після народження і мінімальний у більшості тканин дорослих, за винятком місць активного ангиогенезу, таких як овари, матка та шкіра (ріст волосся). Однак експресія VEGF реіндуцирується під час патологічного ангиогенезу (ішемія міокарда, сітківки, запалення, прогресування атеросклеротичні бляшки і пухлини) [247,248,249,250].

Ще одним важливим чинником формування функціональних кіст та розвитку АЯ є порушення фізіологічного балансу експресії гормональних рецепторів, яке веде до кістозної трансформації яєчників, ановуляції, лютеїнізації неовулюючих фолікулів, крововиливами у порожнину кістозних фолікулів та КЖТ [113].

Stouffer R. L., Xu F., Duffy D.M. (2007) відокремили три основних яєчникових фактори, які індукуються овуляторним гонадотропіновим викидом, граючого основну роль у процесі овуляції та лютеогенеза у приматів. До числа цих факторів автори відносять: простогландини, ангиогенний фактор росту та метаболічні зв'язки, які регулюються ендогенним прогестероном та його рецепторами (ПР) [114,115].

Групою авторів Palanisamy G.S. et al. (2006) було виявлено, що антогоністи ПР пригнічують синтез ендотеліна -2 – сильної вазоактивної молекули. Експресія рецепторів ендотеліна – 2 стабільно спостерігається у клітинах гранульози преовуляторних фолікулів, а також у капілярах внутрішньої теки. Автори, використовуючи селективний антагоніст рецепторів ендотеліна -2, продемонстрували більш ніж в 85% випадків відсутність овуляції, таким чином доказуючи можливий шлях регуляції овуляції через ПР клітин гранульози, впливаючи на синтез ендотеліна -2, який у свою чергу через специфічні рецептори ендотеліна -2 клітин гранульози та капілярів внутрішньої теки призводить до розриву преовуляторного фолікула [116].

В інших роботах було продемонстровано, що дефіцит або відсутність естрогенових рецепторів α у гіпоталамо-гіпофізарному комплексі приводить до хронічного підвищення концентрації лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у плазмі крові, що є причиною ановуляції, полікістозу та формування геморагічних кіст яєчників. Крім цього, оваріальні моделі без естрогенових рецепторів α демонстрували недостатність утворення ЖТ, інтерстиціальну гіперплазію тканини яєчників, підвищення експресії естрогенових β рецепторів в клітинах гранульози фолікулів, підвищення рівней естрадіолу та тестостерону у плазмі крові [117].

Найчастіше діагностований ПУЯ — це фолікулярна кіста. Вона виникає з преовуляторного фолікула в результаті кістозної трансформації неовулюючих фолікулів, при однофазному менструальному циклі, як внаслідок відсутності розриву зрілого домінантного фолікула, так і при втраті атретичним фолікулом здатності реабсорбції фолікулярної рідини [42].

Формальною ознакою переходу фізіологічного за своєю суттю процесу кістозної трансформації антрального фолікула у патологічну кісту служить розмір кістозного утворення. Справжні ФК мають розмір понад 2,5–3 см у діаметрі. Кістозне утворення меншого діаметра вважається кістозним фолікулом. Фолікулярні кісти можуть бути поодинокими або численними, сягаючи розмірами до 15 см, але зрідка перевищують 8 см у діаметрі [43].

Фолікулярна кіста розміщується в корі яєчника, гладенька, тонкостінна, наповнена водянистою світлою рідиною. Якщо порожнини кіст заповнює кров із васкуляризованої теки, формується фолікулярна гематома яєчника. При збільшенні рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у сироватці крові, ендogenous або екзогенного походження, спостерігається утворення численних ФК. Деякі з них припиняють продукувати естрогени, інші продовжують їхню секрецію завдяки функціонуванню гранульозних клітин [44,45].

Вважається, що фолікулярні кісти виникають внаслідок кістозної трансформації антральних фолікулів [76]. Це підтверджують сучасні дослідження, згідно яким вважається, що первинний фізіологічний дефект, який може вести до утворення фолікулярних кіст – це неможливість гіпоталамусу запустити преовуляторний викид лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у відповідь на простогландин E2 [77].

Виявлено, що в патогенезі фолікулярних кіст грають роль збільшення експресії рецепторів ЛГ, 3 β - гідроксістероїддегідрогенази мРНК, рецепторів естрогенів - β в гранульозних клітинах, а також збільшення синтезу естрадіолу 17 β порівняно з домінантними фолікулами [78,7. 9]

Наявність зв'язку між секрецією гонадотропінів, їх рецепцією яєчниковими структурами у формуванні фолікулярних кіст підтверджується фактом утворення функціональних кіст при проведенні терапії агоністами гонадотропін - релізінг гормону (Гн-РГ). Так, Qublan H.S. et al. (2006) повідомляють, що формування ФК при лікуванні агоністами Гн-РГ дорівнює 9,3% [103,104,105,106,107, 109].

Окремі дослідження присвячені порівняльному аналізу вмісту фактору росту в оваріальних фолікулах та ФК. Було виявлене значне зменшення експресії інсуліноподібного фактору росту I у тека-тканині та гранульозних шарах ФК та збільшення його експресії в інтерстиціальній тканині кістозних яєчників піддослідних тварин у порівнянні з контрольною групою. Авторами була виявлена помірна імунореактивність фактору росту фібробластів – 2 в

гранульозних та тека клітинах вторинних та третинних фолікулів та знижену експресію його в гранульозному та тека шарах в кістозних фолікулах [110].

Вивчаючи розподілення та експресію судинного ендотеліального фактору росту в фолікулярних клітинних шарах, автори виявили більшу щільність мікросудин у внутрішньому шарі тека - тканини кістозно-перероджених фолікулів, ніж у здорових фолікулах різних розмірів. Подальша втрата гранульозних клітин кістозними фолікулами призводила до зниження щільності мікросудинного русла у внутрішній тека-тканині. Не було виявлено великої різниці у щільності мікросудин у зовнішньому шарі теки між ФК та здоровим преовуляторним фолікулом. Високий рівень експресії судинного ендотеліального фактору росту відмічався у гранульозному та тека шарах як у здорових так і в кістозних фолікулах. Кістозні фолікули мають розвинену васкулярну сітку у внутрішньому шарі тека-тканини, особливо при збереженому шарі гранульозних клітин [111,112].

У численних дослідженнях, виконаних вітчизняними й зарубіжними вченими, доведено, що морфологічним субстратом апоплексії яєчника у більшості випадків є кісти жовтого тіла (60,0–82,1 % випадків). Менше випадків інтраабдомінальних крововиливів спричиняється розривом стінки фолікулярної (14,0–17,9 % випадків) та ендометріюїдної (2,0–4,5 %) кісти яєчника [30, 31]. Останнім часом, у зв'язку з розвитком допоміжних репродуктивних технологій, у літературі зустрічаються поодинокі повідомлення про внутрішньочеревні кровотечі, спричинені порушенням цілісності текалютеїнової кісти [32, 33].

Кісти жовтого тіла яєчника є менш частими, ніж фолікулярні, але вони мають більше клінічне значення через таке ускладнення, як апоплексія. Кісти жовтого тіла виникають внаслідок скупчення рідини в місці фолікула, що лопнув, іноді можуть містити кров. Вони виникають при двофазному менструальному циклі. Вважають, що ці кісти утворюються в результаті порушення відтоку лімфи і крові із жовтого тіла. Кіста жовтого тіла уявляє собою товстостінне, частіше однокамерне рідинне утворення з гладенькою

поверхнею, внутрішня поверхня складчаста, жовтого кольору. Вміст кіст зазвичай геморагічний. У більшості випадків кісти жовтого тіла зазнають зворотного розвитку. Шар лютеїнових клітин поступово замінюється на сполучну тканину, і утворення може перетворитися на кісту, внутрішня поверхня якої позбавлена епітеліального покриву [46,47].

Інтрафолікулярна кровотеча у порожнину зрілого граафового фолікула не виникає під час овуляції. Стадія васкуляризації відбувається на 2–4 доби пізніше, коли тонкостінні капіляри з внутрішньої теки інвазують шар гранульозних клітин [12; 24]. Коли крововилив у порожнину жовтого тіла обмежений, формується гематома яєчника, з мінімальним або відсутнім гемоперитонеумом. Залежно від об'єму спонтанної, але обмеженої кровотечі спостерігається різноманітна клінічна картина захворювання — від практично безсимптомного перебігу до інтенсивного больового нападу з симптомами «гострого живота». За відсутності розриву розмір кісти жовтого тіла збільшується від 3 до 10–15 см [48,108,109].

Згідно зі спостереженнями, час існування кістозних утворень яєчників з крововиливом (КУЯК) відносно нетривалий — близько 4 тиж. Тільки у 5,0 % випадків автори спостерігали, що КУЯК не зникли за 7 тиж. спостереження. Як з'ясувалося після операції, усі вони сформувалися на фоні вираженого спайкового процесу, який значно пригнічує процес розсмоктування, а також спричиняє порушення функції яєчників у вигляді формування КУЯК [49].

У разі раптової кровотечі під впливом різкого зростання тиску крові може відбутися розрив кісти, що спричиняє інтраперитонеальну кровотечу з різним об'ємом гемоперитонеуму. Самостійно зупинені інтраабдомінальні кровотечі, які за об'ємом не перевищують 200 мл, можуть вирішитися консервативними методами лікування. У випадках нестійкого або відсутнього гемостазу, значного за об'ємом гемоперитонеуму хворі підлягають терміновому оперативному втручанню [50,74,75].

Слід зазначити, що, відповідно до поглядів вчених останніх років, овуляція не є необхідною умовою для лютеїнізації клітин гранульози

фолікула, тому що жовті тіла можуть розвиватися і з неовулюючих фолікулів. Етіологічні причини лютеїзації неовулюючого фолікула (ЛНФ) вивчені недостатньо, одна з них — це збільшення концентрації гонадотропних гормонів у сироватці крові [51,52,53]. Останніми роками в літературі з'явилися свідчення про роль медіаторних пептидів, зокрема матричної металопротеїнази-2, у фолікулолютеїновій трансформації за відсутності овуляції [54].

Періодично у літературі з'являються повідомлення про інтраперитонеальні геморагії, джерелом яких є розрив судин текалютеїнової кісти [55, 56]. Останні виникають при масивній або тривалій стимуляції яєчника ендogenous або екзогенними гонадотропінами. Під дією хоріонічного гонадотропіну (ХГ) трофобласта відбувається лютеїзація клітин зрілих, незрілих і атретичних фолікулів. Такі кісти можуть виникнути у хворих на трофобластичну хворобу або в останні місяці вагітності [57,58, 59, 60].

Ендометріодне ушкодження яєчників посідає перше місце серед нозологічних локалізацій зовнішнього ендометріозу. Макроперфорації ендометріом не перевищують 5,0 % усіх інтраабдомінальних кровотеч яєчничкової етіології [11; 15; 27]. Тяжкість стану погіршується додатковим подразненням очеревини вмістом «шоколадної» кісти. Стійкий больовий синдром, наростання клініки «гострого живота» виключають консервативне лікування розривів ендометріодних кіст, навіть у випадках, що супроводжуються незначною інтраабдомінальною кровотечею [72,73].

Стінка ендометріодної кісти складається зі сполучної тканини, вистелена кубічним або циліндричним епітелієм. У цитогенній стромі й тканині ураженого яєчника нерідко виявляються ендометріодні залози. Вміст кіст являє собою дьогтеподібну густу масу, що містить гемосидерин [3; 26]. При мікроперфораціях ендометріодних кіст до патологічного процесу залучається парієтальна і вісцеральна очеревина, з формуванням характерного спайкового процесу [3; 9; 26; 24]. Макроперфорації ендометріом супроводжуються клінікою «гострого живота». Інтраопераційно

у черевній порожнині поряд із гемоперитонеумом знаходять значну кількість «шоколадного» вмісту кісти [9; 23].

При дослідженні гормонального статусу жінок з ПУЯ дослідники відзначали значне підвищення концентрації гонадотропних гормонів у сировотці крові. Таким чином, було виявлено, що зміни кривої секреції естрогенів (Е) другого типу свідчить про наявність порушення процесу дозрівання доміантного фолікула: прискорення за наявності КЖ, та, навпаки, гальмування за умов ендометриюїдних кіст [101,71].

Незважаючи на актуальність даної проблеми, етіопатогенетичний аспект функціональних і ендометриюїдних кіст яєчників залишається ще мало вивченим. У хворих із пухлиноподібними утвореннями яєчників існують порушення в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, функціонування якої здійснюється за механізмами негативного і позитивного зворотного зв'язку [64,65]. Про ендокринні порушення репродуктивної системи свідчать такі клінічні прояви як пізне менархе, зниження генеративної функції, високий відсоток безплідності, порушення репродуктивної функції, настання ранньої менопаузи [66, 67]. Гонадотропін - релізінг гормон (Гт-Рг) функціонує як ключовий нейроендокринний регулятор осі гіпоталамус- гіпофіз- яєчники. У дослідженнях групи авторів було показано, що Гт-Рг рецептори експресуються у 80% людських оваріальних епітеліальних пухлинах і в чисельних пухлинних клітинних лініях оваріального раку [68]. Деякі автори відзначають підвищення частоти випадків ППЯ серед пацієнток репродуктивного віку, що не народжували, в анамнезі у яких відмічалися мимовільні і штучні аборти [69,70].

При порівнянні морфофункціональних особливостей яєчників здорових жінок репродуктивного віку з яєчниками пацієнток із доброякісними пухлинами і пухлиноподібними утвореннями було виявлено, що вищезазначені доброякісні кістозні утворення розвиваються на фоні гіперандрогенних пухлиноподібних процесів у яєчниках, таких як стромальний текаматоз, множинні трансформаційні фолікулярні кісти,

гіперплазія функціонально активної текатканини. Так, при дослідженні строми та фолікулярного апарату в яєчниках пацієнок із доброякісними кістозними утвореннями виявлена велика кількість різноманітних атретичних тіл, що свідчить про процеси гальмування регресивної трансформації фолікулів яєчників шляхом атрезії. Переважання у гістозрізах яєчників у жінок із доброякісними кістозними утвореннями збільшеної кількості кістозних, фіброзних, фіброзно-кістозних атретичних тіл вказує на наявність загальної полікістозної трансформації яєчників. У здорових жінок переважає регресивна трансформація фолікулів яєчників внаслідок утворення лютеїнізованих атретичних тіл — прототипу жовтого тіла [17].

Також характерною рисою гістоструктури яєчників із доброякісними кістозними утвореннями, на відміну від вікової норми, була наявність склерозу як у корковому, так і в мозковому шарі, а також порушення процесів овуляції й утворення жовтих тіл, що супроводжувалося зниженням наявності білих тіл. На думку багатьох авторів, ановуляція є однією з передумов виникнення функціональних кіст яєчників [4; 18].

Причини, що порушують процес регуляції овуляції, багатогранні і остаточно не вивчені. Деякі автори надають великого значення інфекції і запальним процесам у геніталіях, спричиненими захворюваннями, що передаються статевим шляхом, а також спайковому процесу в органах малого таза [4; 7; 8; 10]. Запалення придатків може сприяти розвитку стану хронічної ановуляції і фолікулярних кіст. При мікроскопічному аналізі видалених яєчників було виявлено, що запальні процеси у придатках частіше відзначаються у хворих із пухлиноподібними утвореннями яєчників (34 %), ніж у пацієнтів із доброякісними пухлинами яєчників (23,6 %) [21].

Запалення придатків супроводжується певними змінами яєчникових структур і зниженням активності ферментів стероїдного генезу в корковій зоні яєчника. Зниження ж стероїдосинтетичної активності за механізмом зворотного зв'язку супроводжується підвищенням гіпоталамо-гіпофізарної активності. Постійне, а не циклічне виділення гонадотропінів перешкоджає

їх нагромадженню в гіпофізі й усуває можливість овуляторного викиду ФСГ, лютеїнізуючого гонадотропіну (ЛГ), що може призвести до хронічного стану ановуляції і розвитку фолікулярних кіст [21,26,28].

Сьогодні активно вивчається роль у стероїдо- і фолікулогенезі таких медіаторів авто-, пара- й інтракринної регуляції, як цитокіни. Так, фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α) й інтерлейкін-1 (ІЛ-1) у недиференційованих оваріальних клітинах пригнічують стероїдогенез, а в диференційованих — стимулюють синтез прогестерону. Такі цитокіни, як ІЛ-8 і моноцитарний хемотаксисний протеїн-1, беруть участь у фолікулярному розвитку, атрезії, овуляції, стероїдогенезі й функціонуванні жовтого тіла [25].

Важливим регулятором розвитку фолікула та ЖТ є p53 [149; 150; 151,340]. Апоптоз клітин гранульози пов'язан з p53, який запускає процес апоптозу тільки в гранульозних клітинах зрілого преовуляторного фолікула [152; 153; 154]. Однак, згідно з іншими дослідженнями, експресія p53 підвищується одночасно з ростом кількості апоптотичних клітин гранульози та тека-клітин, а також змінюється при дозріванні фолікула і знаходиться у зворотній залежності від рівня хоріонального гонадотропіну (ХГ), так як ХГ блокує апоптоз та пригнічує індукцію p53 [155; 156; 157,341].

Таким чином, апоптоз представляє собою невід'ємний процес від функціонування яєчників. Він відповідає за розвиток домінантного фолікула і ЖТ, фолікулярну атрезію, овуляцію. Порушення процесів апоптозу веде до розвитку багатьох патологічних станів, включаючи ановуляцію, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), а також неопроцеси у яєчниках [253, 254,255,256].

На основі наведених даних функціональні кісти яєчників уявляють собою ППУЯ з гіперпроліферацією та порушенням апоптозу в клітинних елементах і, можливо, розвиваються з функціональних структур яєчника з генетичними абераціями та альтераціями. Ступінь клітинних порушень в різних функціональних кістах яєчників різна [102,289,290,291,292,293].

Багато дослідників вказують на зміни імунної та ендокринної систем у жінок з ППУЯ [61,62,63].

В розвитку ППУЯ грають роль автоімунні процеси [16], що підтверджують дані за наявність змінених рівнів антифосфоліпідних (аФЛ) антитіл. Виявлено збільшення сироваткових рівнів аФЛ антитіл (частіше класу Ig M), найбільш виражене у жінок з ендометріюїдними кістами і з серозними цистаденомами. За частотою виявлення високих рівнів аФЛ антитіл на системному та локальному рівнях групи обстежених були розподілені наступним чином (за збільшенням): з кістами зі зрілою кістозною тератомою з серозною цистаденомою з ендометріюїдними кістами [6,16].

Таким чином, порушення імунноендокринної реактивності грають важливу роль в генезі і персистенції ДКУЯ, але результати деяких досліджень суперечливі, забагато питань ще не вирішено, що обґрунтовує необхідність подальшого вивчення цієї проблеми.

Однією з причин репродуктивних втрат є антифосфоліпідний синдром, який може виступати як у ролі основного патологічного чинника автоімунних розладів, так і поєднуватись з іншими та ускладнювати їх перебіг [300,301,302].

Антифосфоліпідний синдром, або синдром антифосфоліпідних антитіл, характеризується продукцією авто антитіл до негативно заряджених фосфоліпідів, клінічно пов'язаний з тромбоцитопенією, тромбозами, не виношуванням вагітності, з пухлинами та пухлиноподібними процесами яєчників [303,304,305].

Антифосфоліпідні антитіла (АФА) відносяться до сімейства авто антитіл, утворюються в процесі взаємодії фосфоліпідів з фосфоліпідзв'язуючими білками. Швидкий прогрес у вивченні АФС зумовлений розробкою стандартизованих чутливих та специфічних імунофлюоресцентних методів визначення антифосфоліпідних антитіл. Зростання рівнів АФА є чутливим специфічним лабораторним тестом, який характеризує ризик виникнення тромботичних ускладнень. Лабораторні

критерії діагностики АФС : помірний або високий рівень сумарних антитіл до фосфоліпідів – АФА [306,307,308,315,316,317].

Дані літератури вказують на підвищений ризик утворення АФА у пацієнок з пухлинами та пухлиноподібними ураженнями яєчників : ендометріоз, зрілі тератоми, серозні цистаденоми, фолікулярні кісти та зі злюкисними. Комплексне імунологічне обстеження дозволило виявити гіперпродукцію АФА у 35,3 % пацієнок. Найчастіше АФА виявлялись при серозних цистаденомах та ендометріюїдних кістах [309,310,311,312,313,314].

Наявність ППУЯ супроводжується змінами не тільки клітинного, але й гуморального імунітету. Спостерігається дисглобулінемія, яка виражається збільшенням концентрації IgM, деяким підвищенням концентрації IgA та зменшенням вмісту IgG порівняно з контролем [318,319,216].

Вказують також на роль вірусно-бактеріальної інфекції та запальних захворювань органів малого таза у виникненні пухлино подібних уражень яєчників. Запальний процес матки та її придатків супроводжується певними змінами яєчникових структур та зниженням активності ферментів стероїдогенезу в кірковій речовині яєчників. При цьому порушується секреція яєчниками стероїдних гормонів, а також біосинтез простагландинів, яким надають провідне значення у виникненні овуляції, що за механізмом зворотного зв'язку призводить до підвищення гіпоталамо-гіпофізарної активності. Розлади циклічної секреції гонадотропінів запобігають їхньому накопиченню в гіпофізі та ліквідують можливість овуляторного викиду ФСГ та ЛГ, що може призводити до хронічної ановуляції, синтезу якісно змінених естрогенів, гіперплазії тека-кітин та, відповідно, розвитку фолікулярних кіст. Наявність у пацієнок з даною патологією ановуляторної неплідності може розглядатись як підтвердження існування тривалої дисфункції в гіпоталамо-гіпофізарній системі [320,214,215].

Актуальною у наш час є проблема ранньої діагностики ППУЯ, так як на ранніх етапах розвитку, вони розвиваються безсимптомно та іноді можуть переростати у злюкисні пухлини. Основна роль у розпізнаванні новоутворень

яєчників належить бїмануальному гїнекологїчному та ректо-вагїнальному дослїдженню, але вони не завжди досить їнформативнї. Дїагностичну цїннїсть цї манїпуляцїї мають лише тодї, коли яєчник збїльшений в об'ємї [123,124]. Особливо важко дїагностувати яєчниковї новоутворення у хворих з ожирїнням або при спайковому процесї порожнини малого тазу. При малих розмїрах ПУЯ бїмануальне дослїдження малоїнформативне. Зї збїльшенням розмїрїв утворення їнформативнїсть гїнекологїчного дослїдження зростає [125]. Так, при ПУЯ вїд 4 до 5 см у дїаметрї можна передбачити наявнїсть ПУЯ лише в 23% випадкїв, при розмїрах вїд 6 до 10 см – у 41% жїнок [126].

Важливим етапом у дїагностицї ПУЯ є впровадження у клїнїчну практику трансвагїнальної ехографїї з кольоровим доплеровським картуванням (КДК).

Кольорове доплерївське картування - дозволяє вїзуалїзувати кровотїк в яїчникової артерїї, в стромї яєчникїв. При гїнекологїчних захворюваннях КДК допомагає отримати повнїшу їнформацїю про структуру пухлини ї її морфологїчну приналежнїсть, диференцїювати доброякїснї пухлини яєчникїв вїд злоякїсних. Кровотїк реєструється в 75-100% випадках при злоякїсних ї в 14-98,9% при доброякїсних новоутвореннях яєчникїв [130].

Багато авторїв вважають, що дїагностика ППУЯ за допомогою трансвагїнальної ехографїї дорївнює 91-97 % випадкїв [127,128].

Ультразвукове дослїдження дозволяє уточнити поширенїсть процесу, визначити розмїри ї локалїзацїю ПУЯ, форму утворення, оцїнити його зовнїшнїї ї внутрїшнїї контури, структуру (солїдна або рїдинна, однорїдна або гетерогенна, з рїзними вклученнями, перегородками), виявити наявнїсть сосочкових розростань на внутрїшнїї поверхнї капсули, асцит [129].

Принципово новим методом дїагностики пухлин та ПУЯ яєчникїв є рентгенївська комп'ютерна томографїя (КТ) ї магнїтно-резонансна томографїя (МРТ) [131]. Принцип КТ ґрунтується на послїдовному скануючому просвїчуваннї дослїджуваного об'єкту рентгенївськими променями пїд рїзними кутами. При проходженнї через тканини рїзної щїльностї їнтенсивнїсть первинного пучка послабляється, що реєструється

високочутливими детекторами по кожному напрямку. На підставі абсорбції рентгенівських променів за шкалою Хаусфілда можна визначити структуру різних тканин [132].

Лапароскопія міцно зарекомендувала себе як важливий діагностичний метод при ідентифікації новоутворень яєчників, який з успіхом використовується як для визначення об'єму оперативного втручання, так і для оцінки ефективності терапії (лапароскопія - second-look). Лапароскопія дозволяє оглянути вісцеральну і парієнтальну очеревину, оцінити стан нижньої поверхні діафрагми, великого сальника, печінки і інших органів черевної порожнини; чітко визначити розміри яєчників та наявність ПУЯ [133].

Лікування функціональних кіст консервативне, враховуючи, що вони поступово, протягом одного-двох менструальних циклів, регресують [20; 26]. Оперативне втручання стає необхідним при виникненні таких ускладнень, як перекручення ніжки або апоплексія, що супроводжуються клінікою «гострого живота». Загальновідомо, що особливістю як апоплексії яєчника, так і згаданих пухлиноподібних процесів є їх рецидивний перебіг [24]. Тому вивчення морфологічних і етіопатогенетичних особливостей цих станів дозволило б сформувати групи ризику і запропонувати патогенетично обгрунтовані заходи профілактики, що виключають або знижують ризик розвитку гострої хірургічної патології. Зниження частоти рецидивів ППЯ і їхніх ускладнень веде до зменшення кількості оперованих хворих, що зрештою позитивно позначається на репродуктивній і менструальній функції жінки.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЖЕРЕЛ АПОПЛЕКСІЇ ЯЄЧНИКІВ

2.1 Загальна характеристика спостережень. При клінічному обстеженні вивчали анамнез жінок. Об'єктивне обстеження включало в себе гінекологічні дані, визначення стану шийки матки, стану слизового шару піхви, бімануальне обстеження яєчників на наявність пухлиноподібних утворень.

Параклінічні методи дослідження включали загально клінічні аналізи крові та сечі, дослідження крові на реакцію Васермана. При біохімічному аналізі крові вивчали вміст загального білка, глюкози крові, ліпідів. Визначали вміст білірубіну, залишкового азоту. Вивчали показники функціонального стану печінки, тимолову пробу. Проводили бактеріоскопічне дослідження піхвових виділень.

За допомогою ультразвукового дослідження стану яєчників, проводилось їх вимірювання, визначення їх щільності, наявності порожнин та об'єму внутрішньочеревної кровотечі.

Аналіз стану системи гемостазу проводився з використанням уніфікованих та стандартних клініко-лабораторних тестів. Оцінку судинно – тромбоцитарної ланки проводили базуючись на кількості тромбоцитів (Tr) у периферичній крові. Функціональну активність тромбоцитів оцінювали за їх здатністю до агрегації. У якості індуктора агрегації використовувався реактив дінатрієвої солі АДФ (“Boehringer Mannheim” Німеччина).

Вивчено 80 історій хвороб жінок віком від 18 до 45 років з апоплексією яєчників, з різними об'ємом внутрішньочеревної кровотечі.

Контрольна група: 10 яєчників – здорові жінки, які померли насильницькою смертю та не мали гінекологічної патології (перша, контрольна група).

I група: 26 яєчників – об'єм внутрішньочеревної кровотечі, не перевищував 150мл.

II група: 24 яєчника – об'єм внутрішньочеревної кровотечі від 150мл до 500мл.

III група: 20 яєчників – об'єм внутрішньочеревної кровотечі більше 500мл.

2.2 М е т о д и д о с л і д ж е н н я я є ч н и к і в. Макро- і мікроскопічному дослідженню підлягали вилучені під час операції шматочки яєчників. Визначалось місце пошкодження, його розміри. При огляді шматочків яєчників звертали увагу на поверхню, виразність та глибину борозен. Відмічалась наявність утворень, які деформують поверхню яєчника, а саме кіст та пухлин, їх кількість та розміри. Визначали наявність поверхневих судин. Також відмічалась виразність зон з нетиповим забарвленням і щільністю, наявність свіжих та старих крововиливів.

З кожного шматочка яєчника через всю товщину вирізалось по два шматочки в межах здорових тканин, які характеризувались максимально вираженими макроскопічними змінами. Вказані шматочки фіксували в 10% нейтральному формаліні впродовж однієї доби. Далі матеріал оброблявся за загальноприйнятою методикою с заливкою в парафін.

Для мікроскопічного дослідження застосовувались наступні методи забарвлення:

а) забарвлення гематоксилін-еозином – дана методика дає загальну уяву про структуру орган, добре виявляє усі клітинні елементи та деякі неклітинні структури.

На предметне скло наливають відфільтрований розчин гематоксиліну Бомера, залишають на 5-10 хв. Зливають гематоксилін назад до колби, занурюють зрізи у воду на 1-10 хв. Просвітлюють 1 % солянокислим спиртом

і знову занурюють у чисту водопровідну воду до посиніння зрізів (30 хв). Забарвлюють 1 % еозином протягом 1-2 хв і занурюють у воду, а потім – у 70 і 96° спирт. Підсушують фільтрувальним папером і опускають у ксилол до просвітлення зрізів, а потім заключають у бальзам. Ядра набувають червоно-фіолетового забарвлення з чітко вираженими ядрцем і хроматином, а цитоплазма – помірно рожево-жовтуватого кольору (Е. Пірс, 1962);

б) забарвлення пікрофуксином за Ван Гізон – дана методика дозволяє виявити колагенові волокна сполучної тканини.

На предметне скло наливають одну частину офіціального розчину заліза і дві частини залізного гематоксиліну на 5 хв. Зливають барвник, промивають водою і занурюють у воду. Просвітлюють 1 % солянокислим спиртом і опускають у воду до посиніння зрізів – 15-30 хв. Забарвлюють пікрофуксином протягом 3-5 хв. Занурюють зрізи у воду на 1-10 хв, просвітлюють 1 % солянокислим спиртом і знову опускають у чисту водопровідну воду до посиніння зрізів – 30 хв, потім у 70 і 96° спирт. Підсушують фільтрувальним папером і занурюють у ксилол до просвітлення зрізів, а потім заключають у бальзам.

Колагенові волокна сполучної тканини при забарвленні пікрофуксином набувають червоного кольору, м'язові та еластичні – білувато-жовтого чи жовто-зеленого, а ядра – темно-коричневого (Е. Пірс, 1962).

в) імпрегнація солями срібла за Футом ретикулярних волокон.

Зрізи занурюють у дистильовану воду, після чого – у 0,25 % розчин марганцевокислого калію на 5-10 хв. Опускають у воду, а потім у 5 % розчин щавлевої кислоти на 15-30 хв. Промивають водою. Занурюють у 2 % розчин азотнокислого срібла на 48 год і залишають у темному місці. Промивають дистильованою водою. Занурюють у розчин аміачного срібла на 15-30 хв. Промивають водою. Занурюють у 5 % розчин формаліну на 15-30 хв. Промивають водою. Занурюють у 1 % розчин хлорного золота на 5-10 хв. Промивають водою. Занурюють у 5 % розчин гіпосульфїту на 2-3 хв.

Промивають водою. Проводять через спирти, карбол-кислота, заключають у бальзам.

Ретикулярні волокна забарвлювались у чорний колір.

Для гістохімічного дослідження застосовувались такі методи забарвлення:

а) глікопротеїни виявляли за допомогою ШИК-реакції за А. Л. Шабадашем із використанням найбільш поширених методик контролю – ацетилювання, омилення й обробки зрізів амілазою слини. Субстанції, ШИК-позитивна реакція яких пригнічувалась і запобігалась ацетилюванням та відновлювалась омиленням, належали до нейтральних ГАГ. До глікогену належив ШИК-позитивний матеріал, який ферментувався слиною.

ШИК-позитивні речовини забарвлювались у червоний колір

Оцінка ступеня інтенсивності гістохімічної реакції здійснювалась візуально і порівнювалась з контрольною групою.

Для імуногістохімічного дослідження використовувались наступні методи:

Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах яєчників, завтовшки 5-6 мкм непрямим і прямим методами Кунса за методикою Brosman (1979).

а) колаген IV типу визначали за допомогою моноклональних антитіл (МКА) до колагену IV типу;

б) ендотелін-1 – МКА типували до ендотеліну-1 (Novocastra Laboratories Ltd.) В якості люмінесцентної мітки використали F (ab) - 2 - фрагменти кролячих антитіл проти імуноглобулінів миші, мічених ФІТЦ. Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі "Axioskop 40".

Оптичну щільність імунофлуоресценції визначали по методу Губиної-Вакулик Г. І. і співавторів (Губіна -Вакулик Г. І, Сорокіна І.В., Марковський В. Д, Купріянова Л.З, Сидоренко Р. В. Спосіб кількісного визначення вмісту антигену у біологічних тканинах. Патент на корисну модель №46489 G01N 33/00, 25.12.2009. Бюл. №4.) за допомогою мікроскопа "Axioskop 40" і програмного забезпечення Biostat.exe. Інтенсивність світіння колагену IV типу та ендотеліну-1 визначали на мікрофлуориметре з ФЕУ-35 і виражали в

умовних одиницях світіння (умов.од.св.), рівних току, що протікає через вимірювальний прилад, виражених в мікроамперах (мка).

Всі цифрові дані обробляли методами математичної статистики з використанням варіаційного аналізу. При використанні методів варіаційної статистики обчислювали середню арифметичну ступінь дисперсії, середньоквадратичне відхилення, середню помилку різниці, вірогідність відмінності. Вірогідність відмінності між двома середніми при малих вибірках визначали за t – критерія Ст'юдента. При визначенні ступеня ймовірності допускали точність $p < 0,05$, що, як відомо, відповідає $P > 95,0\%$.

3.1. Морфологічна характеристика яєчників жінок контрольної групи

Яєчники мали овоїдну форму, зплющені в передньозадньому напрямі. Маса яєчників дорівнювала в середньому $6,3 \pm 0,7$ гр. Білочна оболонка яєчників була зморшкуватою. У проекції жовтого тіла на поверхні яєчників знаходились стигми овуляції, які мали вигляд припіднятої плями над поверхнею жовтого тіла діаметром 0,3-0,5мм з ознаками кровотечі або у вигляді лінійного розриву, завдовжки 0,3-0,7мм .

На розрізі тканина яєчників мала блідо-рожевий колір. У корковому шарі розміщувались поодинокі порожнинні утворення, округлої форми, однокамерні, з гладкими внутрішніми стінками та прозорим рідким вмістом. Розміри утворень не перевищували 0,3-0,5мм. Також у корковому шарі розміщувалось жовте тіло, діаметром 2,0см. На розрізі зі складчастою структурою, охряно-жовтого кольору з поодинокими дрібно осередковими крововиливами. У мозковому шарі відмічалась велика кількість судин та білі тіла, які в діаметрі були менш ніж 1см, білуватого кольору та більш щільної консистенції ніж мозкова речовина.

М і к р о с к о п і ч н і д а н і. Поверхня яєчника оточена білочною оболонкою (*tunica albuginea*), утвореною щільною волокнистою сполучною тканиною. Поверхня білочної оболонки була частково покрита одношаровим кубічним епітелієм (рис. 3.1).

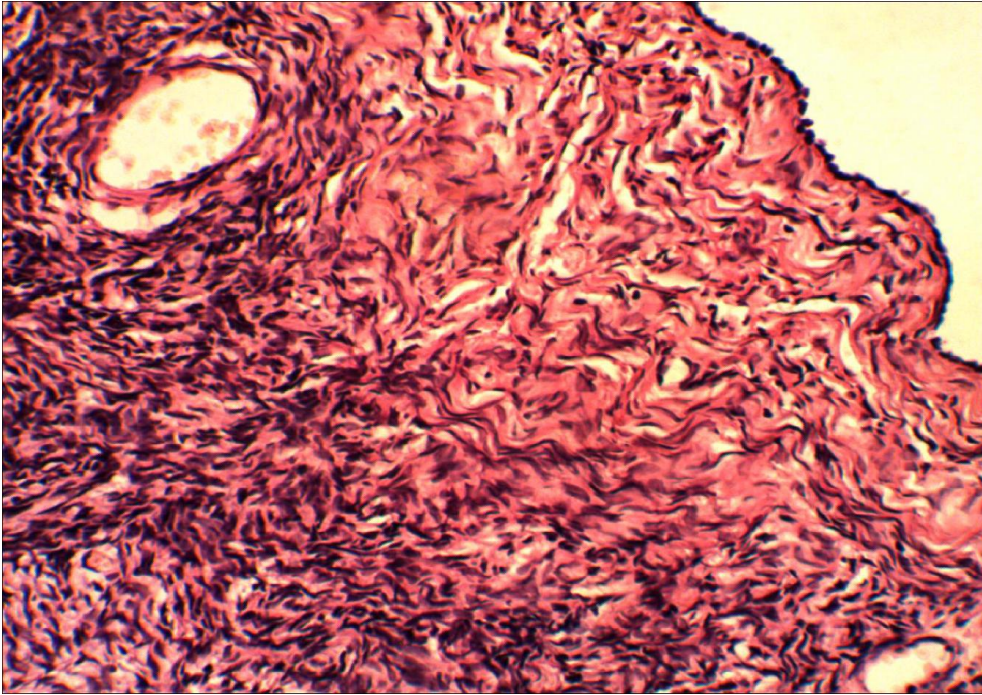


Рис. 3.1 Жінка 35р. Ділянка коркової речовини яєчника з білочною оболонкою вкритою одношаровим кубічним епітелієм. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Строма коркового шару складалась зі щільно розташованих сполучнотканинних волокон, тяжі клітин і волокон проходили у різних напрямках, тому на зрізах коркової речовини можна було бачити характерні завихрення. У корковому шарі розташовувались статеві тяжі. Статеві клітини розташовувались під білковою оболонкою, іноді групами. Ядра статевих клітин інтенсивно сприймали ядерні барвники, містили гетерохроматин. Цитопlasма останніх була слабо еозинофільна. Частина статевих клітин з пікнотичних ядром і вакуолізованою цитопlasмою. Межі ядер окремих статевих клітин не чіткі, ядерця відсутні. Фолікули у корковому шарі були різного ступеня зрілості, оточені сполучнотканинною оболонкою, блискучою зоною (*zona pellucida*), яка складалась з міжклітинної речовини та паралельно спрямованих сполучнотканинних волокон. Первинні фолікули представлені округлим ооцитом, який оточений кубічної форми фолікулярним епітелієм. Ядра ооцитів більші, насичені еухроматин і містять багато ядерець, каріолемми чітко контурує (рис 3.2).

