

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2015 • Том 9 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2015 Vol. 9 No 4

[www.gyn.su](http://www.gyn.su)

Данная интернет-версия статьи была сформирована с сайта <http://www.gyn.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.  
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru), [irbis-1.ru](mailto:irbis-1.ru). Copyright © 2015. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

# МЕХАНИЗМЫ ВТОРИЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ОРГАНАХ МАЛОГО ТАЗА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Петров И.А.<sup>1</sup>, Тихоновская О.А.<sup>1</sup>, Куприянова И.И.<sup>1</sup>, Окорочков А.О.<sup>1</sup>, Логвинов С.В.<sup>1</sup>, Петрова М.С.<sup>1</sup>, Агаркова Л.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

<sup>2</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии» Сибирского отделения РАН, г. Томск

## Резюме

**Цель работы** – установить роль гистерэктомии в формировании вторичной недостаточности яичников и оценить возможность применения DHEA. **Материалы и методы.** Половозрелые крысы-самки аутбредного стока Вистар. Основная группа: 1а – гистерэктомия + сальпингэктомия (n=24), 1б – гистерэктомия (n=6), 1в – сальпингэктомия (n=6). Группа сравнения – гистерэктомия + сальпингэктомия + DHEA в течение четырех недель после операции (n=12). Интактный контроль (n=12). Иммуноферментный анализ сывороточных концентраций антимюллера (АМГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, тестостерона (Т). **Результаты.** Установлено статистически значимое снижение АМГ после гистерэктомии и сальпингэктомии во все сроки опыта (2-10-30-40-е сут.), повышение ФСГ только к 40-м сут., снижение Т – только на 10-е сутки опыта по сравнению с контролем. Гистерэктомия значимо не изменяет концентрации АМГ, ФСГ и Т на 10-е сутки. Сальпингэктомия значимо снижает концентрации АМГ и Т и не влияет на ФСГ. Применение DHEA в дозе 1 мг/сут. в течение 28 дней не изменяет концентрации ФСГ и Т, значимо увеличивает АМГ по сравнению с таковым у животных после операции, но остается значимо ниже такового в контроле. **Заключение.** Изолированная гистерэктомия существенно не влияет на функциональный овариальный резерв. Изолированная сальпингэктомия, а также комбинированный объем операции (гистерэктомия + сальпингэктомия) приводят к вторичной недостаточности яичников. Эффект DHEA на функцию гонад остается сомнительным.

## Ключевые слова

Гистерэктомия, гормональный профиль, овариальный резерв, АМГ, DHEA.

Статья поступила: 12.03.2015 г.; в доработанном виде: 23.10.2015 г.; принята к печати: 17.12.2015 г.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

**Для цитирования**

Петров И.А., Тихоновская О.А., Куприянова И.И., Окорокров А.О., Логвинов С.В., Петрова М.С., Агаркова Л.А. Механизмы вторичной недостаточности яичников при операциях на органах малого таза (экспериментальное исследование). *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 4: 6-17.

**THE MECHANISMS OF SECONDARY OVARIAN FAILURE AT OPERATIONS ON THE PELVIC ORGANS (EXPERIMENTAL STUDY)**

Petrov I.A.<sup>1</sup>, Tikhonovskaya O.A.<sup>1</sup>, Kupriyanova I.I.<sup>1</sup>, Okorokov A.O.<sup>1</sup>, Logvinov S.V.<sup>1</sup>, Petrova M.S.<sup>1</sup>, Agarkova L.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>2</sup> Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Tomsk

**Summary**

**Objective** – to establish a hysterectomy role in formation of secondary ovarian failure and to estimate possibility of application of DHEA. **Materials and Methods.** Sexually mature female rats outbred Wistar. Main group: 1a – hysterectomy + salpingectomy (n=24), 1b – hysterectomy (n=6), 1c – salpingectomy (n=6). Group of comparison – hysterectomy + salpingectomy + DHEA for 4 weeks after surgery (n=12). Intact control (n=12). Enzyme immunoassay serum concentrations anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle stimulating (FSH) hormone, testosterone (T). **Results.** Shows statistically significant reductions AMH after operation at all time experience (2-10-30-40 days), increased FSH, only the end of the experiment (day 40), only the reduction of T by 10 day of the experiment compared to the control. Hysterectomy was not significantly altering the concentration of AMH, FSH and T on day 10. Salpingectomy significantly reduced the concentration of AMH and T, and has no effect on FSH. Use of DHEA 1 mg / day for 28 days did not alter the concentrations of FSH and T significantly increases AMH compared to animals after surgery, but still significantly lower than that in the control. **Conclusion.** Isolated hysterectomy does not substantially affect the functional ovarian reserve. Isolated salpingectomy, and also the combined operation volume (hysterectomy + salpingectomy) result in secondary ovarian failure. Effect of DHEA on the function of the gonads (AMH) remains uncertain.

**Key words**

Hysterectomy, hormonal profile, ovarian reserve, AMH, DHEA.

**Received:** 12.03.2015; **in the revised form:** 23.10.2015; **accepted:** 17.12.2015.

**Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

**For citation**

Petrov I.A., Tikhonovskaya O.A., Kupriyanova I.I., Okorokov A.O., Logvinov S.V., Petrova M.S., Agarkova L.A. The mechanisms of secondary ovarian failure at operations on the pelvic organs (experimental study). *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2015; 4: 6-17 (in Russian).

**Corresponding author**

Address: Moskovskij trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050.

E-mail address: [obgynsib@gmail.com](mailto:obgynsib@gmail.com) (Petrov I.A.).

**Введение**

Вопрос о влиянии хирургии органов репродуктивной системы на функцию яичников остается открытым. Постулатом для операций на яичниках должно стать утверждение о том, что любое (даже органосохраняющее) вмешательство закономерно приводит к повреждению фолликулярного аппарата и угнетает функцию гонад, вне зависимости от вида хирургической энергии, объема вмешательства и т.д. [26,38,46]. Интерес представляет изучение состояния гонад после

оперативного лечения различной гинекологической патологии без нарушения целостности яичников [4,31].

Наиболее распространенной неакушерской операцией у женщин является удаление матки [9,31]. Сохранение яичников при гистерэктомии (ГЭ) ранее считали фактором относительной безопасности, с точки зрения гормональных изменений в перспективе [39,40]. Предметом научных обсуждений в последнее время стал вопрос о негативном влиянии ГЭ с сохранением яичников на многие аспекты женского здоро-

вья [31]. Воздействие ГЭ на овариальный резерв остается спорным [23].

Изменения гомеостаза у женщин после ГЭ предопределяет необходимость направленной медикаментозной коррекции, заключающейся, главным образом, в назначении менопаузальной гормонотерапии [41]. В последние годы, наряду с традиционной терапией, появились работы о положительном влиянии дегидроэпиандростерона (DHEA) на репродуктивную систему [29,53]. N. Gleicher и D.H. Barad (2013) проанализировано 114 статей баз данных PubMed, Cochrane и Ovid Medline с 1995 по 2010 г. по ключевым словам «DHEA», «тестостерон» (Т), «овариальный резерв» (ОР). Основным выводом авторов стало утверждение об увеличении шансов на беременность у пациенток со сниженным ОР после применения DHEA [14]. И, вместе с тем, механизм лечебного действия DHEA остается дискуссионным [10].

**Цель исследования** – экспериментально установить роль гистерэктомии в формировании вторичной недостаточности яичников и оценить возможность применения DHEA.

### Материалы и методы

Эксперимент выполнен на половозрелых крысах-самках массой 200 г, аутбредный сток Вистар. Основной группе (I) проводили лапаротомию и различные виды оперативных вмешательств на гениталиях: Ia – удаляли маточные рога и яйцеводы (n=24), Ib – удаляли только маточные рога (n=6), Ic – удаляли только яйцеводы (n=6). Операции выполняли под однократным внутримышечным наркозом «Zoletil-50» («Virbac Sante Animale», Франция) из расчета 0,1 мг на 1 кг массы тела экспериментального животного. Группе сравнения (n=12) *per os* вводили в 1% крахмальной слизи биологически активную добавку, содержащую ультрамикронизированный DHEA «Micron 5 DHEA» («McPherson Labs», США) в дозе 1 мг/сут. в течение 28 дней со второго дня после удаления маточных рогов и яйцеводов. Контрольную группу составили интактные крысы (n=12). Для минимизации возможного воздействия на яичники и приближения эксперимента к практике операции осуществлялись на аппарате С-350 РЧ «Электропульс» (г. Томск, регистрационный номер: 42/99-1038-1411; сертификат соответствия № РОСС RU.МЕ41.В02148) с использованием биполярного зажима с браншами менее 1 мм при мощности 2-4 Вт. Вывод из эксперимента осуществлялся декапитацией наркотизированных крыс на 2, 10, 30 и 40-е сут. опыта. Забор крови для гормонального исследования проводили перед декапитацией путем пункции сердца. Для получения сыворотки кровь центрифугировали; хранили при температуре -20°C. Все гормональные исследования проведены одномоментно. В сыворотке крови определяли концентрацию антимюллера гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и Т методом иммуноферментного анализа в лаборатории ООО «ДиаТомПлюс», г. Томск. Использо-

вали наборы реагентов для АМГ фирмы Beckman Coulter, Inc. (США), для ФСГ и Т – ООО «НПО «Диагностические системы» (Россия). Содержание и манипуляции над животными проводились в соответствии с требованиями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), принципами Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным и соблюдением Федерального Закона «О защите животных от жестокого обращения» (01.01.1997).

