

На правах рукописи

Чабиева Лейла Багаудиновна

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОМЕТРИЯ
У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ОРГАНСОХРАНЯЮЩИХ ОПЕРАЦИЙ
ПО ПОВОДУ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ**

3.1.4 Акушерство и гинекология

3.3.2 Патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук, профессор

Соломатина Антонина Андреевна
Михалева Людмила Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
медицинский центр «Столица», главный врач

Духин Армен Олегович

доктор медицинских наук, профессор

Щеголев Александр Иванович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий патологоанатомическим отделением

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в 14:00 на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 202__ года.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зулъчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Эндометриоз яичников остаётся в авангарде современной гинекологии, что связано не только с частотой встречаемости, но и с многогранностью клинических проявлений, обуславливающих снижение качества жизни и репродуктивного потенциала (Адамян Л.В., 2021; Chantalat E., 2020).

Эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) ведут к снижению овариального резерва (ОР) как до, так и после оперативного лечения, что объясняется концепцией оксидативного стресса и непреднамеренным удалением ткани яичника вместе со стенкой образования, необходимостью дополнительного интраовариального гемостаза (Духин А.О., 2020; Соломатина А.А., 2021; Mircea O., 2016).

Большинство авторов сходятся во мнении, что наличие генитального эндометриоза нередко сопряжено с «эндометриальной дисфункцией» и характеризуется патологическими состояниями эндометрия, приводящими к дефектам миграции (Духин А.О., 2020; Рабаданова А.К., 2019; Огородников А.В. 2021., Kushnir V.A., 2016). Предполагается, что ключевым индикатором недостаточности слизистой матки служит уменьшение количества зрелых пиноподий на поверхности эндотелиоцитов в среднюю фазу секреции. Дополнительный вклад вносит дисбаланс соотношения прогестероновых (PR) и эстрогеновых (ER) рецепторов в строме и железах эндометрия в период окна имплантации (Щеглов А.И., 2019; Коссович В.М. 2017; Quinn C.E., 2015). До настоящего времени в доступной литературе практически отсутствуют данные о состоянии железистого слоя матки у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ, полученных с помощью изучения ультразвукографической картины с применением спектральной доплерометрии, сывороточных, иммуногистохимических маркеров, морфофункционального состояния эндометрия, что определяет актуальность данной темы.

Степень разработанности научной темы.

В последние годы в ряде научных работ появилось понятие «эндометриопатия», отображающее регенераторно-пластическую недостаточность эндометрия, итогом которой является нарушение имплантации. Индикаторами недостаточности эндометрия служат дефекты ультраструктурной морфологии эндометрия у пациенток с эндометриозом в виде зрелых пиноподий на поверхности эндотелиоцитов в среднюю фазу секреции (Адамян Л.В., 2021). Ключевым звеном в регуляции морфофункциональных изменений эндометрия является влияние стероидных гормонов. Особый интерес представляет соотношение прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в строме и железах эндометрия в период окна имплантации (Унаниян А.Л., 2017; Савельева Г.М., 2015).

Актуальным вопросом является поиск «идеального» маркера имплантационного потенциала (рецептивности) железистого слоя матки. С этой целью основным неинвазивным методом диагностики патологии эндометрия используется трансвагинальная эхография со спектральной доплерометрией в В-режиме, а также методы обработки и анализа трехмерного эхографического изображения (Harvey J.K., 2019; Narangama D.K., 2017). Допплерометрическая оценка кровотока может представлять собой дополнительный критерий для определения состояния слизистой матки. Анализ литературных данных приводит к выводу о необходимости пересмотра диагностических критериев оценки имплантационных свойств слизистой матки, которые основывались бы не только на последних достижениях ультразвукографии, но и на передовых исследованиях биологических маркеров рецептивности эндометрия, что позволило бы прогнозировать с высокой точностью наступление беременности как в спонтанных циклах, так и в циклах с применением ВРТ. Данные суждения и послужили основанием для представленного исследования.

Цель исследования

Оценить имплантационные свойства эндометрия после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ для определения дальнейшей тактики ведения пациенток.

Задачи исследования

1. Определить особенности эхографической структуры эндометрия на основании 2D-3D УЗИ (*узор эндометрия, толщина М-эхо, объем эндометрия*) после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.
2. Изучить на основании 2D-3D УЗИ с ЦДК показатели гемодинамики в субэндометриальной зоне и в эндометрии: RI, V- тах в сосудах, кровотоков в объеме эндометрия и субэндометриальной зоне по средством программного обеспечения: VOCAL - VI, FI, VFI.
3. Выявить особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER и PR) в эндометрии после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.
4. Изучить морфологические критерии рецептивности эндометрия (пиноподии) после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.
5. Сопоставить ультразвуковые, морфологические и иммуногистохимические маркеры рецептивности, эндометрия после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.

Научная новизна

В результате проведенного исследования, получены приоритетные результаты, показывающие, что органосохраняющие операции по поводу ЭКЯ негативно влияют на овариальную ткань, что может приводить к клинически значимому снижению ОР. В послеоперационном периоде выявлена корреляция сниженного ОР с морфофункциональным состоянием эндометрия.

В сравнительном аспекте установлены параллели между нарушениями имплантационных свойств эндометрия и степенью снижения ОР. Показаны изменения ультразвуковой структуры эндометрия и маркеров эндометриального и субэндометриального кровотока у обследованных пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ.

В клинической практике доказано изменение имплантационных свойств эндометрия, определена степень снижения экспрессии рецепторов стероидных гормонов (ER) и (PR) при иммуногистохимическом исследовании. Доказана роль пиноподий в оценке рецептивности эндометрия, определены прогностически благоприятные критерии: наличие обильного количества

пиноподий на поверхности эндометрия более 50%.