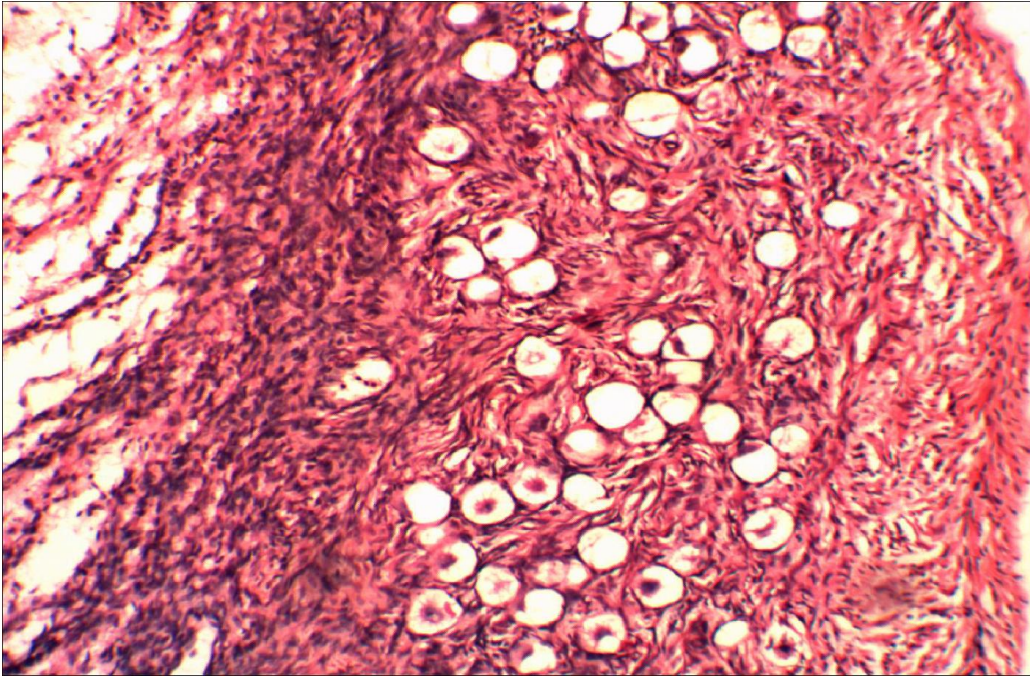


Рис.3.2 Жінка 25р. Корковий шар яєчника з фолікулами різного ступеня зрілості. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Стінка дозрілого фолікула складалась з двох шарів: зовнішнього, утвореного щільною сполучною тканиною (*theca externa*), і внутрішнього шару, що містив кровоносні, лімфатичні капіляри і клітини інтерстиція (*theca interna*). До внутрішньої оболонки прилягав зернистий шар (*stratum granulosum*). У одному місці гранульозні клітини ущільнювались і утворювали яйценосний горбок, в якому знаходилась яйцеклітина. Порожнина зрілого фолікула була заповнена фолікулярною рідиною. Яйцеклітина була оточена прозорою зоною (*zona pellucida*) і променистим вінцем (*corona radiata*) з фолікулярних клітин. Між фолікулами зустрічались атретичні тіла (*corpus atreticum*), які сформувались з припинивших свій розвиток фолікулів. При цьому блискуча зона втрачала свою кулясту форму і ставала складчастою та потовщеною. Одночасно відмічалась атрофія клітин зернистого шару, а інтерстиціальні клітини оболонки при цьому не лише не гинули, але, навпаки, характеризувались ознаками розмноження та гіпертрофією, нагадуючи за формою і виглядом лютеїнові клітини жовтого

тіла, що знаходились у фазі розквіту, але відрізнялись від останніх наявністю в центрі блискучої зони овоцита.

Жовте тіло складалось з зовнішньої сполучнотканинної капсули за якою розташовувались шари тека-лютеїнових клітин та гранульозо-лютеїнових клітин з пінистою цитоплазмою та розвиненою сіткою повнокровних капілярів з поодинокими периваскулярними крововиливами, що свідчило про фазу розквіту жовтого тіла. Між шарами тека-лютеїнових та гранульозо-лютеїнових клітин розташовувались внутрішні борозни, які являли собою відростки внутрішньої сполучнотканинної капсули та мали велику кількість капілярів. Внутрішній шар жовтого тіла складався з оформленої сполучної тканини (рис. 3.3).

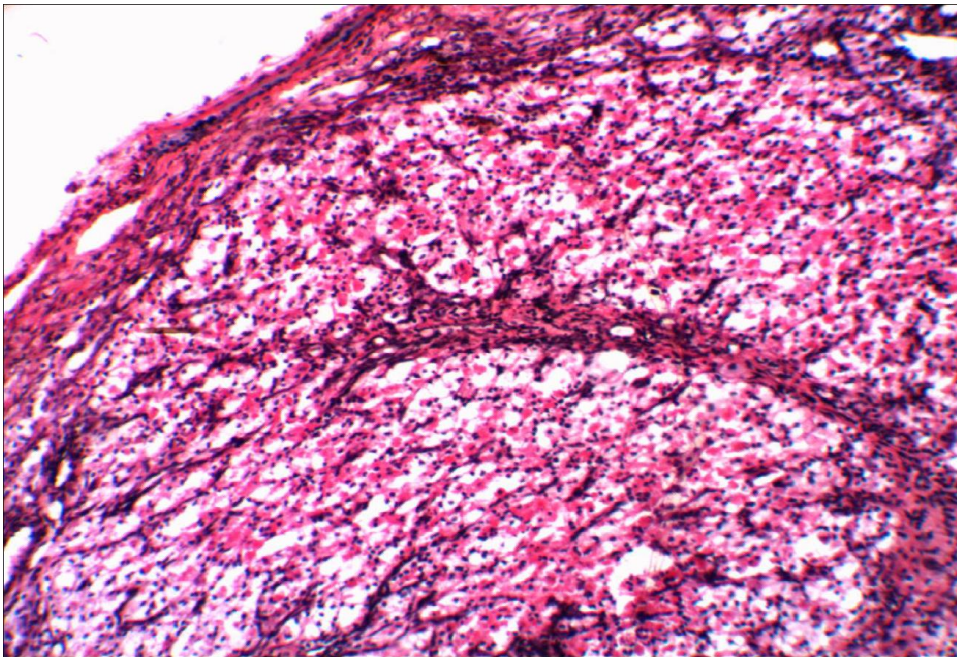


Рис. 3.3 Жінка 26р. Жовте тіло у фазі розквіту. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Ознаками регресивних змін у тканині жовтого тіла було малокров'я капілярно-синусоїдних судинних структур. Зменшення об'єму та жирова (крупновакуольна) дистрофія тека-лютеїнових та гранульозо-лютеїнових клітин з наростаючими пікнотичними змінами ядер.

Мозковий шар (medulla ovarii), розташовувався в ділянці воріт яєчника та складався з тонких сполучнотканинних волокон та великої кількості міжклітинної речовини. В мозковому шарі відмічалась велика кількість кровоносних та лімфатичних судин, навколо яких сполучнотканинні волокна мозкової речовини ущільнювались (рис. 3.4).

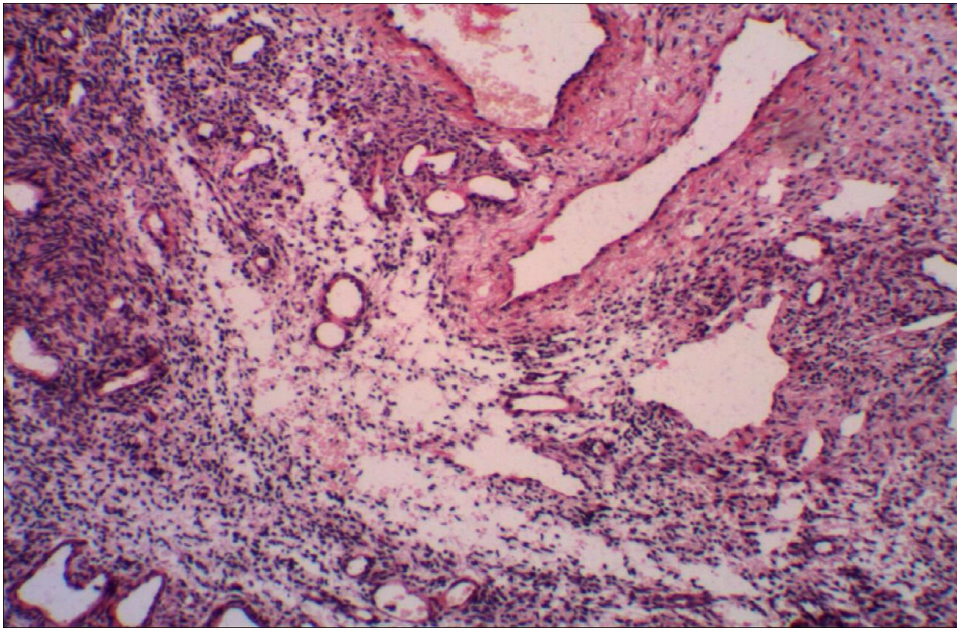


Рис. 3.4 Жінка 35р. Мозковий шар яєчника. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

При забарвленні тканини яєчника пікрофуксином за Ван Гізон білочна оболонка була представлена паралельно спрямованими та щільно прилягаючими один до одного, червоного кольору, товстими колагеновими волокнами. Місцями білочна оболонка потовщувалась та мала вигляд яскраво-рожевих гомогенних мас. У цих ділянках вона мала хвилясту поверхню, та дещо занурювалась у коркову речовину, яка складалась з великої кількості щільно розташованих тонких колагенових волокон (рис. 3.5).

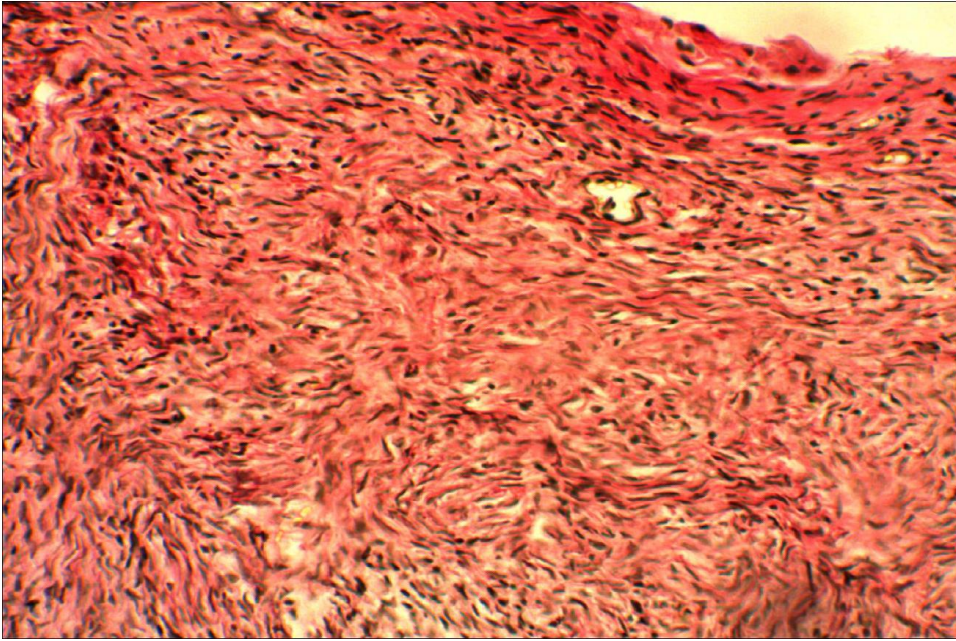


Рис. 3.5 Жінка 26р. Ділянка коркового шару яєчника утворена паралельно спрямованими колагеновими волокнами. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізон. Ок х 10. Об х 20.

Мозкова речовина складалась з невеликої кількості тонких паралельно спрямованих колагенових волокон. У сполучнотканинній капсулі жовтого тіла колагенові волокна були тонкі, блідо-рожевого кольору та розташовувались між сполучнотканинними клітинами. Незначне ущільнення колагенових волокон спостерігалось навколо судин.

Між гранульозотекалютеїновими клітинами жовтого тіла у фазі розквіту розташовувались поодинокі, тонкі, паралельно спрямовані колагенові волокна. У ЖТ в стадії регресу колагенові волокна були потовщені, щільно прилягали один до одного. Спостерігалось нерівномірне потовщення судин паренхіми ЖТ в стадії регресу за рахунок осередкового гіалінозу. У сполучнотканинній капсулі жовтого тіла колагенові волокна були тонкими та розташовувались у міжм'язовому просторі та мали паралельну спрямованість. У периваскулярному просторі відмічалось потовщення колагенових волокон, їх скорочення та щільне прилягання одне до одного з гомогенізацією (рис. 3.6.).

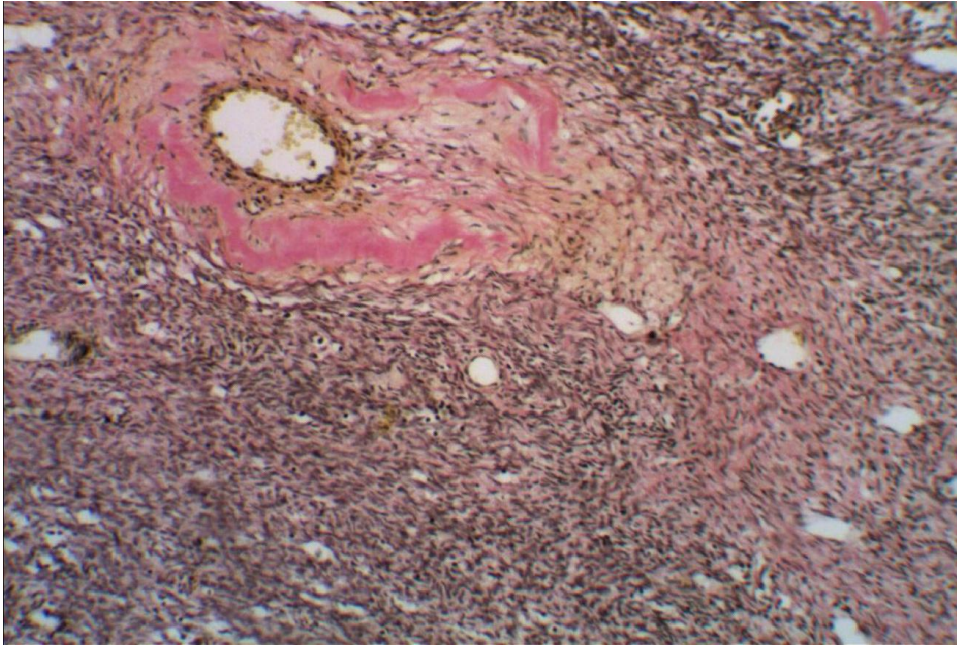


Рис. 3.6 Жінка 34р. Сполучнотканинна капсула жовтого тіла з колагеновими волокнами. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізон. Ок x 10. Об x 20.

При імпрегнації солями срібла за Футом тканини яєчника ретикулярні волокна у корковому шарі були потовщені, хвилясті та мали паралельний напрямок. У мозковому шарі ретикулярні волокна, на відміну від коркового шару, були тонкими та переплітаючись між собою утворювали дрібнопетлисту легеньку сіточку, в просвіті яких розташовувались фібробласти. У сполучнотканинній капсулі жовтого тіла ретикулярні волокна були потовщені, хвилясті. Навколо кровоносних та лімфатичних судин відмічалось нерівномірне потовщення ретикулярних волокон, скорочення їх довжини та паралельна спрямованість. Базальна мембрана судин у гранульозотекалютеїновому шарі ЖТ була однорідною та щільною. У шарах тека-лютеїнових та гранульозо-лютеїнових клітинах ретикулярні волокна були тонкі та утворювали ніжну сіточку, тоді як у сполучнотканинній капсулі вони були грубшими та мали паралельну спрямованість (рис. 3.7).

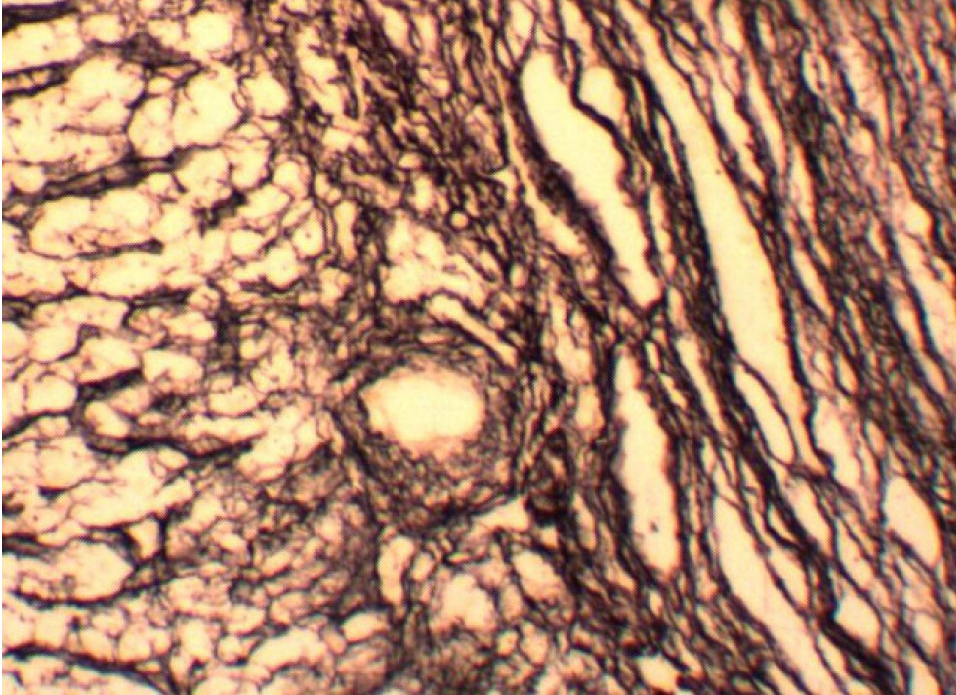


Рис. 3.7 Жінка 23р. Ретикулярних волокона у сполучнотканинній капсулі жовтого тіла. Імпрегнація солями срібла за Футом. Ок x 10. Об x 20.

При забарвленні тканини яєчника за допомогою ШИК-реакції відмічалось нерівномірне накопичення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин від слабкого до сильного. У корковому шарі дифузно розташовані ШИК-позитивні речовини характеризувались сильним забарвленням. Мозковий шар яєчника мав помірне забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин. Дифузно розташовані ШИК-позитивні речовини у стінці судин характеризувались нерівномірним забарвленням, від помірного до сильного. Дифузно розташовані ШИК-позитивні речовини у сполучнотканинній капсулі жовтого тіла та у шарах гранульозо-лютеїнових та тека-лютеїнових клітин мали сильне забарвлення (рис. 3.8).

При забарвленні судин флюоресцуючими моноклональними антитілами до колагену IV типу базальні мембрани виявлялись у вигляді чітких лінійних структур з слабким світінням (рис. 3.9).

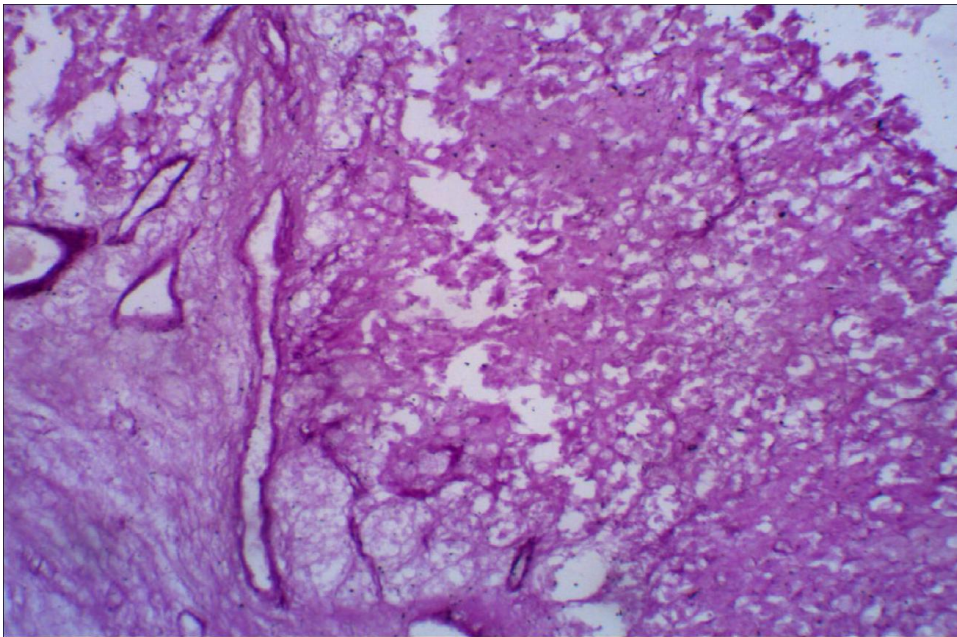


Рис. 3.8 Жінка 37р. Жовте тіло яєчника з дифузним накопиченням ШИК-позитивних речовин з сильним забарвленням. ШИК - реакція. Ок х 10. Об х 20.

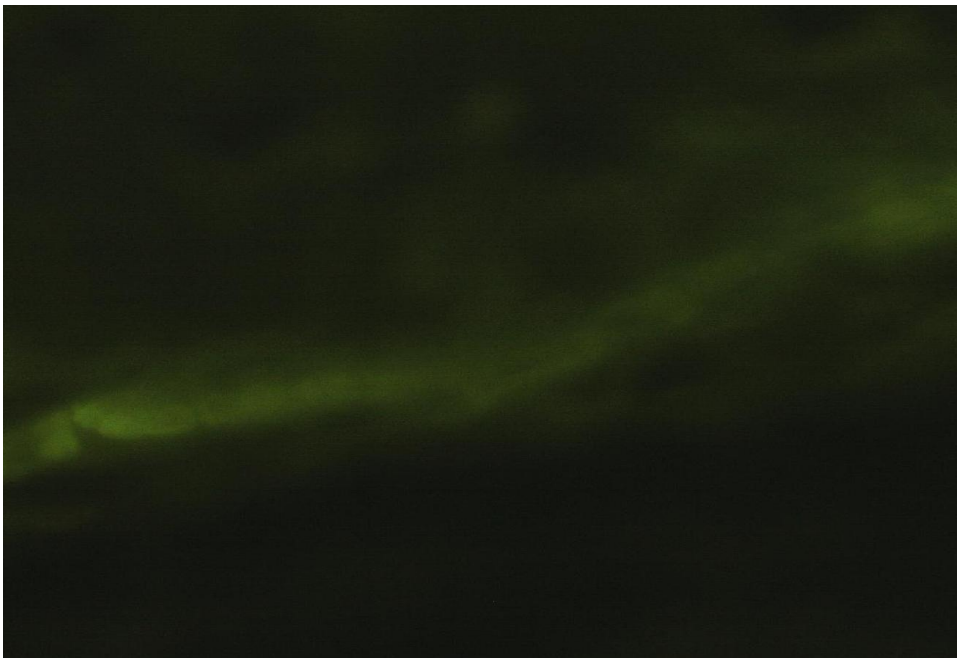


Рис. 3.9 Жінка 27р. Слабка лінійна імунофлюоресценція колагену IV типу базальних мембран судин жовтого тіла яєчника. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену IV типу. Обх400.

Імуногістохімічне дослідження ендотелін-1 продукуючої активності ендотеліальної висилки судин яєчників виявило здатність експресувати рецептори до ендотеліну-1, що характеризувалось сильним осередковим світінням ендотеліоцитів (рис. 3.10).

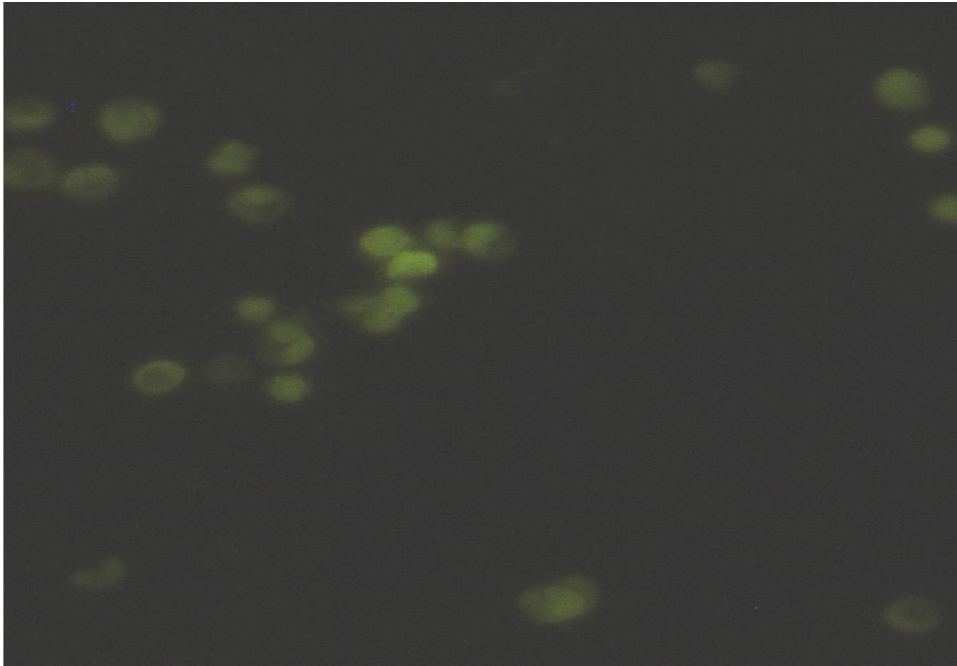


Рис. 3.10 Жінка 34р. Сильне осередкове світіння ендотеліоцитів, що експресують рецептори до ендотеліну-1 в судинах жовтого тіла. Прямий метод Кунса з МКА до ендотеліну-1. Обх400

Резюме: Показники маси та розмірів яєчників не відрізнялись від загальноприйнятих. При морфологічному аналізі структурних елементів яєчників відмічались поодинокі дрібно осередкові крововиливи у шари гранульозо-лютеїнових клітин жовтих тіл, обумовлені овуляцією. Постовуляторний розрив фолікула, має лінійний вигляд та не перевищував 0,5 см завдовжки.

При забарвленні тканини яєчника за Ван Гізон у жовтому тілі в стадії регресу спостерігалось потовщення та гомогенізація колагенових волокон у

сполучнотканинній капсулі. Спостерігався осередковий гіаліноз судин гранульозотекалютеїнового шару.

При імпрегнації солями срібла по Футу ретикулярні волокна навколо судин були тонкими та утворювали легку сіточку. Базальні мембрани судин були однорідними та щільними.

При дослідженні структурних елементів яєчника за допомогою ШИК-реакції було встановлено, що дифузно розташовані ШИК-позитивні речовини характеризуються сильним забарвленням, на відміну від інших структур яєчника, забарвлення яких було помірним.

При імуногістохімічному дослідженні експресії рецепторів до ендотеліну-1, вони характеризувались помірним осередковим світінням.

Базальна мембрана експресуюча рецептори до колагену IV типу характеризувалась слабким лінійним світінням.

3.2. Характеристика апоплексії яєчників з об'ємом внутрішньочеревної кровотечі до 150мл

3.2.1. Клінічна характеристика хворих на поплексію яєчників. Було проаналізовано 26 клінічних випадків апоплексії яєчника у жінок репродуктивного віку. Вік пацієнток коливався від 16 до 43 років. Середній вік хворих склав $28,5 \pm 2$ років.

Основними скаргами хворих жінок при надходженні до лікарні був гострий біль внизу живота з іррадіацією у пряму кишку – 19 пацієнток, 7 жінок скаржилися на періодичний тягнучий біль внизу живота протягом останніх декількох днів.

Настання менархе у більшості хворих з апоплексією яєчників відбулася у віці $13,2 \pm 0,7$ років. Менструальний цикл встановлювався зразу у 17 пацієнток, протягом року у 5, через 1-2 роки у 4. Тривалість менструального циклу у 19 обстежених складала 26-30 днів, у 2 пацієнток відмічалось збільшення тривалості менструального циклу до 31-35 днів, скорочення

менструального циклу до 21-25 днів відмічалось у 5 пацієнок. Інтенсивність менструальної кровотечі була помірною у 20 жінки, рясні менструації відмічались у 4 пацієнок, скудні – лише у 2 обстежених. У 22 хворих менструації мали безболісний характер, болі під час менструації відмічали 4 жінок.

Кількість пацієнок, які не мали в анамнезі вагітностей склала 9 (34,6%) обстежених, мали одні пологи – 7 (26,9%), мали двоє та більше пологів 4 (15,3%) пацієнок. Присутність медичного абортів в анамнезі відмічалась у 4 (15,3% %) пацієнок, два та більше медичних абортів відмічалось у 5 (19,2%) обстежених.

При гінекологічному обстеженні хворих були виявлені наступні захворювання: ендометрит/ендоцервіцит у 5 (19,2%) хворих, хронічний сальпінгоофарит у 6 (23,0%) хворих, міома матки у 3 (11,5%) пацієнок, безпліддя у 3 (11,5%) хворих, ендометриоз яєчників у 7 (26,9%) хворих. В 1 (3,8%) випадку апоплексія яєчника була сполучена з порушенням трубної вагітності. У 12 (46,1%) жінок – спадкова хвороба органів малого тазу II- III ступеня.

Лабораторні показники.

Загальний аналіз крові: гемоглобін крові був у межах норми- від 110г/л до 130 г/л, в середньому – 124г/л (± 4), кількість лейкоцитів коливалась від $3,2 \cdot 10^9$ кл/л до $12,0 \cdot 10^9$ кл/л, середній показник лейкоцитів склав $8,1 \cdot 10^9$ кл/л. ($\pm 1,76$). Показники ШОЕ коливались від 4 мм/г до 15 мм/г, середній показник ШОЕ склав 7,6 мм/г ($\pm 2,2$). У 14 (53,8%) хворих була друга група крові А (II), у 7 (26,9%) жінок була перша група крові О (I), у 3 (11,5%) випадках була третя група крові В (III) та у 2 (7,6%) випадках була четверта група крові АВ(IV).

Біохімічні показники крові коливались у межах норми. Загальний білок крові коливався від 66,0 до 78,0 г/л, загальний білірубін від 2,0 до 20,0 мкмоль /л, креатини від 0,05 до 0,07 ммоль /л, сечовина від 4,5 до 6,3 ммоль/л.

Показники системи зсідання крові були у межах норми: активний час рекальцифікації (АЧР) від 50,0 до 57,0 ", активний частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) від 39,0 до 47,0 ", протромбінів індекс (ПІ) від 88,0 до 100,0%, тромбіновий час (ТЧ) від від 6,0 до 16,0", фібриноген (Ф) від 2664 до 4218 мг/л.

3.2.2. Морфологічна характеристика апоплексії яєчників.

Макроскопічні дані. У 13 (50%) випадках джерелом апоплексії яєчників були кісти жовтого тіла, в 3 (11,5%) випадках – ендометриодні кісти, в 1 (3,8%) випадку – фолікулярна кіста, в 3 (11,5%) – серозна цистаденома, в 6 (23,0%) - жовте тіло. У 16 (61,5%) випадках була апоплексія правого яєчника, в 10 (38,4%) випадках - апоплексія лівого яєчника. У 19 (73,1%) випадках апоплексія яєчника сталась у другу фазу менструального циклу, в 7 (26,9%) - в першу фазу менструального циклу, від 1 по 13 день менструального циклу.

Гладкостінні серозні цистаденоми представляли собою тонкостінні кісти розмірами $3,4 \pm 0,5$ см у діаметрі з гладкою поверхнею, виповнені водявою рідиною і вистелених переважно стромальною тканиною, внутрішня поверхня кіст була гладкою. Дефект кіст мав лінійний характер та сягав у довжину $0,26 \pm 0,04$ см

Ендометриодні кісти мали розміри $3,2 \pm 0,5$ см у діаметрі. Зовнішня поверхня кіст була гладкою, з поодинокими дрібно осередковими крововиливами. Внутрішня поверхня кіст була гладкою коричневого кольору з дьогтьоподібним вмістом («шоколадні кісти»). Дефект ендометриодних кіст був лінійним розміром $0,21 \pm 0,03$ см.

Кісти жовтого тіла були розмірами від $3,8 \pm 0,4$ см в діаметрі, мали гладку поверхню. На розрізі виявлялася типова зморщена товста жовто-оранжева стінка кісти з поодинокими дрібноосередковими крововиливами. У

порожнині ЖТ містилась рідка кров або кров'яний сгусток. Розмір дефекту складав $0,31 \pm 0,05$ см.

Фолікулярна кіста мали розмір $3,5 \pm 0,07$ см у діаметрі та були на вигляд напівпрозорим гладким тонкостінним утворенням зі слідами рожевої рідини у порожнині. ФК мали лінійний розрив довжиною $0,23 \pm 0,03$ см.

Жовте тіло мали діаметр $2,8 \pm 0,5$ см. Внутрішня поверхня була складчастою з дрібно осередковими крововиливами, охряно-жовтого кольору. Дефект ЖТ мав лінійний характер розміром $0,25 \pm 0,04$ см.

М і к р о с к о п і ч н а х а р а к т е р и с т и к а. Ендоетріоїдні кісти мали фіброзну стінку, з внутрішньої сторони знаходився ектопічний ендометріальний епітелій з елементами ендометріальної строми. На внутрішній поверхні кіст визначались дрібно осередкові крововиливи та фокуси некрозів. Структура ендометріальної тканини варіювала в залежності від фази менструального циклу. Як наслідок періодичних менструальних змін у стінках ендометріоїдних кіст виявлялися свіжі та старі крововиливи, вторинна запальна реакція. У клітинному інфільтраті знаходилися макрофаги, які містили гемосидерин та ліпіди (гемосидерофаги та ксантомні клітини), нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити та плазматичні клітини. Епітеліальні клітини, які вкривали ендометріальні кісти були великих розмірів, кубічні, з еозинофільною цитоплазмою та великими ядрами. Цитогенна строма характеризувалась значною васкуляризацією. У судинах мікроциркуляторного русла, артеріального типу, виявлявся добре розвинений м'язовий шар. Зовнішня оболонка судин була представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною. Навколо судин відмічався виражений набряк строми, діapedезні крововиливи, незначна лейкоцитарна інфільтрація. У 2 (7,6%) випадках у просвіті судин відмічались пристінкові червоні тромби (рис. 3.11).

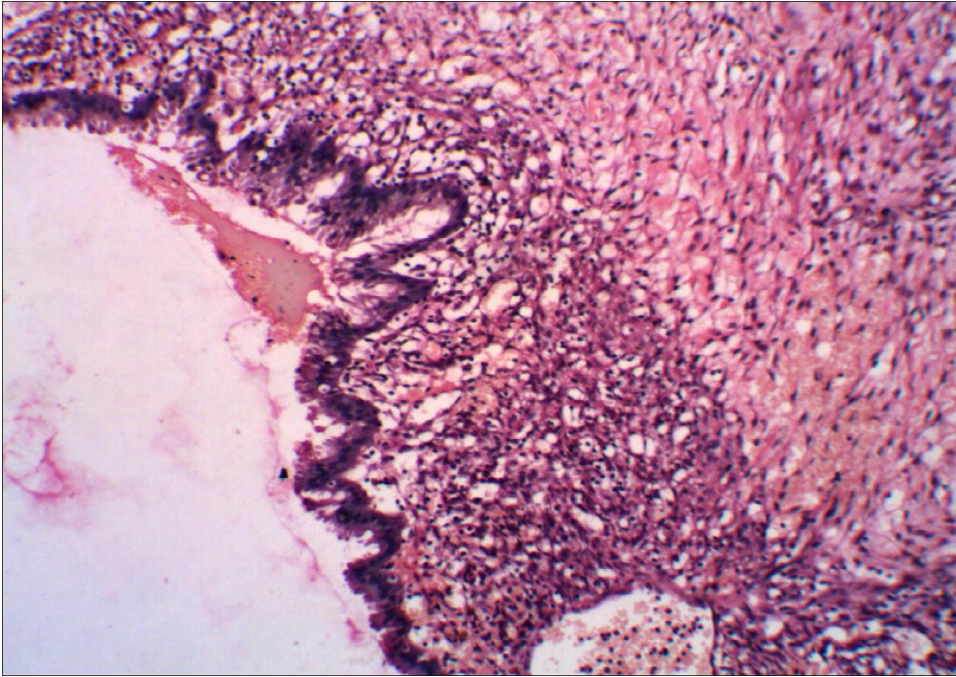


Рис. 3.11 Жінка 35р. Об'єм гемоперитоніуму 50,0мл. Ділянка стінки ендометриоїдної кісти з дрібноосередковими крововиливами та помірною запальною інфільтрацією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Кісти жовтого тіла складались з внутрішньої фіброзної вистилки, за якою розташовувались шари гранульозо-тека-лютеїнових клітин та сполучнотканинна капсула. Сполучнотканинна капсула характеризувалась осередковою васкуляризацією судинами артеріального та венозного типів. Судини артеріального типу мали слабо виражену внутрішню оболонку, середня оболонка складалась з потовщених м'язових клітин. Зовнішня оболонка складалась з потовщених волокон пухкої сполучної тканини. У багатьох судинах артеріального типу відмічалось потовщення стінки за рахунок потовщення м'язового шару, що супроводжувалось звуженням просвіту судин, у 3(11,5%) випадках відмічалась відсутність або пошкодження ендотеліального шару у судинах, у вигляді злуцнення ендотеліальних клітин. Дисциркуляторні розлади у КЖТ характеризувались дрібновогнищевими крововиливами у шари гранульозо-тека-лютеїнових

клітин з їх частковим розшаруванням. У судинах спостерігалось нерівномірне кровонаповнення (рис. 3.12).

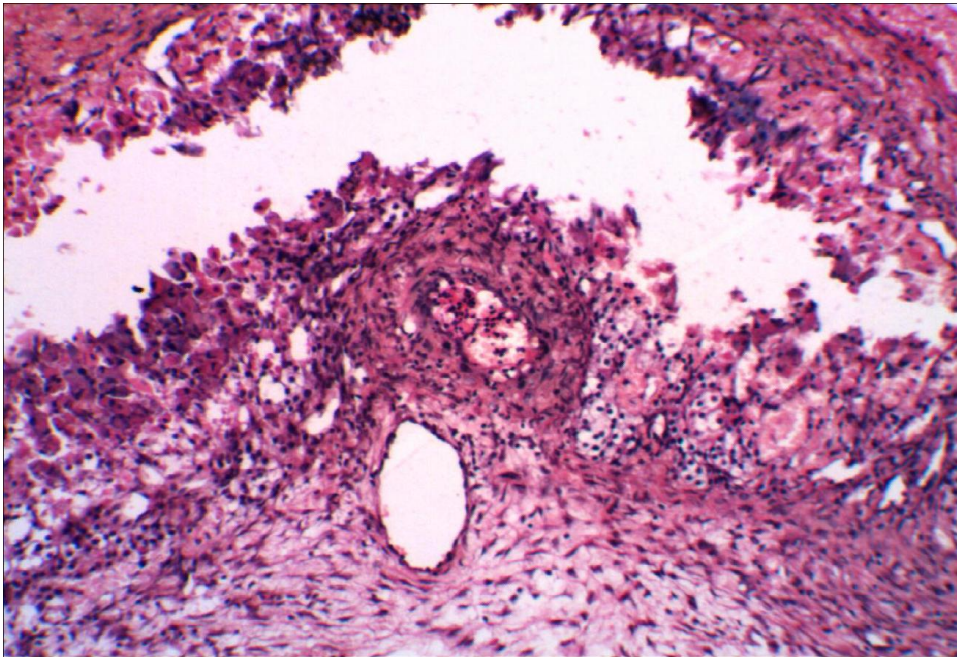


Рис. 3.12 Жінка 25р. Об'єм гемоперитоніуму 100,0мл. Ділянка кісти жовтого тіла з крововиливом у шари гранульозо-текалютеїнових клітин та їх розшаруванням. Гіпертрофія м'язового шару артерії зі звуженням її просвіту та пристінковим розташуванням еритроцитів. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

У 5 (19,2%) випадках відмічались дрібноосередкові крововиливи у сполучнотканинну капсулу з перифокальною запальною інфільтрацією. У 2 (7,6 %) випадках у венах сполучнотканинної капсули відмічались пристінкові червоні тромби.

При патоморфологічному дослідженні жовтого тіла у центральній його частині знаходились частково гемолізовані еритроцити та фібрин. Спостерінався добре сформований внутрішній шар сполучної тканини (рис. 3.13).

