

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВАРАБІНА АНТОНІНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 612.663.5:618.12-002.2:618.12-003.217:618.12-089.87:618.177-89.888.11:
618.2

ДИСЕРТАЦІЯ
ОПТИМІЗАЦІЯ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК З
ТРУБНИМ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО САЛЬПІНГІТУ,
УСКЛАДНЕНОГО ФОРМУВАННЯМ ГІДРОСАКТОСАЛЬПІНКСІВ,
ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ЗАПЛІДНЕННЯ IN VITRO

22 – «Охорона здоров'я»

222 – «Медицина»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших
авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Варабіна А. О.

Науковий керівник: Носенко Олена Миколаївна, доктор медичних наук,
професор

Одеса – 2026

АНОТАЦІЯ

Варабіна А. О. Оптимізація прекоцепційної підготовки жінок з трубним безпліддям на тлі хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2026.

У дисертації приведено теоретичне узагальнення та нове рішення актуального завдання медицини, а саме акушерства та гінекології, щодо підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у програмах запліднення *in vitro* – ембріотрансфер (IVF-ET) у жінок з видаленими матковими трубами внаслідок хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів шляхом розробки системи прекоцепційних лікувально-діагностичних заходів на підставі експериментального та клінічного вивчення віддаленого впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв, продукцію репродуктивних гормонів, активність процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) та антиоксидантного захисту (АОЗ), морфофункціональний стан яєчників і персистенцію запального процесу в ендометрії.

У роботі використовувалися наступні методи дослідження: експериментальні, клініко-анамнестичні, мікробіологічні, інструментальні, імунохімічні, спектрофотометричні, фотоелектрокалориметричні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Дослідження складалося з двох частин: експериментальної та клінічної.

У експеримент було включено 20 статевозрілих самиць білих щурів лінії Wistar віком 4 міс. Експериментальне дослідження складалося з двох етапів:

- *на першому етапі* здійснювали забір крові, визначення рівня антимюллерового гормону (АМГ) та вилучення яєчників з визначенням в гомогенатах оваріальної тканини активності ВРО та АОЗ, вираженості запалення та вивченням оваріальної гістоструктури у інтактних самиць щурів віком 4 міс., у другій частини тварин визначали вихідний рівень АМГ, проводили однобічну або двобічну сальпінгектомію;

- *на другому етапі експериментального дослідження* виконували забір крові, визначення рівнів АМГ, видалення яєчників для вивчення гістоструктури і визначення в гомогенатах оваріальної тканини активності ВРО, АОЗ та запалення у прооперованих та інтактних самиць щурів віком 7 міс.

Клінічна частина дослідження складалася також з двох етапів:

на першому етапі клінічного дослідження проведено комплексне обстеження 128 жінок групи С з видаленими матковими трубами лапароскопічним доступом з приводу гідросактосальпінксів задовго до ініціації циклів IVF-ET. 67 особам групи С1 була виконана однобічна сальпінгектомія та 61 пацієнтці групи С2 – двобічна. Контрольну групу К склали 34 соматично та гінекологічно здорових жінки з регулярними овуляторними менструальними циклами, прохідними матковими трубами, які вступили в цикл IVF-ET з приводу чоловічого безпліддя незапального генезу і не мали в анамнезі запальних захворювань малого таза, генітального ендометріозу, ендокринної патології та оперативних втручань на маткових трубах та яєчниках. Проведено визначення гормонального статусу, стан систем ВРО, АОЗ, оцінку стану ендометрію;

на другому етапі клінічного дослідження 67 жінок основної групи С0 отримали прекоцепційне обстеження та підготовку за розробленою методикою, 61 жінка групи порівняння СП пройшла обстеження і прекоцепційну підготовку за існуючими стандартами. В залежності від об'єму перенесеної сальпінгектомії виділені групи з однобічним втручанням С1О (n=33) і С1П (n=34) та з двобічним – С2О (n=30) і С2П (n=31). Проведено

порівняння відновлення гормонального статусу, систем ВРО та АОЗ, стану ендометрію та репродуктивні результати в залежності від використаної методики.

У роботі експериментально визначено, що у інтактних самиць щурів вікове зростання від 4 до 7 міс. супроводжувалося незначним зниженням рівня АМГ (Δ АМГ = -6,34 пг/мл), що можна розцінювати як прояв фізіологічної вікової динаміки. Після сальпінгектомії у самиць щурів відзначалося більш виражене зниження рівня АМГ порівняно з контролем (при однобічній сальпінгектомії ~ 32 % від вихідного рівня) ($p < 0,01$); при двобічній ~ 44 % від вихідного рівня ($p < 0,01$)), що свідчить про негативний вплив видалення маткових труб на функціональний стан і на залежність ступеня порушення оваріального резерву від обсягу оперативного втручання. Виявлені зміни, імовірно, пов'язані з віддаленими порушенням кровопостачання яєчничкової тканини внаслідок інтраопераційного ушкодження судин мезосальпінкса та зменшення локальної перфузії яєчника.

Встановлено, що сальпінгектомія призводила у самиць щурів до розвитку дозозалежних морфофункціональних змін у яєчниках, що проявлялося дегенерацією фолікулярного апарату, гіперплазією лютеїнізованих структур і формуванням кістозних утворень. Виявлені порушення мали як локальний, так і системний характер і, можливо, були морфологічною основою зниження оваріального резерву. Ступінь вираженості морфологічних змін залежав від обсягу оперативного втручання: при однобічній сальпінгектомії найбільш значні порушення спостерігалися в іпсилатеральному яєчнику, тоді як у контрлатеральному вони були менш вираженими, але подібними за характером. Після двобічної сальпінгектомії реєструвалися найбільш тяжкі зміни, що свідчить про дозозалежний ефект ушкодження.

Експериментально доведено, що сальпінгектомія у самиць щурів супроводжувалася у тканині яєчників активацією процесів ВРО, що проявлялося підвищенням при однобічній сальпінгектомії рівня малонового

діальдегіду (МДА) ($41,80 \pm 2,19$ проти ($24,23 \pm 2,00$) ммоль/кг, $p < 0,01$) та активності маркера запалення кислій фосфатази (КФ) ($91,52 \pm 3,03$ проти ($66,14 \pm 5,17$) мккат/кг, $p < 0,01$) на тлі недостатньої активації АОЗ. Найбільш виражені зміни спостерігалися після двобічного втручання і характеризувалися розвитком оксидативного стресу (підвищення вмісту МДА ($45,51 \pm 3,46$ проти ($24,23 \pm 2,00$) ммоль/кг, $p < 0,01$) з виснаженням АОЗ (зниження активності супероксиддисмутази (СОД) ($45,21 \pm 1,57$ проти ($56,78 \pm 0,98$) %, $p < 0,01$) на тлі активації запалення – підвищення активності КФ ($116,90 \pm 4,02$ проти ($66,14 \pm 5,17$) мккат/кг, $p < 0,01$). Отримані дані свідчать про дозозалежний негативний віддалений вплив сальпінгектомії на прооксидантно-антиоксидантний баланс яєчничкової тканини у самиць щурів.

У жінок після сальпінгектомії з приводу гідросактосальпінксів у довгостроковому анамнезі встановлено достовірне зниження оваріального резерву, що проявлялося зменшенням рівня АМГ ($0,89 \pm 0,05$ проти ($2,98 \pm 0,14$) нг/мл, $p < 0,01$) та підвищенням рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) ($6,20 \pm 0,13$ проти ($4,59 \pm 0,14$) мМО/мл, $p < 0,01$). Доведено залежність ступеня порушення оваріального резерву від обсягу оперативного втручання: найбільш виражені зміни спостерігалися після двобічної сальпінгектомії порівняно з однобічною (для АМГ – $0,78 \pm 0,07$ проти ($0,99 \pm 0,07$) нг/мл, $p < 0,01$), для ФСГ – $6,86 \pm 0,17$ проти ($5,60 \pm 0,15$) мМО/мл, $p < 0,01$. Виявлено порушення стероїдогенної функції яєчників, що характеризувалося достовірним зниженням рівнів естрадіолу (E_2) ($58,55 \pm 1,56$ проти ($102,34 \pm 3,69$) пг/мл, $p < 0,01$) та прогестерону (P_4) ($12,39 \pm 0,44$ проти ($20,16 \pm 0,66$) нг/мл, $p < 0,01$), більш вираженим при двобічному втручанні (відповідно $53,04 \pm 1,76$ проти ($63,56 \pm 2,36$) пг/мл ($p < 0,01$) і $9,52 \pm 0,27$ проти ($15,00 \pm 0,66$) нг/мл ($p < 0,01$)).

Визначено, що стан систем ВРО та АОЗ периферичної крові у жінок перед проведенням запліднення *in vitro*, які перенесли у віддаленому анамнезі однобічну або двобічну сальпінгектомію, характеризувався активацією процесів ВРО, що підтверджувалося підвищенням рівнів МДА в еритроцитах крові ($10,53 \pm 0,30$ проти ($6,30 \pm 0,11$) мкмоль/г білка, $p < 0,01$) та дієнових кон'югатів

ненасичених жирних кислот у плазмі крові (ДК) – $2,56 \pm 0,04$ проти ($2,01 \pm 0,03$) Од/мл, $p < 0,01$. Виснаження АОЗ проявлялося у сироватці крові зниженням активності супероксиддисмутази (СОД) ($0,084 \pm 0,003$ проти ($0,115 \pm 0,003$) Од/мг білка, $p < 0,01$) та рівня токоферолу- α ($6,23 \pm 0,07$ проти ($6,51 \pm 0,10$) мкмоль/л, $p < 0,01$), при відсутності змін активності каталази (КАТ). Зміни показників оксидативного стресу зберігали статистичну значущість після корекції на вік та індекс маси тіла, що свідчило про їх незалежний зв'язок із проведеною сальпінгектомією.