Выполнено комплексное патоморфологическое исследование эутопического эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ. Данные гистологического исследования сопоставлены с результатами сонографии, оценивающей морфофункциональное состояние слизистой матки после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ с учётом изменений ОР. Подтверждена необходимость включения в алгоритм обследования предложенных ультразвуковых критериев.

Теоретическая и практическая значимость работы

При проведении многоуровневого анализа доказана многофакторность причин эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Выявлены морфологические особенности эндометрия в период «окна имплантации» у пациенток после органосохраняющих операций при ЭКЯ с неизменным и изменённым овариальным резервом и бесплодием. Разработана оптимальная комплексная ультразвуковая диагностика, позволяющая судить и прогнозировать имплантационный потенциал эндометрия на основании данных 2D-3D-эхографии и доплерометрии.

Методология и методы исследования

Методология научно-исследовательской работы основана на изучении имплантационных свойств эндометрия после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников при помощи традиционных и высокотехнологичных методов диагностики.

Диагностический алгоритм включал в себя изучение клинико-анамнестических данных, результатов двух- и трехмерной эхографии с цветовой и спектральной доплерометрией, иммуногистохимическое исследование биоптатов тканей. В соответствии с аспектами доказательной медицины после архивации базы данных проводился статистический анализ полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациенток с ЭКЯ и бесплодием отмечается высокая частота (43,1%) выявления патологии эндометрия.

2. При наличии бесплодия, возникшего после операции по поводу ЭКЯ, следует оценить ОР, для более объективной оценки морфофункционального состояния овариальной ткани.

3. Послеоперационный период после органосохраняющего лечения по поводу ЭКЯ и бесплодия требует комплексной ультразвуковой оценки состояния эндометрия, сонографические признаки сопряжены с морфофункциональными изменениями в эндометрии.

4. Доказана значимость в установлении полноценности «окна имплантации» ИГХ значений в оценке профиля рецепторов к стероидным гормонам и гистологическим индикаторам рецептивности (пиноподии).

5. При оценке рецептивности эндометрия в среднюю стадию фазы секреции пациенткам, планирующим беременность, необходимо провести комплексное обследование с учетом маркеров имплантации: эхографию в режиме 2D-3D с доплерометрией и оценкой объемного кровотока в эндометриальной и субэндометриальной зонах.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается оптимальным количеством пациенток, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация работы

Основные результаты собственных исследований доложены и обсуждены на: XI и XII Международной Пироговской научной конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2017, 2018); XIII Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2019); XVIII Международном конгрессе медицинских наук для студентов и молодых докторов (София, Болгария, 2019); XX и XXI Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва 2019, 2020); XIV Международном конгрессе по репродуктивной

медицине (Москва, 2020).

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и коллектива сотрудников гинекологического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» ДЗ города Москвы и Центра планирования семьи и репродукции ДЗ г. Москвы «21» сентября 2021 года (протокол №3).

Личный вклад автора

Диссертант непосредственно участвовал в проведении анализа литературы, составлении анкет и электронных баз данных, анализе медицинской документации всех пациенток. Автором лично проведен отбор, ультразвуковое и клиническое обследование больных, проводился анализ полученных результатов с применением статистических методов исследования. Автор принимал непосредственное участие в подготовке публикаций и докладов по выполненной работе.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология и 3.3.2 – Патологическая анатомия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии и пунктам 1, 2, 3 паспорта патологическая анатомия.

Реализация и внедрение результатов исследования в практику

Разработанная система оценки морфофункциональных свойств эндометрия с использованием методов ультразвуковой диагностики в режиме 2D-3D УЗИ с доплерометрией, иммуногистохимических исследований стероидных гормонов и их рецепторов (ER и PR) внедрены в работу гинекологических отделений ГБУЗ ГКБ №31 ДЗМ (главный врач – к.м.н., Ефремова Н.М.), ГБУЗ Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ

(главный врач – к.м.н., Латышкевич О.А.).

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе при подготовке студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 16 работ, из них 6 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 172 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 234 источник, из них 122 – отечественных и 112 –зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 21 таблицами, 10 диаграммами, 12 рисунками.

Материалы и методы исследования

За период с 2017 по 2020 годы в гинекологической клинике кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова (зав. кафедрой — академик РАН, профессор Курцер М.А.) на базе ГКБ № 31 ДЗ г. Москвы (главный врач – к.м.н. Ефремова Н.М.), согласно поставленной цели и задачам, было изучено морфофункциональное состояние эндометрия у 172 пациенток после органосохраняющего лечения по поводу ЭКЯ.

Критерии включения: репродуктивный возраст, регулярный менструальный цикл, наличие молатеральных или билатеральных ЭКЯ в анамнезе, подтвержденных морфологическим заключением, отсутствие наступления беременности в течение 1 года при регулярной половой жизни без предохранения, отсутствие приема эстроген-гестагенных препаратов и агонистов ГнРГ. *Критерии исключения:* пациентки, ранее перенесшие операции на придатках матки по другим показаниям, больные с пограничными и

злокачественными опухолями яичников, миомой матки, аденомиозом, с эндокринными заболеваниями, ИМТ более 35 кг/м^2 , мужским фактором бесплодия.

Отобранные нами пациентки через 6 месяцев после оперативного лечения, с учетом степени нарушения ОР разделены на две группы. 1-ю группу составили – 114 пациенток с измененным ОР; во 2-ю группу включены 58 наблюдаемых с не измененным ОР.

Группу контроля составили 30 здоровых женщин репродуктивного возраста, с регулярным менструальным циклом, имеющих спонтанную овуляцию и не получавших гормональную терапию в течение двух лет. Пациентки обследовались на базе клиники с целью назначения гормональной контрацепции. Возраст когорты исследуемых колебался от 19 до 42 лет (средний возраст $29,7 \pm 2,9$ лет).