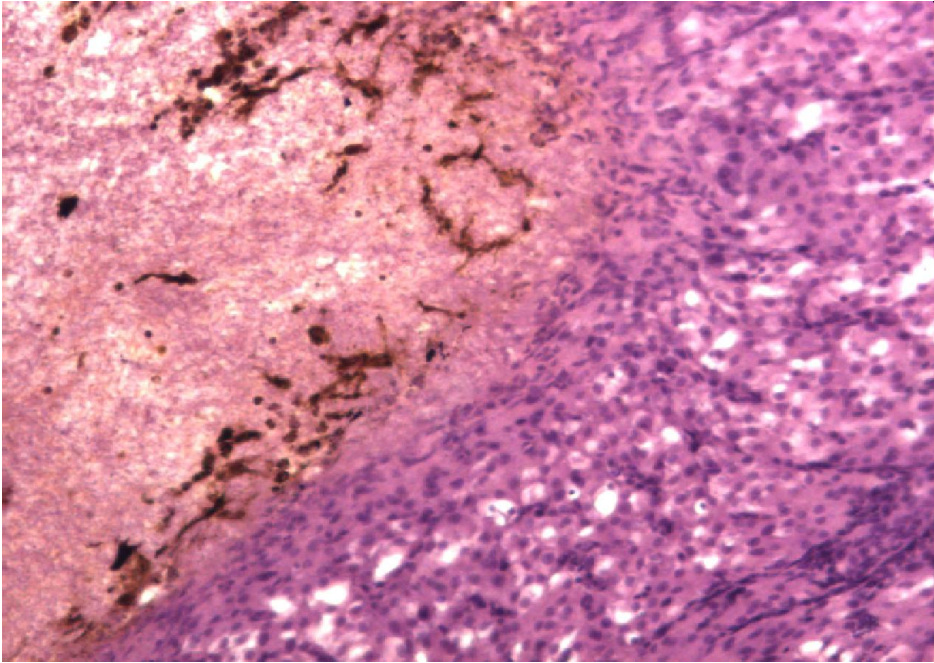


Рис. 3.13 Жінка 26р. Об'єм гемоперитоніуму 50,0 мл. Ділянка жовтого тіла с з гемолізованими еритроцитами у його центральній частині. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Гранульозо-лютеїнові клітини, проксимально розташовувались по відношенню до центральної частини жовтого тіла, відділені від останньої внутрішнім шаром сформованої сполучної тканини. Гранульозо-лютеїновий та тека-лютеїновий шари мали чітку границю. Гранульозо-лютеїнові клітини збільшені в розмірі, мали світле кулясте ядро з великим ацидофільним ядерцем, цитоплазма бліда, еозинофільна, з множинними дрібнокрапельними включеннями. Тека-лютеїнові клітини приблизно в 2 рази менші за лютеїноцити, зі світлим великим ядром, цитоплазма еозинофільна. Жовте тіло мало складчасту структуру гранульозо-лютеїнового шару. Внутрішні борозни з чисельними мікросудинами представлені артеріолами, капілярами та венулами.

У 1(3,8%) випадку джерелом апоплексії було жовте тіло в фазі розквіту та характеризувалось великою кількістю тонкостінних судин у внутрішніх

борознах. Дисциркуляторні зміни в ньому характеризувались дрібно осередковими крововиливами у внутрішні борозни жовтого тіла та незначною лейкоцитарною інфільтрацією.

У 2 (7,6 %) відбулась апоплексія жовтих тіл у фазі васкуляризації, яка характеризувалась швидким розмноженням клітин гранульози та інтенсивним врозтанням між ними новоутворених судин. Просвіт судин був різко повнокровний, навколо судин відмічались діapedезні крововиливи.

В 3 (11,5%) випадках відбулась апоплексія жовтого тіла в стадії регресу, яка характеризувалась великовакуольною дистрофією лютеїнових клітин, з пікнотичними змінами у ядрі. Зміни з боку судин характеризувались набряком судинної стінки, судини різко повнокровні. В 1 (3,8%) випадку відмічався червоний пристінковий тромб. У 5 (19,2%) випадках відмічались дрібноосередкові крововиливи у шари гранульозо-лютеїнових клітин. Для всіх випадків була характерна наявність дрібноосередкових крововиливів у внутрішні борозни жовтого тіла (рис. 3. 14).

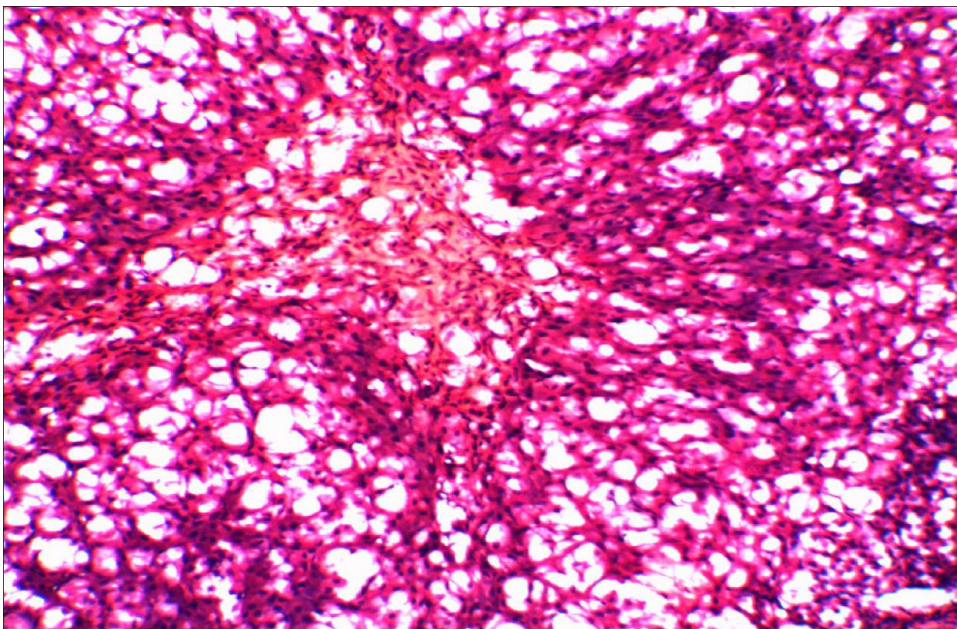


Рис. 3.14 Жінка 29р. Об'єм гемоперитоніуму 100,0мл. Крововилив у внутрішні борозни жовтого тіла. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

Сполучнотканинна капсула жовтого тіла, незалежно від його фази розвитку, складалась із зрілої сполучної тканини, волокна якої мали чіткі контури та паралельну спрямованість. В 5 (19,2%) випадках відзначалась дифузна або осередкова лейкоцитарна інфільтрація, тканинні базофіли та гістіоцити. У 4 (15,3%) випадках відмічались дрібноосередкові крововиливи у сполучнотканинну капсулу. Спостерігалось розширення прошарків сполучної тканини та їх набряк. Судини у сполучнотканинній капсулі розташовувались осередково, переважали артеріоли середнього і крупного калібру з добре розвиненим м'язовим шаром. Стінки артеріол потовщені, набряклі, більша частина судин різко повнокровна. У 2 (7,6%) випадках знаходили ознаки згортання крові в артеріях і венах у вигляді пристінкових червоних тромбів (рис. 3. 15).

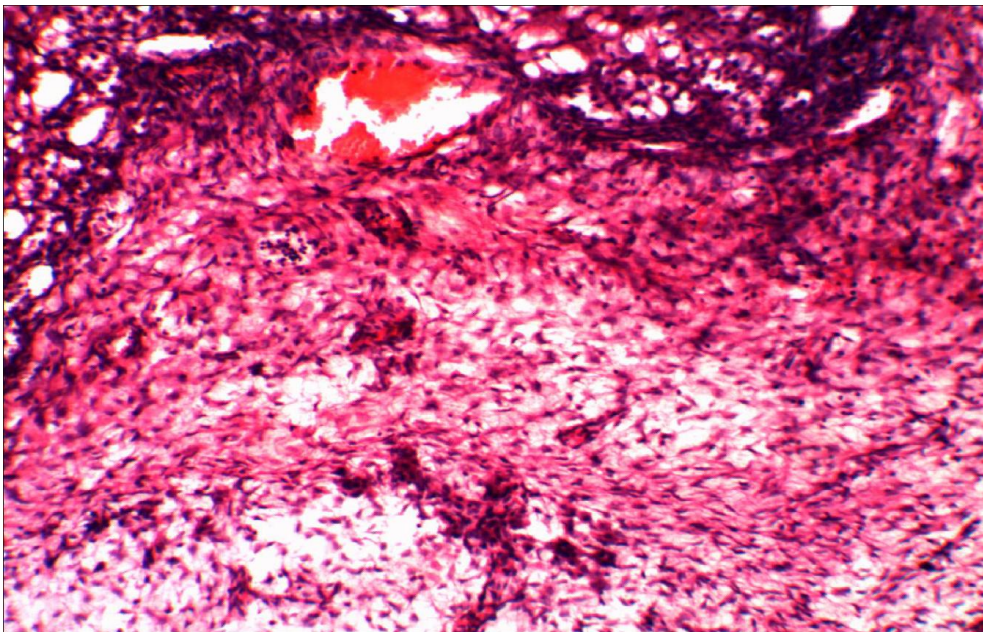


Рис. 3.15 Жінка 33р. Об'єм гемоперитоніуму 130,0 мл. Судина сполучнотканинної капсули жовтого тіла з червоним тромбом. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

У 1 (3,8%) випадку у сполучнотканинній капсулі жовтого тіла було знайдено варикозно змінену судину з дрібно осередковими крововиливами навколо них та перифокальною запальною інфільтрацією (рис. 3. 16).

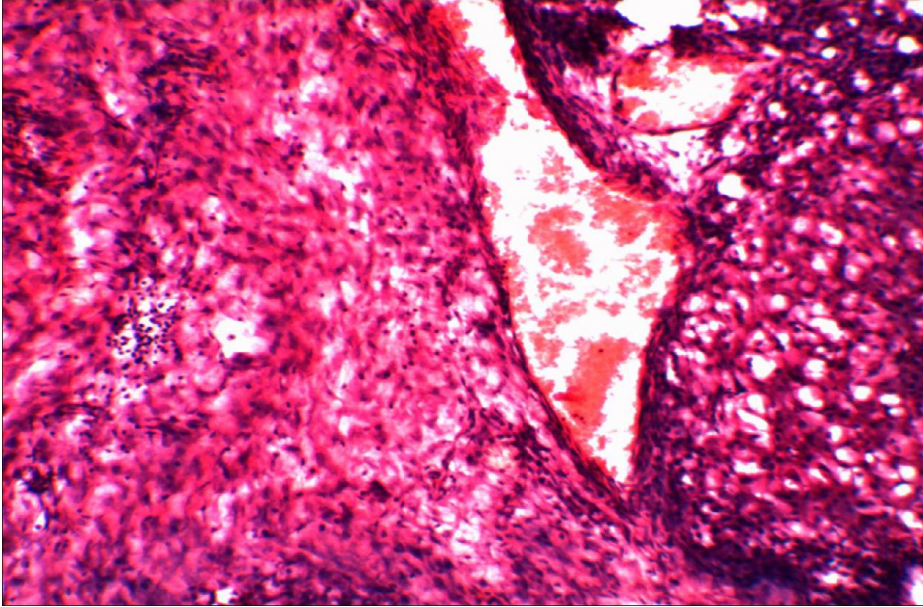


Рис. 3.16 Жінка 28р. Об'єм гемоперитоніуму 120,0 мл. Варикозно змінена судина сполучнотканинної капсули жовтого тіла з пристінковим розташуванням еритроцитів та перифокальною запальною інфільтрацією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Фолікулярної кісти була утворена внутрішнім шаром гранульозних клітин та зовнішнім шаром тека-інтерна, та сполучнотканинною капсулою. Мала невелику кількість судин артеріального типу, які характеризувались різким повнокров'ям та периваскулярними крововиливами. Відмічались дрібноосередкові крововиливи у шари гранульозних клітин без їх деструкції (рис. 3. 17).

Гладкостінна серозна цистаденома (ГСЦ) мала сполучнотканинну капсулу, внутрішня поверхня якої була вкрита зплоченим кубічним епітелієм, визначались не чисельні судини артеріального типу. Просвіт судин був різко розширений з осередковими периваскулярними крововиливами (рис. 3.18).

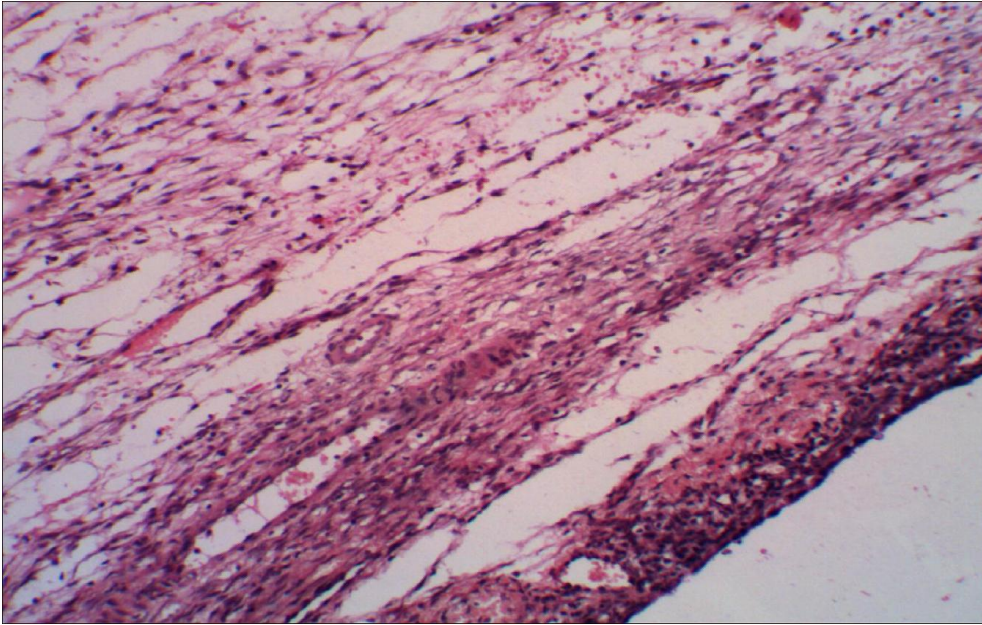


Рис. 3.17 Жінка 23р. Об'єм гемоперитоніуму 50,0 мл. Стінка фолікулярної кісти з набряком, помірною запальною інфільтрацією та дрібноосередковими крововиливами. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

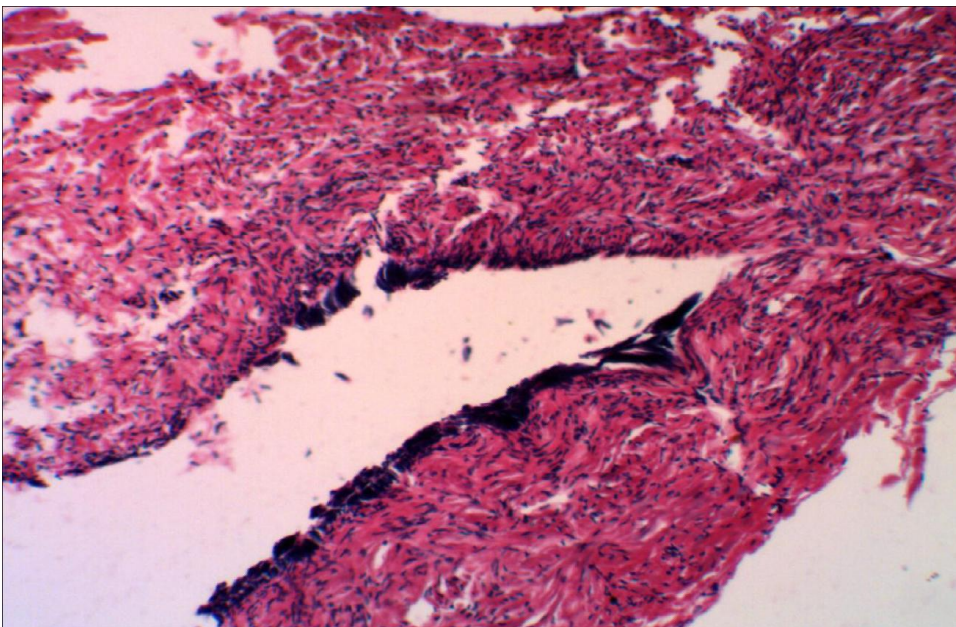


Рис. 3. 18 Жінка 37р. Об'єм гемоперитоніуму 30,0 мл. Гладкостінна серозна цистаденома з дрібно осередковими крововиливами. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

При забарвленні тканини яєчників з апоплексією пікрофуксином за Ван Гізон колагенові волокна були тонкими, мали червоний колір та паралельну спрямованість, іноді переплітались між собою. Колагенові волокна у стромі серозної цистаденоми щільно розташовувались та мали вигляд гомогенної речовини. Навколо судин та у сполучнотканинній капсулі жовтого тіла, кісти жовтого тіла та фолікулярної кісти відзначалось незначне осередкове погрубшання колагенових волокон та щільне їх розташування. (рис. 3.21).

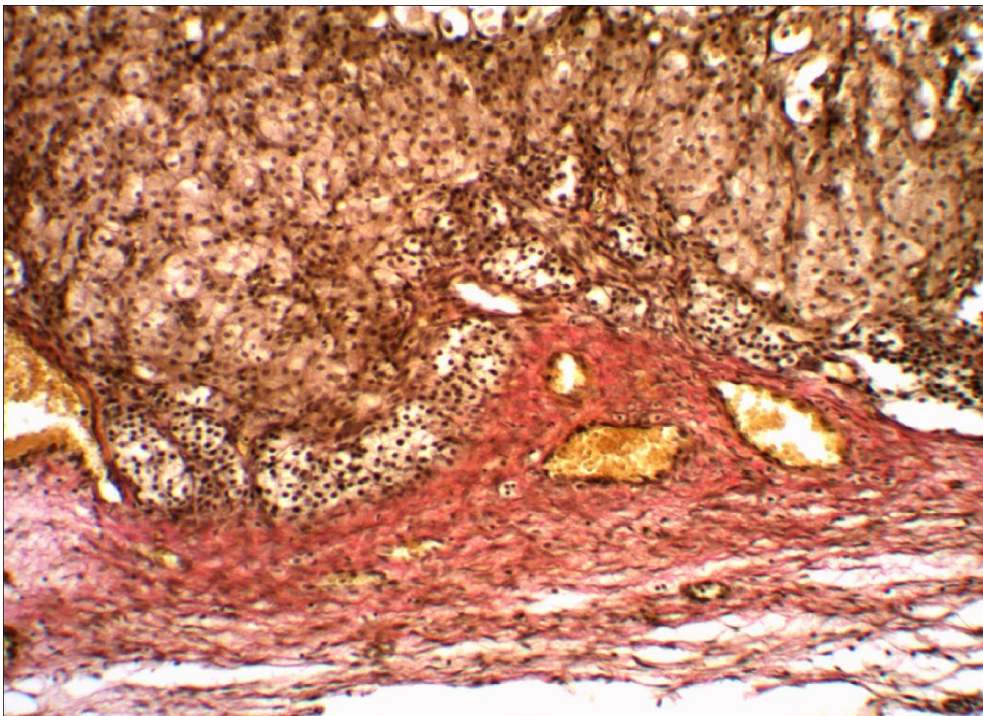


Рис. 3.21 Жінка 29р. Об'єм гемоперитоніуму 90,0мл. Сполучнотканинна капсула жовтого тіла, утворена паралельно спрямованими колагеновими волокнами з судинами венозного типу, з пристінковими червоними тромбами у просвіті. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізон. Ок х 10. Об х 20.

При імпрегнації солями срібла за Футом визначалось незначне потовщення аргірофільних волокон у тканині яєчників з апоплексією. Спостерігалось незначне потовщення та скорочення аргірофільних волокон навколо судин. Базальна мембрана судин складалась з тонких аргірофільних волокон, щільно прилягаючих одне до одного. У шарах гранульозо-текалютеїнових клітин

жовтих тіл та кіст жовтого тіла ретикулярні волокна були тонкими, спіралеподібними та утворювали тонку сітку. У сполучнотканинній капсулі КЖТ ретикулярні волокна були потовщені, мали паралельну спрямованість. Навколо судин розміщувались стовщені ретикулярні волокна, які утворювали сіточку. У судинах з гіпертрофією м'язового шару ретикулярні волокна були потовщені та щільнорозташовувались, базальна мембрана була осередково розпушеною (рис. 3.19).

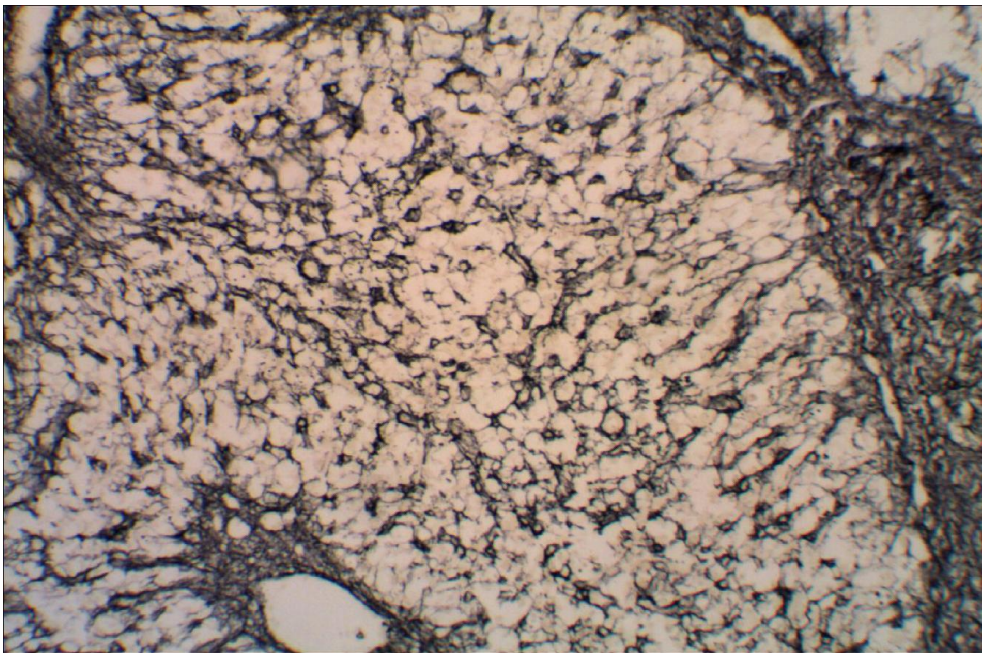


Рис. 3.19 Жінка 25р. Об'єм гемоперитоніуму 70,0 мл. Судини внутрішніх борозен жовтого тіла з тонкими аргірофільними волокнами. Імпрегнація солями срібла за Футом. Ок x 10. Об x 20.

При ШИК-реакції відмічалось дифузне накопичення ШИК-позитивних речовин у тканині яєчників з апоплексією. Дифузно розташовані ШИК-позитивні речовини у шарах гранульозо- ,тека-лютеїнових клітин кіст жовтого тіла, жовтих тіл та фолікулярних кіст характеризувались помірним забарвленням. Строма ендометриодних кіст та серозної цистаденоми характеризувалась дифузним накопиченням ШИК-позитивних речовин зі слабким забарвленням. Судини артеріального типу, на відміну від судин

венозного типу характеризувались сильним забарвленням дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин (рис. 3.20).

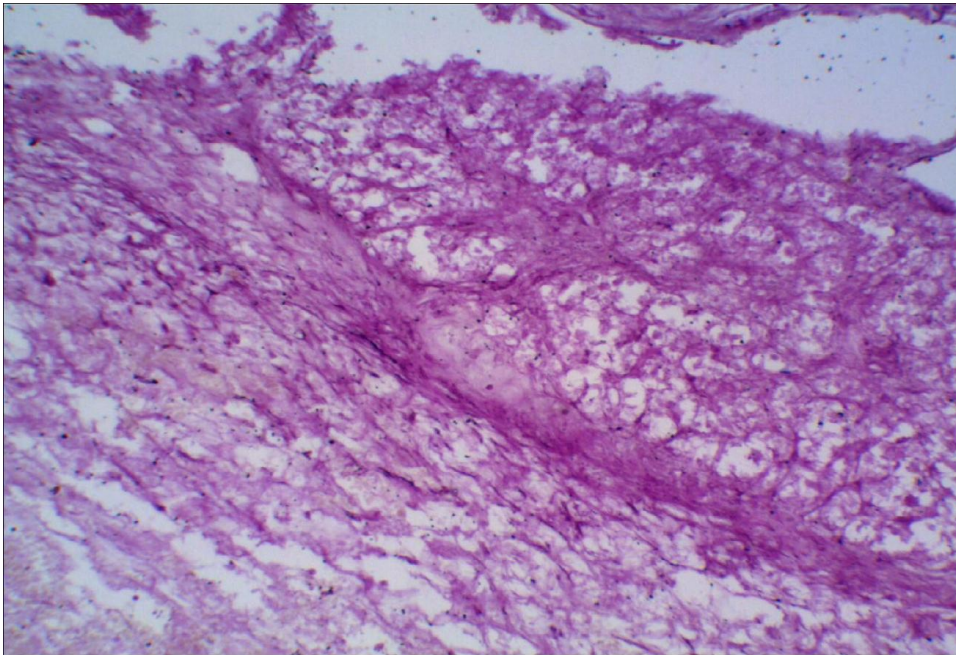


Рис. 3.20 Жінка 23 р. Об'єм гемоперитоніуму 70,0 мл. Жовте тіло з дифузно розташованими ШИК-позитивними речовинами з сильним забарвленням. ШИК - реакція. Ок x 10. Об x 20.

При застосуванні флюоресцируючих моноклональних антитіл до колагену IV типу базальні мембрани судин виявлялись у вигляді чітких лінійних структур зі слабким світінням (рис. 3.22).

При застосуванні моноклональних антитіл до ендотеліну-1 в люмінісцентному мікроскопі було виявлено сильне осередкове світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 в судинах яєчників з апоплексією (рис. 3.23).

При мікроскопічному дослідженні прилеглих шматочків яєчників білочна оболонка характеризувалась наявністю осередкового гіаланозу (рис. 3.24). У тканині яєчників у всіх випадках спостерігався помірний набряк коркової та мозкової речовини, розширення просвіту судин та помірне їх повнокров'я (рис. 3.25).

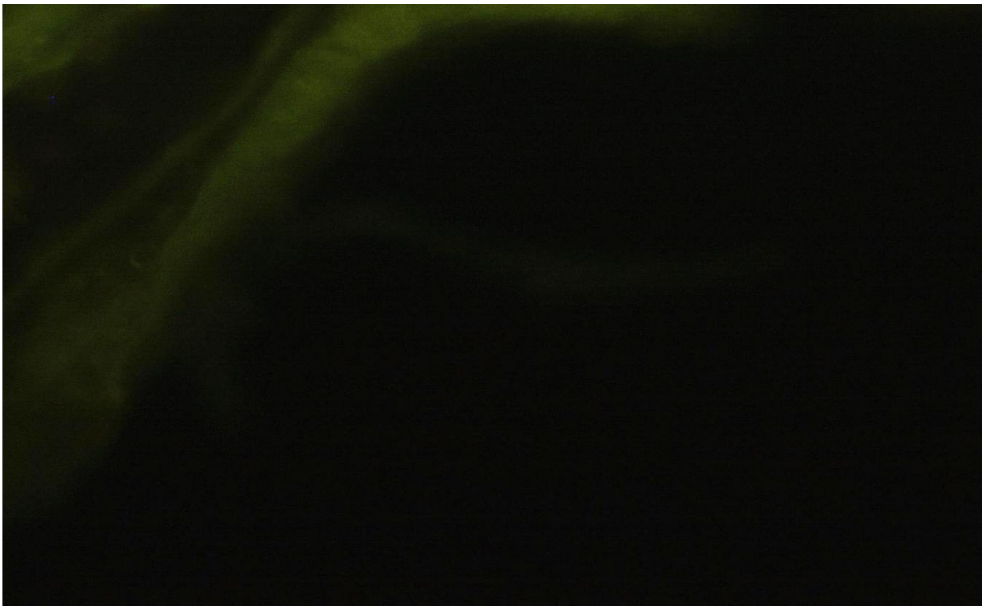


Рис. 3.22 Жінка 27р. Об'єм гемоперитоніуму 100,0мл. Слабке лінійне світіння колагену IV типу в базальній мембрані судин жовтого тіла. Непрямий метод Кунса МКА до колагену IV типу, x400.

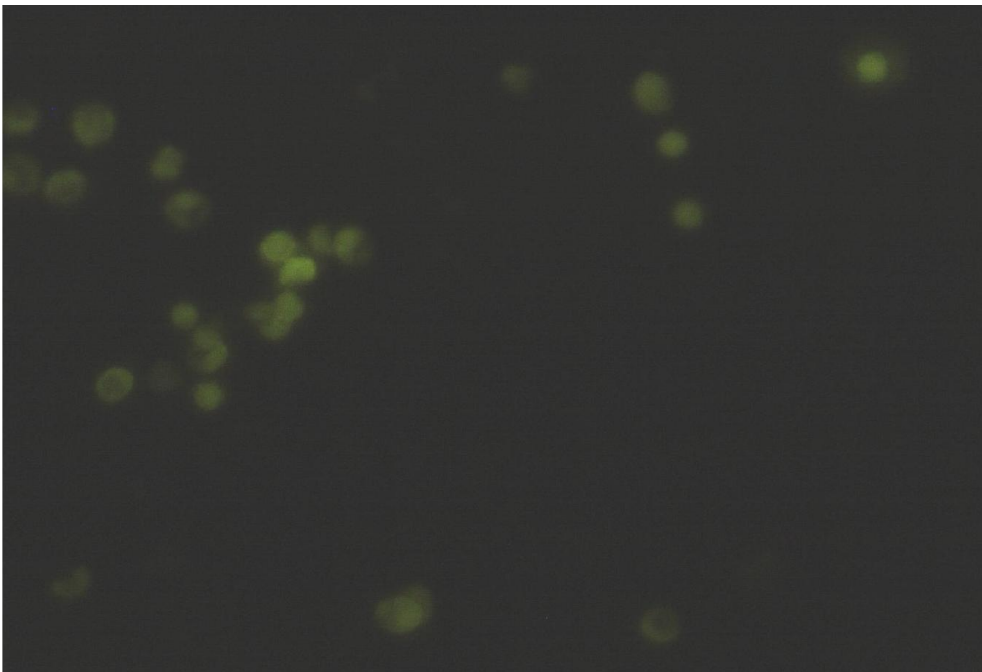


Рис. 3.23 Жінка 26р. Об'єм гемоперитоніуму 50,0мл. Сильне осередкове світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 в судинах кісти жовтого тіла. Прямий метод Кунса з МКА до ендотеліну-1, Об x400

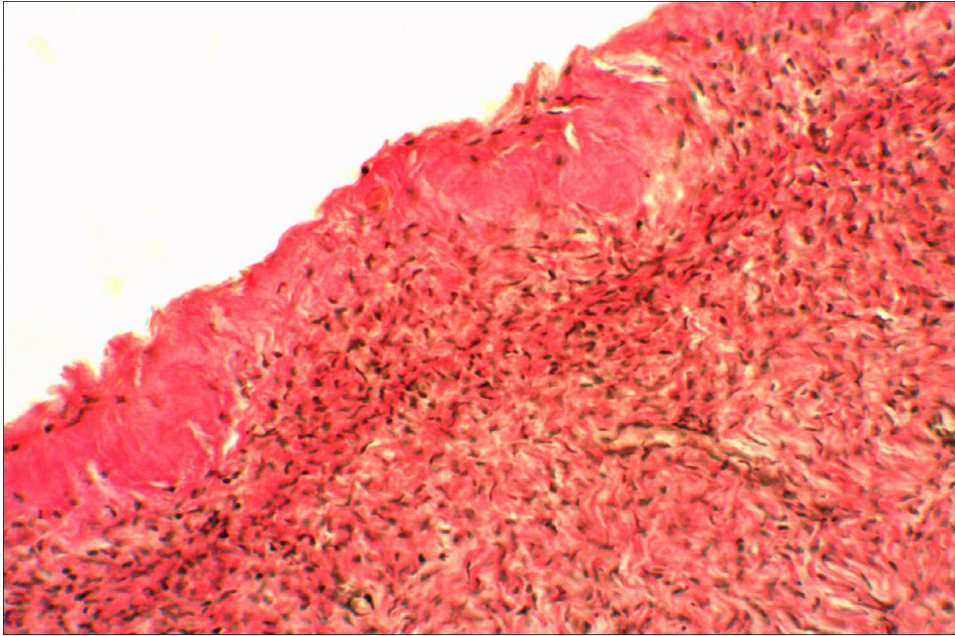


Рис. 3.24 Жінчина 26 р. Об'єм гемоперитоніуму 100,0 мл. Осередковий гіаліноз білочної оболонки яєчника. Забарвлення пікрофуксином за Ван Гізон. Ок х 10. Об х 20.

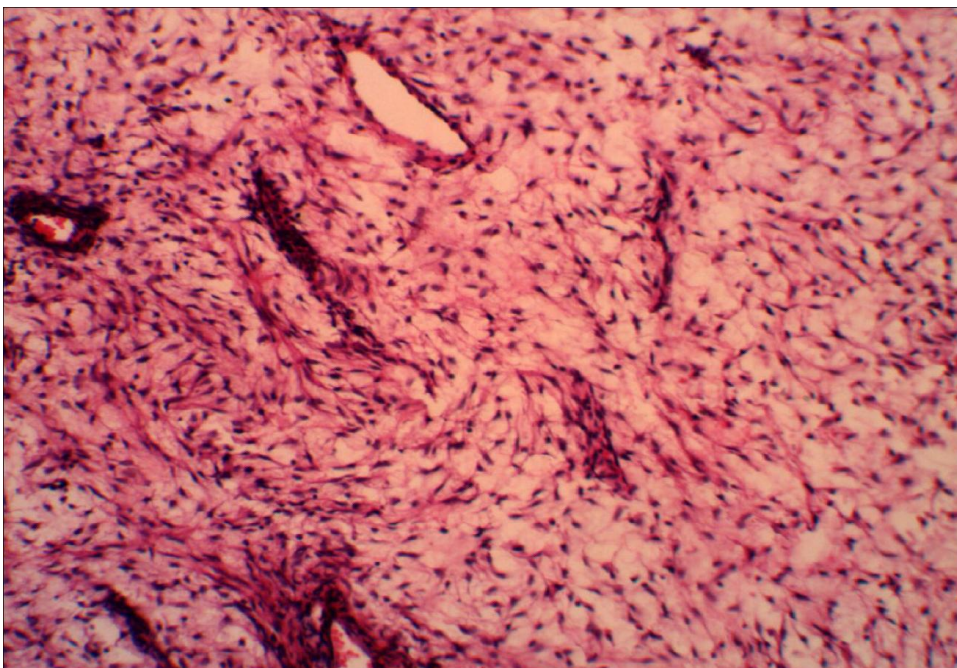


Рис. 3. 25 Жінка 27р. Ділянка мозкової речовини з помірним набряком строми та помірно повнокровними судинами. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

В стромі яєчника відмічався осередковий фіброматоз, який характеризувався розростанням пучків колагенових волокон між якими розташовувались фібробласти та фіброцити у певній послідовності та в декілька шарів, один над одним. Кожний шар містив хвилеподібні пучки колагенових волокон, розташованих паралельно один до одного. Напрямок одного шару не співпадав з напрямком іншого. Крім того, окремі пучки волокон переходили з одного шару в інший, пов'язуючи їх між собою. В корковому шарі, в судинах артеріального типу була потовщеною внутрішня еластична мембрана, в середній оболонці розростання сполучної тканини мало вигляд щільного безклітинного утворення.

3.2.3. М о р ф о л о г і ч н е п о р і в н я н н я. При порівнянні показників загального та біохімічного аналізів крові вони не відрізнялись від загальноприйнятих.

При макроскопічному порівнянні шматочків яєчників з контрольною групою привертала увагу наявність судинного малюнку на поверні білої оболонки, бугриста поверхня, за рахунок кістоутворення. У прилеглий тканині яєчників, на відміну від контрольної групи, відмічались поодинокі дрібноосередкові крововиливи.

Перше місце серед причин апоплексії яєчників з мінімальним об'ємом гемоперитоніуму були кісти жовтого тіла, друге місце посіли жовті тіла. Найчастіше відбувалась апоплексія правого яєчника. У 80% випадків апоплексія яєчників наставала у другу фазу менструального циклу.

На відміну від контрольної групи для першої групи спостереження у всіх випадках характерним було нерівномірне кровонаповнення судин, незначний набряк периваскулярного простору. Дисциркуляторні розлади проявлялись у вигляді дрібно осередкових крововиливів з перифокальною запальною інфільтрацією. У всіх випадках спостерігались поодинокі червоні пристінкові тромби у судинах артеріального типу. В 1 (3,8%) випадку у сполучнотканинній капсулі жовтого тіла була варикозно змінена судина.

При забарвленні тканини яєчників та джерел апоплексії за Ван Гізон, Футом, ШИК- реакції відмінностей від контрольної групи не було знайдено.

При імуногістохімічному дослідженні на відміну від контрольної групи світіння рецепторів до ендотеліну-1 було сильним осередковим.

3.3. Характеристика апоплексії яєчників з об'ємом внутрішньочеревної кровотечі від 150 до 500мл

3.3.1. Клінічна характеристика жінок з апоплексією яєчників. Було проаналізовано 24 клінічних випадків апоплексії яєчника у жінок репродуктивного віку. Вік пацієток склав $30,5 \pm 1,5$ років.

Основними скаргами хворих жінок при надходженні до лікарні був гострий біль внизу живота з іррадіацією у пряму кишку скаржилось - 20 (83,4%) пацієток, 4 (17,6%) жінок турбував періодичний тягнучий біль протягом останньої доби. У всіх пацієток відмічалась слабкість.

Вік настання менархе у більшості хворих з апоплексією яєчників приходився на $13,8 \pm 0,6$ років. Менструальний цикл встановився зразу у 16 (66,7%) пацієток, протягом року у 4 (16,7%) пацієток, через 1-2 роки у 4 (16,7%) пацієток. Тривалість менструального циклу у 19 (79,1%) обстежених складала 26-30 днів, у 4 (16,7%) пацієток відмічалось збільшення тривалості менструального циклу до 31-35 днів, скорочення менструального циклу до 21-25 днів відмічалось у 1 (4,2%) пацієтки. Інтенсивність менструальної кровотечі була помірною у 18 (75,0%) жінок, рясні менструації відмічались у 4 (16,7%) пацієток, скудні – лише у 2 (8,3%) обстежених. У 22 (91,6%) хворих менструації мали безболісний характер, болі під час менструації відмічали 2 (8,3%) жінок.

Кількість пацієток, які не мали в анамнезі вагітностей складала – 6 (25,0%) обстежених, мали одні роди – 7 (29,1%), мали двоє та більше родів – 3 (12,5%) пацієтки. Присутність одного медичного аборту в анамнезі

відмічалась у 4 (16,7%) пацієнток, два та більше медичних абортів відмічалось у 4 (16,7%) обстежених.

При гінекологічному обстеженні хворих були виявлені наступні захворювання: ендочервіцит/червіцит у 1(4,2%) хворих, хронічний сальпінгоофарит у 6 (25,0%) хворих, ендометриоз яєчників у 2 (8,3%) хворих. У 6 (25,0%) жінок – спасчна хвороба органів малого тазу II- III ступеня.

У 16 (66,6%) випадках джерелом апоплексії були кісти жовтого тіла, в 1 (4,2%) – ендометріоїдна кіста, в 4 (16,7%) – жовті тіла, в 3 (12,5%) – фолікулярні кісти.