Виявлено, що у 45,31 % пацієток із видаленими гідросактосальпінксами у довгостроковому анамнезі спостерігалася персистенція хронічного ендометриту, що проявлялося підвищенням вмістом плазматичних клітин (CD138+) до ($13,37 \pm 0,63$) % після однобічної сальпінгектомії і до ($13,85 \pm 0,89$) % після двобічної; зростанням кількості натуральних кілерних клітин (CD56+) ($88,21 \pm 6,77$) % після однобічної сальпінгектомії і до ($116,48 \pm 6,83$) % після двобічної; формуванням характерних перигландулярних та периваскулярних інфільтратів; наявністю субклінічних форм ендометриту, які виявляються лише при ІГХ-дослідженні.

Доведено, що застосування розробленої методики прекоцепційної підготовки порівняно з традиційною сприяє покращенню гормонального профілю та показників оксидативного стресу, регресу хронічного запалення в ендометрії, підвищенню ефективності програм IVF-ET, а саме: збільшенню кумулятивної частоти вагітності – 72,73 % проти 41,18 % (ВШ 3,81 [1,37-10,63], $z=2,55$, $p < 0,02$) при однобічній та 53,33 % проти 25,81 % (ВШ 3,29 [1,12-9,65], $z=2,16$, $p < 0,04$) при двобічній сальпінгектомії), підвищенню частоти пологів порівняно зі стандартною підготовкою відповідно – 69,70 % проти 29,41 % (ВШ 5,52 [1,94-15,72], $z=3,20$, $p < 0,01$) і 53,33 % проти 19,35 % (ВШ 4,76 [1,52-14,95], $z=2,67$, $p < 0,01$).

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено закономірності змін оваріального резерву та морфофункціонального стану яєчників у віддаленому періоді після сальпінгектомії в експерименті на

статевозрілих самицях щурів; доведено роль активації процесів ВРО, дисбалансу АОЗ та персистенції запалення у формуванні структурно-функціональних змін яєчників статевозрілих самиць щурів після сальпінгектомії у віддаленому анамнезі; визначено особливості гомеостазу репродуктивних гормонів та змін оваріального резерву у жінок із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі; встановлено взаємозв'язок між порушеннями оксидантно-антиоксидантного балансу, персистенцією хронічного ендометриту та зниженням ефективності програм IVF-ET у жінок; науково обґрунтовано необхідність диференційованого підходу до прекоцепційної підготовки перед проведенням програм IVF-ET у пацієток із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі.

Удосконалено підходи до оцінки оваріального резерву у жінок із гідросактосальпінксами після сальпінгектомії у віддаленому анамнезі; алгоритм обстеження пацієток перед програмами IVF-ET з урахуванням перенесеної у віддаленому анамнезі сальпінгектомії.

Набули подальшого розвитку уявлення про патогенетичні механізми порушення репродуктивної функції у жінок після видалення маткових труб з приводу гідросактосальпінксів у віддаленому анамнезі; концепція впливу хронічного запалення та оксидативного стресу на результати програм IVF-ET.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дослідження мають важливе практичне значення для лікарів акушерів-гінекологів, репродуктологів щодо підвищення ефективності лікування безпліддя у жінок із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі.

Результати дослідження впроваджено у роботу Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ (Одеса), ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»» (Одеса), Центру перинатальної допомоги КНП «Міська клінічна лікарня № 10» Одеської міської ради, ТОВ «AIRMED» (Одеса).

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в освітньому процесі на кафедрі акушерства та гінекології ОНМедУ.

Ключові слова: експеримент, вільнорадикальне окиснення, антиоксидантний захист, запалення, безпліддя, гідросактосальпінкс, гормональний статус, оваріальний резерв, хронічний ендометрит, лапароскопія, гістероскопія, сальпінгектомія, преконцепційна підготовка, запліднення *in vitro*, вагітність.

SUMMARY

Varabina A. O. Optimization of preconception preparation of women with tubal infertility on the background of chronic salpingitis complicated by the formation of hydrosactosalpinx, before *in vitro* fertilization. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare, Specialty 222 Medicine. – Odesa National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2026.

The dissertation provides a theoretical generalization and a new solution to the current problem of medicine, namely obstetrics and gynecology, regarding increasing the efficiency of restoring reproductive function in IVF-ET programs in women with removed fallopian tubes due to chronic salpingitis complicated by the formation of hydrosactosalpinx by developing a system of preconceptional therapeutic and diagnostic measures based on experimental and clinical studies of the long-term impact of salpingectomy on ovarian reserve, production of reproductive hormones, activity of free radical oxidation (FRO) processes and antioxidant protection (AOP), morphofunctional state of the ovaries and persistence of the inflammatory process in the endometrium.

The following research methods were used in the work: experimental, clinical and anamnestic, microbiological, instrumental, immunochemical, spectrophotometric, photoelectrocalorimetric, morphological, immunohistochemical, statistical.

The study consisted of two parts: experimental and clinical.

The study included 20 sexually mature female Wistar white rats aged 4 months. The experimental study consisted of two stages:

- at the first stage, blood sampling was performed, the level of anti-Müllerian hormone (AMH) was determined, and the ovaries were removed with the determination of the activity of FRO and AOP in ovarian tissue homogenates, the severity of inflammation, and the study of ovarian histostucture in intact female rats

aged 4 months. In the second part of the animals, the baseline level of AMH was determined, and unilateral or bilateral salpingectomy was performed;

- at the second stage of the experimental study, blood sampling was performed, the levels of AMH were determined, the ovaries were removed to study the histostructure, and the activity of FRO, AOP, and inflammation in ovarian tissue homogenates in operated and intact female rats aged 7 months were determined.

The clinical study also consisted of two stages:

at the first stage of the clinical study, a comprehensive examination of 128 women in group C with removed fallopian tubes by laparoscopic access for hydrosactosalpinx was performed long before the initiation of IVF-ET cycles. 67 patients in group C1 underwent unilateral salpingectomy and 61 patients in group C2 underwent bilateral salpingectomy. The control group K consisted of 34 somatically and gynecologically healthy women with regular ovulatory menstrual cycles, patent fallopian tubes, who entered the IVF-ET cycle for male infertility of non-inflammatory genesis and had no history of pelvic inflammatory diseases, genital endometriosis, endocrine pathology and surgical interventions on the fallopian tubes and ovaries. The hormonal status, the state of FRO systems, AOP, and assessment of the state of the endometrium were determined;

In the second stage of the clinical study, 67 women in the main group of CO received preconception examination and training according to the developed methodology, 61 women in the comparison group CP underwent examination and preconception preparation according to existing standards. Depending on the volume of the salpingectomy, groups with unilateral intervention C1O (n=33) and C1P (n=34) and with bilateral - C2O (n=30) and C2P (n=31) were distinguished. A comparison was made of the restoration of hormonal status, FRO and AOP, endometrial condition and reproductive results depending on the methodology used.

The work experimentally determined that in intact female rats, age-related growth from 4 to 7 AMH-Müllerian hormone (Δ AMH = -6.34 pg/ml), which can be regarded as a manifestation of physiological age dynamics. After salpingectomy, female rats showed a more pronounced decrease in AMH levels compared to

controls ~ 32% of the baseline level ($p < 0.01$); with bilateral – ~ 44% of the baseline level ($p < 0.01$), which indicates a negative effect of removal of the fallopian tubes on the functional state and on the dependence of the degree of ovarian reserve impairment on the extent of surgical intervention. The changes identified are probably associated with impaired blood supply to the ovarian tissue due to damage to the mesosalpinx vessels and a decrease in local ovarian perfusion.

It was found that salpingectomy led to the development of dose-dependent morphofunctional changes in the ovaries of female rats, manifested by degeneration of the follicular apparatus, hyperplasia of luteinized structures and the formation of cystic formations. The detected disorders were both local and systemic in nature and, possibly, were the morphological basis of the decrease in ovarian reserve. The degree of severity of morphological changes depended on the extent of surgical intervention: with unilateral salpingectomy, the most significant disorders were observed in the ipsilateral ovary, while in the contralateral one they were less pronounced, but similar in nature. After bilateral salpingectomy, the most severe changes were recorded, which indicates a dose-dependent effect of damage.

It has been experimentally proven that salpingectomy in female rats was accompanied by activation of FRO processes in the ovarian tissue, which was manifested by an increase in the level of malondialdehyde (MDA) (41.80 ± 2.19 vs. (24.23 ± 2.00) mmol/kg, $p < 0.01$) and inflammatory markers (with unilateral salpingectomy - an increase in acid phosphatase activity (PhA) (91.52 ± 3.03 vs. (66.14 ± 5.17) μ kat/kg, $p < 0.01$) against the background of insufficient activation of the AOP. The most pronounced changes were observed after bilateral intervention and were characterized by the development of oxidative stress (an increase in the content of MDA (45.51 ± 3.46 vs. (24.23 ± 2.00) mmol/kg, $p < 0.01$) with depletion of AOP (a significant decrease in the activity of superoxide dismutase (SOD) by 1.26 times (45.21 ± 1.57 vs. (56.78 ± 0.98) %, $p < 0.01$) against the background of activation of inflammation - an increase in the activity of PhA (116.90 ± 4.02 vs. (66.14 ± 5.17) μ kat/kg, $p < 0.01$). The obtained data indicate a dose-dependent negative long-term

effect of salpingectomy on the prooxidant-antioxidant balance of ovarian tissue in female rats.