Кроме общеклинического и гинекологического обследования, через 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства использовались дополнительные методы: 2D-3D эхография, анализ гормонального профиля, гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования эндометрия с морфометрией.

Трансвагинальная эхография выполнялась на аппарате экспертного класса LOGIQ E9 (GE Medical Systems, США) по стандартной методике с трансвагинальным датчиком (3,7–9,3 МГц). Изучали показатели овариального резерва (V^3 , КАФ, интраовариальный кровоток) и фолликулогенез. Отражением морфофункционального состояния эндометрия служили: его толщина, численные показатели гемодинамики в базальных и парабазальных артериях (индекс резистентности ИР и систоло-диастолическое отношение С/Д). Используя объемный трансвагинальный датчик (3.3-10.0 МГц) на аппарате экспертного класса Voluson 730 Expert (Австрия), осуществлялась трехмерная реконструкция матки с энергетическим картированием и последующей обработкой массива данных в программе VOCAL (Virtual Organ Computer-aided AnaLysis). Оценивали индексы объемного кровотока эндометриальной и субэндометриальной зон: индекс васкуляризации (VI), потока (FI) и сосудистого потока (VFI).

Методом иммуноферментного анализа (ELISA), реактивами фирмы «Hoffman La Roche», (Швейцария) на 2-5 день менструального цикла анализировали концентрацию эстрадиола, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, а также уровень прогестерона на 21-23-й день цикла. Для определения сывороточной экспрессии АМГ использовался метод иммуноферментного анализа фирмы DRS (USA) и Roche (Швейцария).

В период «имплантационного окна» проводили аспирационную биопсию ткани эндометрия. Полученный материал после гистологической проводки заливали в парафин. Срезы толщиной 4 микрометра окрашивались гематоксилином и эозином, после чего проводилась гистологическая оценка фазы и стадии менструального цикла, определялось процентное количество, ИГХ исследовался уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в железах и строме эндометрия.

Статистический анализ проводился по общепринятым методам вариационной статистики с использованием пакета лицензионных компьютерных программ IBM® SPSS® Statistics версии 23.0.0.0 и Microsoft Excel 2016.

Результаты исследования и их обсуждение

Согласно полученным нами данным эхографическая картина эндометрия на 6-8 день после овуляции **через 6 месяцев** после оперативного лечения соответствовала периоду фазы секреции у 57 (33,2%) наблюдаемых 1-й группы и характеризовалась повышенной эхогенностью: эндометрий имел пятислойную структуру с начальными признаками секреторной трансформации. ЭХО-картина слизистой матки у пациенток второй группы приближалась к общепопуляционным значениям у 39 (67,2%), что в 1,3 раза чаще, чем в первой группе ($p < 0,05$). Хронометрически эндометрий большинства обследованных второй группы соответствовал секреторной фазе менструального цикла.

Сонографические косвенные признаки перенесенного хронического эндометрита характеризовались в виде неравномерного смыкания передней и задней стенок матки, наличие гипо- или гиперэхогенных включений в проекции

базального слоя, представляющие собой участки фиброза или кальциноза, с выраженным акустическим эффектом, диффузно-очаговых изменений в субэндометральной зоне миометрия, лоцировались у каждой третьей наблюдаемой в 1-й группе (измененный ОР) и только у каждой пятой во 2-й (не измененный ОР).

Для удобства восприятия и понимания степени имплантационной несостоятельности эндометрия нами введена градация толщины слизистой матки в диапазоне от 3,0 до 9,0 мм, где толщина от 6,0 до 8,0 мм расценена как умеренно тонкий эндометрий, а интервал толщины 3,0 – 5,9 мм – экстремально тонкий.

Средняя *толщина эндометрия* у большинства пациенток 1-й группы 69 (60,5%) через 6 месяцев после операции, составила $7,2 \pm 0,7$ мм, что позволило нам расценить эндометрий как умеренно тонкий. Выраженное истончение железистого слоя матки зафиксировано у 24 (21,1%), составляя в среднем $4,7 \pm 0,8$ мм и расценено как сономорфологические признаки экстремально «тонкого» эндометрия. У всех отмечались косвенные признаки хронического эндометрита, наблюдаемые находились в позднем репродуктивном возрасте и имели отягощенный гинекологический анамнез. Каждая вторая оперирована по поводу билатеральных ЭКЯ. У 6 из 12 величина ЭКЯ составляла $5,4 \pm 7,6$ см. У остальных 21 (18,4%) толщина эндометрия составляла в среднем $10,05 \pm 0,9$ мм. Только у каждой пятой – приближалась к численным показателям здоровых женщин.

Исследуемые данные во 2-й группе существенно различались с группой сопоставления: у преобладающего большинства 39 (67,2%) толщина эндометрия приближалась к общепопуляционным значениям, составляя $9,8 \pm 0,6$ мм. Умеренно тонкий эндометрий ($6,4 \pm 0,09$ мм) визуализировался у каждой третьей - 19 (32,8%), что в 1,8 раз меньше при сопоставлении с 1-й группой ($p < 0,05$). Важно отметить, что пациенток с экстремально тонким эндометрием у наблюдаемых с неизменным ОР выявлено не было. Однако у исследуемых старше 37 лет зафиксирована тенденция к более низким показателям толщины слизистой матки.

Объем эндометрия через 6 месяцев после оперативного лечения у пациенток 1-ой группы с умеренно тонким эндометрием был равен $2,1 \pm 0,42$ см³. У всех обследованных с экстремально тонким эндометрием изучаемый показатель составил $1,05 \pm 0,41$ см³. Общепопуляционные значения зафиксированы только у каждой десятой, составляя в среднем $2,78 \pm 0,42$ см³. Анализируя объем функционального слоя матки у пациенток 2-й группы с неизменным ОР отмечено, что у всех обозначенный показатель ($2,35 \pm 0,32$ см³) достоверно не отличался от такового фертильных женщин. Получена положительная корреляционная зависимость между толщиной эндометрия и объемной реконструкцией искомого.