Анализ результатов проводили с использованием программ SPSS Statistics v.22.0 (IBM, США) и Statistica v.10.0 (Statsoft Inc, США). Проведены разведочный анализ для проверки формы распределения (критерий Шапиро-Уилка; нормальным считали распределение при  $p > 0,05$ ) и оценки гомогенности дисперсий в сравниваемых группах (критерий Левена; гомоскедастичными считали рассеяние при  $p > 0,05$ ). Для нормально распределенных переменных сравнение от трех до пяти независимых выборок проводили простым дисперсионным анализом (ANOVA). При гетероскедастичности дисперсий дополнительно исследовали робастные критерии равенства средних (Уэлча и Брауна-Форсайта). Учитывая небольшую выборку, указанные выше методы дополнялись Н-тестом Краскела-Уоллиса. При наличии статистически значимых отличий проведены post-hoc-тесты: Габриэля, Q-критерий REGW, U-критерий Манна-Уитни. При сравнении с контролем использовали двусторонний t-Даннетта. При гетерогенности дисперсий применяли апостериорные тесты, не предполагающие их равенство: Т2 Тамхейна и Геймса-Хоуэла. Для решения проблемы множественных сравнений критический уровень значимости устанавливали в соответствии с формулой « $p = 1 - 0,95^{1/n}$ » (n – количество сравнений). Уровни статистической значимости обозначали согласно рекомендациям Н.Н. Хромова-Борисова (2014). Значения, имеющие вероятность ошибки  $p > 0,05$ , считали незначимыми,  $p [0,05; 0,01]$  – неопределенно значимыми,  $p [0,01; 0,001]$  – значимыми,  $p < 0,001$  – высоко значимыми.

### Результаты

Средние концентрации АМГ, ФСГ и Т у экспериментальных животных представлены в таблице 1. Согласно критерию Шапиро-Уилка распределение значений в каждой точке опыта каждой группы являлось нормальным: АМГ ( $p \geq 0,297$ ), ФСГ ( $p \geq 0,109$ ), Т ( $p \geq 0,404$ ).

### Сравнения концентраций АМГ, ФСГ и Т животных группы Ia

ANOVA показал, что в течение 40 сут. наблюдения концентрации АМГ, ФСГ и Т изменялись значимо ( $F_{3,20} = 9,676$ ,  $p < 0,001$ ;  $F_{3,20} = 6,449$ ,  $p = 0,003$  и  $F_{3,20} = 10,499$ ;  $p < 0,001$  соответственно). Согласно тесту Левена дисперсии были гетерогенными для АМГ ( $p = 0,003$ ) и ФСГ ( $p = 0,02$ ), гомогенными для тестостерона ( $p = 0,108$ ).

Группа	АМГ (нг/мл)	Тестостерон (нмоль/л)	ФСГ (мМЕ/мл)
Основная Ia (2-е сутки) удаление маточных рогов и яйцеводов	2,13±0,09; ±0,22	2,61±0,20; ±0,49	2,74±0,01; ±0,03
Основная Ia (10-е сутки) удаление маточных рогов и яйцеводов	2,01±0,02; ±0,05	1,45±0,05; ±0,12	2,92±0,07; ±0,18
Основная Ia (30-е сутки) удаление маточных рогов и яйцеводов	1,96±0,03; ±0,07	2,76±0,24; ±0,58	2,74±0,09; ±0,22
Основная Ia (40-е сутки) удаление маточных рогов и яйцеводов	2,67±0,19; ±0,46	2,18±0,18; ±0,45	3,32±0,18; ±0,44
Основная Ib (10-е сутки) удаление маточных рогов	4,67±0,28; ±0,69	3,08±0,16; ±0,38	2,73±0,03; ±0,06
Основная Ib (10-е сутки) удаление яйцеводов	2,67±0,20; ±0,50	1,82±0,32; ±0,77	2,42±0,11; ±0,26
Группа сравнения (30-е сутки) ДНЕА + удаление маточных рогов и яйцеводов	3,28±0,23; ±0,56	3,56±0,13; ±0,32	2,91±0,04; ±0,11
Группа сравнения (40-е сутки) ДНЕА + удаление маточных рогов и яйцеводов	3,42±0,21; ±0,52	3,19±0,31; ±0,76	2,86±0,05; ±0,12
Контроль	5,19±0,13; ±0,31	3,27±0,33; ±0,80	2,71±0,09; ±0,31

**Таблица 1.** Средние концентрации гормонов у подопытных животных (M±SE; ±SD\*).

\* M – среднее арифметическое ряда; SE – средняя ошибка средней арифметической; SD – среднее квадратическое отклонение.

Робастные критерии равенства средних Брауна-Форсайта и Уэлча продемонстрировали аналогичные ANOVA результаты: АМГ (F=9,676, p=0,006; F=5,109, p=0,022), ФСГ (F=6,449, p=0,012; F=4,561, p=0,035).

Согласно критерию REGWQ для АМГ и ФСГ выделены две гомогенные подгруппы (p=0,05): концентрации гормонов на 40-е сут. (1-я подгруппа) и в остальные три точки опыта – на 2-10-30-е сут. (2-я подгруппа). Для Т также было выделено две подгруппы: 10-е сутки и 2-30-40-е сутки. Для подтверждения гипотезы о значимости выявленных подгрупп проведены тесты Брауна-Форсайта и Уэлча для АМГ и ФСГ с исключением 40-х сут., ANOVA – для Т с исключением 10-х сут. Получены незначимые результаты: АМГ (F=2,472, p=0,159; F=2,097, p=0,181), ФСГ (F=2,357, p=0,146; F=2,625, p=0,141), Т (F<sub>2,15</sub>=2,105, p=0,156). С учетом гетерогенности дисперсий (АМГ и ФСГ) проведен Т2 Тамхейна. Статистически значимых различий для АМГ (p≥0,069) и ФСГ (p≥0,128) не выявлено. REGWQ для Т актуален.

При сравнении с контролем тест Левена показал, что для АМГ и ФСГ дисперсии гетерогенны (p=0,004 и p=0,045 соответственно), Т – гомогенны (p=0,078). ANOVA установлены значимые изменения концентраций АМГ, ФСГ и Т (F<sub>4,25</sub>=156,997, p<0,001; F<sub>4,31</sub>=5,578, p=0,002 и F<sub>4,25</sub>=9,800; p<0,001 соответственно). Для объективизации сравнений при условии неравенства дисперсий представлены критерии Брауна-Форсайта и Уэлча для АМГ (F=156,997, p<0,001; F=138,561, p<0,001) и ФСГ (F=5,929, p=0,005; F=3,433, p=0,043). С помощью H-теста Краскела-Уоллиса также получены значимые изменения для АМГ (H=19,06, df=4, p=0,001), ФСГ (H=10,025, df=4, p=0,04) и Т (H=18,619, df=4,

p=0,001). Мощность ANOVA со стандартным значением α=0,05 для АМГ составила 0,99, Т – 0,88, ФСГ – 0,42.