In women after salpingectomy for hydrosactosalpinx, a significant decrease in ovarian reserve was found in the long-term history, which was manifested by a decrease in the level of AMH (0.89 ± 0.05 vs. (2.98 ± 0.14) ng/ml, $p < 0.01$) and an increase in the level of follicle-stimulating hormone (FSH) (6.20 ± 0.13 vs. (4.59 ± 0.14) mIU/ml, $p < 0.01$). The dependence of the degree of ovarian reserve impairment on the volume of surgical intervention has been proven: the most pronounced changes were observed after bilateral salpingectomy compared to unilateral (for AMH – 0.78 ± 0.07 vs. (0.99 ± 0.07) ng/ml, $p < 0.01$; for FSH – 6.86 ± 0.17 vs. (5.60 ± 0.15) mIU/ml, $p < 0.01$). A violation of the steroidogenic function of the ovaries was revealed, which was characterized by a significant decrease in the levels of estradiol (E_2) (58.55 ± 1.56 vs. (102.34 ± 3.69) pg/ml, $p < 0.01$) and progesterone (P_4) (12.39 ± 0.44 vs. (20.16 ± 0.66) ng/ml, $p < 0.01$), more pronounced with bilateral intervention (E_2 – 53.04 ± 1.76 vs. (63.56 ± 2.36) pg/ml ($p < 0.01$), P_4 – 9.52 ± 0.27 vs. (15.00 ± 0.66) ng/ml, $p < 0.01$).

It was determined that the state of the FRO and AOP systems of peripheral blood in women before in vitro fertilization who had a remote history of unilateral or bilateral salpingectomy, was characterized by activation of FRO processes, which was confirmed by an increase in the levels of MDA in blood erythrocytes (10.53 ± 0.30 vs. (6.30 ± 0.11) $\mu\text{mol/g}$ protein, $p < 0.01$) and diene conjugates (DC) of unsaturated fatty acids in blood plasma – 2.56 ± 0.04 vs. (2.01 ± 0.03) U/ml ($p < 0.01$). The depletion of the AOP system was manifested in the blood serum by a decrease in the activity of superoxide dismutase (SOD) (0.084 ± 0.003 vs. (0.115 ± 0.003) U/mg protein, $p < 0.01$) and the level of tocopherol- α (6.23 ± 0.07 vs. (6.51 ± 0.10) $\mu\text{mol/l}$, $p < 0.01$), with no changes in catalase (CAT) activity. Changes of oxidative stress indicators remained statistically significant after correction for age and body mass index, indicating their independent association with salpingectomy.

It was found that 45.31% of patients with removed hydrosactosalpinxes had a long-term history of persistent chronic endometritis, which was manifested by an

increased content of plasma cells (CD138+ up to (13.37 ± 0.63) ‰ after unilateral salpingectomy and up to (13.85 ± 0.89) ‰ after bilateral); an increase in the number of natural killer cells (CD56+ (88.21 ± 6.77) ‰ after unilateral salpingectomy and up to (116.48 ± 6.83) ‰ after bilateral); the formation of characteristic periglandular and perivascular infiltrates; the presence of subclinical forms of endometritis, which are detected only by immunohistochemical examination.

It has been proven that the use of the developed preconception preparation method compared to the traditional one contributes to the improvement of the hormonal profile and oxidative stress indicators, regression of chronic inflammation in the endometrium, and increased efficiency of IVF-ET programs, namely: an increase in the cumulative pregnancy rate - 72.73% vs. 41.18% (OR 3.81 [1.37-10.63], $z=2.55$, $p<0.02$) with unilateral and 53.33% vs. 25.81% (OR 3.29 [1.12-9.65], $z=2.16$, $p<0.04$) with bilateral salpingectomy), an increase in the birth rate compared to standard preparation, respectively - 69.70% vs. 29.41% (OR 5.52 [1.94-15.72], $z=3.20$, $p<0.01$) and 53.33% vs. 19.35% (OR 4.76 [1.52-14.95], $z=2.67$, $p<0.01$).

Scientific novelty of the results obtained. For the first time: the regularities of changes in the ovarian reserve and morphofunctional state of the ovaries in the remote period after salpingectomy were established in an experiment on sexually mature female rats; the role of activation of the FRO processes, imbalance of AOP systems and persistence of inflammation in the formation of structural and functional changes in the ovaries of sexually mature female rats after salpingectomy in a remote history was proven; - the features of homeostasis of reproductive hormones and changes in the ovarian reserve in women with salpingectomy in a remote history were determined; the relationship between disturbances in the oxidant-antioxidant balance, persistence of chronic endometritis and a decrease in the effectiveness of IVF-ET programs was established; the need for a differentiated approach to preconception preparation before conducting IVF-ET programs in patients with a recent history of salpingectomy in a remote history has been scientifically substantiated.

Improved: approaches to assessing ovarian reserve in women with hydrosactosalpinx after salpingectomy in the distant anamnesis; algorithm for examining patients before IVF-ET programs, taking into account the salpingectomy in the distant anamnesis.

Further developed: - understanding of the pathogenetic mechanisms of reproductive function disorders in women after removal of the fallopian tubes due to hydrosactosalpinx; - concept of the influence of chronic inflammation and oxidative stress on the results of IVF-ET programs.

Practical significance of the results obtained. The obtained results of the study have important practical significance for obstetrician-gynecologists, reproductologists in terms of increasing the effectiveness of infertility treatment in women with salpingectomy in a distant history.

The implementation of the proposed method of preconception preparation allowed to optimize the functional state of the reproductive system before conducting IVF-ET programs; increase the effectiveness of controlled ovarian stimulation; improve embryological indicators; increase the frequency of clinical pregnancy that continues.

The results of the study can be used in the practical activities of obstetrician-gynecologists, reproductologists, as well as in the educational process of higher medical education institutions.

The results of the study were implemented in the work of the Multidisciplinary Medical Center of ONMedU, LLC "Clinic of Reproductive Medicine "Nadiya Odesa"" (Odesa), the Center for Perinatal Care of the Municipal Clinical Hospital No. 10 of the Odessa City Council, LLC "AIRMED" (Odesa).

The theoretical provisions of the dissertation are used in the educational process at the Department of Obstetrics and Gynecology of ONMedU.

Keywords: experiment, free radical oxidation, antioxidant protection, inflammation, infertility, hydrosactosalpinx, hormonal status, ovarian reserve, chronic endometritis, laparoscopy, hysteroscopy, salpingectomy, preconception preparation, *in vitro* fertilization, pregnancy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Носенко ОМ, Варабіна АО. Преконцепційна підготовка жінок із видаленими матковими трубами з приводу гідросальпінксів задовго до ініціації циклів допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивна ендокринологія. 2026 березень-квітень;1(82);50-59. [DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.81.50-59](http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.81.50-59). (СКОПУС) (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

2. Носенко ОМ, Макарова ОА, Варабіна АО. Експериментальне дослідження впливу сальпінгектомії на окислювально-відновлювальні процеси та розвиток запалення у яєчниках статевозрілих самиць щурів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2025;1:61-66. [DOI: https://doi.org/10.11603/24116-4944.2025.1.15410](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2025.1.15410). (Здобувачкою проведено набір матеріалу експериментального дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

3. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив проведеної в анамнезі сальпінгектомії на оваріальний резерв яєчників безплідних пацієнток циклів екстракорпорального запліднення. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2025;3(81):80-87. [DOI:https://zenodo.org/records/17218956](https://zenodo.org/records/17218956). (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

4. Носенко ОМ, Макарова ОА, Варабіна АО. Експериментальне дослідження впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв статевозрілих самиць білих щурів. *Вісник морської медицини*. 2025; 3(108) (липень-вересень):181-186. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17314413>. (Здобувачкою

проведено набір матеріалу експериментального дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

4. Носенко ОМ, Варабіна АО. Стан вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові пацієнток циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в анамнезі. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2025;4(82):50-58. DOI <https://zenodo.org/records/18023145>. (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

5. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив видалених в анамнезі гідроксисальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнток, які планують пройти програму допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник морської медицини*. 2025; 4(109) (жовтень-грудень):150-160. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.18359599>. (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

6. Носенко ОМ, Варабіна АО. Гормональний статус неплідних пацієнток перед проведенням циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2026; 1(83):47-56. <https://zenodo.org/records/19194468>. (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

-

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

Варабіна АО, Носенко ОМ. Особливості кровопостачання мезосальпінксу у жінок. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «ЗДОРОВ'Я МАТЕРІ

ТА ДИТИНИ ВІД А ДО Я: ТАРГЕТНІ ТА МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ» (Одеса, ОНМедУ, 29–30 листопада 2024 р.). *Вісник морської медицини*. 2024 жовтень-грудень;4(105):199-200. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567382>. (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку).