Анализируя **показатели гемодинамики** через 6 месяцев после операции, базальные артерии зафиксированы у 59 (51,7%), спиральные - 28 (24,5%) в 1-й группе; 42 (72,4%) и 20 (34,5%) - во 2-й группе соответственно. Количество исследуемых у которых представилось лоцировать кровотоки в концевых артериях сосудистого русла матки было в 1,2 раза меньше, в сравнении с данными контрольной группы. Эндометриальный и субэндометриальный кровотоки отсутствовали у 20 (22,8%) пациенток 1-й и 7 (12,1%) – 2-й группы; наблюдаемые были позднего репродуктивного возраста, имели внутриматочные вмешательства в анамнезе, двустороннюю локализацию ЭКЯ, величина которых варьировала от 4,5 до 6,0 см. Столь выраженное обеднение сосудистого рисунка и асимметричное распределение цветовых сигналов, является отражением неадекватной интраорганной перфузии, которая может осложнять наступление и течение беременности (DeMayo F.J.; Lydon, J.P., 2019).

Нами выявлены гемодинамические нарушения по типу гиповаскуляризации в эндометриальных и субэндометриальных сосудах, характеризующиеся увеличением индекса ИР и С/Д отношения в секреторную фазу менструального цикла в обеих группах в 1,2-1,8 раз при сопоставлении с общепопуляционными данными ($p < 0,05$). Межгрупповое сравнение полученных показателей КСК подтвердило взаимосвязь между степенью снижения ОР и морфофункциональными нарушениями слизистой матки: у наблюдаемых с измененным овариальным резервом ИР и С/Д соотношение

базальных артерий превосходили аналогичные показатели пациенток с неизменным ОР в 1,2 и 1,4 раза соответственно. Подобная тенденция сохранялась и в спектральных данных парабазальных артерий: ИР и С/Д соотношение в первой группе превосходили в 1,2 и 1,5 раза соответствующие данные во второй группы ($p < 0,05$).

Зафиксирована параллель вышеописанных изменений с недостаточным ростом слизистой матки. Так у наблюдаемых с тонким эндометрием внутриорганный гемодинамика характеризовалась высоким импедансом: ИР в базальных артериях был увеличен в 1,5 раза, а С/Д в 1,2 раза при сопоставлении с контрольной группой. Кровоток имел линейный характер на протяжении всей секреторной фазы без динамики к улучшению. Подобная тенденция выявлена и при изучении спиральных артерий, где ИР увеличен в 2,2 раза, С/Д соотношение в 1,6 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Истончение слизистой матки вероятнее всего ассоциировано с бедной васкуляризацией и высоким сопротивлением кровотока в терминальных артериях сосудистого дерева.

Ультразвуковой скрининг, выполненный **через 12 месяцев** после органосохраняющих операций, не имел выраженных динамических изменений. В первой группе у большинства 60 (52,6%) сохранялся умеренно тонкий эндометрий ($7,5 \pm 0,8$ мм). Гипоплазия слизистой, характеризующаяся экстремальным истончением ($5,3 \pm 0,8$ мм) зафиксирована у 20 (17,5%), что принято считать критическим значением для успешной имплантации плодного яйца. Необходимый для адекватной имплантации бластоцисты и последующей инвазии трофобласта процесс разрыхления стромального компонента секреторного эндометрия, лежащий в основе его децидуализации, был нарушен в период «имплантационного окна» у 72,7% больных. **Толщина эндометрия**, приближающаяся к численным показателям здоровых женщин, определялась у 34 - (29,8%) исследуемых.

У преобладающего большинства пациенток 2й группы – 51 (87,9%) ультразвуковые индикаторы морфофункциональной состоятельности железистого слоя матки соответствовали общепопуляционным значениям.

Только у 7 (12,1%) сохранялся умеренно-тонкий эндометрий, который при трехмерной реконструкции соответствовал сниженному объему ($1,9 \pm 0,6 \text{ см}^3$).

Корреляционная прямая толщины и *объема эндометрия* сохранялась и имела очевидную связь в группе с измененным овариальным резервом: у наблюдаемых с умеренно тонким эндометрием значение вышеобозначенного показателя составляла $2,5 \pm 0,55 \text{ см}^3$; пациентки с экстремально тонким эндометрием имели критический объем равный в среднем $1,9 \pm 0,51 \text{ см}^3$; у исследуемых с толщиной слизистой матки, соответствующей здоровым женщинам, объем искомого варьировал в диапазоне нормальных значений ($2,9 \pm 0,61 \text{ см}^3$).

Оценка гемодинамики через 12 месяцев после оперативного лечения зафиксировала уменьшение визуализируемых локусов кровотока в базальных и спиральных артериях: у 49 (43,1%) – в базальных сосудах и у 18 (15,9%) – в спиральных пациенток в первой группе; 30 (51,7%) и 14 (24,1%) во второй группе соответственно.

Согласно полученным результатам спектральной доплерометрии, выявлено улучшение перфузии в терминальных ветвях маточных артерий, характеризующееся снижением ИР и С/Д соотношения в 1,2 раза по сравнению с исследованием, выполненным через полгода. Наиболее выраженные изменения зафиксированы у наблюдаемых с экстремально тонким эндометрием, у которых при энергетической доплерографии локусы кровотока в терминальных артериях отсутствовали. У пациенток с неизменным ОР, численные значения углонезависимых кривых скоростей кровотока в эндометриальной и субэндометриальной зонах на протяжении всей секреторной фазы оставались стабильными и имели монотонный характер.

Анализ количественных характеристик трехмерного кровотока при помощи программного обеспечения VOCAL позволил нам с иных позиций рассматривать ультразвуковые признаки рецептивности эндометрия.