Для исключения влияния внутригрупповых различий на результаты сравнения с контролем тесты проведены с исключением 40-х сут. для АМГ и ФСГ и 10-х сут. для Т. Для АМГ показанные значимые различия Брауна-Форсайта и Уэлча (F=397,488 и F=188,207, p<0,001 соответственно) свидетельствовали о более низких концентрациях гормона после удаления маточных рогов и яйцеводов по сравнению с таковыми в контроле во все сроки опыта. Об этом также свидетельствовали post-hoc двусторонний t-Даннетта (p<0,001), Т2 Тамхейна (p<0,001), Геймса-Хоуэлла (p<0,001) и U-Манна-Уитни (p=0,004), соответственно при сравнении АМГ каждой точки опыта с контролем (критическое p=0,017). Для ФСГ показанные незначимые различия Брауна-Форсайта и Уэлча (F=1,577, p=0,225 и F=1,763, p=0,214 соответственно) свидетельствовали об отсутствии различий между опытными концентрациями ФСГ и контролем на протяжении 30 сут. эксперимента и значимом повышении гормона на 40-е сут. При сравнении ФСГ на 40-е сут. с таковым в контроле t-Даннетта (p<0,001), U-Манна-Уитни (p=0,011, при критическом p=0,017) получены значимые, Т2 Тамхейна (p=0,158) и Геймса-Хоуэлла (p=0,092; учитывая гетероскедастичность дисперсий) незначимые различия. Для Т показанные значимые различия ANOVA (F<sub>3,20</sub>=3,432, p=0,037), вероятно, свидетельствовали о более низких концентрациях гормона после удаления маточных рогов и яйцеводов по сравнению с таковыми в контроле во все сроки опыта. Post-hoc двусторонний t-Даннетта, Габриэля, U-Манна-Уитни продемонстрировали значимые отличия

концентрации Т от контроля на 10-е сут. ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,004$  соответственно), незначимые на 2-е и 30-е сут. опыта ( $p \geq 0,131$ ;  $p \geq 0,326$ ;  $p \geq 0,150$  соответственно). Содержание гормона на 40-е сут. оказывалось значимо отличным от контроля t-Даннетта ( $p < 0,001$ ) и Габриэля ( $p = 0,016$ ) и незначимо от U-Манна-Уитни ( $p = 0,025$ , при критическом  $p = 0,017$ ).

#### Сравнения концентраций АМГ, ФСГ и Т животных групп Ib и Ib и контроля

Проведено сравнение концентраций гормонов на 10-е сут. в трех подгруппах (Ia, Ib и Ib) и контроле. ANOVA и H-критерий Краскела-Уоллиса показали значимые различия для каждого из гормонов: АМГ ( $F_{3,20} = 68,938$ ,  $p < 0,001$ ;  $N = 18,796$ ,  $df = 3$ ,  $p < 0,001$ ), ФСГ ( $F_{3,26} = 4,242$ ,  $p = 0,014$ ;  $N = 11,366$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,01$ ), Т ( $F_{3,20} = 14,042$ ,  $p < 0,001$ ;  $N = 15,302$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0,002$ ). Согласно тесту Левена однородная дисперсия оказывалась для ФСГ ( $p = 0,136$ ), неоднородной – для АМГ ( $p = 0,017$ ) и Т ( $p = 0,044$ ). Аналогичные ANOVA результаты выявлены критериями Уэлча и Брауна-Форсайта для АМГ и Т ( $p < 0,001$  для всех сравнений каждым тестом). Мощность ANOVA со стандартным значением  $\alpha = 0,05$  для АМГ составила 0,99, Т – 0,97, ФСГ – 0,59.

Для ФСГ t-Даннетта не выявил различий при сравнении концентрации гормона с контрольными значениями ( $p = 0,230$ ,  $p = 0,076$ ,  $p = 0,997$ ; последовательно при сравнении в группах Ia, Ib и Ib). Значимых однородных подгрупп критерием REGWQ для ФСГ не выделено. Тест Габриэля не выявил значимых отличий ни при одном сравнении ( $p \geq 0,009$ , при критическом  $p = 0,0085$ ). Для АМГ t-Даннетта, Геймса-Хоуэлла демонстрировали значимые отличия при сравнении концентрации гормона основных групп: I и контроль ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ), III и контроль ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ) и незначимые между основной III и контролем ( $p = 0,146$ ;  $p = 0,394$ ), что указывало на отсутствие изменений АМГ после изолированного удаления маточных рогов. Тестами Геймса-Хоуэлла и T2 Тамхейна также получены статистически значимые различия при сравнении АМГ между основной группой II и I ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,001$ ), II и III ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,002$ ). При остальных сравнениях указанными тестами значимых различий не выявлено ( $p = 0,081$ ;  $p = 0,132$ , при критическом  $p = 0,0085$ ). При сравнении Т у животных основной группы I и контроля, а также основной группы III и контроля t-Даннетта показаны значимые отличия ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,001$ ); Геймса-Хоуэлла и T2 Тамхейна – незначимые отличия ( $p = 0,009$ ;  $p = 0,041$  и  $p = 0,014$ ;  $p = 0,057$ , соответственно). При остальных сравнениях тестами Геймса-Хоуэлла и T2 Тамхейна значимых отличий концентрации Т не получено ( $p \geq 0,034$ ;  $p \geq 0,05$ , при критическом  $p = 0,0085$ ).

#### Сравнения концентраций АМГ, ФСГ и Т животных группы сравнения

При сравнении с помощью U-критерия Манна-Уитни концентраций гормонов у животных на 30-е и 40-е сут.

после оперативного лечения и применения DHEA значимых различий не получено: АМГ на 30-е сут. ( $Me = 3,25$ ) и 40-е сут. опыта ( $Me = 3,37$ ;  $U = 14,00$ ,  $Z = -0,641$ ,  $p = 0,522$ ), ФСГ на 30-е сут. ( $Me = 2,89$ ) и 40-е сут. опыта ( $Me = 2,90$ ;  $U = 14,50$ ,  $Z = -0,562$ ,  $p = 0,574$ ), Т на 30-е сут. ( $Me = 3,64$ ) и 40-е сут. опыта ( $Me = 3,44$ ;  $U = 13,00$ ,  $Z = -0,801$ ,  $p = 0,423$ ).

Проведено сравнение концентраций гормонов на 30-40-е сут. в трех группах (Ia, сравнения и контроль). На 30-е сут. значимые отличия были получены ANOVA и H-Краскела-Уоллиса для АМГ ( $F_{2,15} = 113,875$ ,  $p < 0,001$ ;  $N = 15,158$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,001$  соответственно), незначимые для ФСГ ( $F_{2,21} = 1,305$ ,  $p = 0,292$ ;  $N = 2,607$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,272$  соответственно) и Т ( $F_{2,15} = 2,747$ ,  $p = 0,096$ ;  $N = 4,363$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,113$  соответственно), в связи с чем для ФСГ и Т апостериорные тесты не проведены. Критерии Уэлча и Брауна-Форсайта для АМГ показывали аналогичные результаты ( $p < 0,001$  для каждого теста). Согласно тесту Левена дисперсии оказывались однородными для ФСГ и Т ( $p = 0,201$ ,  $p = 0,212$ ), гетерогенными для АМГ ( $p = 0,043$ ). Для АМГ t-Даннетта, Геймса-Хоуэлла и T2 Тамхейна показаны значимые отличия каждым тестом при парных сравнениях в трех группах ( $p < 0,001$ ;  $p \leq 0,005$  и  $p \leq 0,006$  соответственно). Мощность ANOVA со стандартным значением  $\alpha = 0,05$  для АМГ составила 1,0; Т – 0,28; ФСГ – 0,16.

На 40-е сут. значимые отличия были получены ANOVA и H-Краскела-Уоллиса для каждого гормона: АМГ ( $F_{2,15} = 52,811$ ,  $p < 0,001$ ;  $N = 13,661$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,001$  соответственно), ФСГ ( $F_{2,21} = 7,641$ ,  $p = 0,003$ ;  $N = 7,875$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,019$  соответственно) и Т ( $F_{2,15} = 4,670$ ,  $p = 0,027$ ;  $N = 6,468$ ,  $df = 2$ ,  $p = 0,039$  соответственно). Согласно тесту Левена дисперсии оказывались однородными также для каждого из гормонов ( $p = 0,574$ ,  $p = 0,130$ ,  $p = 0,423$  соответственно), результаты ANOVA – актуальными. Мощность ANOVA со стандартным значением  $\alpha = 0,05$  для АМГ составила 1,0, Т – 0,56; ФСГ – 0,60. Для АМГ t-Даннетта, Габриэля демонстрировали значимые отличия при сравнении концентрации гормона основной группы и сравнения с контролем ( $p < 0,001$  каждым тестом), при этом тест Габриэля не выявил значимой разницы концентраций между основной группой и контролем ( $p = 0,028$ , при критическом  $p = 0,017$ ). Для ФСГ t-Даннетта, Габриэля демонстрировали значимые отличия при сравнении концентрации гормона основной группы с контролем ( $p = 0,002$  каждым тестом), незначимые – при сравнении ФСГ группы сравнения с контролем ( $p = 0,551$ ,  $p = 0,698$  соответственно). Значимой разницы концентраций гормона между основной группой и сравнения тестом Габриэля не выявлено ( $p = 0,056$ ). Для Т t-Даннетта и Габриэля не выявили значимых различий в концентрации гормона ни при одном сравнении ( $p \geq 0,028$  при критическом  $p = 0,017$ ).