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ	21
ВСТУП.	23
РОЗДІЛ 1 ПРЕКОНЦЕПЦІЙНА ПІДГОТОВКА ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ЗАПЛІДНЕННЯ <i>IN VITRO</i> БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З САЛЬПІНГЕКТОМІЄЮ ВНАСЛІДОК ГІДРОСАКТОСАЛЬПІНКСІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).	31
1.1. Гідросактосальпінкс в епоху збереження фертильності та запліднення <i>in vitro</i> : епідеміологія, дефініція, етіологія, репродуктивні результати	31
1.2. Вплив сальпінгектомії на гормональний статус та оваріальний резерв	35
1.3. Вплив сальпінгектомії на окислювально-відновлювальні процеси у яєчниках	42
1.4. Вплив видалених гідросактосальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнок, які планують пройти програму запліднення <i>in vitro</i>	45
1.5. Преконцепційна підготовка жінок з видаленими матковими трубами з приводу гідросактосальпінксів задовго до ініціації циклів запліднення <i>in vitro</i>	50
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ	56
2.1. Бази та дизайн дослідження	56
2.2. Матеріал та методи	58
2.2.1. Експериментальне дослідження	58
2.2.2. Клінічне дослідження.	63
2.2.3. Статистичний аналіз отриманих даних	67
2.3. Застосовані методики преконцепційної підготовки перед заплідненням <i>in vitro</i>	68

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДДАЛЕНОГО ВПЛИВУ САЛЬПІНГЕКТОМІЇ У СТАТЕВОЗРІЛИХ САМИЦЬ БІЛИХ ЩУРІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЯЄЧНИКІВ	70
3.1. Експериментальне дослідження віддаленого впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв статевозрілих самиць білих щурів.	70
3.2. Експериментальне дослідження віддаленого впливу сальпінгектомії на окислювально-відновлювальні процеси та розвиток запалення у яєчниках статевозрілих самиць щурів.	72
3.3. Морфологічне дослідження віддаленого впливу сальпінгектомії на стан яєчників самиць статевозрілих щурів.	77
РОЗДІЛ 4 КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДДАЛЕНОГО ВПЛИВУ САЛЬПІНГЕКТОМІЇ НА МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА СТАН ЕНДОМЕТРІЮ ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ ПРОГРАМ ЗАПЛІДНЕННЯ <i>IN VITRO</i>	83
4.1. Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних груп жінок програм запліднення <i>in vitro</i> з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі	83
4.2. Гормональний статус пацієток програм запліднення <i>in vitro</i> з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі	91
4.3. Стан вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту периферичної крові пацієток програм запліднення <i>in vitro</i> з сальпінгектомією в анамнезі	95
4.4. Вплив видалених в анамнезі гідроксисальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних	

пацієнок, які планують пройти програму запліднення <i>in vitro</i>	99
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБЛЕНОЇ МЕТОДИКИ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК З ВИДАЛЕНИМИ МАТКОВИМИ ТРУБАМИ З ПРИВОДУ ГІДРОСАКТОСАЛЬПІНКСІВ ЗАДОВГО ДО ІНІЦІАЦІЇ ПРОГРАМ ЗАПЛІДНЕННЯ <i>IN VITRO</i>	105
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	129
ВИСНОВКИ	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	164
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	1166
ДОДАТОК А СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	191
ДОДАТОК Б ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ	194
ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ	195

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АМГ	-	антимюллерів гормон
АОЗ	-	антиоксидантний захист
АФК	-	активні форми кисню
ВР	-	відносний ризик
ВРО	-	вільнорадикальне окиснення
ВШ	-	відношення шансів
ДІ	-	довірчий інтервал
ДК	-	дієнова кон'югата
ЗЗОМТ	-	запальні захворювання органів малого таза
ІГХ	-	імуногістохімія
ІМТ	-	індекс маси тіла
ІПСШ	-	інфекції, що передаються статевим шляхом
КАТ	-	каталаза
КАФ	-	кількість антральних фолікулів
КОС	-	контрольована оваріальна стимуляція
КФ	-	кисла фосфатаза
ЛГ	-	лютеїнізуючий гормон
МДА	-	малоновий діальдегід
МЦ	-	менструальний цикл
ОНМедУ	-	Одеський національний медичний університет
ПРЛ	-	пролактин
РКД	-	рандомізоване контрольоване дослідження
СОД	-	супероксиддисмутаза
T _в	-	тестостерон вільний
ТТГ	-	тиреотропний гормон
ФСГ	-	фолікулостимулюючий гормон
ХЕ	-	хронічний ендометрит

ANCOVA	-	коваріаційний аналіз
ANOVA	-	однофакторний дисперсійний аналіз
HOXA10	-	гомеобоксний ген 10
IVF-ET	-	запліднення <i>in vitro</i> - ембріотрансфер
SEM	-	похибка стандартного відхилення
z	-	стандартне відхилення
E ₂	-	естрадіол
P ₄	-	прогестерон

ВСТУП

Актуальність теми. У гінекологічній практиці радикальні операції на маткових трубах найчастіше виконують з приводу трубної вагітності, запальних захворювань, а також непрохідності маткових труб у жінок із безпліддям. Патологія маткових труб є основним чинником безпліддя приблизно у 20 % випадків. Особливо тяжкою формою трубного ураження є сактосальпінкс, зумовлений дистальною оклюзією маткових труб, що призводить до накопичення рідини в одній або обох трубах і негативно впливає навіть на результати програм запліднення *in vitro* - ембріотрансфер (IVF-ET) [1-3].

При сактосальпінксах внаслідок дистальної оклюзії фаллопієвих труб, найчастіше після перенесеного інфекційного процесу, відбувається накопичення серозної, гнійної рідини або крові з відповідним формуванням гідросактосальпінксу, гематосактосальпінксу або піосактосальпінксу. Частота гідросактосальпінксу у жінок із трубним безпліддям може сягати 30 %. Наявність гідросактосальпінксів асоціюється зі значним зниженням частоти імплантації та настання вагітності, а також зі зростанням частоти викиднів у пацієнток після перенесення ембріона порівняно з жінками з прохідними, анатомічно та функціонально повноцінними матковими трубами [4]. У зв'язку з цим вважають, що хірургічне втручання на маткових трубах може покращувати результати IVF-ET у жінок із гідросактосальпінксами [2, 3, 5].

За даними P. Carmas et al. (2021) [6], у короткостроковій перспективі після сальпінгектомії не виявлено суттєвої різниці у відповіді яєчників на стимуляцію порівняно з відсутністю хірургічного втручання, за винятком зниження рівня антимюллерового гормону (АМГ).

Водночас навіть у молодих жінок з нормальним оваріальним резервом частина клініцистів висловлює занепокоєння щодо можливого віддаленого негативного впливу сальпінгектомії на функціональний стан яєчників. Є дані, що збільшення проміжку часу між оперативним втручанням та застосуванням

IVF-ET супроводжується зменшенням кількості отриманих ооцитів, а також зниженням кумулятивних показників вагітності та живонароджуваності [6].

Окрему групу становлять жінки, яким у молодому віці було виконано ізольовану сальпінгектомію з приводу гідросактосальпінксу за відсутності актуальних репродуктивних планів. Через кілька років після оперативного лікування такі пацієнтки можуть звертатися для реалізації фертильності у програмах IVF-ET. У подібних клінічних ситуаціях основна увага зміщується з самого факту видалення маткової труби чи труб на оцінку віддалених наслідків перенесеного раніше запального процесу та оперативного втручання. Ключовим завданням стає оптимізація репродуктивного статусу жінки до початку контрольованої оваріальної стимуляції (КОС) при IVF-ET.

Попри значну кількість клінічних і експериментальних досліджень, присвячених гідросактосальпінксу та його лікуванню перед програмами IVF-ET, низка принципів аспектів і досі залишається дискусійною. Наразі бракує досліджень, у яких комплексно оцінювалися б морфофункціональні зміни яєчників та ендометрію, показники гомеостазу репродуктивних гормонів та оваріального резерву, стану систем вільнорадикального окиснення (ВРО) та антиоксидантного захисту (АОЗ) після видалення маткових труб у віддаленому анамнезі перед проведенням програм IVF-ET. Наявні наукові дані демонструють суперечливі результати щодо змін рівня АМГ, кількості антральних фолікулів (КАФ) та відповіді яєчників на КОС після сальпінгектомії [1-2, 7-14]. Невирішеними залишаються такі питання: чи існує клінічно значуще зниження оваріального резерву через декілька років після операції, пов'язане не з віком, а саме із сальпінгектомією; чи відрізняється вплив однобічної та двобічної сальпінгектомії на стан репродуктивної системи.

Таким чином, вивчення віддалених наслідків сальпінгектомії та корекція їх негативних результатів перед проведенням IVF-ET у жінок репродуктивного віку із гідросактосальпінксами є актуальним питанням репродуктивної медицини.

Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету (ОНМедУ) «Новітні лікувально-діагностичні та профілактичні підходи при захворюваннях репродуктивної системи жінки та вагітності високого ризику» (2023-2027 рр., номер державної реєстрації 0122U201370). Дисертантка була співвиконавицею означеної теми.