Трехмерная эхография у пациенток первой группы **через 6 – 12 месяцев** после операции выявила стойкое нарушение васкуляризации на уровне спиральных артерий и базальных в проекции субэндометриальной зоны, что

выражалось низкими значениями индексов объемного кровотока. Тенденция к нормализации эндометриальной и субэндометриальной перфузии отмечалась у пациенток с толщиной эндометрия близкой к популяционным значениям, что характеризовалось равномерным распределением окрашенных эхо-сигналов. У наблюдаемых с умеренно тонким эндометрием зафиксировано наименьшее значение индекса васкуляризации. Показатели объемного кровотока эндометрия через год после цисэктомии оставались сниженными и не имели достоверной разницы в сравнении с предыдущем исследованием (таблица 1).

Таблица 1. Показатели объемных индексов энергетического доплера у пациенток через 6 и 12 месяцев после операции

Индексы кровотока	Группы обследованных больных N=172		
	1-я группа n=114	2-я группа n=58	
	6 мес	12 мес	6 мес
Эндометриальная зона			
VI %	2,39±1,57*	2,32±1,44*	6,58±1,13*
FI	16,07±5,12*	12,11±8,12	35,36±8,12*
VFI	2,06±0,16*	5,10±2,15	3,99±0,65*
Субэндометриальная зона			
VI %	8,96±4,68*	11,86±4,59	23,38±5,58*
FI	27,32±9,56	28,32±8,56	32,36±11,26
VFI	2,21±0,53	2,1±0,15*	4,89±1,5

*Примечание: * $p < 0,05$ – в сравнении между 1-й и 2-й группами*

Анализируя данные трехмерной эхографии во 2-й группе в течение всего периода наблюдения после операции, достоверных изменений в показателях индексов васкуляризации при сопоставлении с общепопуляционными значениями не выявлено. При исходно не измененной сонографической картине эндометрия, четко визуализировалась эндометриальная и субэндометриальная перфузия. В исследовании полученные индексы при построении гистограмм превосходили на 43,7 – (55,1 %) аналогичные показатели группы наблюдаемых со сниженным ОР (таблица 1).

Качественное и количественное изучение интраорганной гемодинамики терминальных ветвей сосудистого дерева матки позволило выявить достоверную корреляционную зависимость между толщиной слизистой матки и интенсивностью кровотока. Наличие истонченного эндометрия характеризуется

гиповаскуляризацией, сопровождающейся высокорезистентным кровотоком в период «имплантационного окна» как в эндометриальной, так и в субэндометриальной зонах. Параметры кровотока у пациенток с низким ОР, достоверно отличаются от таковых у наблюдаемых молодого возраста с неизменным ОР. Основываясь на своих суждениях, считаем, что минимальный период для репарации морфофункциональных свойств гонады составляет не менее полугода.

В рамках проведенной работы доказано, что наибольшей прогностической значимостью в изменениях имплантационных свойств эндометрия в послеоперационном периоде среди трехмерных индексов перфузии обладает индекс васкуляризации – VI. Анализ выявил значимое уменьшение объема эндометрия и объемных показателей кровотока у больных с низким овариальным резервом (таблица 1).

Оценка фертильности пациентки с помощью ультразвукографии не полноценна, без анализа эндокринных предикторов ОР. При *исследовании гормонального профиля* установлено, что среднее значение уровня АМГ у пациенток 1-й группы до операции составило $2,71 \pm 0,9$ нг/мл, что было в 1,2 раза меньше в сравнении с обследованными 2й группы и в 1,5 раза меньше при сопоставлении с общепопуляционными значениями ($p < 0,05$). Нарушение экспрессии АМГ у пациенток с ЭКЯ еще до оперативного лечения объясняется современной концепцией оксидативного стресса (Guo S.W., 2020).

Показатели АМГ в обеих группах через 6 месяцев после оперативного лечения заметно снижались, достигая в 2 раза более низких значений по сравнению с дооперационными ($p < 0,05$). Предполагаем, что данные изменения обусловлены непреднамеренным удалением здоровой ткани во время энуклеации ЭКЯ, механическим и/или электрохирургическим воздействием на орган, приводящим к утрате и повреждению АМГ-продуцирующих гранулезных клеток (Соломатина А.А., 2020; Petousis S., 2018).

Результаты, полученные, спустя 12 месяцев после операции, свидетельствовали об увеличении изучаемого предиктора на 15,0% – в 1-й и на 13,1% – во 2й группах. Максимальное снижение уровня сывороточного АМГ

через 6 мес после операции объясняется, по-видимому, повреждением преантральных фолликулов, в структуре которых находится основной объем АМГ-продуцирующих гранулезных клеток. Благодаря существующему депо примордиальных фолликулов, готовых вступить в процесс фолликулогенеза, возможно поддержание соответствующего уровня АМГ, что подтверждается увеличением концентрации такового через 12 месяцев после оперативного лечения.

При пороговом снижении резерва фолликулов примордиального пула нормализации уровня АМГ не наблюдается, что характеризуется овариальным истощением; подобная картина наблюдалась у 12 (12,3%) – 1-й группы и 7 (12,1%) – 2-й групп, оперированных по поводу билатеральных ЭКЯ величиной 4,5-7,6 см. На протяжении всего послеоперационного периода отмечались сниженные значения АМГ, которые составляли в среднем $0,6 \pm 0,5$ нг/мл. Проводя клинико-морфологическую параллель, альтерация гонад, выражающаяся в супрессии выработки АМГ, имеет ассоциативную связь с морфофункциональными изменениями в железистом эпителии матки и эхоструктура эндометрия не соответствовала фазе менструального цикла.