У 13 (54,1%) випадках була апоплексія правого яєчника, в 10 (41,6%) – лівого яєчника, та в 1 (4,2%) випадку відбулась апоплексія обох яєчників.

У 18 (75,0%) випадках апоплексія яєчника сталась у другу фазу менструального циклу, в 4 (16,7%) – в першу фазу менструального циклу, в 2 (8,3%) апоплексія яєчника розвинулась після затримки менструації більше ніж на 30 днів.

Лабораторні показники.

Загальний аналіз крові: гемоглобін крові був у межах норми- від 90г/л до 137 г/л, в середньому – 117г/л, кількість лейкоцитів коливалась від $5,7 \cdot 10^9$ кл/л до $13 \cdot 10^9$ кл/л, середній показник лейкоцитів склав $9,2 \cdot 10^9$ кл/л. Показники ШОЕ коливались від 4 мм/г до 16 мм/г, середній показник ШОЕ склав 8 мм/г. У 15 (62,5%) була друга група крові А (II), у 5 (20,8%) жінок була перша група крові О (I), у 2 (8,3%) випадках була третя група крові В (III) та у 2 (8,3%) випадках була АВ (IV) четверта група.

Біохімічні показники крові коливались у межах норми. Загальний білок крові коливався від 66,0 до 70,5 г/л, загальний білірубін від 2,0 до 20,0 мкмоль /л, креатини від 0,05 до 0,09 ммоль /л, сечовина від 4,8 до 6,37 ммоль/л.

Показники системи зсідання крові були у межах норми: АЧР від 56,0 до 70,0 ", АЧТЧ від 42,0 до 51,0 ", ПІ від 84,0 до 96,0%, ТЧ від 14,0 до 16,0", Ф від 2440 до 5550 мг/л.

3.3.2. Морфологічна характеристика апоплексії яєчників.

Макроскопічні дані. Ендоетріодна кіста макроскопічно мала діаметр 5,7 см. Поверхня кісти була гладкою, з дрібно осередковими крововиливами. Внутрішня поверхня була неоднорідною. Коричневого кольору з дьогтьоподібним вмістом. На поверхні кісти був лінійний дефект довжиною 0,25 см.

Кісти жовтого тіла були розмірами $4,6 \pm 1,2$ см в діаметрі, мали гладку поверхню з чітким судинним малюнком. Внутрішня поверхня була зморшкуватою жовтуватого кольору з осередковими крововиливами. В порожнині кісти містилась рідка кров. Лінійний дефект кіст був завдовжки $0,52 \pm 1,3$ см.

Фолікулярні кісти мали розмір $6,1 \pm 1,1$ см у діаметрі та були напівпрозорими гладкостінними утвореннями зі слідами рожевої рідини у порожнині. Дефект фолікулярних кіст був завдовжки $0,43 \pm 0,07$ см

Жовті тіла розміром $3,5 \pm 0,6$ см у діаметрі, внутрішня поверхня була складчастою з крововиливами. Розмір дефекту жовтих був $0,41 \pm 0,05$ см.

Мікроскопічна характеристика. Ендоетріодна кіста мала фіброзну стінку, з внутрішньої сторони знаходився ектопічний ендометріальний епітелій з елементами ендометріальної стромы. Епітеліальний покрив ендометріодної кісти був частково десквамований. На внутрішній поверхні кісти визначались дрібно осередкові крововиливи та фокуси некрозів. Як наслідок періодичних циклічних змін у стінках ендометріодної кісти виявлялися свіжі та старі крововиливи, вторинна запальна реакція, яка характеризувалась клітинним інфільтратом, який складався з макрофагів, гемосидерофагів, нейтрофільних гранулоцитів, лімфоцитів та плазматичних клітин. Цитогенна строма значно васкуляризована, з переважанням судин з потоншеною гладком'язовою

стінкою. Зовнішня оболонка судин була представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною. Навколо судин відмічався набряк стромі, периваскулярні крововиливи, незначна лейкоцитарна інфільтрація (рис. 3.26).

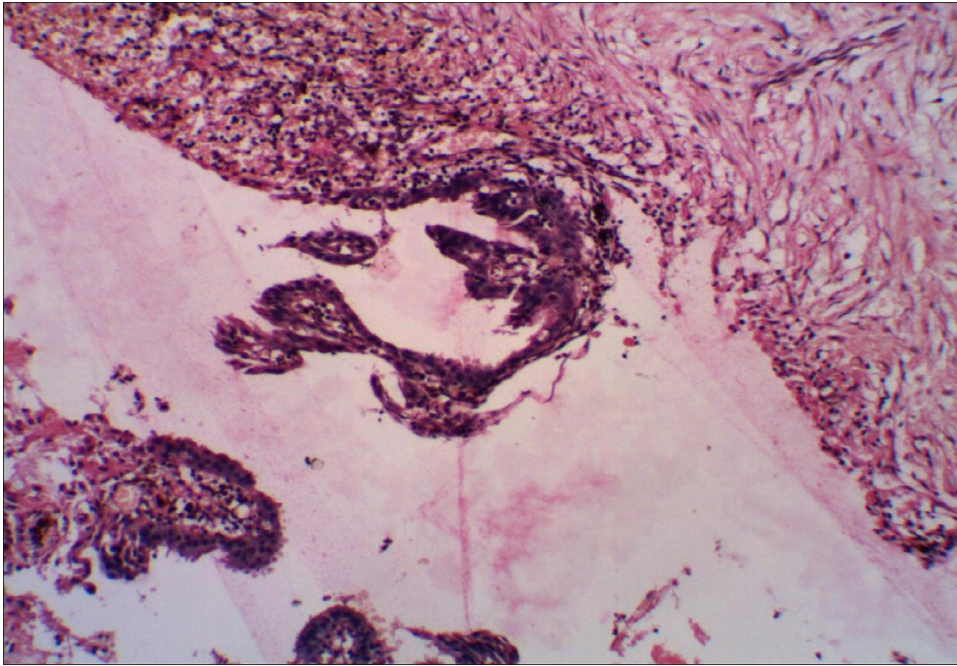


Рис. 3.26 Жінка 35р. Об'єм гемоперитоніуму 190,0 мл. Ділянка стінки ендометріюїдної кісти зі злущеним епітелієм та множинними дрібно осередковими крововиливами з перифокальної запальною інфільтрацією. Зabarвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Визначались дрібноосередкові крововиливи, місцями з деструкцією прилеглої тканини та перифокальним запаленням. В осередках ураження спостерігалась велика кількість капілярів та венул, які розташовувались переважно у цитогенній стромі. Просвіт судин був різко розширеним, повнокровним та у 2 (8,3%) випадках відмічалась наявність червоних обтуруючих тромбів у просвіті (рис. 3.27). Навколо судин відмічалось потовщення сполучнотканинних волокон.

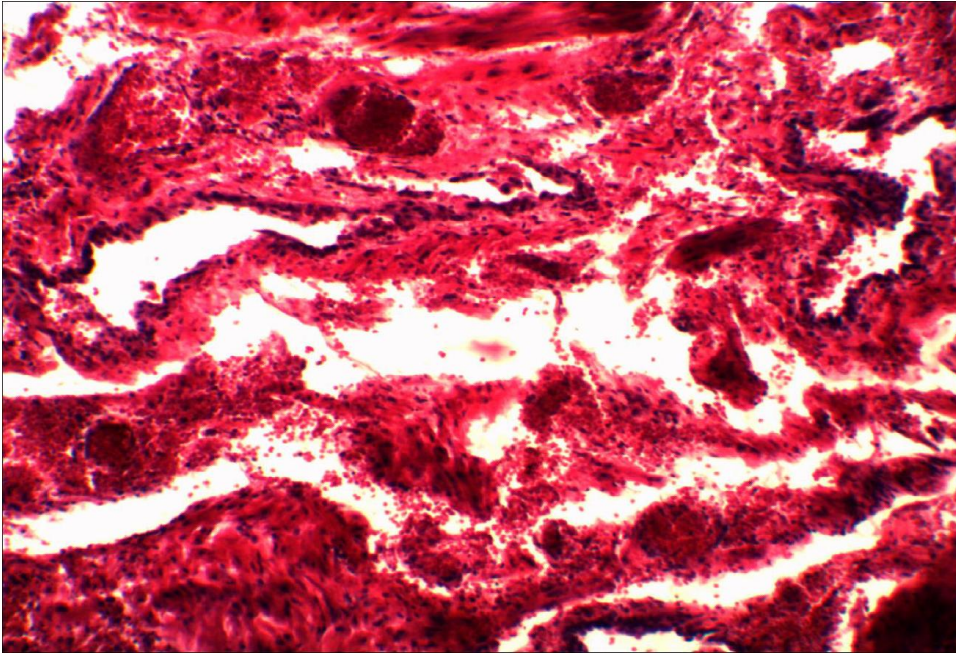


Рис. 3.27 Жінка 21 років. Об'єм гемоперитоніуму 200,0 мл. Ділянка ендометриозу яєчника з крововиливами та тромбозом судин. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20

При мікроскопічному дослідженні жовтих тіл було виявлено 3 ЖТ у фазі розквіту, в центральній частині яких знаходились частково гемолізовані еритроцити, фібрин. Гранульозо-лютеїнові клітини, проксимально розташовувались по відношенню до центральної частини жовтого тіла, відділені від останньої внутрішнім шаром сформованої сполучної тканини. Гранульозо-лютеїновий та тека-лютеїновий шари мали чітку границю. Гранульозо-лютеїнові клітини збільшені в розмірі, мали світле кулясте ядро з великим ацидофільним ядерцем, цитоплазма бліда, еозинофільна, з множинними дрібнокрапельними включеннями. Тека-лютеїнові клітини приблизно в 2 рази менші за лютеїноцити, зі світлим великим ядром, цитоплазма еозинофільна. Жовте тіло мало складчасту структуру гранульозо-лютеїнового шару. Внутрішні борозни між складками заповнені відростками внутрішньої фіброзної капсули з чисельними мікросудинами представленими артеріолами, капілярами та венулами, а зовнішні - трабекулярними

комплексами тека-лютеїнових клітин та судинами мікроциркуляторного русла.

Дисциркуляторні розлади характеризувались крововиливами у внутрішні борозни ЖТ та дрібноосередковими крововиливами у шари гранульозо-, тека-лютеїнових клітин, в 1 випадку супроводжувались некрозами.

В 1 випадку відбулась апоплексія жовтого тіла у фазі розквіту яка характеризувалась розмноженням клітин гранульози та інтенсивним вrostанням між ними новоутворених судин. Просвіт судин був різко повнокровний, навколо судин відмічались діapedезні крововиливи.

Дисциркуляторні розлади проявлялись у вигляді великоосередкових крововиливів у шари гранульозо-, тека-лютеїнових клітин з повною їх деструкцією (рис. 3.28)

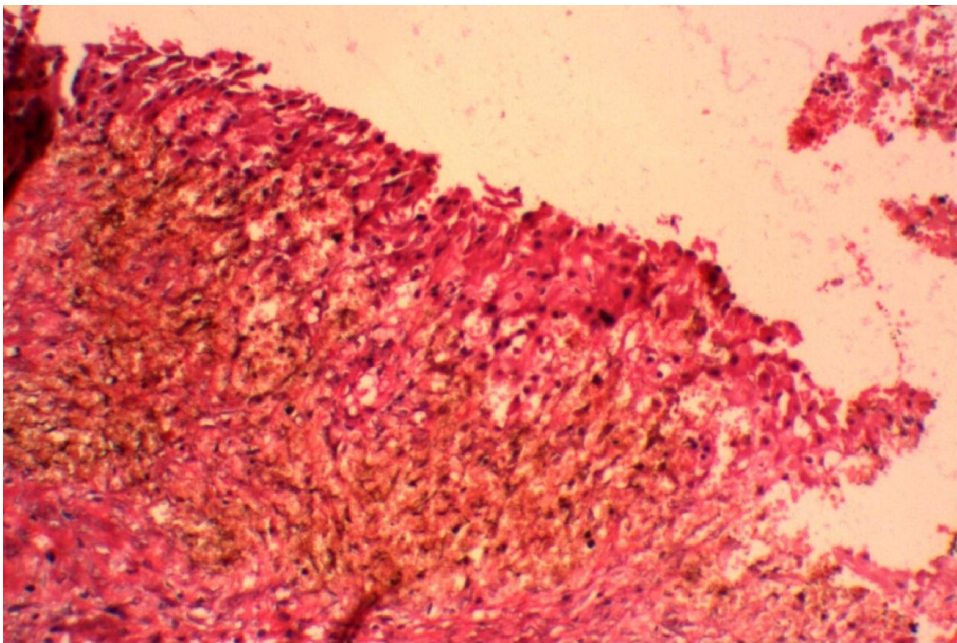


Рис. 3.28 Жінка 28р. Об'єм гемоперитоніуму 450,0 мл. Тканина жовтого тіла з крововиливом у шари гранульозо-лютеїнових та тека-лютеїнових клітин з їх деструкцією. Зabarвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

У 4 (16,6%) випадках спостерігалась осередкова десквамація ендотелію. У всіх випадках навколо судин відзначався помірний набряк, незначна лейкоцитарна інфільтрація.

Сполучнотканинна капсула жовтого тіла складалась із зрілої сполучної тканини, з чіткими контурами волокон, які мали переважно паралельну спрямованість. У 3 випадках були виявлені порушення мікроциркуляції у вигляді набряку м'язового шару артеріальних судин та периваскулярних крововиливів з перифокальним запаленням. Відзначалась дифузна або осередкова інфільтрація лімфоцитами, тканинними базофілами та гістіоцитами. У 1 випадку відмічався крововилив у сполучнотканиннотканинну капсулу жовтого тіла з її деструкцією, що супроводжувалось великовогнищевим крововиливом у прилеглі тканини яєчника з їх частковою деструкцією (рис. 3.29).

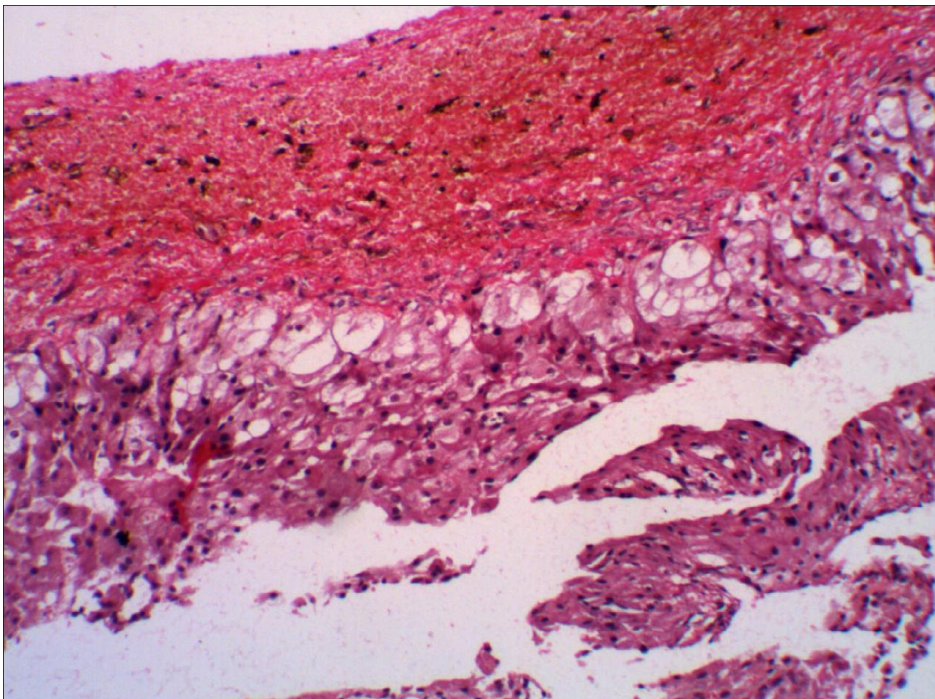


Рис. 3.29 Жінка 35р. Об'єм гемоперитоніуму 400,0 мл. Крововилив у сполучнотканинну капсулу жовтого тіла з її деструкцією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

В інших випадках спостерігалось розширення прошарків сполучнотканинних волокон та їх набряк. Судини, як артеріального так і венозного типів, розташовувались у сполучнотканинній капсулі дифузно, переважали артеріоли середнього і крупного калібру з добре розвиненим м'язовим шаром. Стінки артеріол потовщені, набряклі, більша частина судин різко повнокровна. У венах знаходили пристінкове розміщення фібрину та лейкоцитів (рис. 3.30).

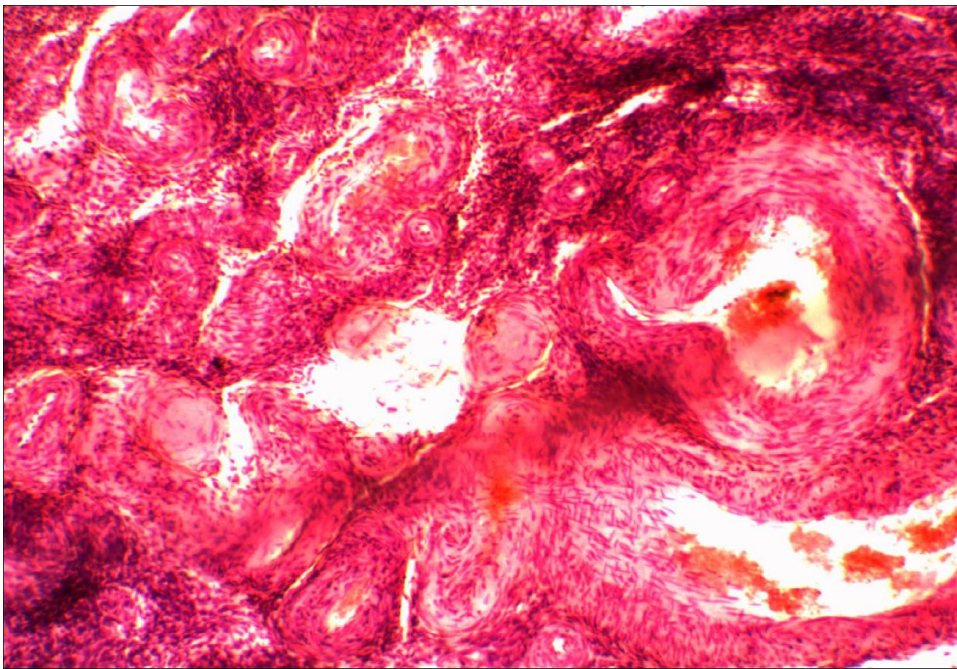


Рис. 3.30 Жінка 30 років. Об'єм гемоперитоніуму 450,0мл. Ділянка сполучнотканинної капсули жовтого тіла з щільно розташованими судинами артеріального типу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

У 2 випадках знаходили пристінкові червоні тромби з помірним набряком прилеглих тканин. У 2 випадках у сполучнотканинній капсулі жовтого тіла були виявлені варикозно змінені судини з червоними обтуруючими тромбами. Навколо варикозно змінених судин спостерігалось ущільнення прилеглої стромы, гістіолімфоцитарна інфільтрація (рис. 3.31).

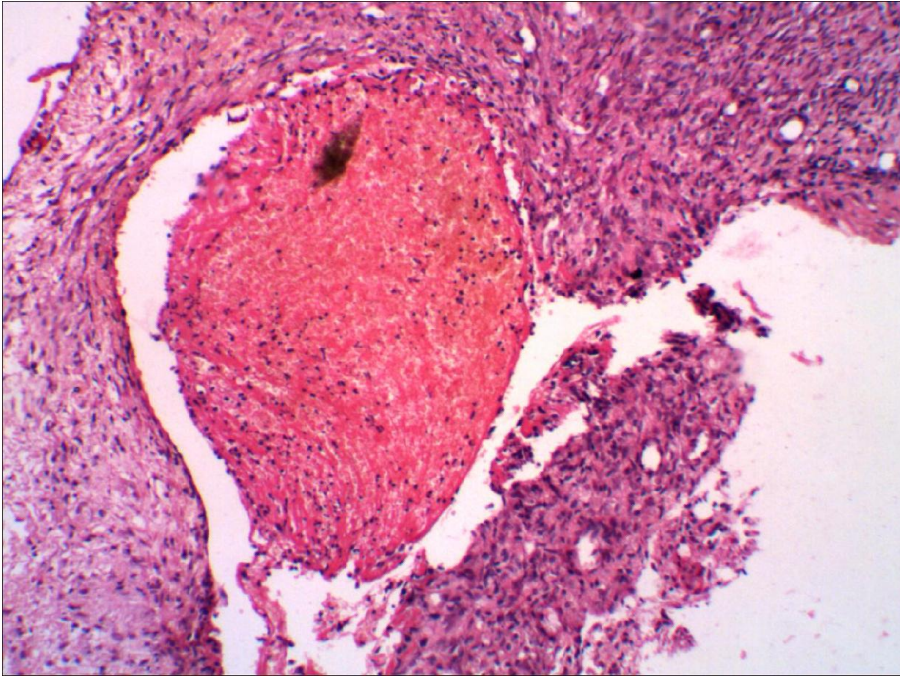


Рис. 3.31 Жінка 37р. Об'єм гемоперитоніуму 300,0 мл. Капсула жовтого тіла з варикозно зміненою судиною та обтуруючим червоним тромбом. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Для дослідженні кіст жовтого тіла характерною була наявність внутрішнього фіброзного шару, за яким розташовувались шари гранульозо-, тека-лютеїнових клітини. Стінка кіст складалась з декількох шарів лютеїнових клітин. За своїм розміром і морфологією ці клітини майже нічим не відрізнялись від лютеїнових клітин звичайного жовтого тіла, які мали округлу форму, світлу еозинофільну цитоплазму та кулясте ядро з крупним ацидофільним ядерцем на периферії. Клітини розташовувались радіальними тяжами, розділеними між собою тонкими прошарками сполучної тканини з добре розвиненою капілярною мережею. У деяких кістах можна було спостерігати атрофію лютеїнової вистилки, у зв'язку з чим товщина її різко зменшувалась. У 5 (20,7%) випадках відмічались великоосередкові крововиливи у шари гранульозо-, тека-лютеїнових клітин з їх деструкцією. Сполучнотканинна капсула складалась із зрілої сполучної тканини, з чіткими контурами волокон, які мали переважно паралельну спрямованість.

У 4 (16,6%) випадках у сполучнотканинній капсулі кіст жовтого тіла переважали судини венозного типу, з розширеним просвітом, повнокровні з периваскулярними крововиливами. В 5 (20,7%) випадках у судинах артеріального типу відмічалось потовщення м'язового шару. В 3 (12,4%) випадках знаходили варикозно змінені судини з ознаками пристінкового тромбоутворення, в одному випадку у просвіті варикозно зміненої судини був червоний обтурируючий тромб (рис. 3.32).

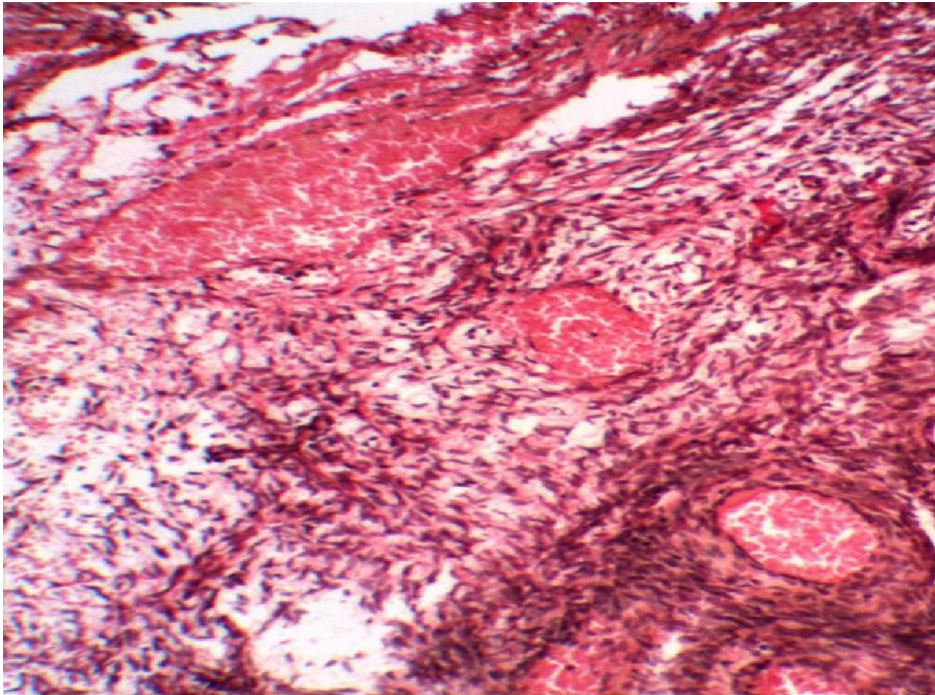


Рис. 3.32 Жінка 34р. Об'єм гемоперитоніуму 470,0 мл. Сполучнотканинна капсула кісти жовтого тіла з судинами венозного типу з обтурируючими червоним тромбами. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

В окремих судинах знаходили стаз та агрегацію збережених еритроцитів. В 5 (20,7%) випадках відмічались великоосередкові крововиливи у сполучнотканинну капсулу КЖТ з її деструкцією (рис. 3.33).

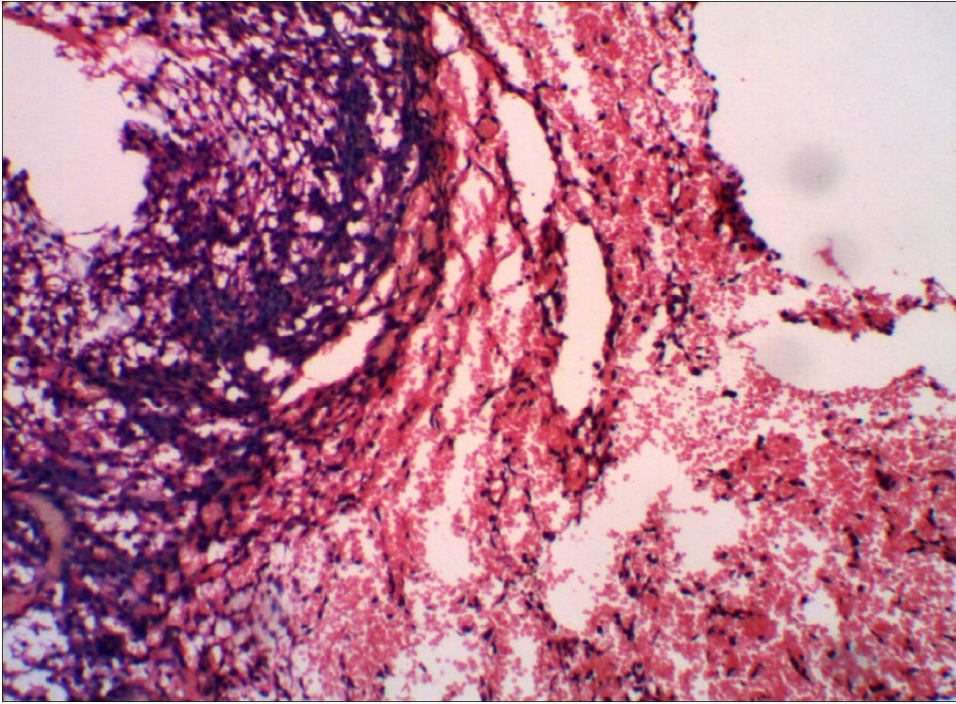


Рис. 3.33 Жінка 27р. Об'єм гемоперитоніуму 450,0 мл. Стінка кісти жовтого тіла з великоосередковим крововиливом у сполучнотканинну капсулу з її деструкцією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Фолікулярні кісти були утворені щільно розміщеними круглими гранульозними клітинами та лютеїнізованими веретеноподібними клітинами внутрішньої теки та зовнішнім сполучнотканинним шаром, що містив поодинокі кровоносні судини. В 2 (8,3%) у сполучнотканинній капсулі кісти спостерігались варикознозмінені судини, з нерівномірно стоншеною стінкою та периваскулярним набряком. У всіх випадках в окремих судинах спостерігалась осередкова десквамація ендотелію. В 1 (4,15%) випадку ФК характеризувалась дистрофічними змінами епітелію, які проявлялись його нерівномірним стоншенням. У всіх випадках фолікулярні кісти характеризувались наявністю великоосередкових крововиливів у стінку кісти та у навколишню тканину яєчника (рис. 3.34).

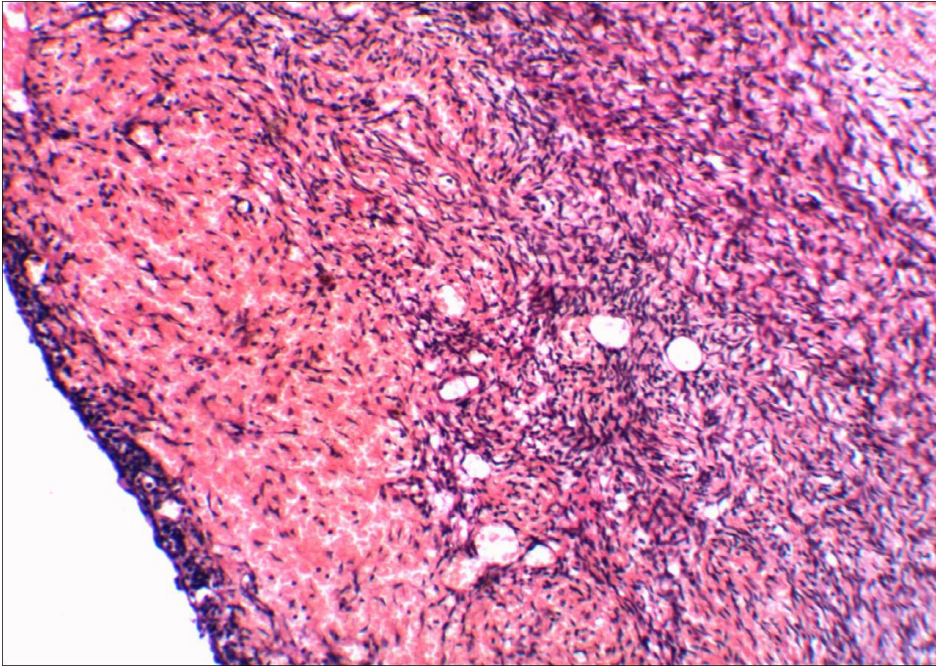


Рис. 3.34 Жінка 27р. Об'єм гемоперитоніуму 300,0 мл. Стінка фолікулярної кісти з великоосередковим крововиливом. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

При імпрегнації солями срібла за Футом визначалось нерівномірне потовщення аргірофільних волокон у тканині яєчників з апоплексією. Аргірофільні волокна сполучнотканинної капсули жовтих тіл, кіст жовтого тіла, фолікулярних кіст характеризувались нерівномірним потовщенням, фрагментацією та паралельною спрямованістю. У стінці ендометриїдних кіст аргірофільні волокна були стовщені, різноспрямовані. Навколо судин аргірофільні волокна утворювали муфти. У всіх випадках в окремих судинах спостерігалось нерівномірне стовщення базальної мембрани судин та її осередкове розпушення. Відмічалось нерівномірне потовщення та розпушення аргірофільних мембран судин (рис. 3. 35).

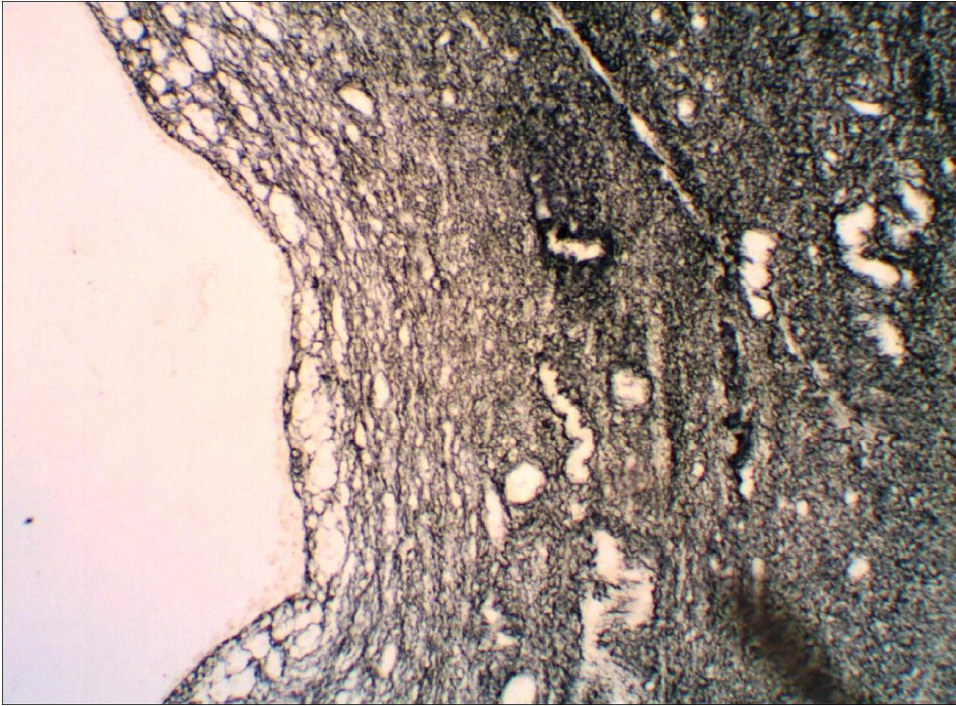


Рис. 3.35 Жінка 27р. Об'єм гемоперитоніуму 300,0 мл. Судини фолікулярної кісти з нерівномірним потовщенням аргірофільних волокон. Імпрегнація солями срібла за Футом. Ок х 10. Об х 20.

При ШИК-реакції відмічалось дифузне накопичення ШИК-позитивних речовин у тканині яєчників з апоплексією. Дифузне накопичення ШИК-позитивних речовин у сполучнотканинній капсулі жовтого тіла, кіст жовтого тіла та фолікулярних кіст характеризувалось помірним забарвленням, а навколо осередкових крововиливів, навіть слабким. Строма ендометріюїдних кіст з дифузним накопиченням ШИК-позитивних речовин мала слабе забарвлення. Стінки судин як артеріального так і венозного типів характеризувались помірним забарвленням дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин (рис. 3.36).

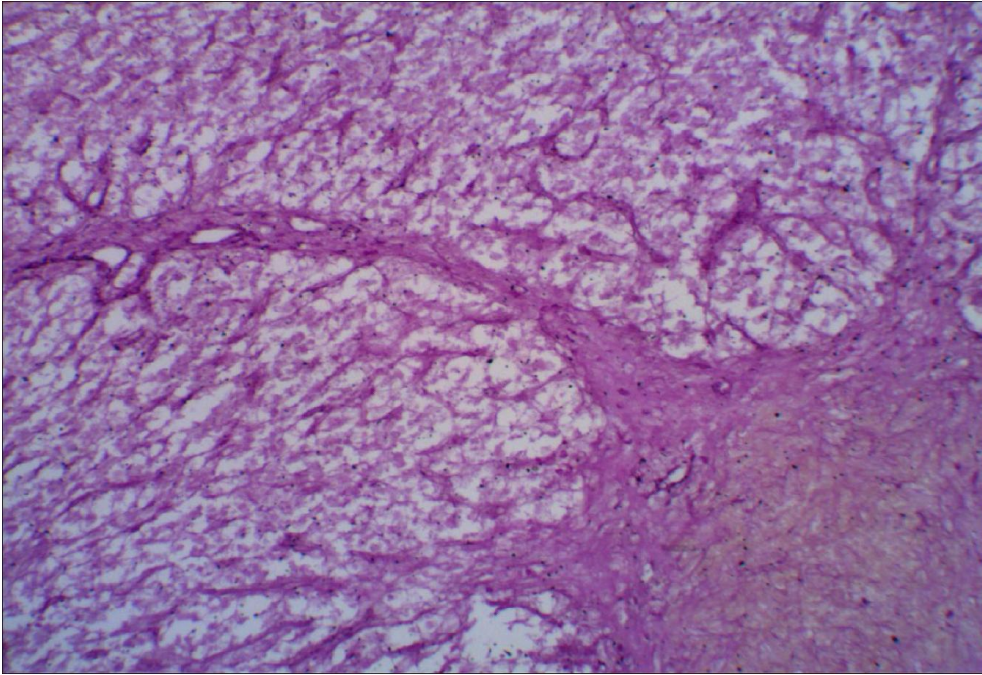


Рис.3.36 Жінка 35р. Об'єм гемоперитоніуму 250,0 мл. Крововилив у внутрішні борозни жовтого тіла з дифузним накопиченням ШИК-позитивних речовин у місці крововилива з помірним забарвленням. ШИК - реакція. Ок х 10. Об х 20.

Колагенові волокна сполучнотканинної капсули кіст жовтого тіла та жовтих тіл, фолікулярних кістах були стовщені. Між шарами гранульозо-лютеїнових та тека-лютеїнових клітин колагенові волокна були потовщені, мали паралельну спрямованість. У ендометріїдних кістах колагенові волокна були тонкими та різноспрямованими. У артеріальних судинах з гіпертрофією м'язового шару відмічалось потовщення колагенових волокон зі щільним приляганням одне до одного (рис. 3.37).

У джерелах апоплексії яєчників оброблених флюоресцируючим МКА до колагену IV типу виявлялось лінійне помірне світіння колагену IV типу у базальних мембранах судин (рис. 3.38).

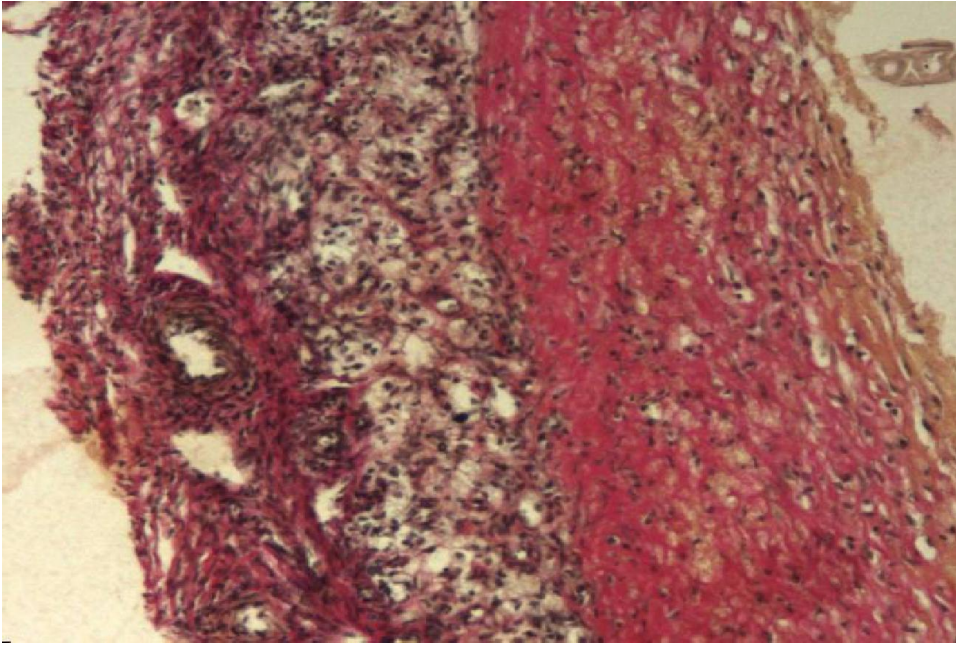


Рис. 3.37 Жінка 31р. Об'єм гемоперитоніуму 350,0 мл. Кіста жовтого тіла з гіпертрофією м'язового шару та осередковим гіалінозом судин внутрішньої фіброзної капсули. Зabarвлення пікрофуксином за Ван Гізон. Ок х 10. Об х 20.