Мета дослідження: – підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у програмах запліднення *in vitro* у жінок з видаленими матковими трубами внаслідок хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, шляхом розробки системи преконцепційних лікувально-діагностичних заходів на підставі експериментального та клінічного вивчення віддаленого впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв, продукцію репродуктивних гормонів, активність процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту, морфофункціональний стан яєчників і персистенцію запального процесу в ендометрії.

Завдання дослідження:

1. Експериментально визначити віддалений вплив сальпінгектомії на оваріальний резерв та морфофункціональний стан яєчників у статевозрілих самиць щурів.

2. Експериментально дослідити віддалений вплив сальпінгектомії на активність запального процесу, вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту в тканині яєчників статевозрілих самиць щурів.

3. Дослідити віддалені наслідки сальпінгектомії у жінок із гідросактосальпінксами на показники оваріального резерву та рівень продукції репродуктивних гормонів.

4. Визначити стан систем вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту периферичної крові у жінок перед проведенням

запліднення *in vitro*, які перенесли у віддаленому анамнезі односторонню або двосторонню сальпінгектомію.

5. Оцінити частоту та особливості персистенції хронічного ендометриту у безплідних жінок із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі, виконаною з приводу гідросактосальпінксів.

6. Розробити та впровадити методику прекоцепційної підготовки у жінок з сальпінгектомією у віддаленому анамнезі внаслідок перенесеного хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*, та оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження – репродуктивна функція статевозрілих самиць щурів та жінок фертильного віку з перенесеною сальпінгектомією у віддаленому анамнезі.

Предмет дослідження – оваріальний резерв, морфофункціональні зміни та активність запалення, вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту в тканині яєчників статевозрілих самиць щурів після проведення сальпінгектомії у віддаленому анамнезі; оваріальний резерв, рівень репродуктивних гормонів, стан показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту периферичної крові, наявність хронічного запалення в ендометрії у жінок з сальпінгектомією у віддаленому анамнезі внаслідок перенесеного хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*, результати запліднення *in vitro*.

Методи дослідження: експериментальні, клініко-анамнестичні, мікробіологічні (світова мікроскопія урогенітальних виділень, урогенітальний бактеріологічний посів, полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу), інструментальні (ультразвукове дослідження, гістероскопія, пайпель-біопсія), імунохімічні, спектрофотометричні, фотоелектрокалориметричні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі приведено теоретичне узагальнення та нове рішення актуального завдання

медицини, а саме акушерства та гінекології, підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у програмах IVF-ET у жінок з видаленими матковими трубами внаслідок хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів.

Вперше:

- встановлено закономірності змін оваріального резерву та морфофункціонального стану яєчників у віддаленому періоді після сальпінгектомії в експерименті на статевозрілих самицях щурів;
- доведено роль активації процесів ВРО, дисбалансу АОЗ та персистенції запалення у формуванні структурно-функціональних змін яєчників статевозрілих самиць щурів після сальпінгектомії;
- визначено особливості гомеостазу репродуктивних гормонів та змін оваріального резерву у жінок із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі;
- встановлено взаємозв'язок між порушеннями оксидантно-антиоксидантного балансу, персистенцією хронічного ендометриту та зниженням ефективності програм IVF-ET;
- науково обґрунтовано необхідність диференційованого підходу до прекоцепційної підготовки перед проведенням програм IVF-ET у пацієнок із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі.

Удосконалено:

- підходи до оцінки оваріального резерву у жінок із трубним фактором безпліддя після оперативного лікування;
- алгоритм обстеження пацієнок перед програмами IVF-ET з урахуванням перенесеної у віддаленому анамнезі сальпінгектомії.

Набули подальшого розвитку:

- уявлення про патогенетичні механізми порушення репродуктивної функції у жінок після видалення маткових труб з приводу гідросактосальпінксів у віддаленому анамнезі;
- концепція впливу хронічного запалення та оксидативного стресу на результати програм IVF-ET.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати дослідження мають важливе практичне значення для лікарів акушерів-гінекологів, репродуктологів щодо підвищення ефективності лікування безпліддя у жінок із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі.

Розроблено та впроваджено:

- комплексну систему преконцепційної підготовки жінок із видаленими матковими трубами у віддаленому анамнезі, що включає оцінку оваріального резерву, гормонального статусу, показників оксидантно-антиоксидантного балансу та імуногістохімічну оцінку наявності хронічного ендометриту;;
- діагностичний алгоритм обстеження пацієнток перед програмами IVF-ET з урахуванням віддалених наслідків сальпінгектомії;
- підходи до індивідуалізації тактики ведення пацієнток залежно від стану оваріального резерву та наявності хронічного запального процесу.

Впровадження запропонованої методики преконцепційної підготовки дозволило оптимізувати функціональний стан репродуктивної системи перед проведенням програм IVF-ET; підвищити ефективність КОС; покращити ембріологічні показники; збільшити частоту настання клінічної вагітності, що продовжується.

Результати дослідження можуть бути використані у практичній діяльності лікарів акушерів-гінекологів, репродуктологів, а також у навчальному процесі закладів вищої медичної освіти.

Результати дослідження та лікувально-профілактичний алгоритм преконцепційної підготовки впроваджено у роботу Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ (Одеса), ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»» (Одеса), Центру перинатальної допомоги КНП «Міська клінічна лікарня № 10» Одеської міської ради, ТОВ «AIRMED» (Одеса).

Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в освітньому процесі на кафедрі акушерства та гінекології ОНМедУ.

Особистий внесок здобувача. Авторкою спільно з науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, сформульовано його

мету та завдання. Самостійно проведено інформаційно-патентний пошук, виконано аналіз й узагальнення вітчизняної та зарубіжної наукової літератури з обраної проблематики. Здобувачка брала безпосередню участь у проведенні експериментальної частини дослідження на статевозрілих самиць щурів, зокрема у виконанні оперативних втручань, заборі зразків периферичної крові та отриманні операційного матеріалу для подальших досліджень.

Дисертанткою особисто здійснено аналіз медичної документації, проведено клінічне обстеження безплідних жінок із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі, анкетування пацієток, а також забір біологічного матеріалу для клінічних і морфологічних досліджень. Самостійно виконано статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, підготовлено всі розділи дисертаційної роботи, сформульовано основні наукові положення та висновки.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачці належить участь у проведенні експериментального дослідження та клінічному обстеженні та веденні пацієток, опрацюванні та аналізі отриманих результатів, а також підготовці матеріалів до публікації.

На підставі результатів дослідження авторкою спільно з науковим керівником розроблено, апробовано та впроваджено методику прекоцепційної підготовки жінок із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі внаслідок перенесеного хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням програм запліднення *in vitro*, та оцінено її ефективність.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були представлені та обговорені на наступних наукових форумах: Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Здоров'я матері та дитини від А до Я: таргетні та міждисциплінарні питання» (Одеса, 2024); Науково-практична конференція з міжнародною участю „Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок” (Київ, 2025); IV міждисциплінарна науково-практична конференція з

міжнародною участю «Читання ім. професора О. О. Зелінського. Від інновацій в акушерстві, гінекології і репродуктології до персоналізованої медицини" (Одеса, 2025); Всеукраїнська науково-практична конференція «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії», присвячена 30-річчю кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2025); Науково-практична конференція «Осінні фахові читання імені професора А. Ю. Франчука. Діагностика та лікування акушерських та гінекологічних захворювань" (Тернопіль, 2025).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з яких 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України (з них 1 стаття – у SCOPUS), 1 тези у матеріалах конференції.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 199 сторінках друкованого тексту і складається з анотацій українською та англійською мовами, переліку друкованих праць, які займають 17 сторінок, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів проведеного дослідження, висновків, практичних рекомендацій, додатків (9 сторінок). Перелік використаних джерел містить 199 посилань, з них 24 – кирилицею, 175 – латиницею і займає 27 сторінок. Робота ілюстрована 8 таблицями і 49 рисунками, які займають 3 цілих сторінки.

РОЗДІЛ 1
ПРЕКОНЦЕПЦІЙНА ПІДГОТОВКА ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ
ЗАПЛІДНЕННЯ *IN VITRO* БЕЗПЛІДНИХ ЖІНОК З
САЛЬПІНГЕКТОМІЄЮ ВНАСЛІДОК ГІДРОСАКТОСАЛЬПІНКСІВ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Гідросактосальпінкс в епоху збереження фертильності та запліднення *in vitro*: епідеміологія, дефініція, етіологія, репродуктивні результати

Маткову трубу вперше точно описав Габріеліс Фаллопій (Італія, 1533–1562), але її функцію вперше зрозумів та опублікував Рейньєр Де Грааф (Нідерланди, 1672) [15]. Як місце запліднення сперматозоїдів та яйцеклітин, а також канал транспортування запліднених яйцеклітин, маткові труби відіграють важливу роль у репродуктивному процесі. Будь-яка аномалія в маткових трубах може призвести до безпліддя. Згідно зі статистикою, захворювання маткових труб є основною причиною безпліддя (на них припадає 40 % випадків) [16].

Найбільш часті захворювання маткових труб у жінок фертильного віку – це гідросальпінкс, трубна вагітність та ендометріоз [17, 18]. Пошкодження маткової труби також можливо внаслідок попередньої операції, ендометріозу або спайок, що може призвести до формування сактосальпінксу [19]. Пошкодження фаллопієвих труб стосується проксимальної або дистальної частини або всієї маткової труби. Повідомляється, що близько 80 % пошкоджень труб відбувається в дистальній частині й сактосальпінкс є найважчим проявом, тоді як у 10-25 % випадків уражається проксимальна частина маткової труби [20]. При всіх цих станах одним з найпоширеніших методів лікування є сальпінгектомія.