Мониторинг сывороточной концентрации ФСГ до оперативного лечения показал отсутствие значимых различий в изучаемых группах. Анализ через 6-12 месяцев после кистэктомии зафиксировал достоверные различия, которые выражались увеличением фоллитропина в 1й группе в 1,7 раз в сравнении со 2й, составляя $11,84 \pm 2,7$ мМЕ/мл и $6,70 \pm 2,1$ мМЕ/мл соответственно по группам ($p < 0,05$).

Достоверных изменений концентрации ЛГ и E_2 до и после оперативного лечения у исследуемых не обнаружено. Значения не зависели от величины и локализации образований, отсутствовала корреляционная связь с сывороточным уровнем АМГ, а также морфофункциональными нарушениями слизистой матки.

Для решения поставленных задач, дизайн нашего исследования включал патоморфологическое исследование образцов эндометрия у 86 пациенток после органосохраняющего оперативного лечения по поводу ЭКЯ в раннюю фазу стадии пролиферации и в предполагаемую фазу средней секреции – «окно

имплантации» через 6 и 12 месяцев. Последовательность трансформации эндометрия в течение менструального цикла обуславливает необходимые изменения, создавая благоприятные условия для миграции оплодотворенной яйцеклетки в дальнейшем. У пациенток после органосохраняющего лечения по поводу ЭКЯ и бесплодия в биоптатах эндометрия, взятых в среднюю фазу секреции, наблюдалось отставание от стадии менструального цикла: через 6 месяцев после операции в 80,2% биоптатов – в группе с неизменённым ОР и 85,7% в группе с изменённым ОР. Повторное исследование к году после операции выявило не соответствие структурности эндометрия в 60,0% и 71,4% биоптатов, соответственно по группам. Патоморфологические изменения подтвердили полученные ранее эхографические критерии предполагаемой неполноценной секреторной трансформации в эндометрии.

Наиболее важными *маркерами рецептивности эндометрия* следует считать рецепторы к эстрогенам (ER) и прогестерону (PR), поскольку все этапы циклического развития эндометрия находятся под контролем стероидных гормонов. Положительная ядерная ИГХ-реакция с антителами к ER и PR отмечалась в 100% исследований в эпителии и строме эндометрия, но имела различия в интенсивности и количестве окрашенных клеток. Использование нами шкалы Allred для оценки ИГХ реакции на (PR и ER) в образцах эндометрия средней стадии фазы пролиферации не выявило статистически значимых различий в группах сравнения не зависимо от состояния ОР. По сравнению с популяционными данными выявлены статистически значимые различия в уровне экспрессии ER в железах ($p = 0,0024$), PR в строме ($p = 0,0000$) и PR в железах ($p = 0,0003$).

При сравнении уровней экспрессии рецепторов к стероидным гормонам через 6 месяцев после оперативного лечения в среднюю стадию фазы пролиферации между группами исследования и морфологическим контролем были обнаружены статистически значимые различия по критерию Краскела-Уоллиса в уровнях экспрессии ER и PR в железистом эпителии: в исследуемых группах H-Score был достоверно больше, чем в группе морфологического контроля, причем максимально высокая экспрессия рецепторов к стероидным

гормонам наблюдалась в группе с измененным ОР (таблица 2), что следует рассматривать как компенсаторные механизмы в послеоперационном периоде, обусловленные более выраженными изменениями в яичниках. Уровни экспрессии ER и PR в строме в группах исследования имели тенденцию к повышению относительно контрольных значений, но различия оказались статистически не значимы. Послеоперационное наблюдение демонстрирует сохраняющуюся тенденцию к повышению экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в железистом эпителии эндометрия в обеих группах относительно группы контроля (таблица 2).

Таблица 2. Уровень экспрессии рецепторов к стероидным гормонам в среднюю стадию фазы пролиферации в клинических группах (баллы HScore, ME \pm SD)

Вид рецепторов и локализация	Группы обследованных больных N=172		Значения в популяции			
	1-я группа n=114	2-я группа n=58				
Через 6 месяцев	Через 12 месяцев					
ER в железах	266,9 \pm 19,43	291,7 \pm 9,51	0,0009	268,4 \pm 20,01	289,2 \pm 8,87	0,0017
ER в строме	217,8 \pm 27,01	228,0 \pm 34,68	0,5713	231,8 \pm 16,5	230,2 \pm 28,13	0,1977
PR в железах	281,8 \pm 23,8	288,3 \pm 11,86	0,0363	271,4 \pm 9,68	285,3 \pm 11,64	0,0366
PR в строме	233,1 \pm 13,67	239,9 \pm 15,56	0,2204	235,0 \pm 14,05	239,2 \pm 15,87	0,2169

Примечание: p* – уровень статистической значимости между 1й и 2й группами – критерий Краскела-Уоллиса

Выявленные нарушения баланса стероидной регуляции при эндометриозе, сохраняющиеся и в послеоперационном периоде, в сторону усиления эстрогенового и ослабления прогестеронового влияния, в аутопическом эндометрии характеризуют неполноценность перестройки ткани как в фазу пролиферации, так и в фазу секреции. В ходе данного исследования нами было доказано, что для средней стадии пролиферативной фазы характерно усиление экспрессии ER и PR в железистом эпителии. Строма оказалась менее чувствительна к нарушению стероидной регуляции, однако и в клетках стромы наблюдалась тенденция к увеличению экспрессии рецепторов к стероидным гормонам (таблица 2).

Период формирования имплантационного окна характеризуется максимальной рецептивностью, существенно изменяя свою структуру на

уровне морфологии клеток происходит образование *пиноподий* – куполообразных выпячиваний апикального конца цитоплазматической мембраны (Nickas, 2000). Формирование пиноподий следует рассматривать как значимый маркер функциональной полноценности слизистой матки.

Несмотря на то, что все образцы ткани были взяты на 6-7-й день после подтвержденной овуляции, в нашем исследовании у большинства наблюдаемых на апикальной поверхности визуализировалось значительно меньшее количество пиноподий, что свидетельствует о задержке секреторной трансформации эутопического эндометрия у данной когорты пациенток.