#### Обсуждение

Проблема преждевременного истощения ОР является краеугольной в современной репродуктологии

[15,35]. Одной из причин вторичной недостаточности яичников является хирургическая агрессия [6]. ГЭ оказывает повреждающее действие на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему. Нейрогуморальные изменения связаны, с одной стороны, с острой циркулярной ишемией оставленных яичников [25], с другой – с нарушением обратных рецепторных связей после удаления миометрия и эндометрия [8]. В исследовании J.C. Biro, P. Eneroth (1990) показаны негативные эффекты ГЭ на концентрацию ФСГ в плазме крови, уровни которого у крыс после гистерогонадэктомии выше таковых после овариоэктомии [5], что позволяет рассматривать матку в качестве эндокринного органа. Матка как орган-мишень закономерно влияет на нейроэндокринную регуляцию функции яичников через центральный механизм (афферентная импульсация в ЦНС) или локальную регуляцию (собственная APUD-система эндометрия) [8].

Для оценки ОР разработаны несколько подходов [15]. Гистологический метод является доказательным, позволяет оценить истинный тотальный ОР (не рекрутированные примордиальные фолликулы). Однако биопсия яичников является этически не обоснованной. Опосредованный подход предполагает оценку функционального ОР: возраст женщины, ритм менструаций, базальные концентрации ФСГ, ЛГ, эстрадиола, ингибина В и АМГ, данные сонографии об объеме яичников, состоянии антральных фолликулов (AFC), кровотоке в стромальных артериях. Лучшими прогностическими маркерами признаны АМГ и количество антральных фолликулов [51].

ГЭ ускоряет процесс инволюции яичников, может приводить к острым проходящим эффектам [50] или тяжелым необратимым последствиям [33,45]. В то же время в работе С. Chalmers и соавт. (2002) не выявлено изменений маркеров функционального ОР после ГЭ [7]. Противоречивые результаты исследований, уровень доказательности которых не превышает IIb, привели к отсутствию консенсуса между ГЭ и состоянием репродуктивной системы [47].

В литературе описано повышение ФСГ после операции [28]. В проведенном исследовании влияние ГЭ на концентрацию ФСГ выявлено только в поздние сроки эксперимента. Удаление яичников снимает ингибирующее влияние эстрогенов на гипоталамо-гипофизарную систему по механизму отрицательной обратной связи [34]. Повышение ФСГ в среднем на 22% у крыс на 40-е сут. после удаления матки по сравнению с таковым в контроле указывает на формирование вторичной овариальной недостаточности. Вероятным механизмом снижения ОР предположено нарушение или изменение кровоснабжения яичников: выключение яичниковой ветви маточной артерии. В исследовании P.O. Janson и I. Jansson (1977) зафиксировано снижение овариального кровотока непосредственно после операции [25]. Позже было показано, что ишемия является кратковременной, так как изменений артериального овариального кровотока, по данным

доплерографии, через 1 и 3 мес. после операции не выявлено [28].

Гипергонадотропное состояние после овариэктомии у женщин репродуктивного возраста формируется в течение разного промежутка времени, но зачастую на установление стабильного постменопаузального уровня уходит более одного месяца [1]. С учетом продолжительности нормального менструального цикла у лабораторных животных и человека [30] срок повышения ФСГ у крыс в настоящем исследовании сопоставим с таковым у женщин через 6 мес. после операции.

В то же время за последние десятилетия накоплен определенный клинический опыт, проведено несколько проспективных, в ряде случаев контролируемых исследований с уровнем доказательности IIa-IIb, указывающих на отсутствие изменений концентрации ФСГ после ГЭ в течение 1 мес. [52], 1 года [33] и даже 2 лет [7]. Сравнительное экспериментальное исследование на крысах показало незначимое повышение концентрации ФСГ на 50-й и 100-й день после ГЭ без яичников по сравнению с таковым в контроле [47]. Указанные работы противоречат полученным нами данным, что, вероятно, обусловлено дизайном проведенных исследований. Одновременное удаление маточных рогов и яйцеводов может являться более критическим для стероидсинтетической функции яичников в долгосрочной перспективе. Настоящее исследование показывает отсутствие значимой разницы концентраций ФСГ на 10-е сут. эксперимента вне зависимости от объема операции (ГЭ vs ГЭ + сальпингэктомии – СЭ vs СЭ), что не противоречит предыдущим работам, так как значения гормона неотличимы от контроля (для каждой группы), а на 40-е сут. опыта исследование концентрации ФСГ у животных после изолированной ГЭ не проводилось.

Q.H. Yi и соавт. (2012) в рандомизированном исследовании (уровень доказательности Ib) на репрезентативном материале (n=1193) оценили клиническую значимость ГЭ и симультанной билатеральной СЭ в дополнении к ГЭ [55]. Авторами показано значимое повышение ФСГ при симультанной СЭ через 6 и 12 мес. после операции. Через 48 мес. отмечено более значимое повышение ФСГ в группе женщин с изолированной ГЭ, что, вероятно, не имеет принципиального значения ввиду трехкратного повышения гормона к этому периоду. Полученные результаты авторы обозначили «тенденцией» увеличения ФСГ и ЛГ, снижения эстрадиола в диапазоне 6–48 мес. после операции. Китайские ученые также показали наличие большего числа симптомов дефицита эстрогенов после симультанной СЭ через 6 мес. после операции по сравнению с таковым после изолированной ГЭ [55].

Несмотря на логичное представление динамики изменений ФСГ, все же следует признать наличие антитетических результатов post-hoc-тестов и низкую мощность ANOVA для ФСГ в нашем исследовании, что требует дальнейшего изучения. Также необходимо

указать на то, что ФСГ – косвенный маркер оценки ОР, его изменения имеют зависимость от фазы менструального цикла и большой диапазон колебаний в пременопаузе [18,28].

Концентрация АМГ не зависит от фазы менструального цикла, в связи с чем его показатель является более надежным маркером оценки ОР после ГЭ [28]. Проведенное исследование показывает значимо более низкие концентрации АМГ после удаления маточных рогов и яйцеводов у крыс по сравнению с таковым в контроле.

Вопрос об изменении АМГ после ГЭ остается дискуссионным. Установлено, что сывороточные концентрации АМГ через 1 и 4 мес. после ГЭ ниже исходных, а объем операции (тотальная ГЭ vs субтотальной ГЭ) одинаково изменяет показатель АМГ [56]. Н.У. Wang и соавт. (2013) в проспективном продольном наблюдении (уровень доказательности IIb) показали, что значения АМГ на 2-е сут. и через 3 мес. после ГЭ ниже дооперационных, а при миомэктомии значимое снижение гормона отмечено только на 2-е сут. [52]. Авторами сделано заключение о том, что ГЭ имеет более долгосрочное неблагоприятное влияние на овариальный резерв, чем миомэктомия. С. Atabekoglu и соавт. (2012) в проспективном исследовании (уровень доказательности IIb) концентрации АМГ у пременопаузальных женщин установили снижение ОР на 30% через 4 мес. после ГЭ по сравнению с таковым в контроле, однако авторы указывают на незначимый результат ( $p=0,26$ ) [3]. Результаты, полученные нами, фиксируют низкие концентрации АМГ уже со 2-х сут. эксперимента, которые сохраняются вплоть до окончания эксперимента.