Гідросальпінкс визначається як розширення маткової труби з накопиченням серозної рідини, що може не супроводжуватися повною

оклюзією її дистального відділу. У ряді випадків при проведенні відповідного консервативного лікування цей стан має потенційно зворотний характер [6, 17-21]. У англomовних джерелах використовують термін гідросальпінкс для визначення маткової труби з накопиченням серозної рідини у просвіті та закупоркою у дистальному відділі. Але розширена маткова труба, заповнена серозною рідиною, не завжди має дистальну оклюзію. Такий гідросальпінкс може бути пролікований консервативно, без наступних порушень прохідності маткової труби і з подальшою можливістю природного запліднення. Крім того маткова труба може бути розширеною за рахунок крові – гематосальпінкс або гематосактосальпінкс, гною – піосальпінкс або піосактосактосальпінкс

Гідросактосальпінкс – це патологічний стан, при якому маткова труба не лише накопичує серозну рідину, але й розширюється з формуванням дистальної оклюзії. Він характеризується трансмуральним ураженням із метапластичними змінами ендосальпінкса, стромальним фіброзом, склерозом, утворенням серозних спайок та накопиченням рідини у просвіті труби [22, 23]. Аглютинація фімбрій перетворює трубу на веретеноподібний або складчастий мішок, який часто сполучається з порожниною матки з виливом токсичної внутрішньотрубною рідини [22]. Запальна маса стискає кровоносні судини яєчників та впливає на кровопостачання яєчників, а стійке хронічне запалення призводить до запального середовища в органах малого таза [24].

Дослідження *in vivo* та *in vitro* показали, що вміст рідини сактосальпінксу може бути токсичним для ембріона та негативно впливати на подальший розвиток та імплантацію ембріона [25-28].

Гідросактосальпінкс становить 10-30 % у структурі патології маткових труб та виявляється приблизно у 30-35 % жінок із безпліддям [29]. Серед пацієнток, які потребують проведення IVF-ET, частота становить 25-35 % [30, 31].

Патофізіологія гідросактосальпінксу (хронічне запалення, дециліація, виснаження гормональних рецепторів, фіброз, внутрішньопросвітне рубцювання, зміни кровотоку та м'язової скоротливості) та

ембріотоксичний/механічний вплив внутрішньопроектної рідини суттєво погіршують природне зачаття при однобічному ураженні та успіх IVF-ET при однобічному та двобічному ураженні [32, 33].

Метааналізи і Кокрановські огляди свідчать, що у пацієток з гідросактосальпінксами порівняно з жінками з безпліддям іншого генезу:

- знижується на 50 % частота імплантації,
- знижується на 50 % частота клінічної вагітності,
- подвоюється ризик спонтанних викиднів [17, 20, 22, 34-36].

З моменту виконання Lawson Tait сальпінгектомії у 1883 р., ця операція є однією з найпоширеніших хірургічних процедур у гінекологічній практиці в усьому світі [37, 38]. Останніми роками у клінічній практиці з'явилися принципово нові показання щодо видалення маткових труб, одне з них – сальпінгектомія у пацієток з гідросактосальпінксами перед програмами IVF-ET [2, 4, 39, 40]. Хірургічне попереднє лікування перед IVF-ET гідросактосальпінксу стало галузевим консенсусом [6]. Видалення обох маткових труб веде до вирішення настання вагітності лише за допомогою IVF-ET.

Метааналізи рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) підтверджують, що хірургічне усунення патологічно зміненої труби – зокрема лапароскопічна сальпінгектомія або проксимальна оклюзія труби – достовірно підвищує показники клінічної вагітності та живонародження у програмах IVF-ET [2, 4, 41- 43].

Кокрановський огляд P. Melo et al. 2020 р. показав, що сальпінгектомія, ймовірно, збільшує клінічний рівень вагітності в програмах IVF-ET порівняно з відсутністю хірургічного втручання (відносний ризик (ВР) 2,02, 95 % довірчий інтервал (ДІ) від 1,44 до 2,82). Це свідчить про те, що у жінок з клінічним рівнем вагітності приблизно 19 % без операції на маткових трубах, аналогічна частота у осіб з сальпінгектомією перед програмами IVF-ET становить від 27 % до 52 % [2].

Останні роки широко поширилася тенденція, при якій жінки, яким потрібна трубна хірургія з різних причин, та їх лікарі схильні обирати сальпінгектомію замість сальпінгостомії або хірургічної оклюзії проксимального відділу труб, щоб зменшити ризик розвитку епітеліального раку яєчників у майбутньому, неповного лікування та повторних операцій через післяопераційні злуки або персистенцію захворювання [41]. Існує кілька досліджень, які підтверджують рекомендацію щодо двобічної сальпінгектомії як методу контрацепції у жінок, які бажають постійної стерилізації під час кесаревого розтину [42, 44-46].

Процедура сальпінгектомії включає коагуляцію та перетин мезосальпінкса від тубо-оваріальної зв'язки до рогу матки. Мезосальпінкс містить судинні анастомози між матковими та яєчковими артеріями, які забезпечують кровопостачання яєчника. Доведено, що під час резекції маткових труб необхідно бути обережним, щоб залишатися близько до труби, щоб зберегти якомога більше мезосальпінкса. Збереження мезосальпінкса теоретично зменшує порушення мезосальпінгеального кровопостачання яєчника. Після сальпінгектомії кровотік до іпсилатерального яєчника може бути змінений безпосередньо або через термічні пошкодження та дифузію, що призводить до зменшення маси фолікулів яєчників або перфузії гонадотропінів [4, 9, 14, 42].

Сальпінгектомія має перевагу в тому, що хронічно інфікована тканина повністю видаляється, що усуває ризик утворення абсцесу або перекруту та збільшує доступність яєчника під час отримання ооцитів при проведенні IVF-ET. Однак недоліки пов'язані з інвазивністю самої процедури та складністю її проведення при наявності щільних спайок у малому тазі та негативним впливом на функцію яєчників, порушенням у них кровотоку [22, 47, 48].

Лапароскопічні підходи, включаючи мінілапароскопічні модифікації, є кращими варіантами виконання сальпінгектомії завдяки їхнім перевагам: меншому пошкодженню тканин та мінімальній внутрішньоопераційній

крововтраті, швидшому післяопераційному одужанню та кращому косметичному ефекту [49].

Занепокоєння клініцистів і пацієнок викликає питання можливого негативного впливу сальпінгектомії на фертильність та оваріальний резерв у віддаленому післяопераційному періоді. Хірургічне пошкодження судинного сполучення між матковою трубою та яєчником пов'язують з тяжкістю тазових спайок та оперативною майстерністю. Тим не менш, дані доступних досліджень щодо реакції яєчників та оваріального резерву на проведення сальпінгектомії часто суперечливі, а в довгостроковій перспективі після оперативного втручання перед IVF-ET поодинокі [1, 2, 7, 8, 11].

Незважаючи на численні спроби прийти до однозначного вирішення, відбору пацієнтів або тварин для досліджень, використання різних дослідницьких методик, експериментальні та клінічні результати часто демонструють суперечливі висновки про вплив сальпінгектомії на показники фертильності [8, 12-14, 50], у зв'язку з чим вивчення морфофункціонального статусу яєчників через тривалий час після цієї операції є актуальним.

Таким чином, гідросактосальпінкс є тяжкою формою дистального ураження маткових труб, що суттєво знижує ймовірність природного зачаття та майже вдвічі погіршує результати програм IVF-ET через запалення, ембріотоксичний і механічний вплив тубарної рідини. Метааналізи підтверджують, що попередня сальпінгектомія або проксимальна оклюзія маткової труби підвищують частоту клінічної вагітності, що продовжується, та живонародження при IVF-ET. Водночас вплив сальпінгектомії у довгостроковій перспективі на морфофункціональні властивості яєчників та оваріальний резерв залишається дискусійним, що обґрунтовує необхідність подальших досліджень.

1.2. Вплив сальпінгектомії на гормональний статус та оваріальний резерв

Встановлено, що вплив хірургії маткових труб на функцію яєчників є неочевидним у короткостроковій перспективі. Протягом останніх років тестування гормонального статусу та оваріального резерву для прогнозування майбутнього репродуктивного життя стало вирішальним, оскільки жінки у всьому світі відкладають народження дітей [7]. Різні дослідження зосереджувалися на тому, чи пошкоджує сальпінгектомія кровопостачання яєчників й відповідно оваріальний резерв та гормональну функцію яєчників [9, 10].

З огляду на анатомо-функціональну близькість маткових труб і яєчника, а також участь мезосальпінкса у формуванні оваріальної судинної мережі, питання можливого віддаленого впливу сальпінгектомії на гормональний гомеостаз і оваріальний резерв залишається дискусійним. Хоча маткові труби не беруть безпосередньої участі у синтезі системних гормонів, хірургічні маніпуляції в ділянці мезосальпінкса можуть опосередковано впливати на оваріальну перфузію, фолікулярний пул, нейроендокринну регуляцію і реакцію на КОС [16].