При сравнении выраженности пиноподий в группах с не измененным и измененным ОР с группой контроля в каждом из временных промежутков было выявлено статистически значимое снижение их количества как через 6 месяцев после операции (уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса $p = 0,0092$), так и через 12 месяцев (уровень значимости по критерию Краскела-Уоллиса $p = 0,017$). При этом не было обнаружено статистически значимой разницы в количестве пиноподий между группами сравнения в каждом из временных промежутков (уровень значимости по критерию Манна-Уитни через 6 месяцев $p = 0,935$, через 12 месяцев - $p = 0,807$). Отмечено, что с течением времени после оперативного лечения по поводу ЭОЯ и бесплодия количество пиноподий на апикальной поверхности эпителия эндометрия увеличивается, но не достигает физиологических значений. В исследуемых образцах доминировали поля отсутствия пиноподий и гетероморфность секреторных клеток, зрелые пиноподии были редки и распределены в полях эндометрия неравномерно, располагаясь в основном в устьях желез.

Полученные данные показывают, что устранение анатомического субстрата основного заболевания – ЭКЯ, сопряжено со снижением функционального пула овариальной ткани, но не приводит к статистически значимому восстановлению рецептивности в эутопическом эндометрии, что проявляется дисбалансом в соотношении рецепторов эстрогена и прогестерона. Сохраняется повышенная экспрессия ER и через 12 месяцев после выполненного вмешательства. Выявленные изменения наиболее выражены у

больных со сниженным ОР, что на наш взгляд, еще больше усугубляет проблему бесплодия у данного контингента пациентов. Обнаруженные изменения выявляются через 6 и 12 месяцев после оперативного лечения ЭКЯ, что может объяснить наличие у пациенток эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Таким образом, даже спустя 12 месяцев после хирургического лечения эндометриоза яичников сохраняется высокий риск имплантационной несостоятельности эутопического эндометрия.

Диагностируемое в период имплантационного окна повреждение стероидных рецепторов диктует необходимость использования гормональной предимплантационной подготовки. Полученное заключение позволяет определить дифференцированный выбор патогенетически обоснованной терапии для коррекции нарушенной архитектоники слизистой матки. Подобные выводы согласуются с современными диагностическими возможностями.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Логическим продолжением разработки темы является внедрение в широкую клиническую практику комплексной ультразвуковой диагностики, позволяющей судить и прогнозировать имплантационные свойства эндометрия на основании данных 2D/3D-эхографии и доплерометрии, а также анализа уровня экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, количества и качества пиноподий в биоптатах эндометрия.

ВЫВОДЫ

1. Эхографическая структура эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ и бесплодия через 6 месяцев характеризуется признаками неполноценной трансформации в среднюю стадию фазы секреции, предполагаемое «окно имплантации»: уменьшением толщины эндометрия - 47,3 % наблюдаемых; уменьшением объема эндометрия – 52,7% больных; несоответствием эхографического узора - 60,1 % больных.

2. Нарушение перфузии в терминальных ветвях маточных артерий, характеризуются увеличением (ИР) - у 33,7% в базальных и -61,7% - в спиральных артериях в предполагаемое «окно имплантации», наличием монотонного характера, увеличение (С/Д) у 41,3% в базальных и у 54,7% - в

спиральных артериях, что требует использования ультразвукового исследования в режиме 3D с функцией энергетического доплера, как более объективного метода оценки гемодинамики эндометрия и субэндометриальной зоны.

3. Послеоперационный период при органосохраняющих операциях по поводу ЭКЯ характеризуется нарушением морфо-функционального состояния эндометрия: усиление экспрессии рецепторов к эстрогенам (ER) в железах и строме, что сохраняется к году после операции, при сравнительной межгрупповой оценке экспрессии рецепторов к стероидным гормонам обнаружены статистически значимые различия в уровне экспрессии ER в железах ($p=0.0024$), PR в строме ($p=0.0030$) и PR в железах ($p=0.0003$).

4. Маркером полноценной секреторной трансформации эндометрия следует считать формирования пиноподий на поверхности эндотелия. Количество и степени выраженности пиноподий, в послеоперационном периоде у больных с ЭКЯ характеризуется значительным снижением зрелых пиноподий в 2,3 раза по сравнению с популяционными значениями, выявленные изменения сохраняются к году.

5. Получена прямая корреляционная зависимость между объективными морфометрическими критериями рецептивности эндометрия (формирование пиноподий) с эхографическими маркерами перфузии в эндометрии и субэндометриальной зоне, при отсутствии достоверных отличий с профилем рецепторов к стероидным гормонам.

Практические рекомендации

1. Всем пациенткам с бесплодием после органосохраняющих операций по поводу ЭКЯ, следует выполнять УЗ-исследование в режиме 2D-3D с ЦДК, в пролиферативную фазу менструального цикла, для исключения патологии эндометрия.

2. С целью оценки морфофункционального состояния эндометрия, показана 2D-3D эхография в среднюю секреторную фазу в «имплантационное и окно» с определением структуры и объема эндометрия, с доплерометрической оценкой терминальных маточных артерий (базальных и парабазальных) с определением ИР и С/Д.

3. В комплекс обследования наблюдаемых с бесплодием, ассоциированным с ЭКЯ, в послеоперационном периоде, необходимо включить морфологическое и ИГХ исследование эндометрия с определением уровня рецепторов – ER и PR.

4. Для оценки рецептивности эндометрия, достаточно проведение аспирационной пайпель–биопсии в период «окна имплантации», с целью определения количества зрелых пиноподий.