На 40-е сут. опыта концентрация АМГ становится выше таковых в предыдущие сроки на 30%, что в целом согласуется с данными литературы. В исследовании D.Y. Lee и соавт. (2010) показано, что сывороточные уровни АМГ в течение 3 мес. после ГЭ не отличаются от контроля [28]. Кровоснабжение яичников эффективно компенсируется яичниковой артерией, исходящей из аорты, а ГЭ не влияет на ОР (уровень доказательности IIb). В исследовании L. Gökgözoğlu и соавт. (2014) показано статистически значимое снижение АМН в сыворотке крови через 1 мес. после тотальной ГЭ по сравнению с исходным и отсутствие такового через 3 мес. после операции, на основании чего сделано предположение о приходящем эффекте ГЭ на функцию яичников (уровень доказательности IIb) [16]. Однако сравнение проведено между пациентками, средний возраст которых составил  $43,9 \pm 2,5$  лет, а дооперационные средние значения АМГ –  $0,22$  нг/мл, что указывает на исходно сниженную функцию репродуктивной системы. Многоцентровое, рандомизированное контролируемое исследование, проведенное W.J. Hehenkamp и соавт. (2007), показало, что средняя концентрация АМГ значительно уменьшается через 1,5 мес. после ГЭ, через 3 мес. восстанавливается до нормальных значений и остается таковой в течение

двух лет, в то время как при эмболизации маточных артерий концентрация АМГ остается значимо низкой (уровень доказательности Ib) [20]. Средний возраст пациентов при проведении ГЭ в этом исследовании составил 45,2 года. В приведенных работах в качестве исходных значений используются параметры сниженного ОР, что не позволяет в полной мере судить о функции репродуктивной системы после ГЭ. Данные, полученные нами, несмотря на тенденцию восстановления АМГ к окончанию эксперимента, все же демонстрируют значимые отличия концентрации гормона в этой точке от контроля. Также не учитывается возможное влияние симультанной СЭ.

Поиск по базам данных PubMed и Cochrane по ключевым словам «АМГ» («АМН») и «сальпингэктомия» («salpingectomy») выявил наличие шести статей, в двух из которых СЭ являлась симультанной операцией для ГЭ, остальных – рассматривалась изолировано. M. Morelli и соавт. (2013) в ретроспективном исследовании случай-контроль показано отсутствие статистической значимости на 3-м мес. послеоперационного периода между ГЭ и ГЭ+СЭ по таким показателям ОР как: АМГ, ФСГ, АФС, средний диаметр яичников, пиковая систолическая скорость кровотока [32]. Авторы указывают мощность исследования – 96,8%. Данные также подтверждены в рандомизированном контролируемом исследовании A.D. Findley и соавт. (2013). Средние концентрации АМГ до и через 3 мес. после операции составили в группе женщин с симультанной СЭ ( $2,26 \pm 2,72$  и  $1,86 \pm 1,99$  нг/мл), ГЭ без придатков ( $2,25 \pm 2,57$  и  $1,82 \pm 3,12$  нг/мл) соответственно [11]. Несмотря на доказательный подход обоих исследований, мощность первого указана только для АМГ в группе пациенток до и после ГЭ (уже подтвержденные данные), а объем выборки после рандомизации во втором, в каждой группе составил 15 человек. В целом, мощность сравнения двух объемов операции крайне низкая, период наблюдения краткосрочный, в связи с чем полученные результаты сомнительны.

L. Ni и соавт. (2013) исследовали влияние различных операций на трубах на исходы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Авторы подчеркнули, что хирургия маточных труб, особенно двухсторонняя СЭ, увеличивает частоту имплантации эмбрионов и существенно не влияет на ОР [36]. A.G. Grunper и соавт. (2013), наоборот, показали значимо более низкую концентрацию АМГ перед ЭКО у пациенток с СЭ по сравнению с таковой у женщин без операции на маточных трубах при бесплодии [17]. Уровень достоверности обоих исследований IIb. X.P. Ye, Y.Z. Yang, X.X. Sun (2015) провели ретроспективный анализ влияния СЭ на уровни АМГ на репрезентативном материале с высокой мощностью исследования. При СЭ концентрация АМГ значительно ниже значений группы пациенток без операций на маточных трубах [54]. Аналогичные данные получены P. Ulug и G. Oner (2014) в эксперименте на крысах [48]. Изолированная ГЭ на 10-е сут. после операции не изменяет концентрацию



АМГ, в то время как изолированная СЭ значительно снижает концентрацию АМГ на 50% (по сравнению с контролем), а сочетание обоих объемов операции еще более неблагоприятно влияет на ОР (концентрация АМГ на 60% ниже значений контрольной группы).

Проведенное исследование показало, что при применении DHEA в течение 4 нед. после ГЭ и СЭ предотвращает значительное снижение ОР. Концентрация АМГ выше значений в группе животных только с оперативным лечением в среднем на 67% сразу после окончания приема препарата и на 28% – через 10 дней. Поскольку АМГ вырабатывается фолликулярными эпителиоцитами фолликулов, только вступивших в рост, то значительно более высокие концентрации гормона после применения DHEA в работе могут быть свидетельством двух принципиальных изменений фолликулогенеза: увеличения количества антральных фолликулов и/или замедления их атрезии. В то же время отмечено, что с окончанием приема DHEA эффект становится менее выраженным, и значения АМГ после лечения все же значительно ниже контрольных, в среднем в 2 раза. В литературе до сих пор дискутируется вопрос о механизмах участия андрогенов и их предшественников в фолликулогенезе [14]. Рецепторы андрогенов были найдены в строме яичников, гранулезных клетках примордиальных фолликулов, первичных фолликулов и фолликулов на более поздних стадиях развития [37]. Одним из наиболее важных исследований в этой области является экспериментальная работа A. Sen, S.R. Hammes (2010) по нокауту рецепторов андрогенов у мышей. Авторами показано участие рецепторов андрогенов в росте фолликулов антральной стадии и их атрезии [42]. DHEA является высоко метаболически активным, наиболее распространенным из половых стероидов и основным источником синтеза андрогенов у женщин. DHEA имеет сродство к рецепторам андрогенов и эстрогенов с предпочтением к рецептору эстрогенов  $\beta$  [13]. Потенциальным механизмом действия DHEA на стероидогенез может являться увеличение инсулиноподобного фактора роста 1, действующего как прегормон для фолликулярного Т [13]. J.H. Нутан и соавт. (2013) в проспективном контролируемом исследовании (уровень доказательности IIb) показано значимое увеличение рекрутирования преантральных и малых антральных фолликулов без существенного изменения концентраций АМГ и ингибина В после 3-месячного лечения DHEA у женщин с «бедным» ответом яичников на стимуляцию [21]. Основным механизмом действия DHEA авторы называют предотвращение атрезии фолликулов ранних стадий развития. K. Ikeda и соавт. (2014) в эксперименте на крысах показан эффект DHEA, в зависимости от длительности введения. На 7-е сут. число фолликулов и уровень экспрессии АМГ на каждой стадии развития роста фолликулов соответствовали таковому в контроле, на 15-е сут. общее число фолликулов, примордиальных и атретических фолликулов, а также экспрессия АМГ были

значительно выше в группе лечения DHEA по сравнению с контролем. На 30-е сут. увеличивалось только количество примордиальных и атретических фолликулов, преантральные и антральные, наоборот, уменьшались по сравнению с контрольными значениями, а АМГ экспрессировался в примордиальных и больших антральных фолликулах [22]. Показанное авторами усиление атрезии, по нашему мнению, может быть связано со сверхфизиологическими дозами DHEA (около 12 мг/сут.). Также требует объяснения наличие экспрессии АМГ в примордиальных фолликулах, представленных лишь ооцитом первого порядка и одним слоем плоских фолликулярных клеток. N. Vlahos и соавт. (2015) в проспективном исследовании 161 пациентки с «бедным» ответом яичников установили, что прием DHEA в течение не менее 4 мес. приводит к незначительному, но значимому повышению АМГ по сравнению с пациентками, не получающими DHEA. Однако значимой разницы в количестве клинически диагностированных беременностей и рождении детей выявлено не было [49].

Следует подчеркнуть, что в литературе отсутствуют масштабные мультицентровые рандомизированные контролируемые исследования по вопросам влияния DHEA на состояние репродуктивной функции и женскую фертильность. Несмотря на отсутствие научно обоснованных рекомендаций к применению DHEA одна треть репродуктивных центров по всему миру использует этот препарат для улучшения результатов ЭКО, предполагая положительное влияние на ОР [57]. В целом, по результатам нашего исследования, влияние DHEA на функцию гонад представляется спорным. С одной стороны, эффект положительный, быстрый, с другой – недостаточный, и, вероятно, краткосрочный.

Проведенное исследование показало наличие тенденции к снижению концентрации Т после ГЭ по сравнению с контролем во все сроки опыта, более выраженному и значимому на 10-е сут. после операции. Удаление яйцеводов вносит более существенный вклад в снижение Т, чем изолированная ГЭ. Изменения косвенно указывают на снижение гормон-продуцирующей функции яичников. Применение DHEA не изменяет показатели Т. По исследованию Т после ГЭ в литературе имеются весьма ограниченные данные. Большинство работ не предполагает наличие связи между Т и изолированной ГЭ, оценка андрогенного статуса производится после овариэктомии с сопутствующей ГЭ или без.