У зв'язку з цим особливого значення набуває питання змін гормонального профілю периферичної крові у жінок репродуктивного віку після ізольованої однобічної або двобічної сальпінгектомії в довгостроковому післяопераційному періоді та необхідність відповідної корекції при плануванні вагітності.

Дослідження R. Atilgan et al. (2015) показало, що одностороння процедура тотальної сальпінгектомії може бути шкідливою для іпсилатеральної тканини яєчників в результаті ішемічно-реперфузійного пошкодження [51].

РКД С. Р. Vignarajan et al. (2019) жінок з гідросальпінксом продемонструвало нижчий оваріальний резерв, меншу кількість отриманих ооцитів та вищі дози стимуляції гонадотропіном у пацієнток, які перенесли сальпінгектомію, порівняно з тими, хто переніс проксимальну оклюзію маткових труб [9].

Експериментальне дослідження R. Atilgan et al. (2020) встановило, що тотальна сальпінгектомія у щурів призводить до більш значного пошкодження гістопатології яєчників та холінергічної системи, ніж проксимальна оклюзія маткових труб [10].

Хоча сальпінгектомія вважається простою та безпечною процедурою з низьким рівнем ускладнень, тісний анатомічний зв'язок судинного та нервового постачання маткових труб та яєчників є обґрунтуванням віддаленого ризику порушення функції яєчників після сальпінгектомії [52, 41, 53-55]. Тим не менш, дані щодо реакції яєчників та оваріального резерву після сальпінгектомії часто суперечливі [41, 50, 56] та не є повністю переконливими.

Деякі дослідження щодо стану резерву яєчників та реакції на стимуляцію не виявили суттєвих відмінностей між пацієнтками, які перенесли та не перенесли сальпінгектомію [47, 55, 57, 58], поодинокі оцінювали рівні АМГ, але ці результати є теж суперечливими [54, 59-61].

Довгостроково (3–5 років) після сальпінгектомії у більшості робіт не виявляють стійкого погіршення гормональних маркерів функції яєчників. Найбільш “довгі” спостереження отримані в когортах опортуністичної/профілактичної двобічної сальпінгектомії: через 3–5 років, в них не зафіксовано різниці у розрахунковому «оваріальному віці» (композит на основі АМГ, ФСГ та доплер-індексів кровотоку) [62].

Вказується, що у “віддаленій” перспективі можливий транзиторий ранній спад прогестерону (P_4) після операції з подальшим частковим/повним відновленням – тому оцінка резерву одразу після втручання може перебільшувати шкоду. Після лапароскопічних втручань з видаленням труб описували зниження АМГ у перші 4–6 тижнів із тенденцією до відновлення до 3 міс. (важливо для інтерпретації «післяопераційного АМГ») [63].

Для пацієнток, які проходять IVF-ET після сальпінгектомії (не обов'язково “в найближчому циклі”), ризик гіршої оваріальної відповіді більше пов'язаний із вихідним резервом, ніж із самим фактом операції. В аналізі IVF-циклів після сальпінгектомії негативний ефект на кількість

отриманих ооцитів частіше проявлявся у жінок <35 років із субоптимальним оваріальним резервом, а найкращими предикторами відповіді залишалися поточні рівні АМГ та кількість антральних фолікулів (КАФ), а не «анамнез сальпінгектомії» [8].

Існують дані, що сам гідросальпінкс асоціюється з нижчими АМГ/КАФ, а хірургічна корекція до КОС може покращувати функціональні параметри; але якість доказів щодо “таймінгу” й віддалених ефектів ще формується. Роботи останніх років підкреслюють, що у пацієток із гідросальпінксом стартово можуть бути нижчі АМГ/КАФ, а питання коли саме оперувати (до стимуляції чи перед переносом) залишається дискусійним; з’являються нові когорти/аналізи, однак частина з них – ще на рівні препринтів [24].

Незважаючи на численні переваги, що пропонує лапароскопічна сальпінгектомія, можливість порушення функції яєчників залишається невирішеною проблемою. Вона може бути пов'язана не тільки з механічним пошкодженням колатералей від судин яєчників, але й прямим термічним пошкодженням тканин або латеральною дисипацією енергії з джерел енергії [63-66]. Тобто, сальпінгектомія навіть при малоінвазійному лапароскопічному доступі і висококваліфікованій оперативній техніці може приводити до зниження оваріального резерву, зменшення сироваткової концентрації його найнадійнішого маркера АМГ [9, 22, 67].

X. P. Ye et al. (2015) [54] ретроспективно порівняли рівні АМГ у сироватці крові, виміряні в день індукції овуляції у пацієток з односторонньою, двосторонньою хірургією маткових труб та без неї, і виявили, що середній рівень АМГ значно вищий у жінок без хірургії маткових труб порівняно з тими, хто переніс двосторонню сальпінгектомію. Також рівень ФСГ був вищим у групі з двосторонньою сальпінгектомією з $p = 0,048$.

G. P. Jacob et al. (2016) [68] у своєму дослідженні дійшли висновку, що сальпінгектомія, проведена з приводу позаматкової вагітності у жінок, яким потрібні майбутні цикли IVF-ET, призводить до зменшення кількості ооцитів з боку прооперованих придатків.

М. Kobayashi et al. (2022) [34] на основі пошуку у базах даних PubMed, EMBASE, Web of Science, Dynamed plus та Cochrane Controlled Trials Register, який проводився з моменту їх створення до грудня 2020 року, проаналізували 16 досліджень, які порівнювали рівні АМГ та/або АФК між контрольною групою та групою сальпінгектомії або до та після операції. Метааналіз, що порівнював рівні АМГ до та після операції у тих самих пацієток, не показав значного зниження в жодному випадку, незалежно від того, чи була це одностороння чи двобічна сальпінгектомія. Порівняння рівнів до та після двобічної сальпінгектомії не виявило значного зниження АФК. Натомість, у дослідженні «випадок-контроль» у групі сальпінгектомії спостерігалися значно нижчі рівні АМГ у всіх метааналізах односторонньої та двобічної хірургії. Група сальпінгектомії, яка включала односторонні та двосторонні випадки, мала значно нижчу АФК порівняно з контрольною групою без хірургічного втручання. Автори зробили висновок, що хоча це й не остаточно, схоже, що пацієтки, які перенесли сальпінгектомію (односторонню або двосторонню), мають знижений оваріальний резерв.

М. А. Behery et al. у 2025 р. [21] провели проспективне когортне дослідження, що включало 80 випадків безплідних жінок з одностороннім або двостороннім гідросальпінксом у анамнезі, яким була показана сальпінгектомія або перев'язка маткових труб, які звернулися до амбулаторної клініки відділення допоміжних репродуктивних технологій (IVF-ET) Університету Аль-Азхар (Каїр). Незалежно від того, чи до операції, чи після неї не було виявлено статистично значущої різниці між медіанною кількістю антральних фолікулів у пацієток з одностороннім та двостороннім гідросальпінксом. Не було виявлено статистично значущої зміни середнього рівня АМГ після операції як в односторонній, так і в двосторонній групах. Не було виявлено статистично значущої зміни медіанної АФК після операції як в односторонній, так і в двосторонній групах.

Тобто, за приведеними результатами проаналізованих досліджень, можна зробити висновок, що після проведення сальпінгектомії в

короткостроковій перспективі не відбувається зниження оваріального резерву у пацієток з нормальними яєчниками, але з перебігом часу у відтермінованій перспективі відмічається його зниження.

При інтервалі ≥ 24 міс. між сальпінгектомією та ініціацією IVF-ET доступні дані обмежені, однак наявні спостереження свідчать, що можливі зміни оваріального резерву мають переважно субклінічний характер і частіше проявляються у вигляді зниження КАФ у старших репродуктивних групах без переконливого погіршення показників живонародження у циклах IVF-ET (інтервал 1–3 роки).

У довгостроковому спостереженні R. Venturella et al. (2017) через 3–5 років після двобічної сальпінгектомії не показано суттєвого погіршення функції яєчників за композитною оцінкою (OvAge) та гормонально-ультразвуковими маркерами на кшталт фолікулостимулюючого гормону (ФСГ)/АМГ/КАФ на контрольному етапі [62].

У великому ретроспективному дослідженні T. Chen et al. (2020) пацієток IVF-ET (n=1922) із анамнезом уні-/білатеральної сальпінгектомії, інтервал між операцією та IVF становив 1–3 роки. Автори показали, що у віковій групі 35–39 років сальпінгектомія асоціювалася зі зниженням КАФ, тоді як показники живонародження після IVF-ET істотно не відрізнялися від контролю; у пацієток <35 років різниці за маркерами резерву/наслідками IVF не виявлено [56]. Тобто, при “віддаленому” старті IVF (до 3 років) сальпінгектомія може зменшити кількість антральних фолікулів, але не рівень живонародження у пацієток віком 35-39 років, які пройшли процедуру IVF з поетапним заплідненням. Збільшення віку жінок негативно корелювало з клінічною вагітністю та живонародженням.

У дослідженні С.-У. Но et al. (2022) показано, що в молодих пацієток <35 років АМГ, КАФ і кількість отриманих ооцитів можуть бути нижчими при анамнезі сальпінгектомії; водночас у багатофакторній моделі найбільш “прямими” предикторами відповіді лишаються поточні АМГ та КАФ, а негативний ефект анамнезу більш помітний при субоптимальному резерві.

Інтервал від операції до IVF не деталізовано, тому це джерело доцільно використовувати як фонове [8].