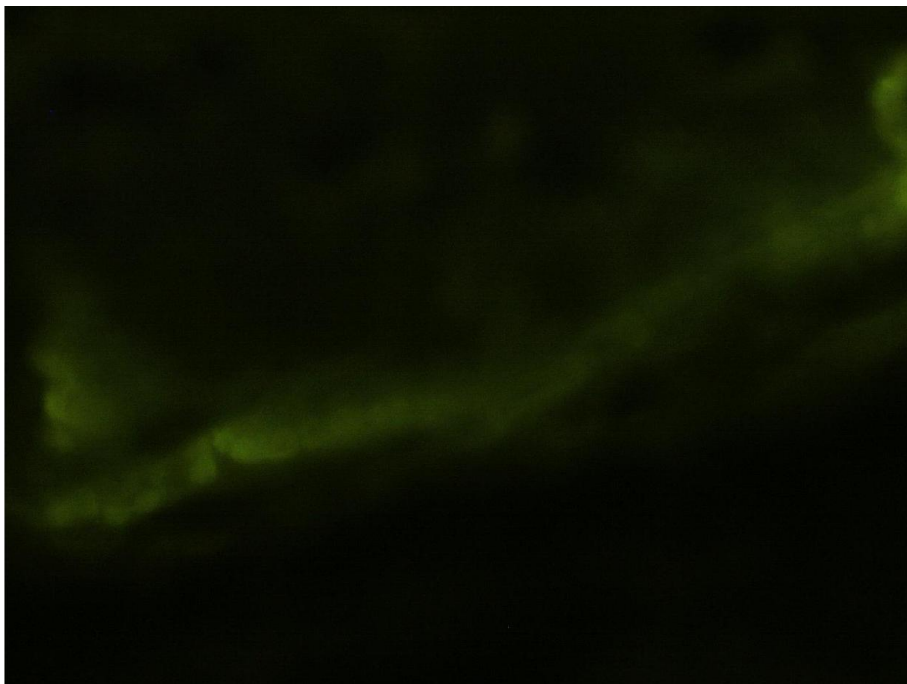


Рис. 3.38 Жінка 36р. Об'єм гемоперитоніуму 300,0 мл. Лінійне помірне світіння колагену IV типу у базальній мембрані судин жовтого тіла яєчника. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену IV типу. Обх400.

У мікропрепаратах, оброблених МКА до ендотеліну-1 в люмінісцентному мікроскопі було виявлено помірне осередкове світіння ендотеліоцитів, що експресують рецептори до ендотеліну-1 в судинах у 19 (79,1%), тоді як яскраве світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 в судинах виявлялось лише у 5 (20,9%) випадках (рис. 3.39).

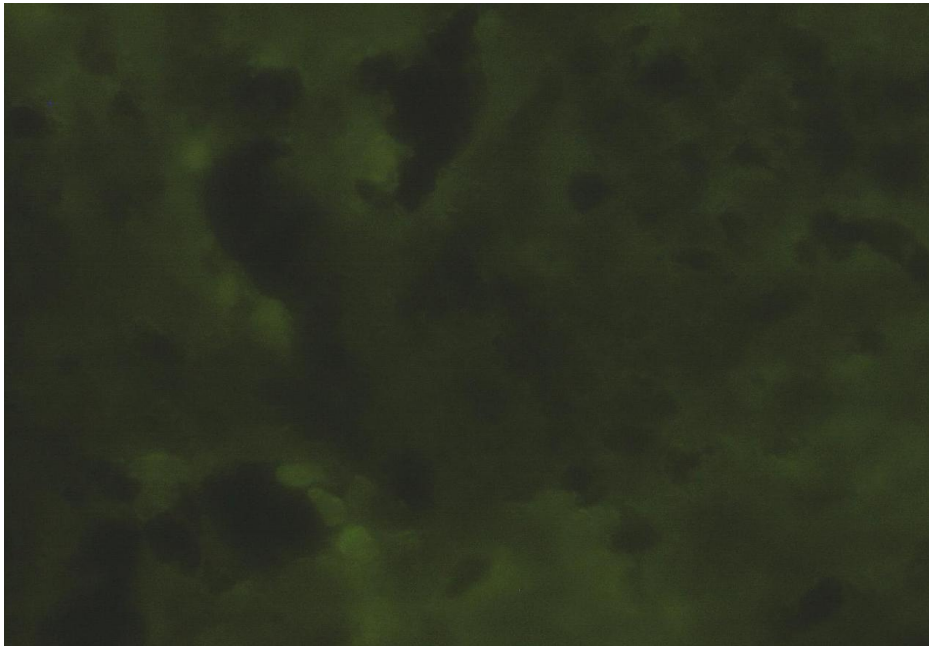


Рис. 3.39. Жінка 25р. Об'єм гемоперитоніуму 200,0мл. Помірне світіння ендотеліоцитів, що експресують рецептори до ендотеліну-1 у судинах кісти жовтого тіла. Прямий метод Кунса з МКА до ендотеліну-1. Обх400

У прилеглий тканині яєчника спостерігався набряк, дрібноосередкові крововиливи. В стромі яєчника відмічався осередковий фіброматоз. В корковому шарі, в судинах артеріального типу була потовщеною внутрішня еластична мембрана, в середній оболонці – склероз.

Звертав на себе увагу досить значний вміст в яєчнику кистозно-атрезованих фолікулів. У них спостерігався деструктивно змінений, фолікулярний епітелій. Овоцити в подібних фолікулах були дегенеративно змінені, або піддані гомогенізації і розпаду.

Строма яєчника була набряклою, судини венозного типу були з різко розширеним просвітом та заповнені еритроцитами. Кровоносні судини коркової і мозкової зони були розширені і гіперемовані. Відмічались дрібно осередкові крововиливи у корковий та мозковий шари. Спостерігалось прикраєве розташування лейкоцитарних елементів, міграція частини лейкоцитів через судинну стінку і, як наслідок, слабо виражена лейкоцитарна інфільтрація периваскулярної сполучної тканини (рис. 3.40).

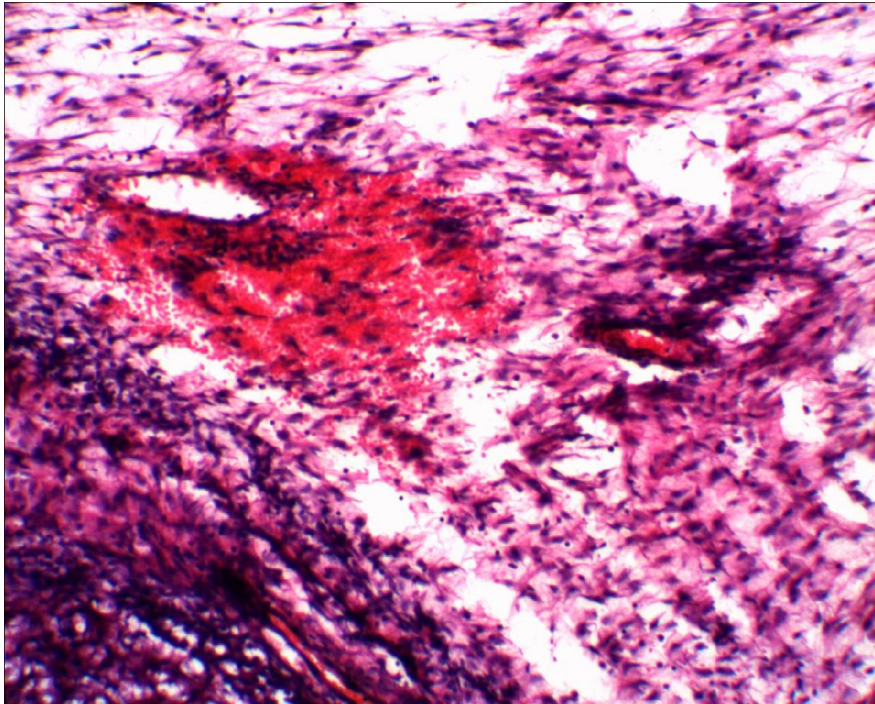


Рис. 3.40 Жінка 32 р. Об'єм гемоперитоніуму 470,0 мл. Ділянка мозкового шару яєчника з дрібно осередковими крововиливами навколо судин та помірною запальною інфільтрацією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Гіперплазія текатканини виявлялася у вигляді осередкового кортикального або кортико-медулярного збільшення кількості текаклітин з наявністю витягнутого великого ядра, оточеного невеликим обідком цитоплазми.

3.3.3. Морфологічне порівняння

При морфологічному аналізі джерел апоплексії яєчників перше місце посіли кісти жовтого тіла, на другому місці – жовті тіла. Переважала апоплексія правого яєчника. У більшості випадків апоплексія відбулась у другу фазу менструального циклу.

На відміну від контрольної групи дисциркуляторні розлади у другій групі спостереження проявлялись не тільки дрібно осередковими крововиливами, але й великоосередковими, що у свою чергу супроводжувалось деструкцією прилеглої тканини. У всіх випадках спостереження мали місце периваскулярні крововиливи.

На відміну від контрольної групи в окремих випадках другої групи спостереження були виявлені варикозно змінені судини з пристінковими червоними тромбами. У поодиноких судинах другої групи спостерігалась осередкова десквамація ендотелія судин.

При імпрегнації солями срібла за Футом на відміну від контрольної групи у сполучнотканинній капсулі ЖТ, КЖТ, ФК, ЕК спостерігалось потовщення та фрагментація аргірофільних волокон. Навколо судин аргірофільні волокна також потовщувалися та утворювали своєрідні муфти. На відміну від контрольної групи у всіх випадках у поодиноких судинах спостерігалось нерівномірне потовщення та осередкове розпушення базальних мембран судин.

На відміну від контрольної групи дифузно розташовані ШИК-позитивні речовини у судинах як артеріального так і венозного типів мали помірне забарвлення, навколо місць крововиливів навіть слабке.

При забарвленні пікрофуксином за Ван Гізон на відміну від контрольної групи відмічалось скорочення та потовщення колагенових волокон з їх осередковою гомогенізацією у сполучнотканинній капсулі ЖТ, КЖТ, ФК, ЕК. Спостерігався осередковий гіаліноз м'язового шару судин артеріального типу.

На відміну від контрольної групи базальні мембрани судин джерел апоплексії другої групи спостереження характеризувались помірним лінійним світінням колагену IV типу.

Світіння ендотеліоцитів експресуючих рецептори до ендотеліну-1 характеризувалось як помірне осередкове.

3.4. Характеристика апоплексії яєчників з об'ємом внутрішньочеревної кровотечі більше 500мл.

3.4.1. Клінічна характеристика жінок з апоплексії яєчників. Було проаналізовано 20 клінічних випадків апоплексії яєчника у жінок репродуктивного віку. Вік пацієток був $32,1 \pm 2,1$ роки.

Основними скаргами хворих жінок при надходженні до лікарні був гострий біль внизу живота з іррадіацією у пряму кишку – 15 (75,0%) пацієток, 2 (10,0%) жінок скаржилися на тягнучий біль протягом останньої доби, який супроводжувався запамороченням та 3 (15,0%) пацієтки скаржились лише на слабкість.

Вік настання менархе у більшості хворих з апоплексією яєчників приходився на $14,3 \pm 0,8$ років. Менструальний цикл встановився зразу у 11 (55,0%) пацієток, протягом року у 5 (25,0%) пацієток, через 1-2 роки у 4 (20,0%) пацієток. Тривалість менструального циклу у 13 (65,0%) обстежених складала 26-30 днів, у 3 (15,0%) пацієток відмічалось збільшення тривалості менструального циклу до 31-35 днів, скорочення менструального циклу до 21-25 днів відмічалось у 4 (20,0%) пацієток. Інтенсивність менструальної кровотечі була помірною у 14 (70,0%) жінок, рясні менструації відмічались у 4 (20,0%) пацієток, скудні – лише у 2 (10,0%) обстежених. У 12(60,0%) хворих менструації мали безболісний характер, болі під час менструації відмічали 8 (40,0%) жінок.

Кількість пацієток, які не мали в анамнезі вагітностей складала 12 (60,0%) обстежених, мали одні роди – 4 (20,0%), мали двоє та більше родів – 1 (5,0%)

пацієнтка. Присутність одного медичного аборту в анамнезі – 4 (20,0%) пацієнтки, два та більше медичних абортів – 2 (10,0%) обстежених.

При гінекологічному обстеженні хворих були виявлені наступні захворювання: хронічний сальпінгофарит у 2 (10,0%) хворих. В 1 (5,0%) випадку – полікістоз яєчників, в 1 (5,0%) випадку – ендометріоз. У 2 (10,0%) жінок – спадкова хвороба органів малого тазу II- III ступеня. В 1 (5,0%) випадку відмічалась порушена позаматкова вагітність.

Лабораторні показники.

Загальний аналіз крові: гемоглобін крові був у межах норми- від 85г/л до 122 г/л, в середньому – 104г/л, кількість лейкоцитів коливалась від $4,0 \cdot 10^9$ кл/л до $12,8 \cdot 10^9$ кл/л, середній показник лейкоцитів склав $7,9 \cdot 10^9$ кл/л. Показники ШОЕ коливались від 4 мм/г до 23 мм/г, середній показник ШОЕ склав 13,4 мм/г. У 12 (60,0%) була друга група крові А (II), у 5 (25,0%) жінок була перша група крові О (I) та у 3 (15,%) випадках – В (III) третя група крові.

Біохімічні показники крові коливались у межах норми. Загальний білок крові коливався від 58,0 до 70,5 г/л, загальний білірубін від 2,0 до 20,0 мкмоль /л, креатини від 0,05 до 0,06 ммоль /л, сечовина від 4,13 до 7,2 ммоль/л.

Показники системи зсідання крові були у межах норми: АЧР від 49,0 до 69,0 ", АЧТЧ від 10,0 до 50,0 ", ПІ від 80,0 до 85,0%, ТЧ від 14,0 до 16,0", Ф від 2220 до 4540 мг/л.

3.4.2. Морфологічна характеристика апоплексії яєчників. Макроскопічні дані. У 13 (65,0%) джерелом апоплексії були кісти жовтого тіла. В 4 (20,0%) джерелом апоплексії були жовті тіла. В 1 (5,0%) випадку – ендометріоїдна кіста, в 2 (10,0%) випадках – фолікулярні кісти. У 12 (60,0%) випадках була апоплексія правого яєчника. В 8 (40,0%)

випадках відбулась апоплексія лівого яєчника. У всіх випадках апоплексія яєчника сталась у другу фазу менструального циклу.

Ендометриодна кіста макроскопічно мала розмір 6,0 см в діаметрі. На поверхні спостерігались дрібно осередкові крововиливи та лінійний дефект завдовжки 1,1 см. У порожнині кісти був геморагічний вміст.

Кісти жовтого тіла були розмірами $5,7 \pm 1,3$ в діаметрі, мали гладку поверхню з виразним судинним малюнком та лінійним дефектом $1,6 \pm 0,5$ см. На розрізі виявлялася типова зморщена товста жовто-оранжева стінка кісти з порожниною, що містила кров (згусток крові).

Фолікулярні кісти мали розмір $6,4 \pm 0,9$ см у діаметрі, мали гладку поверхню з виразним судинним малюнком. Розмір дефекту кіст складав $1,2 \pm 0,5$ см.

Жовті тіла розміром $3,5 \pm 0,4$ см у діаметрі з лінійним дефектом на поверхні $1,2 \pm 0,4$ см. Поверхня ЖТ була гладкою, на розрізі охряно-жовтого кольору з великоосередковими крововиливами у внутрішню стінку та геморагічним вмістом.

М і к р о с к о п і ч н і д а н і. Ендометриодна кіста мала фіброзну стінку, у цитогенній стромі спостерігалась наявність залозистих структур ендометрія. Епітеліальний покрив ендометриодної кісти був відсутній за рахунок десквамації. Цитогенна строма була добре васкуляризова та характеризувалась великою кількістю тонкостінних судин артеріального типу з осередковою десквамацією ендотеліального шару. У багатьох судинах мікроциркуляторного русла, виявлялись червоні обтуруючі та пристінкові тромби. Відзначалась дифузна помірنا запальна інфільтрація. Дисциркуляторні розлади характеризувались великоосередковими крововиливами у стінку кісти з її деструкцією (рис. 3.41).

У всіх випадках апоплексія жовтого тіла сталася в стадії регресу, яка характеризувалась наявністю дегенеративних змін у тканині жовтого тіла. Найбільш виражені регресивні зміни спостерігались у проксимальній частині

жовтого тіла. У всіх випадках дисциркуляторні порушення характеризувались наявністю великоосередкових крововиливів у тека-лютеїновий та гранульозо-лютеїновий шари з повною їх деструкцією та відшаруванням сполучнотканинної капсули жовтого тіла (рис. 3.42).

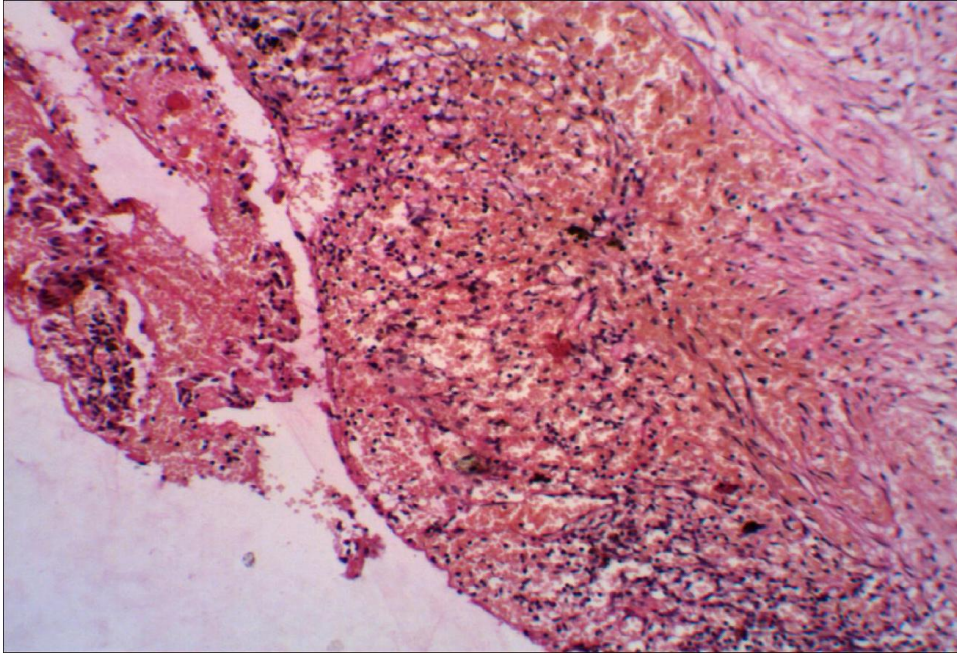


Рис. 3.41. Жінка 34р. Об'єм гемоперитоніуму 570,0 мл. Крововилив у стінку ендометріюїдної кісти з її деструкцією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

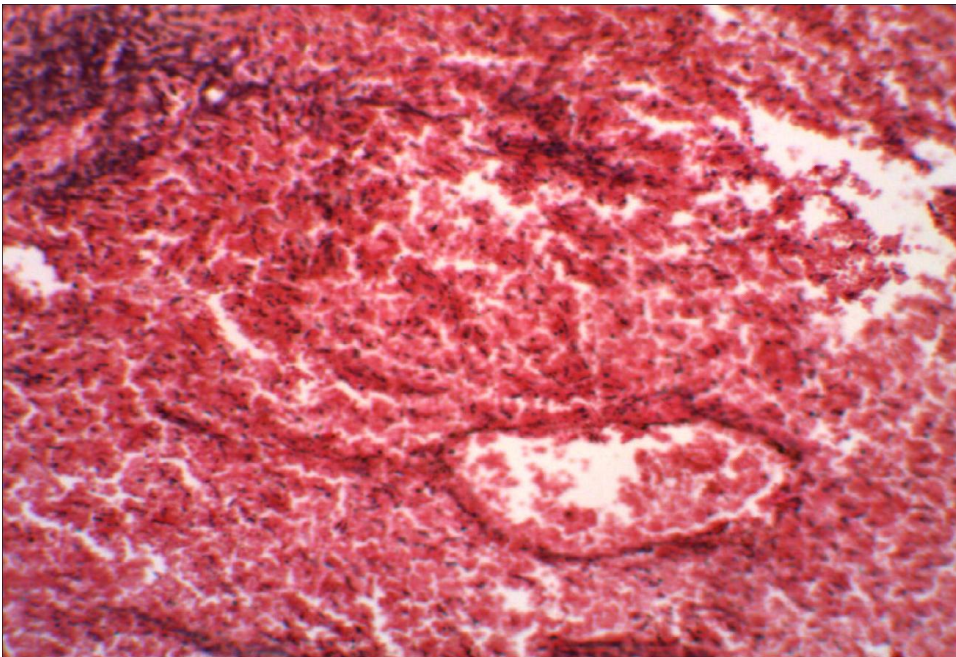


Рис. 3.42 Жінка 32 р. Об'єм гемоперитоніуму 700,0 мл. Великоосередковий крововилив у шари тека- лютеїнових та гранульозо- лютеїнових клітин з їх деструкцією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

Внутрішні та зовнішні борозни з чисельними мікросудинами. Стінки судин були різко потовщені.

Спостерігалось розширення прошарків сполучної тканини капсули жовтого тіла та їх набряк. Судини сполучнотканинної капсули розташовувались дифузно, переважали артеріоли середнього і великого калібру з добре розвиненим м'язовим шаром. Стінки артеріол потовщені, набряклі, більша частина судин різко повнокровна. У всіх випадках відмічалась осередкова десквамація ендотеліального шару судин. У просвіті судин з ушкодженим ендотелієм відмічалось пристінкове розміщення формених елементів крові, місцями з формуванням червоних пристінкових тромбів. У 2 (10,0%) випадках були виявлені варикозно змінені вени, з різко розширеним просвітом та стоншенням усіх шарів судинної стінки. У всіх випадках відмічались великоосередкові крововиливи у сполучнотканинну капсулу ЖТ з її деструкцією (рис. 3. 43).

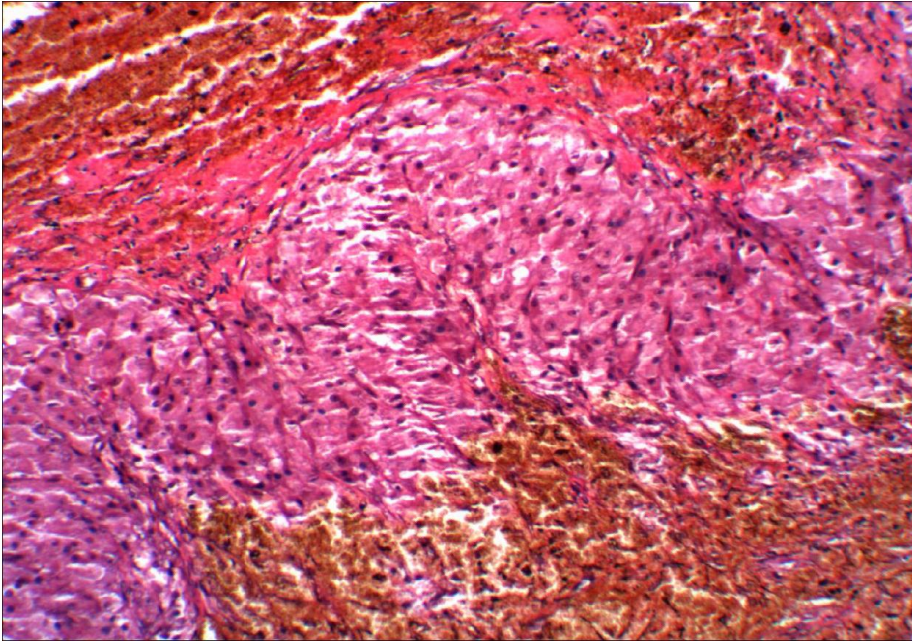


Рис. 3.43 Жінка 22 р. Об'єм гемоперитоніуму 580,0 мл. Крововилив у сполучнотканинну капсулу жовтого тіла з її деструкцією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

У більшості випадків навколо судин сполучнотканинної капсули відмічались набряк, незначна лейкоцитарна інфільтрація, лімфоцити. Порушення мікроциркуляції спостерігались у вигляді набряку стінки артеріальних судин та периваскулярних крововиливів. У більшості випадків відмічалась наявність червоних обтуруючих тромбів у просвіті судин.

При дослідженні кіст жовтого тіла характерною була наявність внутрішнього фіброзного шару, за яким розташовані гранульозо-тека-лютеїнові клітини з оптично пустою цитоплазмою та пікнотичними змінами ядра. Сполучнотканинна капсула складалась із зрілої сполучної тканини та була добре васкуляризованою. У 5 (20,0%) у сполучнотканинній капсулі КЖТ були варикозно змінені судини, судини артеріального типу мали стовщений м'язів шар та характеризувались наявністю осередкової десквамації ендотелія. У всіх випадках мали місце великоосередкові крововиливи у сполучнотканинну капсулу та гранульозо-, тека-лютеїнові шари з їх деструкцією (рис. 3.44).

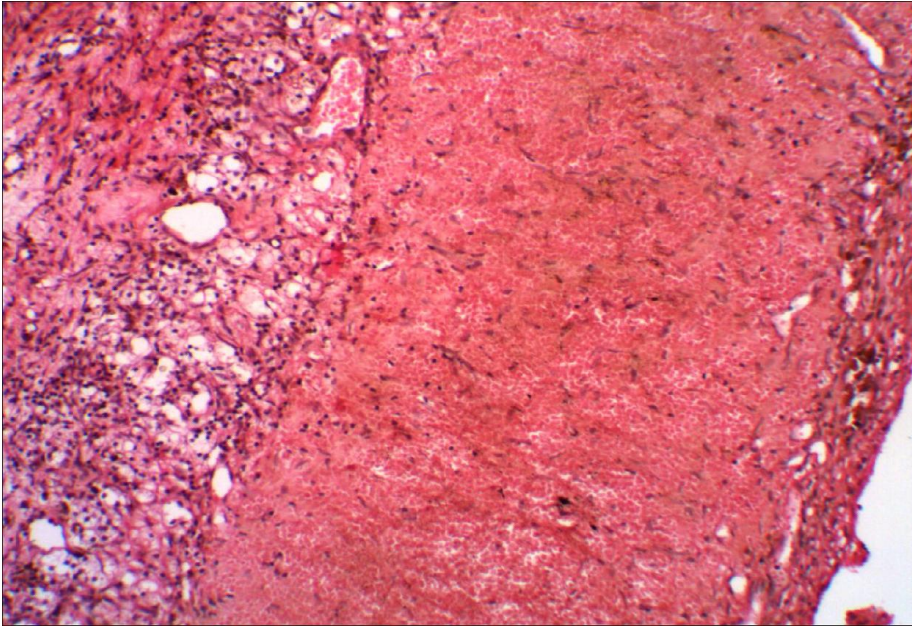


Рис. 3.44 Жінка 18 р. Об'єм гемоперитоніуму 1500,0 мл. Кіста жовтого тіла з великоосередковим крововиливом у сполучнотканинну капсулу та шари гранулозо-текалютеїнових клітин з деструкцією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

Судини в капсулі розташовувались групами, превалювали судини венозного типу, з різко розширеним просвітом, повнокровні з периваскулярними крововиливами. В багатьох випадках відмічалась наявність червоних обтуруючих тромбів у просвіті судин та варикозно змінені судини (рис. 3.45).

При дослідженні фолікулярних кіст останні характеризувались дистрофічними змінами епітелію, які проявлялись його нерівномірним стоншенням, та в ряді випадків його атрофією. Судини фолікулярних кіст характеризувались різко розширеним просвітом, серед яких переважали судини венозного типу, в багатьох містились червоні обтуруючі тромби. В одному випадку у сполучнотканинній капсулі ФК знаходилась варикозно змінена судина з червоним тромбом. У всіх випадках фолікулярні кісти характеризувались наявністю великоосередкових крововиливів у стінку кісти та у навколишню тканину яєчника з їх деструкцією (рис. 3.46).

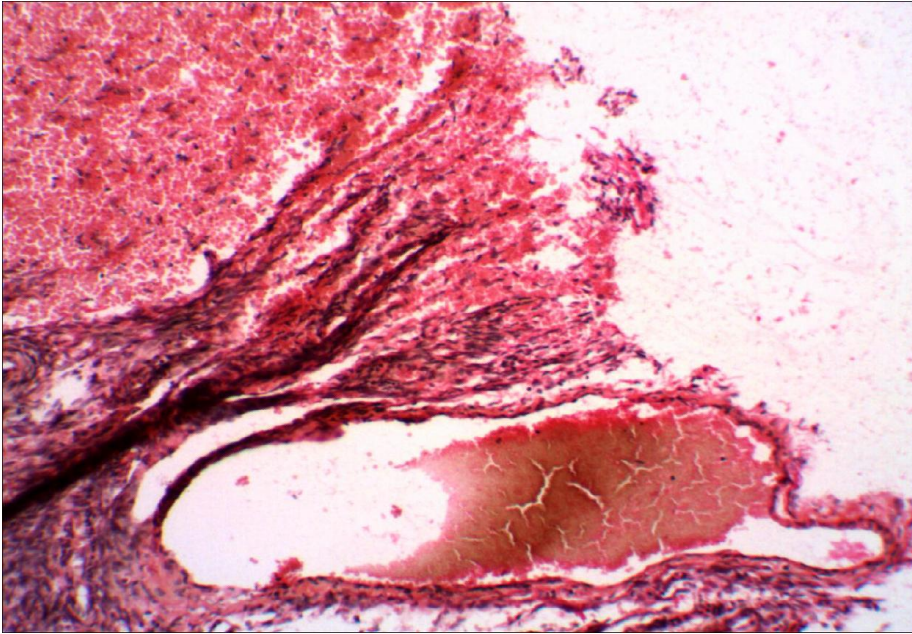


Рис. 3.45 Жінка 34р. Об'єм гемоперитоніуму 750,0мл. Ввеликоосередковий крововилив у кісту жовтого тіла. Варикозно змінена судина з червоним тромбом у сполучнотканинній капсулі кісти жовтого тіла. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

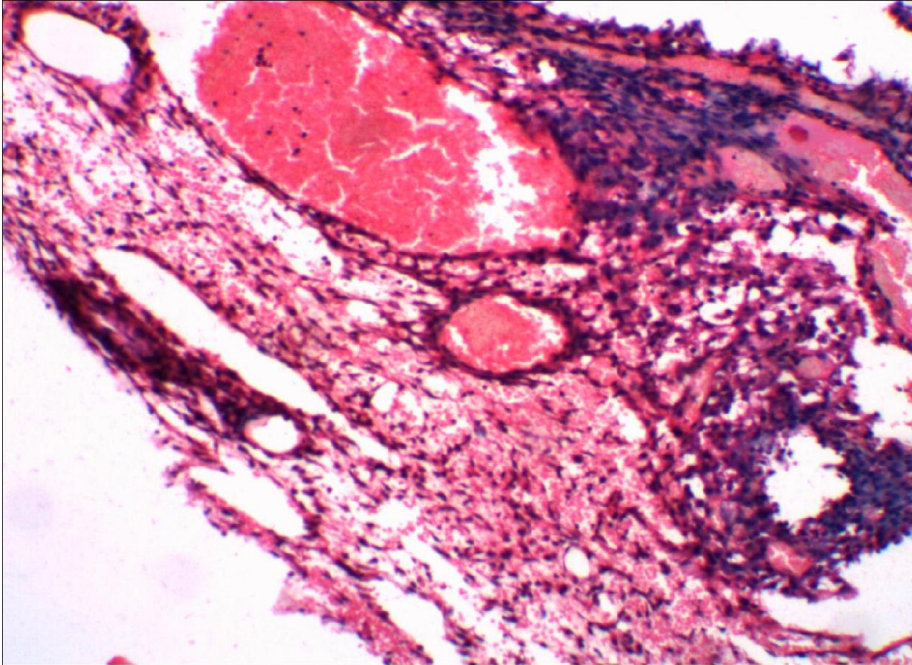


Рис. 3.46 Жінка 35р. Об'єм гемоперитоніуму 650,0 мл. Сполучнотканинна капсула фолікулярної кісти з крововиливом та варикозно змінена судина з червоним тромбом у просвіті. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

При імпрегнації солями срібла за Футом визначалось нерівномірне потовщення аргірофільних волокон та їх фрагментація у тканині яєчників з апоплексією. Аргірофільні волокна сполучнотканинної капсули жовтих тіл, кіст жовтого тіла, фолікулярних кіст були потовщені, фрагментовані та щільним приляганням одне до одного. У стінці ендометриїдних кіст аргірофільні волокна характеризувались незначним стовщенням, але утворювали сіточку. Навколо судин аргірофільні волокна були потовщені, паралельно спрямовані та щільно прилягали одне до одного утворюючи своєрідні муфти. У всіх випадках спостерігалось рівномірне потовщення базальних мембран судин з їх осередковим розпушенням (рис. 3.47).

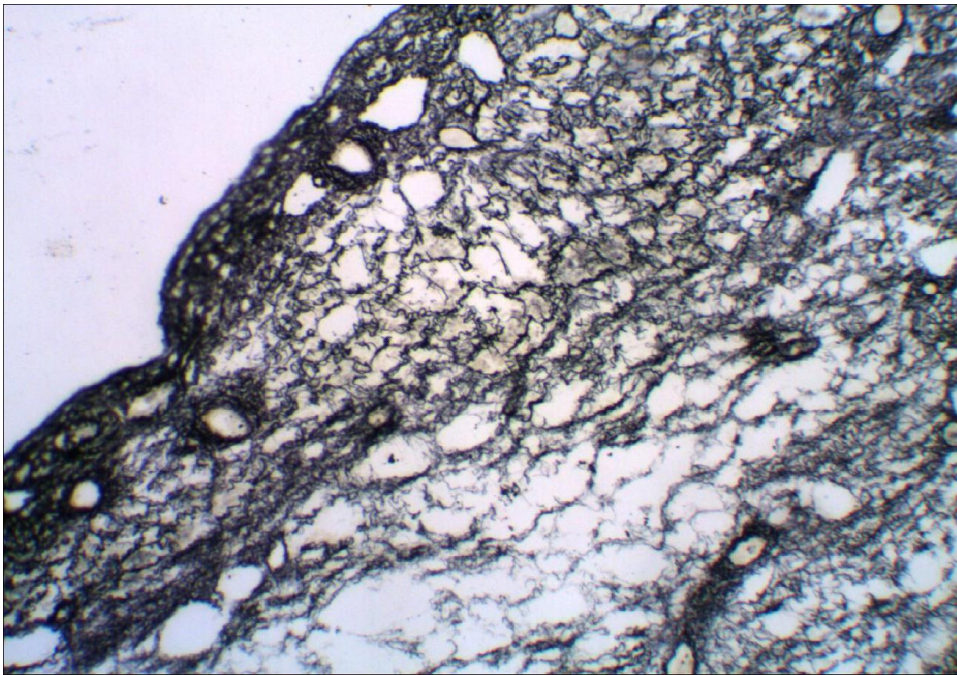


Рис. 3.47 Жінка 37р. Об'єм гемоперитоніуму 550,0 мл. Потовщення та фрагментація аргірофільних волокон судин фолікулярної кісти. Імпрегнація солями срібла за Футом. Ок x 10. Об x 20.

При ШИК-реакції відмічалось дифузне накопичення ШИК-позитивних речовин у тканині яєчників. Дифузне накопичення ШИК-позитивних речовин у сполучнотканинній капсулі жовтого тіла, кіст жовтого тіла та фолікулярних кіст характеризувалось помірним забарвленням, а навколо осередкових

крововиливів слабким. Строма ендометріюїдних кіст з дифузним накопиченням ШИК-позитивних речовин мала слабе забарвлення. Судини розташовані поблизу крововиливів мали слабе забарвлення дифузно розташованих ШИК-позитивних речовин (рис. 3.48).

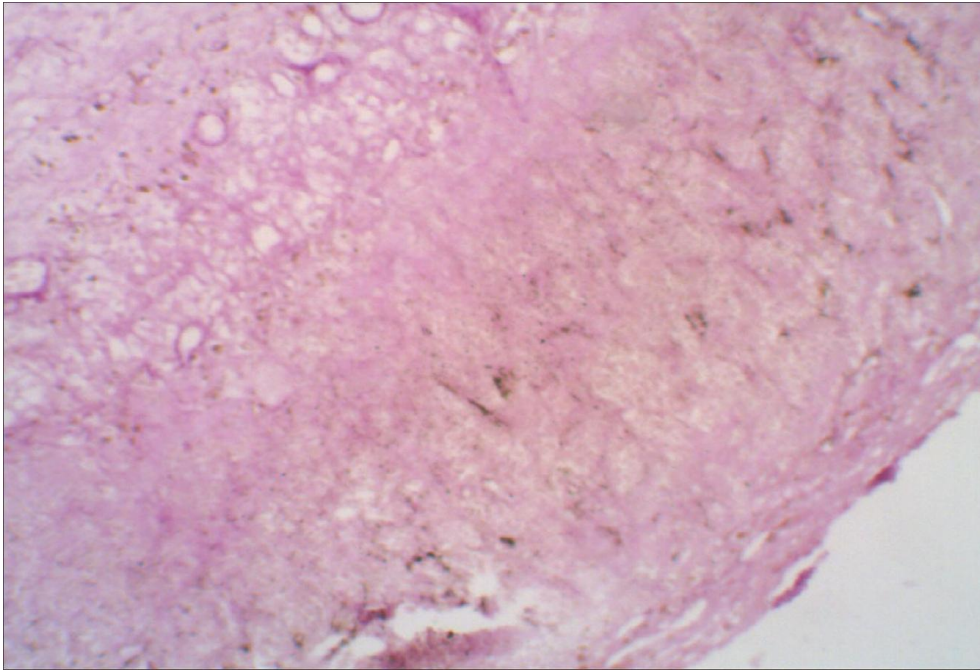


Рис. 3.48 Жінка 19р. Об'єм гемоперитоніуму 650,0 мл. Крововилив у сполучнотканинну капсулу жовтого тіла з деструкцією прилеглих тканин та дифузним розташуванням ШИК-позитивних речовин зі слабким забарвленням. ШИК - реакція. Ок x 10. Об x 20.

Колагенові волокна сполучнотканинної капсули кіст жовтого тіла та жовтих тіл, фолікулярних кістах були стовщені, щільно прилягали одне до одного утворювали однорідну червону тканину. Між шарами гранульозо-лютеїнових та тека-лютеїнових клітин колагенові волокна були потовщені, мали паралельну спрямованість. У стінках суден з потовщеним м'язовим шаром колагенові волокна утворювали щільні гомогенні поля. У ендометріюїдних кістах колагенові волокна були потовщені, мали паралельну спрямованість (рис. 3.49).

При імуногістохімічному дослідженні базальних мембран судин, рецептори експресуючі колаген IV типу характеризувались сильним лінійним світінням (рис. 3.50).

При вивченні мікропрепаратів, оброблених МКА до ендотеліну-1 було виявлено помірне осередкове світіння ендотеліоцитів, що експресують рецептори до ендотеліну-1 в судинах у 6 (30,0%), тоді як 13 (65,0%) випадках відмічалось поодинокі світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 в судинах (рис.3.51).