D. Alarslan и соавт. (2011) показано, что концентрации андрогенов после ГЭ не отличаются от таковых у женщин с естественной менопаузой (уровень доказательности IIb) [2]. H. Hassa и соавт. (2006) наиболее полно изучено влияние ГЭ на концентрацию половых гормонов в раннем послеоперационном периоде: показано, что удаление придатков при ГЭ не влияет на сывороточные концентрации Т, свободного Т, DHEA; на 7-е сут. после ГЭ концентрация Т неотличима, а DHEA и полового гормон-связывающего глобулина –

значимо ниже предоперационных значений (уровень доказательности IIb) [19]. В связи с тем, что в пременопаузе половина всего Т синтезируется в яичниках, очевидно изменения его концентрации имеют место в отдаленной перспективе. При двусторонней овариэктомии до наступления естественной менопаузы сывороточные концентрации Т уменьшаются на 50% [43]. A.V. Sluijmer и соавт. (1995) констатировали, что через 6 нед. после ГЭ с придатками или без концентрации Т значительно ниже дооперационных значений в периферической крови. В яичниковой вене содержание Т выше, а DHEA сульфата и полового гормон-связывающего глобулина ниже, чем в периферической крови (уровень доказательности IIb) [44]. В исследовании J. Kotsopoulos и соавт. (2014) установлено, что двустороннее удаление яичников сопряжено с 25% меньшим уровнем Т по сравнению с таковым у женщин с естественной менопаузой, а ГЭ снижает концентрацию Т только на 8%, DHEA – на 14% (уровень доказательности IIb) [27]. В работе R.H. Fogle и соавт. (2007) выявлено, что ГЭ с придатками снижает сывороточные уровни Т и эстрогена, не влияя на DHEA и эстрадиол (уровень доказательности IIb) [12].

F. Janse и соавт. (2012) проведены систематический обзор и мета-анализ 1358 статей контролируемых наблюдательных исследований по базам данных PubMed, Embase и Cochrane Library до 2011 г. Для окончательного анализа отобрано 17 исследований, представлены данные 558 пациенток с ятрогенной менопаузой и 2425 женщин контрольной группы (уровень доказательности Ia). Авторами показано, что у женщин с ятрогенной менопаузой (двухсторонним удалением придатков матки) концентрация Т значи-

тельно ниже, чем в контрольной группе, значения гормона не зависят от времени выполнения ГЭ (пре- или постменопауза) [24].

Таким образом, большинство исследований посвящены изучению функции яичников после ГЭ в долгосрочной перспективе, и результаты нередко противоречивы. В литературе практически отсутствуют работы о влиянии расширенных объемов операции при ГЭ на функцию яичников, в частности СЭ на гормональный профиль. Описанные механизмы формирования вторичной недостаточности яичников приведены у женщин с исходно сниженными параметрами ОР, что требует дальнейших исследований. Полученные данные в целом указывают на повреждение яичников без прямого воздействия на них.

### Заключение

Удаление маточных рогов и яйцеводов у крыс приводит к снижению АМГ со 2-х сут. после операции (низкие концентрации гормона сохраняются на протяжении всего периода наблюдения вплоть до 40-х сут.), повышению ФСГ только к окончанию эксперимента на 40-е сут., снижению Т на 10-е сут. опыта. Изолированное удаление маточных рогов у крыс не изменяет концентрации АМГ, ФСГ и Т на 10-е сут. после операции. Изолированное удаление яйцеводов у крыс снижает концентрации АМГ и Т и не влияет на ФСГ на 10-е сут. после операции. Применение DHEA в дозе 1 мг/сут. в течение 28 дней не изменяет концентрации ФСГ и Т; значения АМГ выше таковых у животных после удаления маточных рогов и яйцеводов, но ниже контрольных. Эффект DHEA на функцию гонад остается дискуссионным.

### Литература:

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г., ред. Неоперативная гинекология. М. 2006; 632 с.
2. Alarслан D., Sarandol A., Cengiz C., Develioglu O.H. Androgens and sexual dysfunction in naturally and surgically menopausal women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011; 37 (8): 1027-34.
3. Atabekoglu C., Tasgin S., Kahraman K. et al. The effect of total abdominal hysterectomy on serum anti-Müllerian hormone levels: a pilot study. *Climacteric.* 2012; 15 (4): 393-7.
4. Belaisch-Allart J., Mayenga J.-M., Castaing N., Allart J.-P. Is tubal and uterine surgery deleterious to ovarian reserve. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2006; 34 (12): 1111-7.
5. Biro J.C., Eneroth P. Inhibitory effect of the uterus on plasma and pituitary FSH in rats. *J Endocrinol.* 1990; 124 (2): 183-9.
6. Bricaire L., Laroche E., Bourcigaux N., Donadille B., Christin-Maitre S. Premature ovarian failures. *Presse Med.* 2013; 42 (11): 1500-7.
7. Chalmers C., Lindsay M., Usher D., Warner P., Evans D., Ferguson M. Hysterectomy and ovarian function: levels of follicle stimulating hormone and incidence of menopausal symptoms are not affected by hysterectomy in women under age 45 years. *Climacteric.* 2002; 5 (4): 366-73.
8. Ciarmela P., Islam M.S., Reis F.M. et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum. Reprod. Update.* 2011; 17 (6): 772-90.
9. Cohen S.L., Vitonis A.F., Einarsson J.I. Updated hysterectomy surveillance and factors associated with minimally invasive hysterectomy. *JSL.* 2014; 18 (3): e2014.00096.
10. Davis S.R., Panjari M., Stanczyk F.Z. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (6): 1642-53.
11. Findley A.D., Siedhoff M.T., Hobbs K.A. et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (6): 1704-8.
12. Fogle R.H., Stanczyk F.Z., Zhang X., Paulson R.J. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (8): 3040-3.
13. Fouany M.R., Sharara F.I. Is there a role for DHEA supplementation in women with diminished ovarian reserve? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013; 30 (9): 1239-44.