5. Определение ИГХ показателей позволит разработать дифференцированный подход в определении тактики ведения пациенток с бесплодием, ассоциированным с ЭКЯ с учетом степени нарушения ОР.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Чабиева, Л.Б. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв при энуклеации эндометриоидных образований яичников / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, О.В. Братчикова, М.Ю. Тюменцева, Л.Б. Чабиева // Материалы XVIII Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2017» Москва 27-29 сентября 2017. - С. 147-148.

2. Чабиева, Л.Б. Эндометриоз яичников малой величины. Состояние овариального резерва до и после органосохраняющих операций / А.А. Соломатина, Е.А. Садовникова, М.Ю. Тюменцева, М.З. Аргун, Л.Б. Чабиева, С.В. Штыров, О.В. Братчикова // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2019. - №1. -Т.18 – С. 20-27.

3. Чабиева, Л.Б. Значимость современных методов ультразвуковой диагностики в оценке яичниковых образований малой величины / О.В. Братчикова, М.З. Аргун, Л.Б. Чабиева, С.В. Штыров, М.Ю. Тюменцева, Н.В. Сикорская // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2019. – №2. -Т.18– С. 41-47.

4. Чабиева, Л.Б. Органосберегающие операции у пациенток с доброкачественными образованиями яичников в аспекте сохранения ОР / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, М.Ю. Тюменцева, Л.Б. Чабиева, Е.А. Тумасян, А.О. Дулаева // **Лечебное дело.** – 2019. – №3. – С. 34-39.

5. Чабиева, Л.Б. Оценка овариального резерва до и после лапароскопической хирургии эндометриоза яичников малой величины / А.А. Соломатина, Е.А. Садовникова, М.З. Аргун, Л.Б. Чабиева, Д.Д. Дабагян // Материалы XIII Международного конгресса по репродуктивной медицине Москва 21-24 января 2019. – С. 420-421.

6. Чабиева, Л.Б. Морфофункциональное состояние овариальной ткани и эндометрия у пациенток с эндометриоидными образованиями яичников / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, Л.Б. Чабиева, Д.Д. Дабагян, Е.А. Тумасян // Материалы XX Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя - 2019» Москва 25-27 сентября 2019. – С. 125-126.

7. Чабиева, Л.Б. Влияние современных методов гемостаза на овариальный резерв / А.И. Пономарева, И.З. Хамзин, Л.Б. Чабиева, М.З. Аргун, Е.Н. Пугачева // Сборник тезисов XIV Международной (XXIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых Москва 2019. – С. 22-23.

8. Чабиева, Л.Б. 3D-УЗИ в оценке имплантационных свойств эндометрия после органосохраняющих операций по поводу эндометриоидных кист яичников / А.А. Соломатина, А.Г. Конопляников, И.З. Хамзин, О.В. Братчикова, Л.Б. Чабиева, Э.С. Степанян // **Доктор.Ру.** – 2020. - №8. -Т.19 - С. 66–70.

9. Чабиева, Л.Б. Морфофункциональное состояние и рецептивность эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников / Л.М. Михалева, А.А. Соломатина, А.П. Милованов, Т.Н. Хованская, Л. Б. Чабиева, С.А. Михалев, Н.А. Грачева, Л.В. Чиграй // **Проблемы репродукции.** - 2020. – №3. -Т.26 - С. 68–75.

10. Чабиева, Л.Б. Состояние эндометрия и овариальной ткани у пациенток с бесплодием ассоциированным с эндометриоидными образованиями яичников / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, М.Ю. Тюменцева, О.В. Братчикова, Л.Б. Чабиева // **Материалы XIV Международного конгресса по репродуктивной медицине Москва 21-24 января 2020.** – С. 122-123.

11. Чабиева, Л.Б. Оценка имплантационных свойств эндометрия у пациенток после органосохраняющих операций по поводу ЭОЯ с использованием 3D-УЗИ / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, О.В. Братчикова, Чабиева Л.Б., Е.А. Тумасян // **Материалы XXI Юбилейного Всероссийского научно-образовательного форума «Мать и Дитя – 2020» Москва 28-30 сентября 2020.** – С. 78.

12. Чабиева, Л.Б. Овариальный резерв и имплантационные свойства эндометрия у пациенток с бесплодием ассоциированным ЭОЯ / А.А. Соломатина, И.З. Хамзин, М.Ю. Тюменцева, О.В. Братчикова, Л.Б. Чабиева // **Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** – 2021. - №1. -Т.20- С. 64–70.

13. Chabieva, L.B. The impact of modern hemostasis methods on ovarian reserve after the enucleation of ovarian endometriomas / E.A. Tumasyan, I.Z. Khamzin, L.B. Chabieva., M.Z. Argun, L.M. Makhacheva // **14th Warsaw International Medical Congress Abstract Book. 10-13 May, 2018.** – P. 147.

14. Chabieva, L. OP.008 Influence of Modern Methods of Hemostasis on Ovarian Reserve / A. Solomatina, I. Khamzin, O. Bratchikova, M. Tyumentseva, M. Argun, L. Chabieva// **4Th European Congress on Endometriosis EEC 2018. Vienne 22-24 November, 2018.** – P. 19-20.

15. Chabieva, L. PS.044 The Endometrium in Patients with Ovarian Endometriosis Infertility Association / A. Solomatina, O. Bratchikova, M. Tyumentseva, L. Chabieva // **4Th European Congress on Endometriosis EEC 2018. Vienne 22-24 November, 2018.** – P. 72-73.

16. Chabieva, L.B. Histomorphological and functional features of the eutopic endometrium in patients with ovarian endometriosis after surgery-a clinical study / M. Mikhaleva, A. Sollomatina, P. Milovanov, M. Beeraka, N. Khovanskaya, B. Chabieva, A. Mikhalev, A. Gracheva, V. Chиграй, Ozal Beylerli, I. Patsap, G. Aliev. // **Reproductive Sciences.** - 2021. - 28(8): 2350-2358.