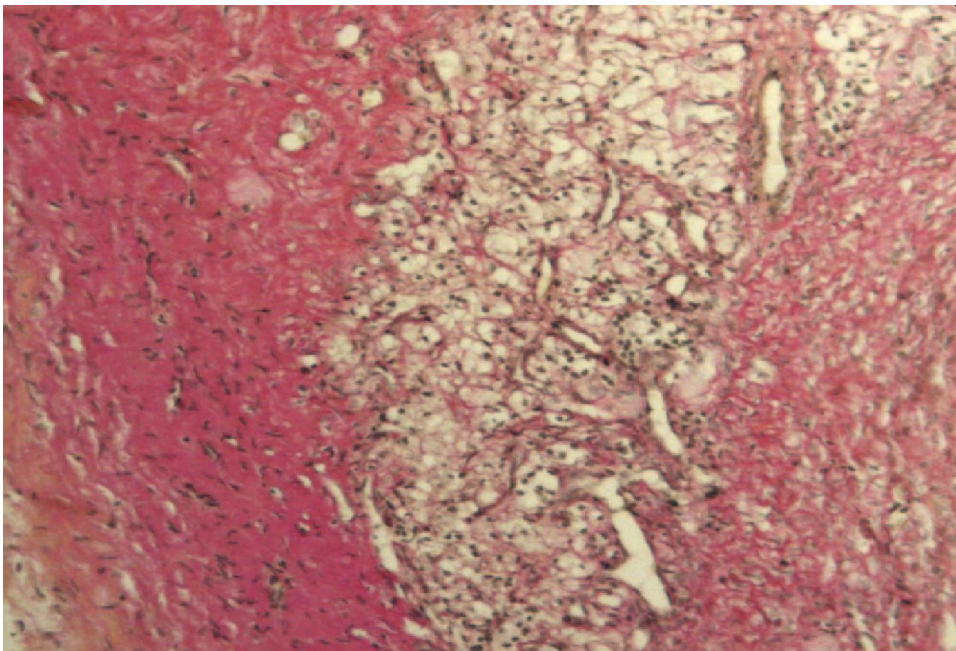


Рис. 3.49 Жінка 30р. Об'єм гемоперитоніуму 650,0 мл. Гіаліноз сполучнотканинної капсули кісти жовтого тіла. Зabarвлення пікрофуксином за Ван Гізон. Ок x 10. Об x 20.

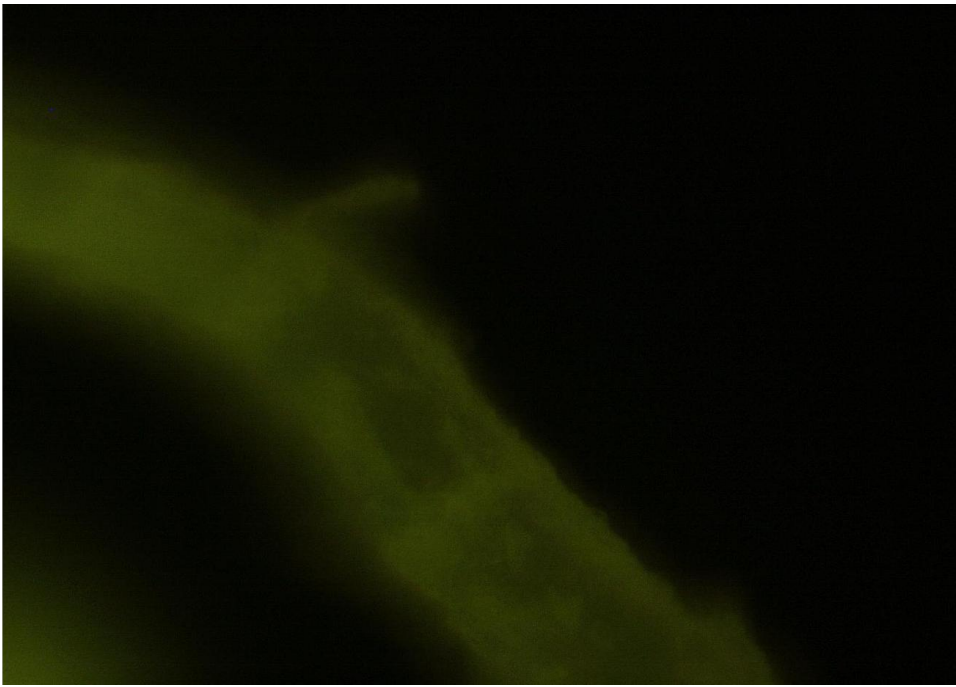


Рис. 3.50 Жінка 24р. Об'єм гемоперитоніуму 800,0 мл. Яскраве світіння колагену IV типу у складі судинної базальної мембрани кісти жовтого тіла. Непрямий метод Кунса з МКА до колагену IV типу. Обх600.

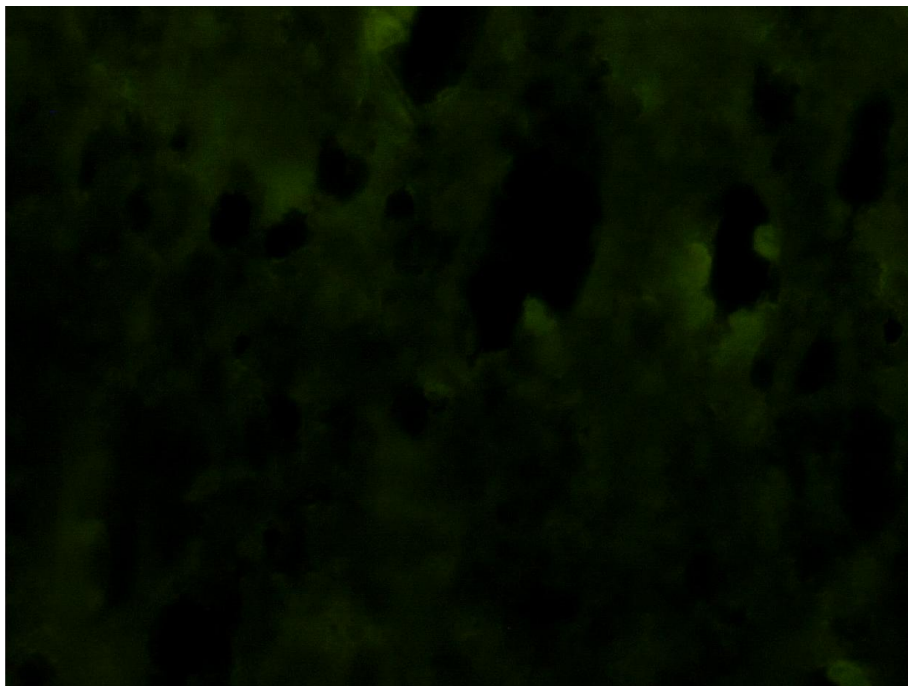


Рис. 3.51 Жінка 32р. Об'єм гемоперитоніуму 1100,0 мл. Поодинокі світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 у судинах кісти жовтого тіла. Прямий метод Кунса з МКА до ендотеліну-1. Обх400.

У тканині яєчника у всіх випадках спостерігався набряк, дрібноосередкові та великоосередкові крововиливи у корковий та мозковий шари з перифокальною запальною інфільтрацією та деструкцією тканини (рис.3.52).

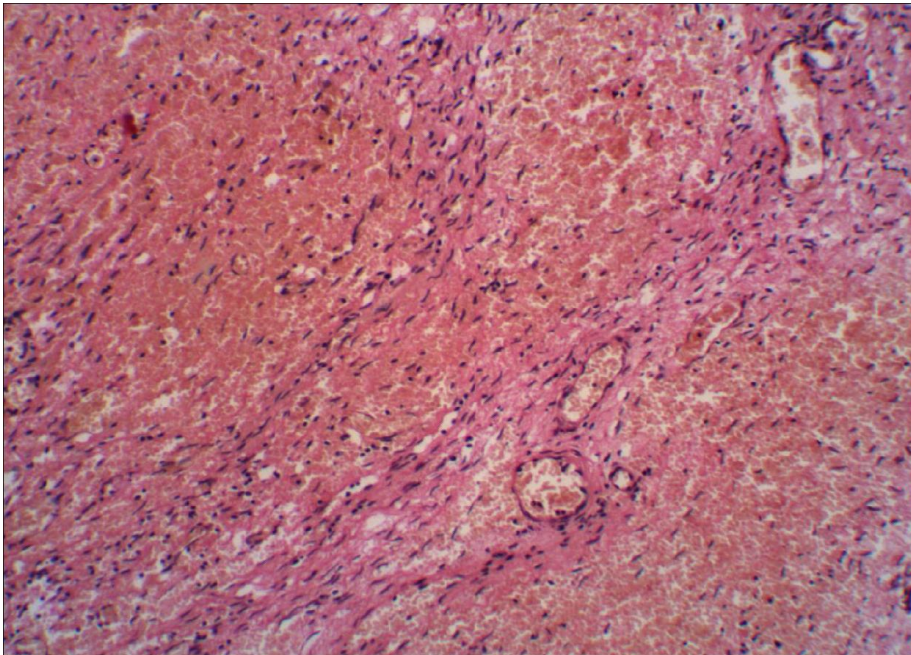


Рис. 3.52. Жінка 26 р. Об'єм гемоперитоніуму 1000,0 мл. Крововилив у корковий шар яєчника з його деструкцією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок х 10. Об х 20.

В корковому шарі, в судинах артеріального типу була потовщеною внутрішня еластична мембрана, в середній оболонці розростання сполучної тканини мало вигляд щільного безклітинного утворення. У тканині яєчника відмічалась гіперплазія текатканини, яка виявлялася у вигляді осередкового кортикального або кортико-медулярного збільшення кількості тека клітин.

У всіх випадках у прилеглий тканині яєчників відмічались дисциркуляторні розлади, які характеризувались великоосередковими крововиливами у тканину яєчника з її деструкцією. Судини були різко повнокровні, відмічалась наявність пристінкових червоних та обтуруючих тромбів, набряк строми яєчника та дифузна запальна реакція (рис. 3.53).

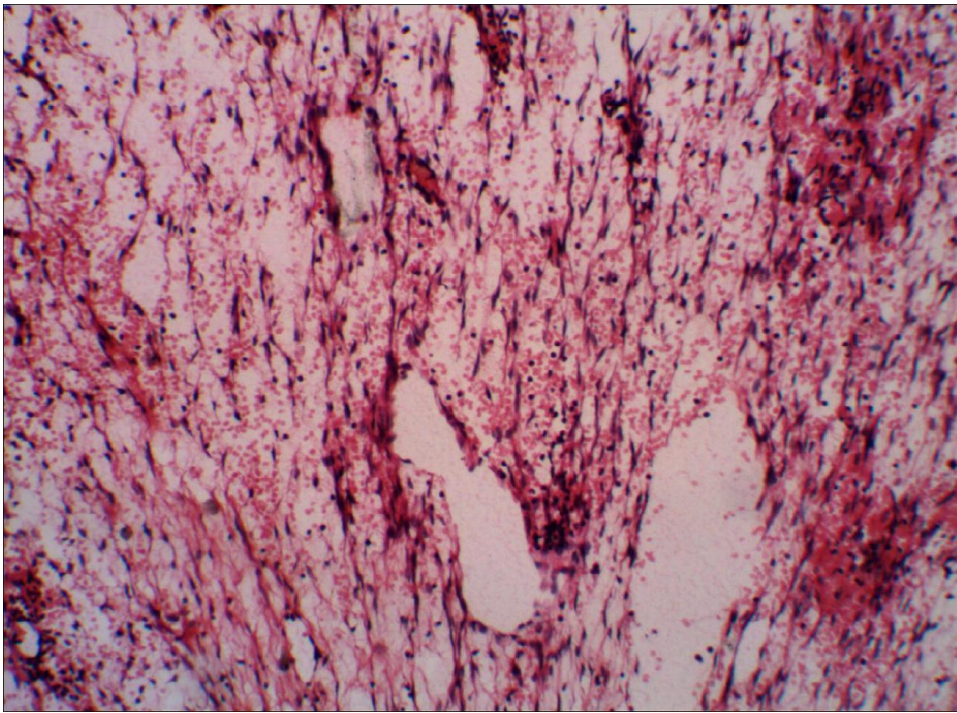


Рис. 3.53 Жінка 27р. Об'єм гемоперитоніуму 1000,0 мл. Крововилив у мозковий шар яєчника з його деструкцією. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок x 10. Об x 20.

3.4.3. М о р ф о л о г і ч н е п о р і в н я н н я. При морфологічному аналізі джерел апоплексії яєчників перше місце посіли кісти жовтого тіла, на другому місці жовті тіла. У всіх випадках апоплексія сталась у другу фазу менструального циклу. У більшості випадків відбувалась апоплексія правого яєчника.

На відміну від контрольної групи дисциркуляторні розлади у третій групі спостереження характеризувались великоосередковими крововиливами з деструкцією прилеглих тканин. У всіх випадках спостереження, незалежно від джерела апоплексії, у судинах артеріального відмічалась осередкова десквамація ендотелію.

На відміну від контрольної групи у сполучнотканинній капсулі ЖТ та КЖТ судино розташовувались дифузно, а не осередково.

При забарвленні мікропрепаратів за Футом, на відміну від контрольної групи, спостерігалось потовщення аргірофільних волокон, які щільно

прилягаючи навколо судин утворювали своєрідні муфти. У всіх випадках спостерігалось дифузне потовщення базальної мембрани судин та їх осередкове розпушення.

На відміну від контрольної групи дифузно розташовані ШИК-позитивні речовини у стінці судин мали слабке або помірне забарвлення. Тканина прилегла до осередків крововиливів мала слабке забарвлення ШИК-позитивних речовин.

На відміну від контрольної групи у джерелах апоплексії спостерігалось потовщення колагенових волокон та їх гомогенізація у сполучнотканинних капсулах. Також спостерігався дифузний гіаліноз стінок судин.

При імуногістохімічному дослідженні базальних мембран судин джерел апоплексії було встановлено, що на відміну від контрольної групи, рецептори до колагену IV типу характеризувались сильним лінійним світінням.

Ендотеліоцити, експресуючі рецептори до ендотеліну-1 характеризувались слабким осередковим світінням.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Уявлення про стан здоров'я жінки перед настанням апоплексії яєчників, має велику соціальну та медичну значущість для збереження репродуктивної функції жінок, а також покращення якості життя [168].

При вивченні фертильної активності жінок з апоплексією яєчників було виявлено, що жінки, в анамнезі яких не було жодної вагітності і які незапобігались від настання вагітностей, у більшій кількості сформували третю групу спостереження – 12 (60%) на відміну від другої – 6 (25%) та першої групи – 10 (38,4%). Одержані дані збігається з дослідженнями інших авторів, які вказують на збільшення частоти неплідності у пацієток з ППУЯ у 2,5 рази [302,303].

Двоє та більше пологів в анамнезі частіше спостерігалось у першій та другій групах спостереження – 11 (42,2%) та 10 (41,6%), на відміну від третьої групи - 4 (25,0%) (рис. 4.1).

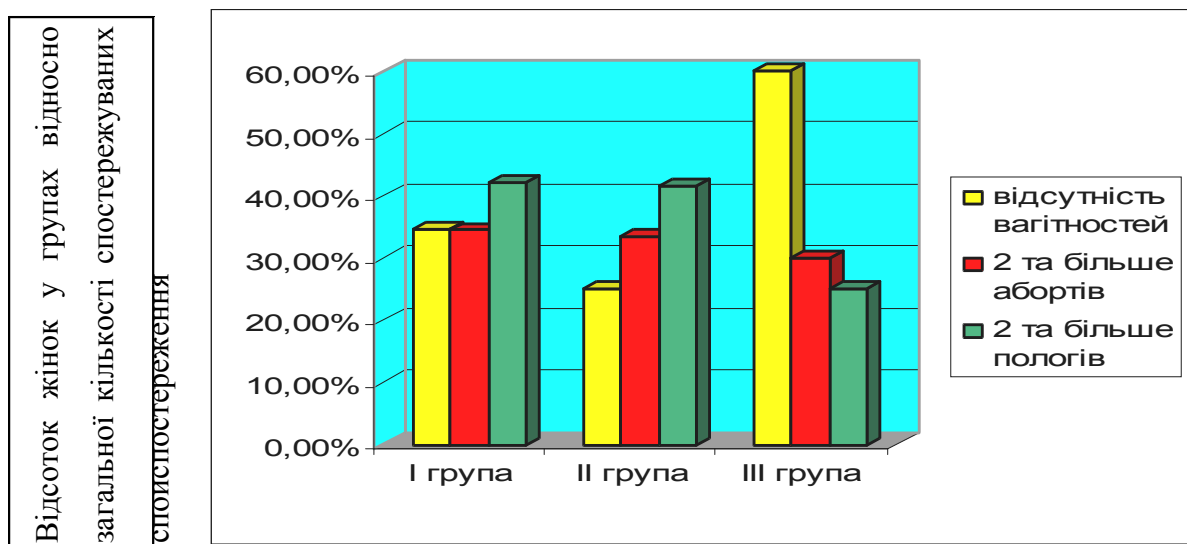


Рис. 4.1. Характеристика репродуктивної функції жінок з апоплексією яєчників (%).

Таким чином, найбільша кількість жінок, в анамнезі яких не відмічалось жодної вагітності склала третю групу спостереження з гемоперитоніумом від 500,0 мл та більше. Що збігається з дослідженнями авторів, які вказуть на збільшення відсотку відсутності вагітності в анамнезі жінок з апоплексією, незалежно від об'єму гемоперитоніуму [179,181].

Вік настання менархе у першій групі був $13,2 \pm 0,7$ років, тоді як у другій групі – $13,8 \pm 0,6$ та у третій – $14,3 \pm 0,7$ років.

Таким чином згідно з дослідженнями для апоплексії яєчників з великим об'ємом гемоперитоніуму характерне пізнє настання менархе, що збігається з дослідженнями інших авторів [60,70,72].

Різні гінекологічні захворювання перенесли 52 (74,2%) жінки: захворювання шийки матки, хронічний сальпінгоофарит, ендометріоз, серед яких домінує хронічний сальпінгоофарит у першій та другій групах спостереження 6 (23,0%) та 6 (25,0%), на відміну від третьої групи – лише 2 (10,0%). У 30 (42,4%) було оперативне втручання на органах малого тазу з приводу апендектомії: I група – 15 (21,0%), II група – 11 (16,4%), III група – 4 (5,0%). Спайкова хвороба органів малого тазу зустрічалась у 18 (81,1%), яка домінувала у першій – 12 (46,1%) та другій – 6 (25,0%) групах спостереження (рис. 4.2).

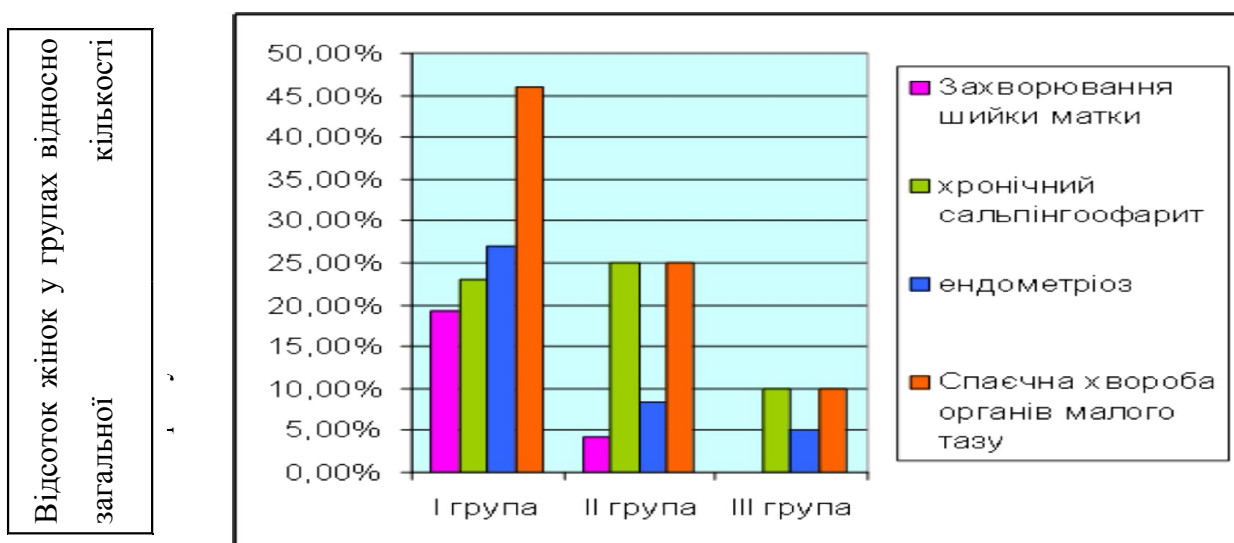


Рис. 4.2 Супутня патологія органів малого тазу у жінок з апоплексією яєчників (%).

Таким чином, для першої та другої груп спостереження характерним є хронічний сальпінгофарит, оперативне втручання на органах малого тазу з приводу апендектомії, спайковий процес органів малого тазу.

Частина дослідників вважає, що спайкоутворення викликає зміщення та фіксацію органів малого тазу в нефізіологічному положенні з локальним порушенням гемодинаміки, що може обумовлювати виникнення апоплексії яєчників та у разі виникнення кровотечі відмежує зону крововиливу, що сприяє невеликим об'ємам гемоперитоніуму[352,353,354,355].

Таким чином факторами ризику виникнення апоплексії яєчників з невеликим об'ємом гемоперитоніуму (І група – 0-150,0мл, II – 150,0-500,0мл) є хронічний сальпінгофарит, спайкова хвороба органів малого тазу, наявність оперативного втручання на органах малого тазу.

Факторами ризику для апоплексії яєчників з великим об'ємом гемоперитоніуму (більше 500,0мл) є порушення репродуктивної функції та пізні настання менархе.

Данні чинники, на думку ряда авторів, сприяють гормональним змінам в організмі жінки, патоморфологічним змінам в яєчниках, що, сприяє виникненню ППУЯ, які у більшості випадків і є джерелом апоплексії [359,360,361,362].

Встановлено, що у 60,0% відбулась апоплексія правого яєчника та у 40,0% апоплексія лівого яєчника, що пояснюється його анатомічної та фізіологічної особливістю: а.ovaгіса відходить від аорти, велика кількість венозних судин, топографічна близькість апендикса. Тоді як за даними інших авторів апоплексія правого яєчника ставалась в 9-95% випадків [363,364,365].

У більшості 48 (69,3%) випадках АЯ сталась в II фазу менструального циклу, в 15 (22,0%) – в періовуляторний період. Переважання випадків апоплексії яєчників саме у другу фазу менструального циклу обумовлено фізіологічним посиленням припливом крові до яєчника і підвищеною проникністю судин. Аналогічні дані були одержані й іншими авторами, які досліджували дану патологію [366,367,368].

Серед джерел апоплексії яєчників, зустрічались кісти жовтого тіла, ендометріюїдні кісти, фолікулярні кісти, жовті тіла, серозні гладкостінні цистаденоми (рис. 4.3).

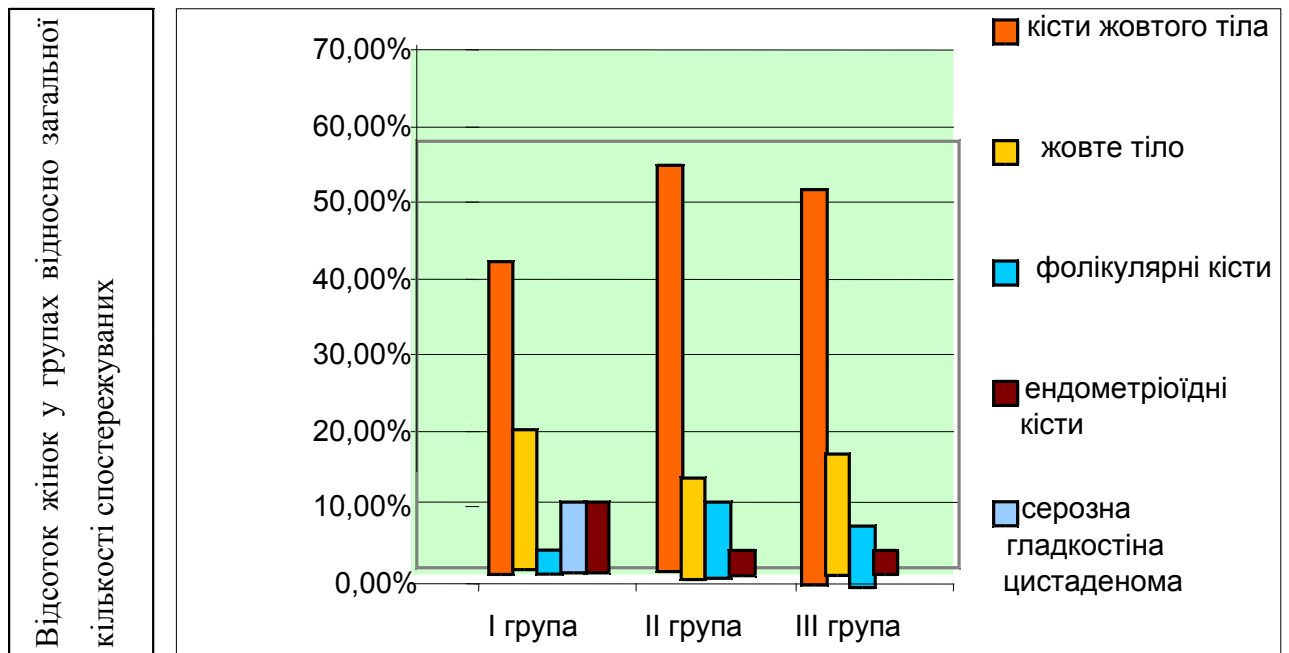


Рис. 4.3 Розподіл джерел апоплексії яєчників в групах спостереження.

При аналізі досліджуваного матеріалу можна дійти висновку, що незалежно від об'єму гемоперитоніуму у більшості жінок з апоплексією яєчників мав місце розрив кісти жовтого тіла (I група – 50,0%, II – група – 66,6%, III – група – 65,0%), друге місце серед джерел апоплексії посіла апоплексія жовтого тіла (I група – 23,0%, II – група – 16,7%, III – група – 20,0%). Аналогічні данні були отримані і у Н. S. Qublan, Z. Amarin, Y. A. Tahat (2000), які у своїх дослідженнях показують, що морфологічним субстратом апоплексії яєчників є кісти жовтого тіла від 60,0 – 82,1% випадків [101].

Розмір кіст яєчників як першої так і другої груп спостереження не перевищував 5 см у діаметрі, на відміну від третьої групи, діаметр кіст у якій був більше 5,0 см. Також, в залежності від об'єму гемоперитоніуму варіювали розміри дефекту у джерелах апоплексії. У першій групі

спостереження – $0,25 \pm 0,06$ см, у другій групі – $0,40 \pm 0,09$ см, у третій групі – $1,2 \pm 0,08$ см.

Таким чином для першої та другої груп спостереження розмір кіст яєчників не перевищував 5,0 см у діаметрі та розмір дефекту уісти був незначний – до 0,5 см. Для третьої групи характерним було – великий діаметр кіст (більше 5,0 см) та великий розмір дефекту кісти – до 2,0 см, що и обумовлювало великий об'єм гемоперитоніуму.

У першій групі спостереження на відміну від другої групи у ендометріюідних кістах переважали склеротично-дистрофічні зміни, невелика кількість судинних елементів з периваскулярним набряком та нерівномірним потовщення судинної стінки. Дисциркуляторні розлади характеризувались дрібно осередковими крововиливами у стінку кісти.

Кісти жовтого тіла першої групи спостереження на відміну від другої групи характеризувались осередковою васкуляризацією у сполучнотканинній капсулі, нерівномірним кровонаповненням судин, дрібно осередковими крововиливами у шари гранульозотекалютеїнових клітин. У 2 (7,6%) випадках спостерігались пристінкові червоні тромби.

Жовті тіла першої групи спостереження на відміну від другої групи характеризувались наявністю у центральній частині гематоми з частково гемолізованими еритроцитами та фібрином, на що вказували і інші автори І.Б. Вовк та співав, які таким чином пояснювали мінімальний об'єм гемоперитоніуму (2007) [65]. Дисциркуляторні розлади проявлялись дрібноосередковими крововиливами у внутрішні борозни, сполучнотканинна капсула була з осередковою вакуляризацією з нерівномірним кровонаповненням судин. В 1 (3,8%) випадку у сполучнотканинній капсулі була варикозно змінена судина та у 2 (7,6%) – пристінкові червоні тромби.

У першій групі спостереження на відміну від другої у фолікулярних кістах внутрішній шар складався з 4-5 шарів гранульозотекалютеїнових клітин з

дрібно осередковими крововиливами. У сполучнотканинній капсулі у судинах спостерігалось нерівномірне кровонаповнення судин.

Гладкостінна серозна цистаденома на відміну від другої та третьої груп спостереження була лише у першій групі дослідження і характеризувалась слабкою, осередковою васкуляризацією та дрібно осередковими крововиливами.

У першій групі на відміну від другої групи не мали місце зміни з боку ендотелію судин та судинної базальної мембрани, що супроводжувалось сильним осередковим світінням ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 та слабким лінійним світінням базальних мембран судин, експресуючих колаген IV типу.

Таким чином для першої групи спостереження характерним є осередкова васкуляризація джерел апоплексії, нерівномірність кровонаповнення судин, дрібноосередкові крововиливи. При макроскопічному дослідженні – розмір кіст до 5,0 см, невеликий розмір дефекту кісти – $0,25 \pm 0,06$ см.

У другій групі спостереження на відміну від третьої групи в ендометріюїдних кістах переважали судинні елементи з потоншеною гладкомязовою стінкою, у поєднанні з цитогенною строюю, представленою різнорідними клітинними елементами. Спостерігалась часткова десквамація покривного епітелію. Дисциркуляторні розлади проявлялись як дрібно осередковими так і великоосередковими крововиливами у строю кісти. У 2 (8,3%) випадках спостерігались obturating червоні тромби.

У КЖТ другої групи спостереження на відміну від третьої групи на поверхні пр. и макроскопічному дослідженні спостерігався виразний судинний малюнок. Васкуляризація сполучнотканинної капсули характеризувалась дифузним розташуванням судинних елементів. Дисциркуляторні розлади проявлялись як дрібно осередковими крововиливами у шари гранульозотекалютеїнових клітин так і великоосередковими крововиливами у сполучнотканинну капсулу з її відшаруванням. В окремих випадках спостерігалась осередкова десквамація

ендотелію судин, спостерігалось нерівномірне потовщення та осередкове розпушення базальної мембрани судин. У 3 (12,4%) випадках – варикозно змінені судини з червоними пристінковими тромбами.

У жовтих тілах другої групи на відміну від третьої спостерігалось дифузна васкуляризація сполучнотканинної капсули жовтого тіла, з нерівномірним потовщенням м'язового шару та ущільненням строми навколо судин. Дисциркуляторні розлади проявлялись дрібно осередковими та великоосередковими крововиливами у шари гранульозотекальютеїнових клітин з частковою їх деструкцією. В окремих судинах спостерігалась осередкова десквамація ендотелію судин, мало місце нерівномірне потовщення базальним мембран та їх осередкове розпушення.

Фолікулярні кісти другої групи на відміну від третьої характеризувались нерівномірно стоншеними внутрішнім шаром клітин. Дисциркуляторні розлади проявлялись великоосередковими крововиливами. У всіх випадках спостереження виявлялись варикозні змінені судини з пристінковими червоними тромбами.

При імуногістохімічному дослідженні у другій групі спостереження на відміну від третьої групи світіння ендотеліоцитів експресуючих рецептори до ендотеліну-1 було осередковим помірним, світіння базальних мембран судин, експресуючих рецептори до колагену IV типу було помірним лінійним.

Таким чином для другої спостереження є наявність судинного малюнку на поверхні КЖТ, дифузна васкуляризація сполучнотканинної капсули ЖТ, КЖТ, наявність як дрібно осередкових так і великоосередкових крововиливів, випадки осередкової десквамації ендотеліального покриву судин, нерівномірне потовщення та осередкове розпушення базальних мембран судин.

Для ендометріюїдних кіст третьої групи спостереження характерним було наявність залозистих структур ендометрія у цитогенній стромі та добра з великою кількістю тонкостінних судин. Дисциркуляторні розлади проявлялись великоосередковими крововиливами у стінку кісти з

деструкцією її елементів. У судинах відмічалась осередкова десквамація ендотеліального шару. У всіх випадках у судинах спостерігалась наявність пристінкових червоних тромбів.

У третій групі спостереження як КЖТ так і ЖТ характеризувались великоосередковими крововиливами у стінку з її частковою деструкцією. Судини сполучнотканинної капсули мали стовщений м'язів шар, відмічалась осередкова десквамація ендотелію судин та дифузне потовщення базальної мембрани. В 5 (20,0%) у сполучнотканинній капсулі були виявлені варикозно змінені судини з пристінковими червоними тромбами.

Фолікулярні кісти третьої групи спостереження характеризувались великоосередковими крововиливами у стінку з її деструкцією. У судинах спостерігалась осередкова десквамація ендотеліального шару та дифузне потовщення базальних мембран.

При імуногістохімічному дослідженні світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 було осередковим помірно, тоді як світіння базальних мембран, експресуючих колаген IV типу було сильним лінійним.

Для третьої групи спостереження характерним є розмір кіст джерел апоплексії більше 5,0 см та великі розміри дефекту $1,2 \pm 0,08$, підвищене тромбоутворення. У всіх випадках спостерігалась осередкова десквамація ендотелію та дифузне потовщення базальних мембран судин.

Імуногістохімічне дослідження ендотеліну-1 продукуючої активності ендотеліального покриву судин яєчників виявило здатність експресувати рецептори до ендотеліну-1 у всіх групах спостереження. При вивченні мікропрепаратів, оброблених МКА до ендотеліну-1 особливих відмінностей серед спостережень різних груп виявлено не було. Тоді як кількісне визначення оптичної щільності імунофлюоресценції ендотеліну-1 в судинах джерел апоплексії яєчників у різних групах спостереження виявило достовірне зниження інтенсивності світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 в судинах яєчників як 2 групи, у порівнянні зі спостереженнями

1-ї групи та 2-ї груп ($p_{I-II} < 0,05$), так 2-ї та 3-ї групи ($p_{II-III} < 0,05$), тоді як відносно контрольної групи спостерігалось достовірне збільшення інтенсивності світіння ендотеліну-1 ($p_K > 0,05$) (Таблиця 1).

Таблиця 1.

Оптична щільність иммунофлюоресценции колагену IV типу та ендотеліну-1 в судинах яєчників (умовні одиниці).

	Контрольна група (n=10)	1 група (n=26)	2 група (n=24)	3 група (n=20)
Колаген IV типу	0,61±0,01	0,87±0,03*	1,36±0,05*	1,60±0,045*
Ендотелін-1	0,19±0,01	0,34±0,04*	0,26±0,03*	0,22±0,04*

*P<0,05 - відносно даних контрольної групи

Таким чином світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 в судинах яєчників першої групи характеризувалось, як осередкове сильне та супроводжувалось сильною експресією ендотеліну-1. У другій групі спостереження світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 характеризувалось, як осередкове помірне, та супроводжувалось помірною експресією ендотеліну-1. У третій групі спостереження світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 характеризувалось, як осередкове слабе, та супроводжувалось слабкою експресією ендотеліну-1.

Таким чином експресія ендотеліну-1 в судинах яєчників з апоплексією збільшувалась відносно контрольної групи, але відносно першої групи спостереження відмічається її достовірне зниження зі збільшенням об'єму гемоперитоніуму.

Окремими авторами було встановлено роль ендотеліну в механізмах внутрішньоклітинної регуляції судинного тонуусу та було показано, що значне підвищення ендотеліну-1 грає провідну роль у формуванні легеневої гіпертензії. Інші дослідники показують, що при тяжких варіантах цироза печінки з некомпенсованою портальною гіпертензією спостерігалось максимальне підвищення ендотеліну-1. Таким чином, можна дійти висновку, що зниження експресії ендотеліну-1 в судинах яєчників відносно груп спостереження та її наближення до рівня контрольної групи, сприяло зниженню судинного тонуусу та збільшенню об'єму гемоперитоніуму [204,207,209].

Відомо, що колагену IV типу є основним компонентом базальних мембран, роль якого полягає у стабілізації базальних мембран, запезпеченню трофіки ендотеліоцитів та регуляції міграції клітинних елементів через базальну мембрану, що у свою чергу може стати причиною діapedез них крововиливів [345,356]. При аналізі оптичної щільності імунофлюоресценції колагену IV типу було встановлено, що мінімальна оптична щільність світіння колагену IV типу у базальних мембранах судин яєчників виявилася в 1 групі, а максимальної - в 3-й групі. 2-га група спостережень за цим показником займає проміжний варіант. Проте показник оптичної щільності світіння колагену IV типу в судинах яєчників 2-групи достовірно перевищує такий у спостереженнях 1 групи ($p_{I-II} > 0,05$). У свою чергу цей показник у спостереженнях 3-ї групи достовірно вище такого 2-ї групи ($p_{II-III} > 0,05$).

Таким чином, оптична щільність світіння колагену IV типу та його експресія у базальних мембранах судин посилюється зі збільшенням об'єму гемоперитоніуму.

Б. Гоулд зі співавт. (2005) провели дослідження з боку змін судинної стінки при гострому порушенні мозкового кровообігу, які встановили, що патологічне накопичення колагену IV типу у судинах мозку може призвести до інтрацеребральних геморагій.

Проведені дослідження змін у судинах при цукровому діабеті встановили, що загальним для цього типу змін у судин є потовщення базальної мембрани (за рахунок надмірного синтезу колагену IV типу), що супроводжувалось гіаліноз стінок артеріол, тромбоутворенням (у зв'язку з підвищеною агрегацією тромбоцитів), появою аневризм капілярів, проліферацією ендотелію і перителія, а також розширенням і тромбозом венул.

Таким чином надмірне накопичення колагену IV типу у судинах яєчників з апоплексією сприяє підвищеній проникності судинної стінки, що сприяє розвитку діapedезних крововиливів та може стати однією з причин інтраоваріальних кровотеч.

Таким чином потовщення базальної мембрани, за рахунок підвищеного накопичення колагену IV типу та його експресії у сукупності зі зниженням експресії ендотеліну-1 у судинах яєчників сприяють збільшенню кровотечі при апоплексії яєчників.

Вищесказане підтверджується результатами кореляційно-регресійного аналізу. Так між оптичною щільністю світіння колагену IV типу у базальних мембранах судин і оптичною щільністю світіння ендотеліоцитів, експресуючих рецептори до ендотеліну-1 є негативний зворотній взаємозв'язок. Сила цього взаємозв'язку залежить від групи спостереження. Так в 1 і 2 групах має місце помірний взаємозв'язок відповідно з коефіцієнтами кореляції $r = -0,57$ і $r = -0,49$ ($P \leq 0,05$), тоді як в 3 групі між цими показниками має місце сильний негативний прямолінійний взаємозв'язок з коефіцієнтом кореляції $r = -0,89$ ($P \leq 0,05$).

Таким чином між інтенсивністю експресії колагену IV типу у складі базальних мембран судинних і ступенем експресії ендотеліоцитами рецепторів до ендотеліну-1 є сильна (більше 500,0 мл) і помірна (при геморагіях середнього та легкого ступеня важкості), спостерігається сильний негативний та помірний негативний зв'язок.

Таким чином можливо припустити, що саме надмірне накопичення колагену IV типу у складі судинних базальних мембран може спричинити

порушення їх проникності, що проявляється діapedезом еритроцитів, зазначеним нами практично у всіх спостереженнях та у разі випадків навіть до порушення цілісності судинної стінки. Окремими авторами зазначено, що так зване «погрубішання» базальних мембран призводить до зміни функції ендотелію та судинної проникності [349]. Саме такі зміни мали місце в процесі зупинки кровотечі внаслідок розриву судини, що характерно для досліджуваного матеріалу.