14. Gleicher N., Barad D.H. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9: 67.
15. Gleicher N., Weghofer A., Barad D.H. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9: 23.
16. Gökgözoğlu L., Islımye M., Topçu H.O., Özcan U.3. The Effects of total abdominal hysterectomy on ovarian function – serial changes in serum anti-Müllerian hormone, FSH and estradiol levels. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014; 23 (5): 821-5.
17. Grynnerup A.G., Lindhard A., Sørensen S. Anti-Müllerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013; 92 (11): 1297-303.
18. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of STRAW+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric.* 2012; 15 (2): 105-14.
19. Hassa H., Tanir H.M., Ardic N. Early postoperative changes in testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin after hysterectomy with or without concomitant oophorectomy. *Fertil. Steril.* 2006; 86 (4): 981-9.
20. Hehenkamp W.J., Volkers N.A., Broekmans F.J. et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (7): 1996-2005.
21. Hyman J.H., Margalioth E.J., Rabinowitz R. et al. DHEA supplementation may improve IVF outcome in poor responders: a proposed mechanism. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 168 (1): 49-53.
22. Ikeda K., Baba T., Morishita M. et al. Long-term treatment with dehydroepiandrosterone may lead to follicular atresia through interaction with anti-Müllerian hormone. *J. Ovarian Res.* 2014; 7: 46.
23. Iwase A., Nakamura T., Nakahara T., Goto M., Kikkawa F. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 12 (1): 125.
24. Janse F., Tanahatoc S.J., Eijkemans M.J., Fauser B.C. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Up.* 2012; 18 (4): 405-19.
25. Janson P.O., Jansson I. The acute effect of hysterectomy on ovarian blood flow. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977; 127 (4): 349-52.
26. Kalampokas T., Kamath M.S., Kalampokas E. AMH after laparoscopic surgery of the ovaries: a review. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29 (5): 408-11.
27. Kotsopoulos J., Shafrir A.L., Rice M. et al. The relationship between bilateral oophorectomy and plasma hormone levels in postmenopausal women. *Horm. Cancer.* 2015; 6 (1): 54-63.
28. Lee D.Y., Park H.J., Kim B.G., Bae D.S., Yoon B.K., Choi D. Change in the ovarian environment after hysterectomy as assessed by ovarian arterial blood flow indices and serum anti-Müllerian hormone levels. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 151 (1): 82-5.
29. Mamas L., Mamas E. Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: rationale and results. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009; 21 (4): 306-8.
30. McGee E.A., Hsueh A.J. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr. Rev.* 2000; 21 (2): 200-14.
31. Moorman P.G., Myers E.R., Schildkraut J.M., Iversen E.S., Wang F., Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118 (6): 1271-9.
32. Morelli M., Venturella R., Mocchiari R. et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol. Oncol.* 2013; 129 (3): 448-51.
33. Nahás E., Pontes A., Traiman P., NahásNeto J., Dalben I., De Luca L. Inhibin B and ovarian function after total abdominal hysterectomy in women of reproductive age. *Gynecol. Endocrinol.* 2003; 17 (2): 125-31.
34. Neill J.D., Smith M.S. Pituitary-Ovarian Interrelationships in the Rat. In: V.H.T. James, L. Martini (eds). *Current Topics in Experimental Endocrinology.* New York: Academic Press, 1974. p. 73-107.
35. Nelson S.M., Telfer E.E., Anderson R.A. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum. Reprod. Upd.* 2013; 19 (1): 67-83.
36. Ni L., Sadiq S., Mao Y., Cui Y., Wang W., Liu J. Influence of various tubal surgeries to serum antimüllerian hormone level and outcome of the subsequent IVF-ET treatment. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29 (4): 345-9.
37. Ojala M., Mäkinen S., Tuuri T. et al. Effects of testosterone, dihydrotestosterone, and 17 beta-estradiol on human ovarian tissue survival in culture. *Fertil. Steril.* 2004; 82 (3): 1077-85.
38. Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (9): 3146-54.
39. Rashid S., Khaund A., Murray L.S. et al. The effects of uterine artery embolisation and surgical treatment on ovarian function in women with uterine fibroids. *BJOG.* 2010; 117 (8): 985-9.
40. Read M.D., Edey K.A., Hapeshi J., Foy C. The age of ovarian failure following premenopausal hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause Int.* 2010. 16 (2): 56-9.
41. Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of the North American menopause society. *Menopause.* 2012; 19 (3): 257-71.
42. Sen A., Hammes S.R. Granulosa cell-specific androgen receptors are critical regulators of ovarian development and function. *Mol. Endocrinol.* 2010; 24 (7): 1393-403.
43. Shifren J.L., Braunstein G.D., Simon J.A. et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (10): 682-8.
44. Sluijmer A.V., Heineman M.J., De Jong F.H., Evers J.L. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80 (7): 2163-7.
45. Souza A.Z., Fonseca A.M., Izzo V.M., Clauzet R.M., Salvatore C.A. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 1986; 68 (6): 847-9.
46. Takae S., Kawamura K., Sato Y. et al. Analysis of late-onset ovarian insufficiency after ovarian surgery: retrospective study with 75 patients of post-surgical ovarian insufficiency. *PLoS One.* 2014; 9 (5): e98174.
47. Tapisiz O.L., Gungor T., Aytan H. et al. Does hysterectomy affect ovarian function? Histopathologic evaluation and serum FSH, inhibin A, and inhibin B levels in an experimental rat model. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 140 (1): 61-6.
48. Ulug P., Oner G. Evaluation of the effects of single or multiple dose methotrexate administration, salpingectomy on ovarian reserve of rat with the measurement of anti-Müllerian hormone (AMH) levels and histological analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 181: 205-9.
49. Vlahos N., Papalouka M., Triantafyllidou O.3. et al. Dehydroepiandrosterone administration before IVF in poor responders: a prospective cohort study. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 30 (2): 191-6.
50. Vuorento T., Mäenpää J., Huhtaniemi I. Follow-up of ovarian endocrine function in premenopausal women after hysterectomy by daily measurements of salivary progesterone. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1992; 36 (5): 505-10.
51. Vural B., Cakiroglu Y., Vural F., Filiz S. Hormonal and functional biomarkers in ovarian response. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289 (6): 1355-61.
52. Wang H.Y., Quan S., Zhang R.L. et al. Comparison of serum anti-Müllerian hormone levels following hysterectomy and myomectomy for benign gynaecological conditions. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 171 (2): 368-71.
53. Wiser A., Gonen O., Ghetler Y., Shavit T., Berkovitz A., Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (10): 2496-500.
54. Ye X.P., Yang Y.Z., Sun X.X. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212 (1): 53.e1-10.
55. Yi Q.H., Ling S.R., Chen K.M., He W.R., Li L., Yi C.J. Evaluation of the clinical value of simultaneous hysterectomy and bilateral salpingectomy in perimenopausal women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012; 47 (2): 110-4.
56. Yuan H., Wang C., Wang D., Wang Y.3. Comparison of the effect of laparoscopic supracervical and total hysterectomy for uterine fibroids on ovarian reserve by assessing serum anti-Müllerian hormone levels: a prospective cohort study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015. PII: S1553-4650 (15) 00090-4.
57. Zhang H.H., Xu P.Y., Wu J. et al. Dehydroepiandrosterone improves follicular fluid bone morphogenetic protein-15 and accumulated embryo score of infertility patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *J. Ovarian Res.* 2014; 7 (1): 93.