Таким чином у судинах яєчників з апоплексією спостерігалась стимуляція колагеноутворення IV типу, на що вказувало збільшення його оптичної щільності у базальних мембранах судин зі збільшенням об'єму гемоперитоніуму. Потовщення базальних мембран судин призвело до розвитку метаболічних порушень в ендотеліоцитах та зниженню їх здатності експресувати ендотелін-1, що привело до його дефіциту та зниженню вазоконстрикторної функції.

Запропоновано алгоритм морфологічної діагностики апоплексії яєчників з різним об'ємом гемоперитоніуму з урахуванням особливостей експресії ендотеліну-1 та колагену IV типу у судинах яєчників (таблиця 2).

Таблиця 2.

Алгоритм патоморфологічної діагностики апоплексії яєчників

Макроскопічне дослідження шматочків яєчників з апоплексією.

Мета: оцінка місця розриву, патологічно змінених тканин яєчника, оцінка структурних змін яєчника.

Вилучення країв розриву яєчника та найбільш змінених ділянок яєчника.

Мета: отримання якісного та інформативного матеріалу для патогістологічного дослідження.

Оглядове патогістологічне дослідження (при фарбуванні гематоксиліном і еозином).

Мета: виявлення джерела апоплексії яєчника, виявлення патологічних змін у судинах яєчника та його тканинах.

Імуногістохімічне дослідження з антитілами до ендотеліну-1.

Мета: визначення рівня експресії ендотеліоцитами рецепторів до ендотеліну-1.

Імунгістохімічне дослідження з антитілами до колагену IV типу.

Мета: визначення рівня оптичної щільності колагену IV типу у базальних мембранах судин яєчників.

Аналіз отриманих даних

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі проведено уточнення патогенезу апоплексії яєчників з різним об'ємом гемоперитоніуму та запропоновано алгоритм дослідження тканини яєчників з апоплексією з урахуванням особливостей експресії колагену VI типу та ендотеліну-1 у судинах яєчників.

1. До факторів ризику виникнення апоплексії яєчників з об'ємом гемоперитоніуму до 500,0 мл належать спайковий процес органів малого тазу II-III степеня (46,1%), хронічний сальпінгоофарит, оперативні втручання на органах малого тазу, розмір кіст менше 5,0 см у діаметрі та незначний їх дефект – до 0,5 см. Для апоплексії яєчників з об'ємом гемоперитоніуму від 500,0 та більше характерним є тривалий інфертильний період, розміри кіст більше 5,0 см з дефектом більшим за 1,1 см.

2. Перше місце серед причин апоплексії яєчників, незалежно від об'єму гемоперитоніуму, посідають кісти жовтого тіла (60,0%), друге місце – жовті тіла (20,0%).

3. Виявлено залежність експресії рецепторів до ендотеліну-1 в судинах яєчників від їх морфологічних особливостей (ступеня вираженості дисциркуляторних розладів). Функціональний стан рецепторного апарату судин яєчників з апоплексією проявлявся зниження експресії рецепторів до ендотеліну-1 зі збільшенням об'єму гемоперитоніуму, що свідчило про зниження чутливості або нездатність ендотеліоцитів експресувати рецептори до ендотеліну-1.

4. Встановлено зв'язок між експресією колагену IV типу у базальних мембранах судин яєчників між об'ємом гемоперитоніуму та морфологічними змінами (ступеня вираженості дисциркуляторних розладів). Функціональний стан рецепторного апарату судин яєчників з апоплексією проявлявся підвищенням експресії рецепторів до колагену IV типу зі збільшенням об'єму гемоперитоніуму, що свідчило про підвищення чутливості рецепторного апарату до колагену IV типу базальних мембран та його збільшення, що свідчило про «погрубшання» базальних мембран та зниження вазоконстрикторної здатності судин.

5. Існує зворотній зв'язок ($P < 0,05$) між експресією ендотеліну-1 у судинах яєчників з апоплексією та експресією колагену IV типу у базальних мембранах судин при кровотечах до 150,0 мл та помірний зворотній зв'язок ($P < 0,05$) між експресією ендотеліну-1 у судинах яєчників з апоплексією та експресією колагену IV типу у базальних мембранах судин при кровотечах від 150,0 до 500,0 мл. При кровотечах більше 500,0 мл зв'язок характеризується як слабкий прямий ($P > 0,05$).

6. Розроблений патогенетично обґрунтований алгоритм діагностики апоплексії яєчників з різним об'ємом гемоперитоніуму з урахуванням особливостей експресії колагену VI типу та ендотеліну-1 у судинах яєчників, що дозволить поліпшити патогенетичну терапію жінок з апоплексією

яєчників та сприятиме вiдновленню їх репродуктивної та генеративної функції.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии / Э. К. Айламазян, И. Т. Рябцева. – М. : Медицинская книга ; Н. Новгород : НГМА, 2003. – 183 с.
2. Бреусенко В. Г. Лапароскопия в диагностике и лечении острых воспалительных заболеваний придатков матки / В. Г. Бреусенко, Г. М. Савельева, С. В. Штыров // Акушерство и гинекология. – 2003.– № 3. – С. 35–39.
3. Валянская А. Г. Оптимизация тактики ведения больных с апоплексией яичников / А. Г. Валянская, А. В. Шитова, А. В. Розмаш // Проблемы,

- достижения и перспективы развития медико–биологических наук и практического здравоохранения. – 2009. – № 145. – С. 63–65.
4. Гладчук І. З. Апоплексія яєчника в сучасній гінекології / І. З. Гладчук, В. Л. Кожаков, О. В. Якіменко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 4. – С. 56–58.
 5. Диагностика и лечение апоплексии яичника / О. Ю. Панкова, А. А. Евсеева, В. Г. Бреусенко [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров–гинекологов. – 1998. – № 2. – С. 110–114.
 6. Диагностика и лечение острых гинекологических заболеваний. Современные тенденции / О. С. Элибекова, А. С. Гаспаров, А. С. Косаченко, Е. Л. Стрекалова // Журнал российского общества акушеров–гинекологов. – 2005. – № 2. – С. 3–6.
 7. Дубовина С. О. Некоторые аспекты этиологии кист яичников / С. О. Дубовина // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2004. – № 6. – С. 9–11.
 8. Кох Л. И. Клинико–морфологические особенности различных форм апоплексии яичника / Л. И. Кох, Н. В. Содномова, А. В. Кириллов // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 1. – С. 76–79.
 9. Кудрявцева Л. И. Современные методы диагностики и лечения жидкостных образований малого таза / Л. И. Кудрявцева, Л. К. Рязанова, Н. А. Якимова // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2001. – № 2. – С. 50–54.
 10. Морфологічні аспекти апоплексії яєчника при хронічних запальних захворюваннях репродуктивної системи у жінок / І. З. Гладчук, В. О. Ситнікова, О. Я. Назаренко, Т. О. Ліщиновська // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 1. – С. 41–43.
 11. Назаренко О. Я. Післяопераційне ведення пацієнток , які перенесли апоплексію яєчника / О. Я. Назаренко // Акушерство та гінекологія. – 2008. – № 5. – С. 77–80.

12. Носенко О. М. Сучасні методи діагностики та лікування функціональних ретенційних кістозних пухлино подібних утворень яєчників у жінок репродуктивного віку / О. М. Носенко // Медико–соціальні проблеми сім'ї. – 2002. – № 7. – С. 15–20.
13. Ольшанецкий А. А. Острый живот / А. А. Ольшанецкий, И. В. Иофе. – Луганск, 2008. – 192 с.
14. Панкова О. Ю. Апоплексия яичника: современные принципы диагностики и лечения : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук / О. Ю. Панкова. – М., 1999. – 26 с.
15. Серов В. Н. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников / В. Н. Серов, Л. И. Кудрявцева. – М. : Триада–Х, 1999. – 152 с.
16. Страховецкий В. С. Репродуктивне здоров'я жінок, які перенесли апоплексію яєчника / В. С. Страховецкий // Здоровье женщины. – 2009. – С. 156–157.
17. Факторы риска апоплексии яичника / Л. И. Кох, Н. В. Содномова, Н. Г. Балакшина, А. В. Тардакина // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 45–48.
18. Штыров С. В. Диагностика и лечение апоплексии яичников / С. В. Штыров, Ю. А. Панкова, А. А. Евсеев // Вестник Российской ассоциации акушеров–гинекологов. – 2005. – № 3. – С. 35–39.
19. Духин А. О. Репродуктивное здоровье женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний : автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук. – М., 2005. – 46 с.
20. Морфологічні зміни у тканині яєчника при апоплексії яєчника з середнім та великим об'ємом внутрішньочеревної кровотечі / В. О. Ситнікова, І. З. Гладчук, Т. О. Ліщиновська, О. Я. Назаренко // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – № 4. – С. 147–150.
21. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология : клинические очерки / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольский. – К., 2003. – 304 с.

22. Цветной атлас гистологии / гл. ред. Л. П. Гартнер, Дж. Л. Хайатт. – Логосфера, 2008. – 480 с.
23. Морфологічні особливості жовтого тіла при апоплексії яєчника з мінімальною та помірною внутрішньочеревною кровотечею / В. О. Ситнікова, І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, Т. О. Ліщиновська // Буковинський медичний вісник. – 2010. – № 1. – С. 131–134.
24. Sladkevicius P. Ovarian angiogenesis / P. Sladkevicius, S. Campbell // *British Medical Bulletin*. – 2000. – № 56. – P. 691–703.
25. Фактор роста эндотелия сосудов и эндостатин у больных опухолями яичников. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / И. Б. Манухин, М. М. Высоцкий, Е. Р. Кайтукова [и др.]. – М., 2005. – 76 с.
26. Fraser H. M. Regulation and manipulation of angiogenesis in the primate corpus luteum / H. M. Fraser, S.F. Lunn // *Reproduction*. – 2001. – № 121. – P. 355–362.
27. Марченко Л. А. Желтое тело. Механизмы формирования и регресса / Л. А. Марченко // *Гинекология*. – 2000. – № 5. – С. 14–18.
28. Corpus luteum hemorrhage: rare complication of congenital and acquired coagulation abnormalities / N. Gupta, V. Dadhval, D. Deka [et al.] // [**Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**](#). – 2007. – № 3. – P. 376–380.
29. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах. Введение в молекулярную медицину / С. В. Луценко, С. М. Киселев, Н. Б. Фельдман, С. Е. Северин ; под ред. М. А. Палецева. – М. : Медицина, 2004. – 495 с.
30. Назаренко О. Я. Лапароскопія в діагностиці і лікуванні апоплексії яєчника / О. Я. Назаренко // *Збірник наукових праць асоціації акушерів–гінекологів України*. – 2007. – С. 117–119.
31. Применение новинета и кавинтона в комплексной реабилитационной терапии пациенток, перенесших апоплексию яичника / О. Ю.

- Пивоварова, А. А. Евсеев, Ю. А. Голова [и др.] // Гинекология. – 2003. – № 3. – С. 2–14.
32. Радзинский В. Е. Неудачи репродуктивной хирургии / В. Е. Радзинский, А. О. Духин, А. И. Алев // Технологии XXI века в гинекологии. – М., 2008. – С. 173–175.
33. Archibong E. A. Spontaneous hemoperitoneum from ruptured teratocyst / E. A. Archibong, M. Eskandar, A. A. Sobande // [Saudi Medical Journal](#). – 2003. – № 1. – P. 30–33.
34. Адамян Л. В. Состояние и перспективы репродуктивного здоровья населения России / Л. В. Адамян, Г. Т. Сухих // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2007. – С. 5–19.
35. Невідкладні стани в акушерстві та гінекології / Г. К. Степанківська, Б. М. Венцківський, Л. В. Тимошенко [та інш.] ; за ред. Г. К. Степанківської, Б. М. Венцківського. – К. : Здоров'я, 2000. – 672 с.
36. Чернуха Г. Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Г. Е. Чернуха // Гинекологическая эндокринология. – 2002. – № 8. – С. 24–27.
37. Носенко О. М. Морфофункціональні особливості яєчників з наявністю доброякісних кістозних утворень у жінок репродуктивного віку / О. М. Носенко // Здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 118–125.
38. Матиціна Л. О. Кісти яєчників у дівчат–підлітків як оваріальні пухлиноподібні утворення : класифікація, механізми виникнення та тактика ведення : огляд літератури та власні дані / Л. О. Матиціна, В. Ю. Яценко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 108–113.
39. Назаренко О. Я. Досвід використання лапароскопії в діагностиці та лікуванні доброякісних пухлин і пухлиноподібних процесів у жінок після менопаузи / О. Я. Назаренко // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2009. – Т. 13, № 2. – С. 35–37.

40. Носенко О. М. Особливості клінічної картини при різних гістоструктурних формах доброякісних кістозних утворень яєчників у жінок підліткового і репродуктивного віку / О. М. Носенко // Здоров'є жінчини. – 2006. – № 3 (27). – С. 201–211.
41. Физиология репродуктивной системы / А. Я. Сенчук, Б. М. Венцовский, И. В. Коноваленко, С. Г. Гичка. – К. : Интермед, 2005. – 103 с.
42. Серов В. Н. Клинико–патогенетические варианты гормональной недостаточности яичников у женщин с метаболическим синдромом / В. Н. Серов, Н. И. Кан // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 5. – С. 29–33.
43. Formation of cystic ovarian follicles associated with elevated luteinizing hormone requires estrogen receptor–beta / J. F. Couse, M. M. Yates, R. Sanford [et al.] // Endocrinology. – 2004. – № 10. – P. 4693–4702.
44. Ефименко Ю. Ф. Клинико–морфологические сходства и различия параовариальных и фолликулярных кист яичников : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук : 14.00.01 / – Томск : Сибирский гос. мед. ун–т, 2004. – 23 с.
45. Bottomley C. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents / C. Bottomley, T. Bourne // [Best Practice](#) & Research [Clinical Obstetrics](#) & [Gynaecology](#). – 2009. – № 17. – P. 17–21.
46. Baerwald A. R. Form and function of the corpus luteum during the human menstrual cycle / A. R. Baerwald, G. P. Adams, R. A. Pierson // [Ultrasound in Obstetrics](#) & [Gynecology](#). – 2005. – № 5. – P. 498–507.
47. Клінічні та ультразвукові ознаки крововиливу у яєчник / І. З. Гладчук, О. Я. Назаренко, О. В. Якименко, Є. В. Дунай // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 2. – С. 82–85.
48. Novak M. Laparoscopy and laparotomy in the operative treatment of the ovarian cysts // Ginekologia Polska. – 2007. – № 21. – P. 409–416.
49. Чайка А. В. Діагностика, лікування та профілактика рецидивів функціональних кіст яєчників у дівчат–підлітків на тлі запальних

- захворювань гені талій / А. В. Чайка, О. М. Носенко, В. Ю. Яценко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико–биологических наук и практического здравоохранения. – 2009. – № 145. – С. 290–293.
50. Кэтайл В. М. Патофизиология эндокринной системы / В. М. Кэтайл, Р. А. Арки. – СПб. : Невский диалект ; М. : БИНОМ, 2001. – 336 с.
51. A novel pathway involving progesterone receptor, endothelin–2, and endothelin receptor B controls ovulation in mice / G. S. Palanisamy, Y. P. Cheon, J. Kim [et al.] // *Molecular Endocrinology*. – 2006. – № 11. – P. 2784–2795.
52. Fibrotic tissue in the endometrioma capsule: surgical and physiopathologic considerations from histologic findings / M. Vicino, M. Scioscia, L. Resta [et al.] // *Fertility and Sterility*. – 2009. – № 71. – P. 321–329.
53. Gottsch M. L. Role of matrix metalloproteinase 2 in the ovulatory folliculo–luteal transition of ewes / M. L. Gottsch, E. A. Van Kirk, W. J. Murdoch // *Reproduction*. – 2002. – № 124. – P. 347–352.
54. Гилязутдинова И. А. опухоли гормонально–зависимых и гормонопродуцирующих органов / И. А. Гилязутдинова, Р. Ш. Хасанов. – М. : МЕДпресс–информ, 2004. – 464 с.
55. Чайка В. К. Наш досвід ведення кістозних пухлино подібних утворень яєчників у жінок репродуктивного віку / В. К. Чайка О. М. Носенко // Вісник наукових досліджень. – 2002. – № 2 (26) – С. 223–225. – Додаток.
56. Simple ultrasound – based rules for the diagnoses of ovarian cancer / D. Timmermman, A. C. Testa, T. Bourne [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2008. – № 6. – P. 681–690.
57. Татарчук Т. Ф. Симфония гормонов / Т. Ф. Татарчук // 3 турботою про жінку. – 2010. – № 1. – С. 6–9.
58. Носенко О. М. Сучасні методи діагностики та лікування функціональних ретенційних кістозних пухлино подібних утворень яєчників у жінок репродуктивного віку / О. М. Носенко // Медико–соціальні проблеми сім'ї. – 2002. – № 2. – С. 15–21.

59. Назаренко Т. А. Синдром поликистозных яичников / Т. А. Назаренко. – М. : МЕДпресс–информ, 2005. – 207 с.
60. Чайка В. К. Деякі аспекти імуноендокринного гомеостазу при доброякісних кістозних утвореннях яєчників : огляд літератури / В. К. Чайка, О. М. Носенко // Здоровье женщины. – 2006. – № 3. – С. 270–274.
61. В. С. Страховецький Репродуктивне здоров'я жінок, які перенесли апоплексію яєчника / В. С. Страховецький // Здоровье женщины. – 2009. – № 3. – С. 156–157.
62. Вовк І. Б. Зміни гормонального гомеостазу у жінок з пухлино подібними ураженнями яєчників у динаміці лікування / І. Б. Вовк, А. Г. Корнацька, З. Б. Хомінська [та інш.] // Здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 164–167.
63. Сметник В. П. Неоперативная гинекология / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – М. : Мед. информ. агентство, 2005. – 632 с.
64. Кулаков В. И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В. И. Кулаков, Р. Г. Гатаулина, Г. Т. Сухих. – М. ; Х. : Триада, 2005. – 256 с.
65. Принципи консервативного лікування жінок репродуктивного віку з пухлиноподібними ураженнями яєчників / І. Б. Вовк, В. К. Кондратюк, А. Г. Корнацька, Г. Б. Чубей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 3. – С. 98–101.
66. Радзинский В. Е. Неудачи репродуктивной хирургии / В. Е. Радзинский, А. О. Духин, А. И. Алев // Технологии XXI века в гинекологии. – М., 2008. – С. 173–175.
67. Ovarian follicular cysts in dairy cows: an abnormality in folliculogenesis / W. J. Silvia, T. V. Hatler, A. M. Nugent [et al] // [Domestic Animal Endocrinology](#). – 2002. – № 1/2. – P. 167–177.
68. Баскаков В. П. Эндометриоидная болезнь / В. П. Баскаков, Ю. В. Цвелев, Е. Ф. Кира. – СПб., 2002. – 452 с.

69. Нагорна В. Ф. Функція гіпофіза та яєчників у хворих на доброякісні пухлини яєчника / В. Ф. Нагорна // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 30–31.
70. Фадеев В. В. Гипотиреоз : руководство для врачей / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко. – М : РКИ Северопресс, 2002. – 216 с.
71. Мельниченко Г. А. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика : пособие для врачей / Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, И. И. Дедов. – М : Мед. Эксперт. Пресс., 2003. – 48 с.
72. Гатаулина Р. Г. Функциональное состояние щитовидной железы у больных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников, страдающих бесплодием / Р. Г. Гатаулина // Вестник акушерства и гинекологии. – 2001. – № 1. – С. 38–40.
73. Фадеев В. В. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и беременность / В. В. Фадеев, С. В. Лесникова // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 2. – С. 23–31.
74. Подзолкова Н. М. Исследование гормонального статуса женщины в практике гинеколога / Н. М. Подзолкова. – М. : МЕДпресс–информ, 2004. – 80 с.
75. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология. Клинические очерки. Ч.1 / Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сольський. – К., 2003. – 364 с.
76. Абрамченко В. В. Простогландины и антигестагены в акушерстве и гинекологии / В. В. Абрамченко. – СПб. : Интел–Тек, 2003. – 208 с.
77. Бесплодный брак : руководство для врачей / под ред. В. И. Кулакова. – М. : Медицина, 2005. – 616 с.
78. IFN–gamma induces apoptosis in ovarian cancer cells in vivo and in vitro. / L. Wall, F. Burke, C. Barton [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2003. – Vol. 9, № 7. – P. 2487–2496.

79. Interferon–gamma inhibits growth of human neuroendocrine carcinoma cells via induction of apoptosis / K. M. Detjen, J. P. Kehrberger, A. Drost [et al.] // [International Journal of Oncology](#). – 2002. – Vol. 21, № 5. – P. 1133–1140.
80. GAMT joins the p53 network : Branching into metabolism / T. Ide, K. Chu, S. A. Aaronson, S. W. Lee [et al.] // *Cell Cycle*. – 2010. – Vol. 10, № 9. – P. 1706-1710.
81. Rescue of p53 function by small–molecule RITA in cervical carcinoma by blocking E6–mediated degradation / C. Y. Zhao, L. Szekely, W. Bao, G. Selivanova // *Cancer research journal*. – 2010. – Vol. 15, № 70 (8). – P. 3372–3381.
82. Oxidative stress in NSC–741909–induced apoptosis of cancer cells / X Wei, W Guo, S Wu [et al.] // *Journal of translational medicine*. – 2010. – Vol. 16, № 8(1). – P. 37.
83. Cobalt–induced changes in the IGF–I and progesterone release, expression of proliferation– and apoptosis–related peptides in porcine ovarian granulosa cells in vitro / A. **Kolesarova**, M. **Capcarova**, A. **Sirotkin** [et al.] // *Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering*. – 2010. – Vol. 45, № 7. – P. 810-817.
84. Platycodon grandiflorum induces apoptosis in SKOV3 human ovarian cancer cells through mitochondrial–dependent pathway / Q. Hu, R. Pan, L. Wang [et al.] // *The American journal of Chinese medicine*. – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 373–386.
85. Carletti M. Z. MicroRNA 21 Blocks Apoptosis in Mouse Perioovulatory Granulosa Cells / M. Z. Carletti, S. D. Fiedler, L. K. Christenson // *Biology of reproduction*. – 2010. – Vol. 1, № 83(2). – P. 286-295.
86. Lovastatin induces apoptosis of ovarian cancer cells and synergizes with doxorubicin: potential therapeutic relevance / A. Martirosyan, J. W.

- Clendening, C. A. Goard, L. Z. Penn // *BMC Cancer*. – 2010. – Vol. 18, № 10. – P. 103.
87. Potentiation of tumor necrosis factor–alpha–induced tumor cell apoptosis by a small molecule inhibitor for anti–apoptotic protein hPEBP4 / J. Qiu , J. Xiao , C. Han [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 2010. – Vol. 16, № 285(16). – P. 12241–12247.
88. Pyk2 inhibition of p53 as an adaptive and intrinsic mechanism facilitating cell proliferation and survival / S. T. Lim, N. L. Miller, J. O. Nam [et al.] // *The journal of biological chemistry*. – 2010. – Vol. 15, № 285(3). – P. 1743–1753.
89. New insights into molecular pathways associated with flatfish ovarian development and atresia revealed by transcriptional analysis / A. Tingaud–Sequeira, F. Chauvigné, J. Lozano [et al.] // *BMC Genomics*. – 2009. – Vol. 15, № 10. – P. 434.
90. Brooks C. L. New insights into p53 activation / C. L. Brooks, W. Gu // *Cell research*. – 2010. – Vol. 20, № 6. – P. 614–621.
91. Shaha C. Male germ cell apoptosis: regulation and biology / C. Shaha , R. Tripathi , D. P. Mishra // [Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences](#). – 2010. – Vol. 27, № 365(1546). – P. 1501–1515.
92. Endocrine alterations and signaling changes associated with declining ovarian function and advanced biological aging in follicle–stimulating hormone receptor haploinsufficient mice / N. Danilovich, D. Javeshghani, W. Xing, M. R. Sairam // *Biology of reproduction*. – 2002. – Vol. 67. – P. 370–378.
93. Al–Zi'abi M. O. Angiogenesis and vascular endothelial growth factor expression in the equine corpus luteum / M. O. Al–Zi'abi, E. D. Watson, H. M. Fraser // *Reproduction*. – 2003. – Vol. 125. – P. 259–270.

94. Evidence for a role of capillary pericytes in vascular growth of the developing ovine corpus luteum / D. A. Redmer, V. Doraiswamy, B. J. Bortnem [et al.] // *Biology of reproduction*. – 2001. – Vol. 65, № 3. – P. 879-889.
95. Angiogenesis in the human corpus luteum: Localization and changes in angiopoietins, Tie-2 and vascular endothelial growth factor messenger ribonucleic acid. / C. Wulff, H. Wilson, P. Lague [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* – 2000. – Vol. 85, № 11. – P. 4302-4309.
96. LeCouter J. Endocrine gland-derived VEGF and the emerging hypothesis of organ-specific regulation of angiogenesis / J. LeCouter, R. Lin, N. Ferrara // *Nature medicine*. – 2002. – № 8. – P. 913–917.
97. [Identification of an angiogenic mitogen selective for endocrine gland endothelium / J. LeCouter, J. Kowalski, J. Foster \[et al.\] // *Nature*. – 2001. – № 412. – P. 877–884.](#)
98. Davis J. S. The corpus luteum: an ovarian structure with maternal instincts and suicidal tendencies / J. S. Davis, B. R. Rueda // *Frontiers in bioscience*. – 2002. – Vol. 7. – P. d1949–1978.
99. Legro R. S. Polycystic Ovary Syndrome. Long-Term Sequelae and Management / R. S. Legro // *Minerva ginecologica*. – 2002. – Vol. 54, № 2. – P. 97–114.
100. Носенко Е. Н. Функціональні кисти яєчників у жінок репродуктивного віку / Е.Н. Носенко // *Медико-соціальні проблеми сім'ї*. – 2008. – №4. – С. 133–140.
101. Ovarian cyst formation GnRH agonist administration in IVF cycles: incidence and impact / H. S. Qublan, Z. Amarin, Y. A. Tahat [et al.] // *Humanan Reproduction*. – 2006. – № 3. – P. 640–644.
102. Formation of cystic ovarian follicles associated with elevated luteinizing hormone requires estrogen receptor-beta / J. F. Couse, M. M. Yates, R. Sanford [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – № 10. – P. 4693–4702.

103. Increases in norepinephrine release and ovarian cyst formation during ageing in the rat / E. M. Acuna, R. Fornes, D. Fernandois [et al.] // *Reproductive biology and endocrinology*. – 2009. – № 7. – P. 64.
104. Gumen A. Length of progesterone exposure needed to resolve large follicle-anovular condition in dairy cows / A. Gumen, M. C. Wiltbank // *Theriogenology*. – 2005. – № 1. – P. 202–218.
105. Functional ovarian cysts in girls / I. Baseviciene, I. Martinkiene, A. Basevicius, L. Labanauskas // *Medicina (Kaunas)*. – 2003. – № 9. – P. 902–909.
106. Santoro N. Mechanisms of premature ovarian failure / N. Santoro // *Annales d'endocrinologie(Paris)*. – 2003. – № 64. – P. 87–92.
107. Induction of apoptosis and ovarian cyst formation in the mouse ovary by dehydroepiandrosterone (DHEA) / H. H. Kim, M. Shaipanich, K. Hasselblatt, J. Yeh // *Journal of Medicine* – 2003. – № 34. – P. 101–112.
108. [Human oocytes and preimplantation embryos express mRNA for growth hormone receptor. / Y. J. Ménézo, S. el Mouatassim, M. Chavier \[et al.\] // *Zygote*. – 2003. – № 11. – P. 293–297.](#)
110. [Evidence for a role of capillary pericytes in vascular growth of the developing ovine corpus luteum / D. A. Redmer, V. Doraiswamy, B. J. Bortnem \[et al.\] // *Biology of reproduction*. – 2001. – № 65. – P. 879–889.](#)
111. [Isobe N. Microvascular distribution and vascular endothelial growth factor expression in bovine cystic follicles / N. Isobe, M. Kitabayashi, Y. Yoshimura // *Domestic animal endocrinology*. – 2005. – № 4. – P. 634–645.](#)
112. [Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева, Б. И. Железнов, В. Н. Запорожан \[и др.\] ; под ред. Е. М. Вихляевой – М. : Медицинское информационное агенство, 2000. – 768 с.](#)

113. [Stouffer R. L. Molecular control of ovulation and luteinization in the primate follicle / R. L. Stouffer, F. Xu, D. M. Duffy // Frontiers in bioscience. – 2007. – № 1. – P. 297–307.](#)
114. [Expression of progesterone receptor \(PR\) A and B isoforms in mouse granulosa cells: stage-dependent PR-mediated regulation of apoptosis and cell proliferation / R. Shao, E. Markstrom, P. A. Friberg \[et al.\] // Biology of reproduction. – 2003. – № 3. – P. 914–921.](#)
115. [Ovarian follicular growth and atresia: the relationship between cell proliferation and survival / S. M. Quirk, R. G. Cowan, R. M. Harman \[et al.\] // Journal Animal Sciences. – 2004. – № 82. – P. 40–52.](#)
116. [Effect of single and compound knockouts of estrogen receptors alpha \(ERalpha\) and beta \(ERbeta\) on mouse reproductive phenotype / S. Dupont, A. Krust, A. Gansmuller \[et al.\] // Development. – 2000. – № 19. – P. 4277–4291.](#)
117. Agostini A. An unexpected role for anticoagulant heparin sulfate proteoglycans in reproduction / A. Agostini // Swiss medical weekly. – 2006. – № 136. – P. 583–590.
118. Anovulation in cyclooxygenase-2 deficient mice is restored by prostaglandin E2 and interleukin -1 β / B. J. Davis, D. E. Lennard, C. A. Lee [et al.] // Endocrinology. – 1999. – № 140. – P. 2685–2695.
119. Anticoagulant heparin sulfate proteoglycans expression in the rat ovary peaks in preovulatory granulosa cells / M. Princivalle, S. Hasan, G. Hosseini, A.I. de Agastini // Glycobiology. – 2001. – № 3. – P. 183–194.
120. Bovine follicular fluid and serum share a unique isoform of matrix metalloproteinase-2 that is degraded by the oviduct fluid / M. Kim, M. Hong, J. Kin [et al.] // Biology of reproduction. – 2001. – № 65. – P. 1726–1731.
121. Назаренко Т. А. Стимуляция функции яичников / Т. А. Назаренко. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 271 с.

122. Демина Л. Н. Клиника и диагностика образований придатков матки у пациенток периода постменструации / Л. Н. Демина : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. – М., 2003. – 29 с.
123. Савельева Г. М. Диагностика и лечение яичниковых образований / Г. М. Савельева, А. А. Соломатина, К. И. Степанов // Практическая гинекология. – 2001. № 2. – С. 73–75.
124. Соломатина А. А. Яичниковые образования. Новые технологии в диагностике и лечении / А. А. Соломатина : автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук. – М., 2006. – 34 с.
125. Демина Л. Н. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии : сб. трудов / Л. Н. Демина, А. А. Соломатина, С. В. Штыров. – 173–183с.
126. Пограничные опухоли, рак и редкие опухоли яичников. Эхография органов малого таза / Демидов В. Н., Гус А. И., Адамян Л. В., Липатенкова Ю. И. – М., 2005. №4. – С. 23-26.
127. Измайлов Р. М. Клиническое значение цветного доплеровского картирования в дифференциальной диагностике новообразований яичников / Р. М. Измайлов : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. – Сургут., 2000. – 29 с.
128. Липатенкова Ю. И. Возможности клинико–ультразвукового исследования в диагностике и дифференциации опухолей яичников / Ю. И. Липатенкова : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. – М., 2001. – 31 с.
129. Зыкин Б. И. Допплерография в гинекологии / Б. И. Зыкин, М. В. Медведев. – М., 2000. – 149 с.
130. Степанов К. И. Определение параметров кровотока в диагностике яичниковых образований / К. И. Степанов : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. – М., 2002. – 28 с.
131. Солопова А. Г. Оптимизация диагностических исследований, тактики ведения и мониторинга больных с объемными образованиями женских

- внутренних половых органов / А. Г. Солопова : автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук. – М., 2004. – 38 с.
132. Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия / Л. М. Михалева, А. А. Соломатина, Н. Н. Воробьева, А. В. Пашкова. – Оренбург, 2003. – 141 с.
133. Prophylactic oophorectomy : a morphologic and immunohistochemical study / P. W. Schlosshauer, C. J. Cohen, F. Penault-Llorca [et al.] // *Cancer*. – 2003. – № 98. – P. 2599–2606.
134. Ovarian surface epithelium : biology, endocrinology, and pathology / N. Auersperg, A. S. Wong, K. C. Choi [et al.] // *Endocrine reviews*. – 2001. – № 22. – P. 255–288.
135. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers / A. Finch, . Shaw, B. Rosen [et al.] // *Gynecologic oncology*. – 2005. - № 84. – P. 1895-1901.
136. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases / T. Pal, J. Permuth-Wey, J. A. Betts [et al.] // *Cancer*. – 2005. - № 16. – P. 45-51.
137. Somatic loss of BRCA1 and p53 in mice induces mammary tumors with features of human BRCA1-mutated basal-like breast cancer / X. Liu, H. Holstege, H. van der Gulden [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2007. – Vol. 17, № 104 (29). – P. 12111–12116.
138. Conditional inactivation of Brca1 in the mouse ovarian surface epithelium results in an increase in preneoplastic changes / K. V. Clark-Knowles, K. Garson, J. Jonkers, B. C. Vanderhyden // *Experimental cell research*. – 2007. – № 313. – P. 133–145.
139. Synergistic tumor suppressor activity of BRCA2 and p53 in a conditional mouse model for breast cancer / J. Jonkers, R. Meuwissen, H. van der Gulden [et al.] // *Nature genetics*. – 2001. – № 29 (4). – P. 418–425.

140. 17β -estradiol accelerates tumor onset and decreases survival in a transgenic mouse model of ovarian cancer / L. Lavolette, K. Garson, E. A. Macdonald [et al.] // *Endocrinology*. – 2010. – № 151 (3). – P. 929-938.
141. Heller D. S. Lack of proliferative activity of surface epithelial inclusion cysts of the ovary / D. S. Heller, M. Hameed, R. Baergen // *International journal of gynecological cancer*. – 2003. – № 13. – P. 303–307.
142. Senescence, aging, and malignant transformation mediated by p53 in mice lacking the Brca1 full-length isoform / L. Cao, W. Li, S. Kim [et al.] // *Genes & development*. – 2003. – № 17. – P. 201–213.
143. Genetic interactions between tumor suppressors Brca1 and p53 in apoptosis, cell cycle and tumorigenesis / X. Xu, W. Qiao, S. P. Linke [et al.] // *Nature genetics*. – 2001. – № 28. – P. 266–271.
144. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer / D. M. Dinulescu, T. A. Ince, B. J. Quade [et al.] // *Nature medicine*. – 2005. – № 11. – P. 63–70.
145. Inhibition of p53 during physiological angiogenesis in the hamster ovary does not affect e / R. Bordel, M. W. Laschke, M. D. Menger, B. Vollmar // *Cell and tissue research*. – 2005. – № 320. – P. 427–435.
146. p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. M. Mihara, S. Erster, A. Zaika [et al.] // *Molecular & cellular toxicology*. – 2003. – № 11. – P. 577–590.
147. Абдувалиев А. А. Дифференциальное окрашивание опухолевых клеток трипановым синим для определения апоптоза / А. А. Абдувалиев, М. С. Гильдиева // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2006. – № 2. – С. 36–38.
148. Антонеева И. Процессы программируемой клеточной гибели в лимфоцитах при раке яичников / И. Антонеева, С. Бойчук // *Врач*. – 2008. – № 2. – С. 51–52.

149. Антонеева И. И. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника / И. И. Антонеева, С. Б. Петров // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 234–238.
150. Антонеева И. И. Экспрессия маркеров апоптоза и пролиферации в динамике прогрессирования рака яичников / И. И. Антонеева, С. Б. Петров // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2008. – № 4. – С. 6–7.
151. Апоптоз в гормонально–зависимых тканях репродуктивной системы / Г. Т. Сухих, М. М. Дементьева, В. Н. Серов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 4. – С. 12–14.
152. Вознесенская Т. Ю. Клеточный апоптоз кумулюсного окружения ооцитов при моделировании иммунной патологии яичников с использованием антиовариальных антител у мышей / Т. Ю. Вознесенская // Проблемы репродукции. – 2010. – № 2. – С. 21–23.
153. Дубровина С. О. Апоптоз в яичниках / С. О. Дубровина // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 33–37.
154. Клинико–морфологические особенности эндометриоза яичников / И. С. Сидорова, Е. А. Коган, А. Л. Унанян, Т. Д. Гуриев // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 43–46.
155. Зайнетдинова Л. Ф. Оценка апоптоза лимфоцитов крови, пролиферации и апоптоза клеток яичника у женщин с трубно–перитонеальным бесплодием / Л. Ф. Зайнетдинова // Вестник Южно–Уральского государственного университета. – 2009. – № 7. – С. 72–77. – (Серия Образование, здравоохранение, физическая культура)
156. Кондратюк В. К. Імуногістохімічні особливості рецепторного апарату та регуляторів апоптоза пухлиноподібних уражень яєчників / В. К. Кондратюк // Здоровье женщины. – 2008. – № 2. – С. 183–185.
157. Луценко Н. С. Роль апоптоза при физиологических процессах и в условиях онкогенеза органов репродуктивной системы / Н. С. Луценко,

- Л. Р. Гераскина, И. А. Евтерева // Запорожский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 73–76.
158. Манухин И. Б. Современное состояние проблемы Fas-опосредуемого апоптоза в гормональнозависимых тканях репродуктивной системы : обзор / И. Б. Манухин, Н. Е. Кушлинский, М. М. Высоцкий // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 4. – С. 70–75.
159. Семенина Г. Б. Роль апоптозу в патофізіології синдрому полікістозних яєчників / Г. Б. Семенина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 112–114.
160. Шляхи загибелі фолікулярних клітин яєчника у мишей при порушенні оогенезу імунного походження / Т. Ю. Вознесенська, Н. В. Макогон, Т. М. Бризгіна [та інш.] // Фізіологічний журнал. – 2006. – Т. 52, № 3. С. 52–56.
161. Якимова Т. П. Фактор некрозу пухлин, апоптоз і клініко–морфологічна характеристика раку яєчників / Т. П. Якимова, С. М. Карташов, Т. В. Скрицька // Український радіологічний журнал. – 2006. – Т. XIV, № 4. – С. 439–443.
162. Рожковская Н. Н. Эффективность дифференциальной диагностики доброкачественных новообразований яичников / Н. Н. Рожковская, А. Л. Александров // Проблемы, достижения и перспективы развития медико–биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского государственного медицинского университета им. С.М. Георгиевского. – 2007. – Т. 143, Ч. III. – С. 203–206.
163. Оптимізація методів діагностики і хірургічного лікування внутрішньочеревних кровотеч яєчничкового генезу / І. З. Гладчук, В. Д. Ліщук, О. Я. Назаренко [та інш.] // Сучасні аспекти військової медицини : зб. наук. праць Головного військового клінічного госпіталю МО України. – К., 2006. – Вип. 11. – С. 113–116.