## References:

- Smetnik V.P., Tumilovich L.G., ed. Non-operational gynecology [Неоперативная гинекология (In Russian)]. Moscow. 2006. 632 s.
- Alarслан D., Sarandol A., Cengiz C., Develioglu O.H. Androgens and sexual dysfunction in naturally and surgically menopausal women. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2011; 37 (8): 1027-34.
- Atabekoğlu C., Taşkin S., Kahraman K. et al. The effect of total abdominal hysterectomy on serum anti-Müllerian hormone levels: a pilot study. *Climacteric.* 2012; 15 (4): 393-7.
- Belaisch-Allart J., Mayenga J.-M., Castaing N., Allart J.-P. Is tubal and uterine surgery deleterious to ovarian reserve. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2006; 34 (12): 1111-7.
- Biro J.C., Eneoth P. Inhibitory effect of the uterus on plasma and pituitary FSH in rats. *J Endocrinol.* 1990; 124 (2): 183-9.
- Bricaire L., Laroche E., Bourcigaux N., Donadille B., Christin-Maitre S. Premature ovarian failures. *Presse Med.* 2013; 42 (11): 1500-7.
- Chalmers C., Lindsay M., Usher D., Warner P., Evans D., Ferguson M. Hysterectomy and ovarian function: levels of follicle stimulating hormone and incidence of menopausal symptoms are not affected by hysterectomy in women under age 45 years. *Climacteric.* 2002; 5 (4): 366-73.
- Ciarmela P., Islam M.S., Reis F.M. et al. Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications. *Hum. Reprod. Update.* 2011; 17 (6): 772-90.
- Cohen S.L., Vitonis A.F., Einarsson J.I. Updated hysterectomy surveillance and factors associated with minimally invasive hysterectomy. *JSLs.* 2014; 18 (3): e2014.00096.
- Davis S.R., Panjari M., Stanczyk F.Z. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (6): 1642-53.
- Findley A.D., Siedhoff M.T., Hobbs K.A. et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil. Steril.* 2013; 100 (6): 1704-8.
- Fogle R.H., Stanczyk F.Z., Zhang X., Paulson R.J. Ovarian androgen production in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (8): 3040-3.
- Fouany M.R., Sharara F.I. Is there a role for DHEA supplementation in women with diminished ovarian reserve? *J. Assist. Reprod. Genet.* 2013; 30 (9): 1239-44.
- Gleicher N., Barad D.H. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation in diminished ovarian reserve (DOR). *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9: 67.
- Gleicher N., Weghofer A., Barad D.H. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9: 23.
- Gökçözöğlü L., Islımye M., Topçu H.O., Özcan U.3. The Effects of total abdominal hysterectomy on ovarian function – serial changes in serum anti-Müllerian hormone, FSH and estradiol levels. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2014; 23 (5): 821-5.
- Grynnerup A.G., Lindhard A., Sørensen S. Anti-Müllerian hormone levels in salpingectomized compared with nonsalpingectomized women with tubal factor infertility and women with unexplained infertility. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2013; 92 (11): 1297-303.
- Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of STRAW+10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric.* 2012; 15 (2): 105-14.
- Hassa H., Tanir H.M., Ardic N. Early postoperative changes in testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin after hysterectomy with or without concomitant oophorectomy. *Fertil. Steril.* 2006; 86 (4): 981-9.
- Hehenkamp W.J., Volkers N.A., Broekmans F.J. et al. Loss of ovarian reserve after uterine artery embolization: a randomized comparison with hysterectomy. *Hum. Reprod.* 2007; 22 (7): 1996-2005.
- Hyman J.H., Margalioth E.J., Rabinowitz R. et al. DHEA supplementation may improve IVF outcome in poor responders: a proposed mechanism. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 168 (1): 49-53.
- Ikeda K., Baba T., Morishita M. et al. Long-term treatment with dehydroepiandrosterone may lead to follicular atresia through interaction with anti-Müllerian hormone. *J. Ovarian Res.* 2014; 7: 46.
- Iwase A., Nakamura T., Nakahara T., Goto M., Kikkawa F. Assessment of ovarian reserve using anti-Müllerian hormone levels in benign gynecologic conditions and surgical interventions: a systematic narrative review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 12 (1): 125.
- Janse F., Tanahatou S.J., Eijkemans M.J., Fauser B.C. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Up.* 2012; 18 (4): 405-19.
- Janson P.O., Jansson I. The acute effect of hysterectomy on ovarian blood flow. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1977; 127 (4): 349-52.
- Kalampokas T., Kamath M.S., Kalampokas E. AMH after laparoscopic surgery of the ovaries: a review. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29 (5): 408-11.
- Kotsopoulos J., Shafirir A.L., Rice M. et al. The relationship between bilateral oophorectomy and plasma hormone levels in postmenopausal women. *Horm. Cancer.* 2015; 6 (1): 54-63.
- Lee D.Y., Park H.J., Kim B.G., Bae D.S., Yoon B.K., Choi D. Change in the ovarian environment after hysterectomy as assessed by ovarian arterial blood flow indices and serum anti-Müllerian hormone levels. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2010; 151 (1): 82-5.
- Mamas L., Mamas E. Dehydroepiandrosterone supplementation in assisted reproduction: rationale and results. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009; 21 (4): 306-8.
- McGee E.A., Hsueh A.J. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocr. Rev.* 2000; 21 (2): 200-14.
- Moorman P.G., Myers E.R., Schildkraut J.M., Iversen E.S., Wang F., Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. *Obstet. Gynecol.* 2011; 118 (6): 1271-9.
- Morelli M., Venturella R., Mocciano R. et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol. Oncol.* 2013; 129 (3): 448-51.
- Nahás E., Pontes A., Traiman P., Nahás Neto J., Dalben I., De Luca L. Inhibin B and ovarian function after total abdominal hysterectomy in women of reproductive age. *Gynecol. Endocrinol.* 2003; 17 (2): 125-31.
- Neill J.D., Smith M.S. Pituitary-Ovarian Interrelationships in the Rat. In: V.H.T. James, L. Martini (eds). *Current Topics in Experimental Endocrinology.* New York: Academic Press. 1974; 73-107.
- Nelson S.M., Telfer E.E., Anderson R.A. The ageing ovary and uterus: new biological insights. *Hum. Reprod. Upd.* 2013; 19 (1): 67-83.
- Ni L., Sadiq S., Mao Y., Cui Y., Wang W., Liu J. Influence of various tubal surgeries to serum antimüllerian hormone level and outcome of the subsequent IVF-ET treatment. *Gynecol. Endocrinol.* 2013; 29 (4): 345-9.
- Otala M., Mäkinen S., Tuuri T. et al. Effects of testosterone, dihydrotestosterone, and 17 beta-estradiol on human ovarian tissue survival in culture. *Fertil. Steril.* 2004; 82 (3): 1077-85.
- Raffi F., Metwally M., Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97 (9): 3146-54.
- Rashid S., Khaund A., Murray L.S. et al. The effects of uterine artery embolisation and surgical treatment on ovarian function in women with uterine fibroids. *BJOG.* 2010; 117 (8): 985-9.
- Read M.D., Edey K.A., Hapeshi J., Foy C. The age of ovarian failure following premenopausal hysterectomy with ovarian conservation. *Menopause Int.* 2010. 16 (2): 56-9.
- Schmidt P. The 2012 hormone therapy position statement of the North American menopause society. *Menopause.* 2012; 19 (3): 257-71.
- Sen A., Hammes S.R. Granulosa cell-specific androgen receptors are critical regulators of ovarian development and function. *Mol. Endocrinol.* 2010; 24 (7): 1393-403.
- Shifren J.L., Braunstein G.D., Simon J.A. et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343 (10): 682-8.
- Sluijmer A.V., Heineman M.J., De Jong F.H., Evers J.L. Endocrine activity of the postmenopausal ovary: the effects of pituitary down-regulation and oophorectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80 (7): 2163-7.
- Souza A.Z., Fonseca A.M., Izzo V.M., Clauzet R.M., Salvatore C.A. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 1986; 68 (6): 847-9.
- Takae S., Kawamura K., Sato Y. et al. Analysis of late-onset ovarian insufficiency after ovarian surgery: retrospective study with 75 patients of post-surgical ovarian insufficiency. *PLoS One.* 2014; 9 (5): e98174.

47. Tapisiz O.L., Gungor T., Aytan H. et al. Does hysterectomy affect ovarian function? Histopathologic evaluation and serum FSH, inhibin A, and inhibin B levels in an experimental rat model. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008; 140 (1): 61-6.
48. Ulug P., Oner G. Evaluation of the effects of single or multiple dose methotrexate administration, salpingectomy on ovarian reserve of rat with the measurement of anti-Müllerian hormone (AMH) levels and histological analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 181: 205-9.
49. Vlahos N., Papalouka M., Triantafyllidou O.3. et al. Dehydroepiandrosterone administration before IVF in poor responders: a prospective cohort study. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 30 (2): 191-6.
50. Vuorento T., Mäenpää J., Huhtaniemi I. Follow-up of ovarian endocrine function in premenopausal women after hysterectomy by daily measurements of salivary progesterone. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1992; 36 (5): 505-10.
51. Vural B., Cakiroglu Y., Vural F., Filiz S. Hormonal and functional biomarkers in ovarian response. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014; 289 (6): 1355-61.
52. Wang H.Y., Quan S., Zhang R.L. et al. Comparison of serum anti-Müllerian hormone levels following hysterectomy and myomectomy for benign gynaecological conditions. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 171 (2): 368-71.
53. Wiser A., Gonen O., Ghetler Y., Shavit T., Berkovitz A., Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (10): 2496-500.
54. Ye X.P., Yang Y.Z., Sun X.X. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2015; 212 (1): 53.e1-10.
55. Yi Q.H., Ling S.R., Chen K.M., He W.R., Li L., Yi C.J. Evaluation of the clinical value of simultaneous hysterectomy and bilateral salpingectomy in perimenopausal women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012; 47 (2): 110-4.
56. Yuan H., Wang C., Wang D., Wang Y.3. Comparison of the effect of laparoscopic supracervical and total hysterectomy for uterine fibroids on ovarian reserve by assessing serum anti-Müllerian hormone levels: a prospective cohort study. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2015. PII: S1553-4650 (15) 00090-4.
57. Zhang H.H., Xu P.Y., Wu J. et al. Dehydroepiandrosterone improves follicular fluid bone morphogenetic protein-15 and accumulated embryo score of infertility patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *J. Ovarian Res.* 2014; 7 (1): 93.

#### Сведения об авторах:

Петров Илья Алексеевич – к.м.н., ассистент и очный докторант кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050. Тел.: +7(3822)901101 (доб. 1736). E-mail: obgyn@sibmail.com, obgynsib@gmail.com.

Тихоновская Ольга Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050.

Куприянова Ирина Игоревна – аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050.

Окоороков Александр Олегович – к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050.

Логвинов Сергей Валентинович – д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050.

Петрова Марина Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России. Адрес: Московский тракт, 2, Томск, Россия, 634050.

Агаркова Любовь Аглямевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор ФГБУ НИИ АГП СО РАМН. Адрес: Сергея Лазо, 5, Томск, Россия, 634063.

#### About the authors:

Petrov Il'ja Alekseevich – PhD, intramural doctoral student in Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University. Address: Moskovskij trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050. Tel.: +7(3822)901101 (1736). E-mail: obgyn@sibmail.com, obgynsib@gmail.com.

Tihonovskaja Ol'ga Anatol'evna – MD, professor of obstetrics and gynecology, Siberian State Medical University. Address: Moskovskij trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050.

Kuprijanova Irina Igorevna – Postgraduate of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Siberian State Medical University. Address: Moskovskij trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050.

Okorokov Aleksandr Olegovich – PhD, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University. Address: Moskovskij trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050.

Logvinov Sergej Valentinovich – MD, Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head. Department of Histology, Cytology and Embryology, Siberian State Medical University. Address: Moskovskij trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050.

Petrova Marina Sergeevna – MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University. Address: Moskovskij trakt, 2, Tomsk, Russia, 634050.

Agarkova Ljubov' Agljamovna – MD, professor, honored doctor of the Russian Federation, Director of the Research Institute for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. Address: Sergeja Lazo, 5, Tomsk, Russia, 634063.