164. Орлов В. М. Методы уменьшения кровопотери при реконструктивно–пластических операциях на матке / В. М. Орлов, Ю. В. Ковалева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – № 3. – С. 85–94.
165. Hemoperitoneum following ovarian cyst rupture : CT usefulness in the diagnosis / V. Miele, C. Andreoli, A. Cortese [et al.] // La Radiologia medica. – 2002. – № 4. – P. 316–321.
166. Novak M. Laparoscopy and laparotomy in the operative treatment of the ovarian cysts / M. Novak // Ginekologia Polska. – 2007. – № 21. – P. 409–416.
167. Насонов Е. Антифосфолипидный синдром / Е. Насонов. – М. : Медицина, 2004. – 243 с.
168. Эндотелиальная дисфункция у больных с дебютом ишемической болезни в разном возрасте / В. А. Алмазов, О. А. Беркович, М. Ю. Ситникова [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 26–29.
169. Визир В. А. Взаимосвязь содержания эндотелина–1 в плазме крови с процессами ремоделирования сердца и артерий у больных с артериальной гипертензией / В. А. Визир, А. Е. Березин, А. В. Демиденко // Український терапевтичний журнал. – 2003. – № 6. – С. 25–31.
170. Гозмаков О. А. Система эндотелиновых пептидов : механизмы эндоваскулярных патологий / О. А. Гозмаков // Кардиология. – 2000. – № 1. – С. 32–39.
171. Гозмаков О. А. Эндотелин в кардиологии : молекулярные, физиологические и патологические аспекты (обзор) / О. А. Гозмаков // Кардиология. – 2001. – № 2. – С. 50–58.
172. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Д. А. Затейников, Л. О. Минушкина, О. Ю. Кудряшова [и др.] // Кардиология. – 2000. – № 6. – С. 14–17.
173. Князькова И. И. Влияние каптоприла на изменение эндотелиальных факторов у больных с острым инфарктом миокарда / И. И. Князькова, А.

- И. Цыганков, С. Р. Далашзаде // Український кардіологічний журнал. – 2004. – № 7. – С. 34–38.
174. Концентрація ендотеліну-1 в плазмі крові корелює з вираженістю клінічних проявів стабільної стенокардії напруження / М. І. Лутай, В. А. Слободський, Т. І. Гавриленко [та ін.] // Український медичний часопис. – 2004. – Т. 42, № 4. – С. 105–108.
175. Динамика показателей эндотелийзависимой вазодилатации и гипотензивная эффективность эналаприла у пациентов с артериальной гипертензией / В. Ф. Мордовин, Т. М. Рипп, С. Е. Соколов [и др.] // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 31–33.
176. Биохимия и физиология семейства эндотелинов / С. А. Патарая, Д. В. Преображенский, Б. А. Сидоренко, В. П. Масенко // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 6. – С. 78–85.
177. Пивовар С. Н. Динамика уровня эндотелина-1 и параметров функционального состояния сердца у больных с осложненным течением инфаркта миокарда / С. Н. Пивовар // Український медичний часопис. – 2000. – Т. 18, № 4. – С. 140–143.
178. Ендотеліни та серцево-судинна патологія / З. О. Серебровська, М. В. Белікова, М. М. Данилов, О. І. Плиська // Український медичний часопис. – 2000. – Т. 15, № 1. – С. 102–106.
179. Суворов А. В. Изменение липидного профиля, пероксидазных свойств крови и уровня эндотелина-1 у больных стенокардией напряжения при лечении нифедипином GITS и фелодипином / А. В. Суворов, В. В. Горева, М. А. Суворов // Нижегородский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 7–11.
180. Barsukov A. E. The endothelium dysfunction: principles of diagnosis and clinical significance in obliterating atherosclerosis of the peripheral arteries / A. E. Barsukov, N. A. Makhnov // Vestnik khirurgii. – 2005. – Vol. 164. – P. 102–104.

181. Berliner J. A. The role of oxidized low-density lipoprotein in atherogenesis / J. A. Berliner, M. E. Haberland // *Current Opinion in Lipidology*. – 2003. – Vol. 4. – P. 373–381.
182. Correlations between clinical presentation, brain natriuretic peptide, big endothelin-1, tumor necrosis factor-alpha and cardiac troponins in heart failure patients / G. M. Boffa, M. Zaninotto, E. Bacchiega [et al.] // *Italian Heart Journal*. – 2005. – Vol. 6. – P. 125–132.
183. Bohm F. Endothelin receptor blockade improves endothelial function in atherosclerotic patients on angiotensin converting enzyme inhibition / F. Bohm, E. Beltran, J. Pernow // *Journal of Internal Medicine*. – 2005. – Vol. 257. – P. 263–271.
184. Cheever K. H. An overview of pulmonary arterial hypertension : risks, pathogenesis, clinical manifestations, and management / K. H. Cheever // *Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2005. – Vol. 20. – P. 108–116.
185. Coronary effects of endothelin-1 and vasopressin during acute hypotension in anesthetized goats / N. Fernandez, M. A. Martinez, A. L. Garcia-Villalon [et al.] // *Life Sciences*. – 2005. – Vol. 77. – P. 423–434.
186. Haynes W. G. Venoconstriction to endothelin-1 in humans: role of calcium and potassium channels / W. G. Haynes, D. J. Webb // *American Journal of Physiology*. – 2003. – Vol. 265. – P. 1676–1681.
187. Horio T. Heart failure and circulatory peptides / T. Horio // *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. – 2005. – Vol. 94. – P. 201–207.
188. Khan I. A. Role of endothelin-1 in acute myocardial infarction / I. A. Khan // *Chest*. – 2005. – Vol. 127. – P. 1474–1476.
189. Luster T. F. Endothelins and endothelin receptor antagonists : therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs / T. F. Luster, M. Barton // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2434–2440.
190. Munter K. The role of endothelin receptor antagonists in cardiovascular pharmacotherapy / K. Munter, M. Kirchengast // *Expert Opinion on Emerging Drugs*. – 2001. – Vol. 6. – P. 3–11.

191. Negrusz–Kaweckha M. The role of endothelins in human cardiovascular disease / M. Negrusz–Kaweckha // *Polski merkuriusz lekarski*. – 2001. – Vol. 11. – P. 444–446.
192. Role of c–Jun NH2–terminal kinase in G–protein–coupled receptor agonist–induced cardiac plasminogen activator inhibitor–1 expression / T. Omura, M. Yoshiyama, R. Matsumoto [et al.] // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2005. – Vol. 38. – P. 583–592.
193. Plasma concentration of big endothelin–1 and its relation with plasma NT–proBNP and ventricular function in heart failure patients / M. Rivera, R. Cortes, M. Portoles [et al.] // *Revista española de cardiología*. – 2005. – Vol. 158. – P. 241–243.
194. Endothelin–1, via ETA Receptor and independently of transforming growth factor–{beta}, increases the connective tissue growth factor in vascular smooth muscle cells / J. Rodriguez–Vita, M. Ruiz–Ortega, M. Ruperez [et al.] // *Circulation Research*. – 2005. – Vol. 23. – P. 14–19.
195. Cardiac endothelin system impairs left ventricular function in rennin–dependent hypertension via sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ uptake / L. Rothermund, Y. M. Pinto, B. Hoher [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1582–1588.
196. Sainani G. S. Role of endothelial cell dysfunction in essential hypertension / G. S. Sainani, V. G. Maru // *Journal of the Association of Physicians of India*. – 2004. – Vol. 52. – P. 966–969.
197. Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic teleangiectasia (Rendu–Osler–Weber disease). Progression over 10 years / K. Schlag, C. Opitz, R. Wensel [et al.] // *Deutsche medizinische Wochenschrift*. – 2005. – Vol. 130. – P. 1434–1437.
198. Selective upregulation of cardiac endothelin system in patients with ischemic but not idiopathic dilated cardiomyopathy : endothelin–1 system in the human failing heart / G. G. Seneri, I. Cecioni, S. Vanni [et al.] // *Circulation research*. – 2000. – Vol. 86. – P. 377–385.

199. Big endothelin and chronic heart failure / J. Spinar, L. Spinarova, J. Vitovec [et al.] // *Vnitřní lékařství*. – 2002. – Vol. 48. – P. 3–7.
200. Pulmonary release and coronary and peripheral consumption of big endothelin and endothelin-1 in severe heart failure: acute effects of vasodilator therapy / K. Stangl, T. Dschietzig, C. Richter [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1132–1138.
201. Stefanec T. Endothelial apoptosis : could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease / T. Stefanec // *Chest*. – 2000. – Vol. 117. – P. 841–854.
202. Role of endothelin 1 in the pathogenesis of chronic chagasic heart disease / H. B. Tanowitz, H. Huang, L. A. Jelicks [et al.] // *Infection and Immunity*. – 2005. – Vol. 73. – P. 2496–2503.
203. Cerebrovascular characterization of clazosentan, the first nonpeptide endothelin receptor antagonist clinically effective for the treatment of cerebral vasospasm. Part I : inhibitory effect on endothelin(A) receptor-mediated contraction / H. Vatter, M. Zimmermann, V. Tesanovic [et al.] // *Journal of neurosurgery*. – 2005. – Vol. 102. – P. 1101–1107.
204. Willey K. E. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system / K. E. Willey, A. P. Davenport // *British Journal of Pharmacology*. – 2001. – Vol. 132. – P. 213–220.
205. Resistance to endotoxin shock in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase / T. Yamashita, S. Kawashima, Y. Ohashi [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 931–937.
206. Prognostic value of circulating levels of endothelin-1 in patients after acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty / H. K. Yip, C. J. Wu, H. W. Chang [et al.] // *Chest*. – 2005. – Vol. 127. – P. 1491–1497.
207. Zolk O. The role of the cardiac endothelin system in heart failure / O. Zolk, M. Bohm // *Nephrology, dialysis, transplantation*. – 2000. – Vol. 15. – P. 758–760.

208. Caveolin-1 expression is critical for vascular endothelial growth factor – induced ischemic hindlimb collateralization and nitric oxide-mediated angiogenesis / P. Sonveaux, P. Martinive, J. De Wever [et al.] // *Circulation research*. – 2004. – Vol. 95. – P. 154–161.
209. VEGF-A, VEGF-D, VEGF R1, VEGF R2, NF- κ B and RAGE in atherosclerotic lesions of diabetic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits / H. Roy, Sh. Bhardwaj, M. Babu [et al.] // *FASEB Journal*. – 2006. – Vol. 20. – P. 2159–2161.
210. VEGF-D expression in human atherosclerotic lesions / J. Rutanen, P. Leppanen, T. T. Tuomisto [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 2003. – Vol. 59. – P. 971–979.
211. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 : a dual regulator for angiogenesis / M. Shibuya // *Angiogenesis*. – 2006. – Vol. 9. – P. 225–230.
212. Vascular endothelial growth factor synergistically enhances induction of E-selectin by TNF- α / A. K. Stannard, R. Khurana, I. M. Evans [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2007. – Vol. 27. – P. 494–502.
213. Tsutsumi Y. Double face of VEGF / Y. Tsutsumi, D. W. Losordo // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1248–1250.
214. Vascular protection : a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF / I. Zachary, A. Mathur, S. Yla-Herttuala, J. Martin // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – Vol. 20. – P. 1512–1520.
215. Inhibition of VEGF or TGF signaling activates endothelium and increases leucocyte rolling / T. E. Walshe, V. S. Dole, A. Maharaj [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2009. – Vol. 29. – P. 1185–1192.
216. Hypercholesterolemia reduces collateral artery growth more dominantly than hyperglycemia or insulin resistance in mice / V. Weel, M. Vries, P. J. Voshol [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1811–1820.

217. Yla-Herttuala S. Gene transfer as a tool to induce therapeutic vascular growth / S. Yla-Herttuala, K. Alitalo // *Nature Medicine*. – 2003. – Vol. 9. – P. 694–701.
218. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch : role of VEGF and TGF β / W. Zheng, E. A. Seftor, C. J. Meininger [et al.] // *American Journal of Physiology*. – 2001. – Vol. 280. – P. 909–917.
219. Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs / I. Osamu, H. Matsubara, Y. Nozawa [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2019–2025.
220. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction / Y. Hojo, U. Ikeda, M. Okada [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2000. – Vol. 35. – P. 968–973.
221. Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma / M. Inoue, H. Itoh, T. Tanaka [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2001. – Vol. 21. – P. 560–566.
222. Implantation of bone marrow mononuclear cells into ischemic myocardium enhances collateral perfusion and regional function via side supply of angioblasts, angiogenic ligands and cytokines / H. Kamihata, H. Matsubara, T. Nishiue [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – P. 1046–1052.
223. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor – A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris : a randomized double-blind placebo-controlled study : the Euroinject One trial / J. Kastrup, E. Jorgensen, A. Ruck [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2005. – Vol. 45. – P. 982–988.
224. Serum VEGF-as a prognostic factor of atherosclerosis / K. Kimura, T. Hashiguchi, T. Deguchi [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – Vol. 194. – P. 182–188.

225. VEGF protects against oxidized LDL toxicity to endothelial cells by an intracellular glutathione-dependent mechanism through the KDR receptor / M. Kuzuya, M. A. Ramos, S. Kanda [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2001. – Vol. 21. – P. 765–770.
226. Gene transfers of VEGF–A, VEGF –B, VEGF –C and VEGF –D have novel effects on atherosclerosis in hypercholesterolemic LDLR/APOB48-deficient mice / P. Leppanen, S. Koota, J. Kholova [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 1347–1352.
227. Vascular endothelial growth factor, its soluble receptor, and hepatocyte growth factor : clinical and genetic correlates and association with vascular function / W. Lieb, R. Safa, E. J. Benjamin [et al.] // *European Heart Journal*. – 2009. – Vol. 30. – P. 1121–1127.
228. Losordo D. W. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease. Part 1 : angiogenic cytokines / D. W. Losordo, S. Diommeler // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – P. 2487–2491.
229. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulonephritis / Y. Masuda, A. Shimizu, T. Mori [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2001. – Vol. 159. – P. 599–608.
230. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability / P. R. Moreno, R. Purushothaman, V. Fuster [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 14. – P. 2032–2038.
231. HO–1 and VEGF gene expression in human arteries with advanced atherosclerosis / W. G. Morsi, O. G. Shaker, E. F. Ismail [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2006. – Vol. 39. – P. 1057–1062.
232. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis / K. S. Moulton, K. Vakili, D. Zurakowski [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2003. – Vol. 100. – P. 4736–4731.

233. Simvastatin reduces serum level of VEGF in hypercholesterolemic patients / A. G. Giurgea, C. Margeta, T. Maca [et al.] // *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. – 2006. – Vol. 47. – P. 30–36.
234. Interleukin–1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells / M. Hatakeyama, T. Imaizumi, H. Sakaki [et al.] // *Heart vessels*. – 2007. – Vol. 22. – P. 123–127.
235. Safety and feasibility of catheter based local intracoronary vascular endothelial growth factor gene transfer in the prevention of postangioplasty and in–stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia : phase II results of the Kuopio Angiogenesis Trial (KAT) / M. Hedman, J. Hartikainen, M. Syvanne [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 2677–2683
236. PSGL–1 regulates platelet P–selectin–mediated endothelial activation and shedding of P–selectin from activated platelets / V. S. Dole, W. Bergmeier, I. S. Patten [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2007. – Vol. 98. – P. 806–812.
237. Accelerated atherosclerosis in C57BL/6 mice transplanted with ApoE–deficient bone marrow / M. Van Eck, N. Herijgers, M. Vidgeon–Hart [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2000. – Vol. 150. – P. 71–80.
238. Physiological expression of macrophage ApoE in the artery wall reduces atherosclerosis in severely hyperlipidemic mice / S. Fasio, V. R. Babaev, M. E. Burleigh [et al.] // *The Journal of Lipid Research*. – 2002. – Vol. 43. – P. 1602–1609.
239. Статины в современной кардиологической практике / Ю. Н. Беленков, И. В. Сергиенко, А. А. Лякишев, В. В. Кухарчук. – М., 2007. – 64 с.
240. Капланская И. Б. Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально–паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии / И. Б. Капланская, Е. Н. Гласко, Г. А. Франк // *Российский онкологический журнал*. – 2005. – № 4. – С. 53–57.

241. Марченко Ж. С. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в патогенезе ревматоидного артрита / Ж. С. Марченко, Г. В. Лукина // Научно–практическая ревматология. – 2005. – № 1. – С. 3–10.
242. Писаржевский С. А. Проницаемость эндотелия и атеросклероз // www.Medlinks.ru. Раздел кардиология. – 12.05.2005.
243. Прозоровский В. Кровеносные сосуды и рак / В. Прозоровский // Наука и жизнь. – 2006. – № 9. – С. 3–6.
244. Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца / И. В. Сергиенко, А. Е. Семенова, В. П. Масенко [и др.] // Кардиология. – 2007. – № 8. – С. 4–7.
245. Шишкин А. Н. Факторы роста и гломерулосклероз при диабетической нефропатии / А. Н. Шишкин // Нефрология. – 2005. – № 4. – С. 104–107.
246. Plasma level of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (sFlt–1) in essential hypertension / F. M. Belgore, A. D. Blann, F. L. Li–Saw–Hee [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2001. – Vol. 87. – P. 805–807.
247. Vascular endothelial growth factor and its receptor, FLT–1, in the plasma of patients with coronary or peripheral atherosclerosis, or type II diabetes / A. D. Blann, F. M. Belgore, C. N. McCollum [et al.] // Clinical Science. – 2002. – Vol. 102. – P. 187–194.
248. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression / F. L. Celletti, J. M. Waugh, Ph. G. Amabile [et al.] // Nature Medicine. – 2001. – Vol. 7. – P. 425–429.
249. Vascular endothelial growth factor and soluble P–selectin in acute and chronic congestive heart failure / B. S. Chin, N. A. Chung, C. R. Gibbs [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2002. – Vol. 90. – P. 1258–1260.
250. Mechanisms of lung cancer / E. N. Imyanitov, E. Sh. Kuligina, E. V. Belogubova [et al.] // Drug Discovery Today : Disease Mechanisms. – 2005a. – Vol. 2. – P. 213–223.

251. Imyanitov E. Polymorphic variations in apoptotic genes and cancer predisposition / E. Imyanitov, K. Hanson, B. Zhivotovsky // *Cell Death Differ.* – 2005. – Vol. 12. – P. 1004–1107.
252. An alternative inhibitor overcomes resistance caused by a mutation of the epidermal growth factor receptor / S. Kobayashi, H. Ji, Y. Yuza [et al.] // *Cancer Research.* – 2005. – Vol. 65. – P. 7096–7101.
253. CYP3A phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors / J. Li, M. O. Karlsson, J. Brahmer // *Journal of the National Cancer Institute.* – 2006. – Vol. 98. – P. 1714–1723.
254. A phase II trial of gefitinib as first–line therapy for advanced non–small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations / H. Asahina, K. Yamazaki, I. Kinoshita [et al.] // *British Journal of Cancer.* – 2006. – Vol. 95. – P. 998–1004.
255. A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with c–kit expressing relapsed small–cell lung cancer : a CALGB and NCCTG study / G. K. Dy, A. A. Miller, S. J. Mandrekar [et al.] // *Annals of Oncology.* – 2005. – Vol. 16. – P. 1811–1816.
256. Phase I study of EKB–569, an irreversible inhibitor of the epidermal growth factor receptor, in patients with advanced solid tumors / C. Erlichman, M. Hidalgo, J. P. Boni [et al.] // *Journal of clinical oncology.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2252–2260.
257. Goodin S. Erlotinib : optimizing therapy with predictors of response? / S. Goodin // *Clinical Cancer Research.* – 2006. – Vol. 12. – P. 2961–2963.
258. Phase II trial of bexarotene capsules in patients with advanced non–small–cell lung cancer after failure of two or more previous therapies / R. Govindan, J.

- Crowley, L. Schwartzberg [et al.] // *Journal of clinical oncology*. – 2006. – Vol. 24. – P. 4848–4854.
259. Loeb Lawrence A. Investigation of molecular mechanisms of the anti-carcinogenic action of the GA-40 preparation / A. Loeb Lawrence. – Washington : WDC, 2005.
260. Entrican G. Immunity in the female sheep reproductive tract / G. Entrican, N. M. Wheelhouse // *Veterinary Research*. – 2006. – Vol. 37. – P. 295–309.
261. Quayle A. J. The innate and early immune response to pathogen challenge in the female genital tract and the pivotal role of epithelial cells / A. J. Quayle // *Journal of Reproductive Immunology*. – 2002. – Vol. 57. – P. 61–79.
262. Sharara F. I. Environmental toxicants and female reproduction / F. I. Sharara, D. B. Seifer, J. A. Flaws // *Fertility and Sterility*. – 1998. – Vol. 70. – P. 613–622.
263. Janeway C. A. J. Innate immune recognition / C. A. J. Janeway, R. Medzhitov // *Annual Review of Immunology*. – 2002. – Vol. 20. – P. 197–216.
264. Han J. Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity / J. Han, R. J. Ulevitch // *Nature Immunology*. – 2005. – Vol. 6. – P. 1198–1205.
265. Besnard N. Prolactin and lipopolysaccharide treatment increased apoptosis and atresia in rat ovarian follicles / N. Besnard, E. A. L. Horne, S. A. Whitehead // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 2001. – Vol. 172. – P. 17–25.
266. Deb K. A 'minimum dose' of lipopolysaccharide required for implantation failure: assessment of its effect on the maternal reproductive organs and interleukin-1 α expression in the mouse / K. Deb, M. M. Chaturvedi, Y. K. Jaiswal // *Reproduction*. – 2004. – Vol. 128. – P. 87–97.

267. Mechanisms for ovarian cycle disruption by immune/inflammatory stress / F. J. Karsch, D. F. Battaglia, K. M. Breen [et al.] // *Stress*. – 2002. – Vol. 5. – P. 101–112.
268. Endotoxin recognition : In fish or not in fish? // D. B. Iliev, J. C. Roach, S. Mackenzie [et al.] // *FEBS Letters*. – 2005. – Vol. 579. – P. 6519–6528.
269. In vivo effects of β -glucan and LPS on regulation of lysozyme activity and mRNA expression in Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) / S. M. Paulsen, H. Lunde, R. E. Engstad, B. Robertsen // *Fish and Shellfish Immunology*. – 2003. – Vol. 14. – P. 39–54.
270. Activation of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) mononuclear phagocytes by different pathogen associated molecular pattern (PAMP) bearing agents / D. B. Iliev, C. Q. Liarte, S. MacKenzie, F. W. Goetz // *Molecular Immunology*. – 2005. – Vol. 42. – P. 1215–1223.
271. MacKenzie S. LPS-stimulated expression of a tumor necrosis factor- α mRNA in primary trout monocytes and in vitro differentiated macrophages / S. MacKenzie, J. V. Planas, F. W. Goetz // *Developmental & Comparative Immunology*. – 2003. – Vol. 27. – P. 393–400.
272. Differential expression of two tumor necrosis factor genes in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* / J. Zou, T. Wang, I. Hirono [et al.] // *Developmental & Comparative Immunology*. – 2002. – Vol. 26. – P. 161–172.
273. Analysis of genes isolated from lipopolysaccharide-stimulated rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) macrophages / F. W. Goetz, D. B. Iliev, L. A. R. McCauley [et al.] // *Molecular Immunology*. – 2004. – Vol. 41. – P. 1199–1210

274. Response of rainbow trout transcriptome to model chemical contaminants / H. Koskinen, P. Pehkonen, E. Vehniainen [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2004. – Vol. 320. – P. 745–753.
275. Gene expression in the brain and kidney of rainbow trout in response to handling stress / A. Krasnov, H. Koskinen, P. Pehkonen [et al.] // *BMC Genomics*. – 2005. – Vol. 6. – P. 3.
276. Identification and characterization of a highly inducible novel CC chemokine from differentiated rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) macrophages / S. MacKenzie, C. Q. Liarte, D. B. Iliev [et al.] // *Immunogenetics*. – 2004. – Vol. 56. – P. 611–615.
277. Regulation of ovarian steroidogenesis in vitro by follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone during sexual maturation in salmonid fish / J. V. Planas, J. Athos, F. W. Goetz, P. Swanson // *Biology of Reproduction*. – 2000. – Vol. 62. – P. 1262–1269.
278. Effects of follicle stimulating hormone on estradiol-17 β production and P-450 aromatase (CYP19) activity and mRNA expression in brown trout vitellogenic ovarian follicles in vitro / N. Montserrat, A. Gonzalez, E. Mendez [et al.] // *General and Comparative Endocrinology*. – 2004. – Vol. 137. – P. 123–131.
279. Activation of the cAMP-dependent protein kinase signaling pathway by luteinizing hormone in trout theca layers / E. Mendez, M. Maeland, B. S. Skalhegg, J. V. Planas // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2003. – Vol. 205. – P. 11–20.
280. Pituitary and interrenal function in gilthead sea bream (*Sparus aurata* L., Teleostei) after handling and confinement stress / J. Rotllant, P. H. Balm, J. Perez-Sanchez [et al.] // *General and Comparative Endocrinology*. – 2001. – Vol. 121. – P. 333–342.

281. Developmental disturbances in early life stage mortality (M74) of Baltic salmon fry as studied by changes in gene expression / K. A. Vuori, H. Koskinen, A. Krasnov [et al.] // *BMC Genomics*. – 2006. – Vol. 7. – P. 56.
282. Transcriptional analysis of LPS-stimulated activation of trout (*Oncorhynchus mykiss*) monocyte/macrophage cells in primary culture treated with cortisol / S. MacKenzie, D. Iliev, C. Liarte [et al.] // *Molecular Immunology*. – 2006. – Vol. 43. – P. 1340–1348.
283. Expression of the serum- and glucocorticoid-inducible protein kinase, Sgk, is a cell survival response to multiple types of environmental stress stimuli in mammary epithelial cells / M. L. L. Leong, A. C. Maiyar, B. Kim [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278. – P. 5871–5882.
284. Bayrak A. The expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p15, p16, p21, and p27 during ovarian follicle growth initiation in the mouse / A. Bayrak, K. Oktay // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2003. – Vol. 1. – P. 41.
285. The cyclin-dependent kinase inhibitors p27Kip1 and p21Cip1 cooperate to restrict proliferative life span in differentiating ovarian cells / S. Jirawatnotai, D. S. Moons, C. O. Stocco [et al.] // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278. – P. 17021–17027.
286. Chen J. K. Cytochrome P450 epoxygenase metabolism of arachidonic acid inhibits apoptosis / J. K. Chen, J. Capdevila, R. C. Harris // *Molecular and Cellular Biology*. – 2001. – Vol. 21. – P. 6322–6331.
287. Regulation of telomerase activity and anti-apoptotic function by protein-protein interaction and phosphorylation / J. Haendeler, J. Hoffmann, S. Rahman [et al.] // *FEBS Letters*. – 2003. – Vol. 536. – P. 180–186.

288. Cloning and expression analysis of rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* tumour necrosis factor- α / K. J. Laing, T. Wang, J. Zou [et al.] // *European Journal of Biochemistry*. – 2001. – Vol. 268. – P. 1315–1322.
289. Bobe J. Molecular cloning and expression of a TNF receptor and two TNF ligands in the fish ovary / J. Bobe, F. W. Goetz // *Comparative Biochemistry and Physiology - Part B : Biochemistry & Molecular Biology*. – 2001. – Vol. 129. – P. 475–481.
290. Bobe J. A tumor necrosis factor decoy receptor homologue is up-regulated in the brook trout (*Salvelinus fontinalis*) ovary at the completion of ovulation / J. Bobe, F. W. Goetz // *Biology of Reproduction*. – 2000. – Vol. 62. – P. 420–426.
291. Haukenes A. H. Characterization of the cortisol response following an acute challenge with lipopolysaccharide in yellow perch and the influence of rearing density / A. H. Haukenes, B. A. Barton // *Journal of Fish Biology*. – 2004. – Vol. 64. – P. 851–862.
292. Holland J. W. Recombinant interleukin-1 β activates the hypothalamic-pituitary-interrenal axis in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* / J. W. Holland, T. G. Pottinger, C. J. Secombes // *Journal of Endocrinology*. – 2002. – Vol. 175. – P. 261–267.
293. Pankhurst N. W. Evidence that acute stress inhibits ovarian steroidogenesis in rainbow trout in vivo, through the action of cortisol / N. W. Pankhurst, G. Van Der Kraak // *General and Comparative Endocrinology*. – 2000. – Vol. 117. – P. 225–237.
294. Deininger M. H. The allograft inflammatory factor-1 family of proteins / M. H. Deininger, R. Meyermann, H. J. Schluesener // *FEBS Letters*. – 2002. – Vol. 514. – P. 115–121.

295. Modulation of high-affinity IgE receptor expression in blood monocytes : opposite effect of IL-4 and glucocorticoids / P. Gosset, C. Lamblin-Degros, I. Tillie-Leblond // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2001. – Vol. 107. – P. 114–122.
296. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases / G. Klinger, Y. Morad, C. A. Westall [et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 358. – P. 813–814.
297. Antimalarial agents in pregnancy / M. Motta, A. Tincani, D. Faden [et al.] // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359. – P. 524–525.
298. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study / R. A. Levy, V. S. Vilela, M. J. Cataldo [et al.] // *Lupus*. – 2001. – Vol. 10, № 6. – P. 401–404.
299. Hydroxychloroquine in lupus pregnancy / M. E. Clowse, L. Magder, F. Witter, M. Petri // *Arthritis & Rheumatism*. – 2006. – Vol. 54, № 11. – P. 3640–3647.
300. Bates S. M. Emerging anticoagulants drugs / S. M. Bates, J. I. Weitz // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2003. – Vol. 23. – P. 1491–1500.
301. Hirsh J. Low molecular weight heparins / J. Hirsh. – Hamilton : BC Decker Inc, 2007. – 111 p.
302. Branch D. W. Antiphospholipid syndrome: obstetric diagnosis, management, and controversies / D. W. Branch, M. A. Khamashta // *Obstetrics & Gynecology*. – 2003. – Vol. 101. – P. 1333–1344.
303. Pregnancies Complicated with Antiphospholipid Syndrome : The Pathogenic Mechanism of Antiphospholipid Antibodies : A Review of the Literature / N. Di. Simone, M. P. Luidgi, D. Marco [et al.] //

- Annals of the New York Academy of Sciences. – 2007. – Vol. 1108, № 1. – P. 505–514.
304. Current concepts on the pathogenesis of the antiphospholipid syndrome / B. Giannakopoulos, F. Passam, S. Rahgozar, S. A. Krilis // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 2. – P. 422–430.
305. Girardi G. Heparin prevents antiphospholipid antibody–induced fetal loss by inhibiting complement activation / G. Girardi, P. Redecha, J. E. Salmon // *Nature Medicine*. – 2004. – Vol. 10, № 11. – P. 1222–1226.
306. Lockshin M. D. Update on antiphospholipid syndrome / M. D. Lockshin // *Bulletin Of The NYU Hospital For Joint Diseases*. – 2006. – Vol. 64, № 1/2. – P. 57–59.
307. Girardi G. The antiphospholipid syndrome as disorder initiated by inflammation : implications for the therapy of pregnant patients / G. Girardi, M. D. Lockshin, J. E. Salmon // *Nature Clinical Practice Rheumatology*. – 2007. – Vol. 3, № 3. – P. 140–147.
308. Balasch J. Reflections on the management of reproductive failure in the antiphospholipid syndrome – the clinician’s perspective / J. Balasch, R. Cervera // *Lupus*. – 2002. – Vol. 11. – P. 467–477.
309. Makatsaria A. D. Use of the low–molecular weight heparin nadroparin during pregnancy : A review / A. D. Makatsaria, V. O. Bitsadze, N. V. Dolgushina // *Current Medical Research & Opinion*. – 2003. – Vol. 19. – P. 4–12.
310. Rodney D. Effects of Unfractionated and Low Molecular Weight Heparin on Antiphospholipid Antibody Binding In Vitro / D. Rodney, R. D. Franklin, W. H. Kutteh // *Obstetrics & Gynecology*. – 2003. – Vol. 101. – P. 455–462.

311. Low molecular weight heparin and warfarin in the treatment of patients with antiphospholipid syndrome during pregnancy / P. Rachel, D. Mordechai, L. Pnina [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2001. – Vol. 86, № 6. – P. 1379–1384.
312. Efficacy and safety of nadroparin in the treatment of pregnant women with antiphospholipid syndrome : a prospective cohort study / A. Ruffatti, M. Favaro, M. Tonello [et al.] // *Lupus*. – 2005. – Vol. 14, № 2. – P. 120–128.
313. Effect of heparin and fractionated heparin on trophoblast invasion / G. Ganapathy, G. S. J. Whitley, J. E. Cartwright [et al.] // *Human Reproduction*. – 2007. – Vol. 22, № 9. – P. 2523–2527.
314. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies / G. Triolo, A. Ferrante, F. Ciccia [et al.] // *Arthritis Rheumatism*. – 2003. – Vol. 48. – P. 728–731.
315. Derksen R. Management of the obstetric antiphospholipid syndrome / R. Derksen, M. A. Khamashta, D. W. Branch // *Arthritis Rheumatism*. – 2004 – Vol. 50. – P. 1028–1039.
316. Excretion of low molecular weight heparin in human milk / C. Richter, J. Sitzmann, P. Lang [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2001. – Vol. 52, № 6. – P. 708–710.
317. Lim W. Management of antiphospholipid antibody syndrome // W. Lim, M. A. Crowther, J. W. Eikelboom // *JAMA*. – 2006 – Vol. 295. – P. 1050–1057.
318. Pengo V. New trends in anticoagulant treatment / V. Pengo // *Lupus*. – 2005. – Vol. 14. – P. 789–793.

319. Антонеева И. И. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника / И. И. Антонеева, С. Б. Петров // Онкология. – 2008. – Т.10, № 2. – С. 234–237.
320. Боярский К. Ю. Молекулярные основы фолликулогенеза / К. Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 2006. – № 4. – С. 26–37.
321. Волкова О. В. Морфофункциональные изменения сети и покровного эпителия яичника в период старения / О. В. Волкова, Т. Г. Боровая, Ф. А. Шаповалов // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 32.
322. Дубровина С. О. Некоторые аспекты этиологии кист яичников / С. О. Дубровина // Российский вестник акушера–гинеколога. – 2004. – № 6. – С. 9–11.
323. Дубровина С. О. Апоптоз в яичниках / С. О. Дубровина // Р Российский вестник акушера–гинеколога. – 2006. – № 3. – С. 33–37.
324. Морфология яичников андрогенизированных крыс на фоне приема экстракта из кукумарии / В. Г. Зенкина, В. С. Каредина, О. А. Солодкова, Т. Н. Слуцкая // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 4–8.
325. Литвинова Л. Б. Функциональная активность яичников крыс, «андрогенизированных» в период полового созревания / Л. Б. Литвинова // Фізіологічний журнал. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 93–99.
326. Матвеева Н. Ю. Апоптоз и оксид азота в развитии нейронов сетчатки / Н. Ю. Матвеева. – Владивосток : Медицина ДВ, 2006. – 216 с.
327. Состояние апоптоза и пролиферативной активности при опухолях яичников / И. Б. Манухин, М. М. Высоцкий, С. В. Горюн [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – С. 71–72.
328. Рыжавский Б. Я. Сравнительная морфофункциональная характеристика яичников женщин репродуктивного возраста в норме и при хроническом ановуляторном бесплодии / Б. Я. Рыжавский, И. В. Смиренина, Е. П. Шапиро // Морфология. – 2003. – № 6. – С. 73–77.

329. Briton–Jones C. Changes in ratio of Bax and Bcl–2 mRNA expression and their cellular localization through–out the ovulatory cycle in the human oviduct / C. Briton–Jones // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. – 2006. – Vol. 23, № 3. – P. 149–156.
330. Bukovsky A. Postnatal androgenization induces premature aging of rat ovaries / A. Bukovsky // *Steroids*. – 2000. – Vol. 4. – C. 290–205.
331. Burke C. R. Histological and steroidogenic changes in dominant ovarian follicles during oestradiol–induced atresia in heifers / C. R. Burke // *Reproduction*. – 2005. – Vol. 5. – P. 611–620.
332. Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk / C. Campagnoli, C. Abba, S. Ambroggio [et al.] // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2007. – Vol. 97. – P. 441–450.
333. Erdem A. Age–related changes in ovarian volume, antral follicle counts and basal FSH in women with normal reproductive health / A. Erdem // *The Journal of Reproductive Medicine*. – 2002. – Vol. 10. – P. 835–839.
334. Fadeel B. Apoptosis a basic biological phenomenon with wide–ranging implications in human disease / B. Fadeel, S. Orrenius // *Journal of Internal Medicine*. – 2005. – Vol. 258, № 6. – P. 479–517.
335. Gaytan F. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary / F. Gaytan // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2003. – Vol. 2. – P. 879–887.
336. Ashim K. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS) / K. Ashim // *Clinical Endocrinology*. – 2005. – Vol. 6. – P. 644–649.
337. Sreekala N. Radiosensitizing effects of plumbagin in cervical cancer cells is through modulation of apoptotic pathway / N. Sreekala // *Molecular Carcinogenesis*. – 2008. – Vol. 1. – P. 22–33.

338. Slot K. A. Estrous cycle dependent changes in expression and distribution of Fas, Fas ligand, Bcl-2, Bax and pro- and active caspase-3 in rat ovary / K. A. Slot // *Journal of Endocrinology*. – 2006. – Vol. 188, № 2. – P. 179–192.
339. De Vivo T. K. L. Genetic variation in the progesterone receptor gene and ovarian cancer risk / K. L. T. De Vivo, L. Titus-Ernstoff // *American Journal of Epidemiology*. – 2005. – Vol. 161, № 5. – P. 442–451.
340. Куріцин С. Н. Участь ендотеліну-1 в гемодинамічних зміни при гострому стресі / С. Н. Куріцин, Т. М. Командресова // *Бюллетень СГМУ*. – 2005. – № 2. – С. 134–136.
341. Moraes D. J. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure : the role of the endothelium in pathophysiology and management / D. J. Moraes, W. S. Colucci, M. M. Givertz // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 1718–1723.
342. Cerebrovascular reactivity to L-arginine in patients with lacunar infarctions / J. Pretnar-Oblak, M. Zaletel, B. Zvan [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2006. – Vol. 21, № 3. – P. 180–186.
343. Волошин П. В. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / П. В. Волошин, В. И. Тайцлин. – М. : Медпресс-информ, 2005. – 687 с.
344. Гельцер Б. И. Нитроксидпродуцирующая и вазомоторная функция сосудистого эндотелия и их взаимосвязь с показателями кардиогемодинамики при артериальной гипертензии климактерического периода / Б. И. Гельцер, В. Н. Котельников // *Кардиология*. – 2003. – № 1. – С. 76–77.
345. Григорова И. А. Церебральные осложнения артериальной гипертензии / И. А. Григорова // *Doctor*. – 2005. – № 2. – С. 19–21.
346. Грицай Н.Н., Мищенко В.П., Мищенко Е.В. Роль сосудистой стенки в регуляции перекисного окисления липидов, физиологической

- антиоксидантної системи і мікроциркуляторного гемостаза у больных с ішемічною хворобою мозку / Н. Н. Грицай, В. П. Мищенко, Е. В. Мищенко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2003. – № 1. – С. 47–49.
347. Кисляк О. А. Состояние сосудистой стенки у подростков с метаболическим синдромом / О. А. Кисляк, Е. В. Петрова // Педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 23–28.
348. Чуріліна А. В. Біохімічні критерії дисплазії сполучної тканини за деяких патологічних станів / А. В. Чуріліна, С. Б. Арбузова, О. М. Москалюк, Л. Ф. Чала // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 2. – С. 25–28.
349. Ватутин Н. Т. Эндотелиная сердечно–сосудистая патология / Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинин, А. Л. Демидова // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 101–106. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / К. Ю. Николаев, Э. А. Отева, А. А. Николаева, И. М. Гичева // Педиатрия. – 2006. – № 2. – С. 87–92.
350. Утц И. А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей / И. А. Утц, Е. Н. Городкова // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 2. – С. 117–119.
351. Механізми розвитку дисфункції ендотелію та її роль у патогенезі ішемічної хвороби серця / О. О. Абрагамович, А. Ф. Файник, О. В. Нечай [та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2007. – № 4. – С. 81–87.