Метааналізи 2022–2024 років підкреслюють неоднорідність результатів і нестачу стандартизованих “віддалених” досліджень, що зберігає актуальність подальших проспективних робіт із фіксованим інтервалом ≥ 24 міс. Метааналіз М. Kobayashi et al. 2022 року (фокус на АМГ та КАФ) робить висновок, що можливе зниження оваріального резерву після уні-/білатеральної сальпінгектомії, але підкреслює неоднорідність робіт, різні показання/техніки та обмеженість довгострокових даних [34].

Метааналіз М. Е. Gelderblom et al. 2022 р. щодо опортуністичної сальпінгектомії показав відсутність істотного зниження маркерів резерву в короткі строки, а щодо віку менопаузи/довгострокових ефектів – даних недостатньо [69].

Огляд Т. Radu et al. 2024 р. узагальнює, що оскільки існує ризик пошкодження кровопостачання яєчників під час сальпінгектомії, існують побоювання щодо потенційних довгострокових несприятливих наслідків для оваріального резерву, які потребують подальшого дослідження [59].

Таким чином, наявні експериментальні та клінічні дослідження свідчать, що сальпінгектомія потенційно може впливати на оваріальний резерв через порушення судинних анастомозів мезосальпінкса та зміну оваріальної перфузії, однак результати залишаються нечисленними та суперечливими. У короткостроковому періоді можливе транзиторне зниження рівня антимюлерового гормону, яке не завжди має клінічне значення.

У віддаленій перспективі (≥ 24 міс) більшість досліджень не демонструють переконливого стійкого погіршення гормонального статусу або достовірного зниження частоти живонародження у програмах IVF-ET. Водночас у жінок пізнього репродуктивного віку або із початково зниженим оваріальним резервом можливі субклінічні зміни показників КАФ та відповіді на КОС.

Питання віддаленого впливу сальпінгектомії на гормональний гомеостаз і оваріальний резерв потребує подальших проспективних досліджень із чітко визначеним тривалим періодом спостереження та стандартизованою оцінкою маркерів оваріальної функції. Актуальним науковим питанням репродуктивної медицини на сьогоднішній день є визначення чинників, за рахунок яких сальпінгектомія відтерміновано може негативно впливати на оваріальний резерв.

1.3. Вплив сальпінгектомії на окислювально-відновлювальні процеси у яєчниках

Повідомляється, що трубні хірургічні процедури негативно впливають на кровообіг і резерв яєчників через пошкодження кровоносних судин яєчників у людей і щурів, враховуючи близькість трубних та яєчникових артерій. Крім того, припускається, що маткова та трубна лімфатична система також може бути пошкоджена трубною хірургією [43, 51, 60]. Цю гіпотезу підтверджує попередній аналіз, який показав порушення кровотоку в яєчниках на прооперованій стороні після сальпінгектомії [70]. Інший аналіз виявив збільшення судинного опору в оваріальних артеріях після стерилізації за допомогою кліпси Філші [71]. Порушення крово- та лімфообігу ведуть до окисного стресу.

Ключовий механізм – порушення мікроциркуляції через коагуляцію/перетин мезосальпінкса → ішемія-реперфузія та надлишкова генерація активних форм кисню (АФК), що веде до:

- ↑ ліпопероксидації (малоновий діальдегід (МДА));
- ↑ окисного ушкодження ДНК (8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин);
- ↓ антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутаза (СОД)), глутатіонпероксидаза, каталаза (КАТ));
- активації апоптозу/фіброзу та потенційного зменшення фолікулярного пула.

Експериментальні дослідження підтверджують, що саме «ішемія-реперфузія» після сальпінгектомії є механізмом пошкодження іпсилатерального яєчника [51].

Окисний стрес відіграє провідну роль у розвитку сприятливих умов для місцевого й системного ураження, а в подальшому прогресу реперфузійних ускладнень в умовах кисневої недостатності тканин [72]. Гіпоксія може викликати активацію вільнорадикальних реакцій, при яких в результаті метаболічних процесів утворюються АФК, перекисні сполуки з порушенням ДНК, мембранних рецепторів, функції іонних каналів, складу мембранних фосфоліпідів, а також активацією каспазного механізму апоптозу, що, зрештою, призводить до активації ендogenous АОЗ від ВРО, спрямованої на збереження оптимального метаболічного балансу клітини [73-75].

Нині встановлено, що механічна травма, ішемія суттєво пригнічують активність ферментної ланки АОЗ [76, 77]. Порушення окислювально-відновлювальних процесів, зокрема підвищення вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів, перш за все, в мембранах клітин яєчників, може приводити до гонадотоксичного ефекту після сальпінгектомії і впливати на репродуктивні результати. Стан окислювально-відновлювальних процесів в яєчниках після сальпінгектомії є мало вивченим питанням.

Експериментальні дослідження були проведені R. Atilgan et al. (2015, 2020). В експерименті 2015 р. R. Atilgan et al. зробили висновок, що унілатеральна тотальна сальпінгектомія може ушкоджувати іпсилатеральну оваріальну тканину через ішемічно-реперфузійне пошкодження (що прямо пов'язано з АФК-каскадом) [51]. В експериментальному дослідженні на щурах у 2020 р. [10]. R. Atilgan et al. порівняли двобічну тотальну сальпінгектомію з проксимальною тубарною оклюзією і повідомили про більш виражене ушкодження яєчника після сальпінгектомії, а також зробили акцент на тому, що негативні ефекти можуть виходити за межі суто «резерву» і включати системні/тканинні механізми, пов'язані з оксидативним стресом.

У 2024 р. з'явилася робота G. N. Koyan Karadeniz et al., у якій в тканині яєчника самиць щурів лінії Sprague-Dawley у репродуктивному періоді оцінювали СОД, глутатионпероксидази, МДА та 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину і показали типовий патерн «оксидативного ушкодження» (\uparrow МДА/8-гідрокси-2'-дезоксигуанозин, \downarrow СОД/глутатионпероксидаза) у групах з більш травматичним/ішемічним компонентом. Хоча це не “чиста” модель сальпінгектомії в контексті IVF, ці дані підтримують біологічну правдоподібність redox-механізму після хірургічних маніпуляцій у тубо-оваріальній зоні [78].

Прямих даних по яєчнику після сальпінгектомії у людей майже немає. Більшість клінічних робіт оцінює АМГ/КАФ, кровотік за доплером, іноді потребу в гонадотропінах – але не тканинні redox-маркери.

У 2023 р. опубліковано клінічне дослідження, де автори пов'язують сальпінгектомію з можливими змінами рекрутингу фолікулів на іпсилатеральному боці через зміну васкуляризації під час коагуляції мезосальпінкса. Це непрямо підтримує шлях «перфузія \rightarrow redox/стрес \rightarrow фолікулогенез», тобто зміни васкуляризації як можливий тригер вироблення АФК [14].

Для гінекологічних операцій взагалі описували зміни маркерів оксидативного стресу/ДНК-ушкодження (зокрема 8-гідрокси-2'-дезоксигуанозину) у періопераційному періоді; це не є специфічним для сальпінгектомії, але показує зв'язок хірургічної травми, запалення та оксидативного стресу [79].

У контексті гідросальпінксу механізми токсичності тубарної рідини обговорюють серед іншого через ендотоксини/цитокіни/оксидативний стрес, хоча прямі біомаркери в рутині рідко вимірюють [80].

Таким чином,

- нечисленні експериментальні моделі демонструють, що сальпінгектомія (особливо тотальна/двобічна) здатна запускати каскад ішемія-

реперфузія → АФК, що проявляється оксидативним ушкодженням тканин і може бути достатньо вираженим;

- у людей доведеність “віддалених” redox-змін у яєчнику після сальпінгектомії обмежена; натомість наявні непрямі клінічні сигнали (через васкуляризацію/фолікулярний рекрутинг):

- отже, потрібні проспективні роботи з чітко заданим післяопераційним інтервалом (наприклад ≥ 24 міс) і стандартизованою лабораторно-інструментальною панеллю (АМГ/АФК + доплер + показники ВРО та АОЗ) — і бажано зі стратифікацією за однобічною/двобічною операцією та енергією коагуляції.

1.4. Вплив видалених гідросактосальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієток, які планують пройти програму запліднення *in vitro*

Переважаюча кількість досліджень присвячені вивченню впливу на стан оваріального резерву та результати запліднення після сальпінгектомії, проведеної безпосередньо перед IVF-ET [81]. Але в літературі практично відсутні роботи, присвячені персистенції та вираженості запальних змін в ендометрії після перенесеної сальпінгектомії з приводу гідросактосальпінксів в довгостроковому анамнезі у жінок, які з приводу неможливості завагітніти звернулися для проведення програм IVF-ET через тривалий час після проведення сальпінгектомії. Негативний вплив гідросальпінксу пояснюється не лише механічним “вимиванням” ембріона, але й токсичним, запальним та імунним впливом тубарної рідини на ендометрій і ранні стадії ембріогенезу [22, 34, 35].

Обмежена кількість досліджень повідомляла про кореляцію між запальним захворюванням маткових труб та виникненням хронічного ендометриту (ХЕ).

ХЕ визначається як локалізоване запалення слизової оболонки ендометрію, що характеризується наявністю набряку, підвищеною щільністю стромальних клітин, дисоційованим дозріванням між епітеліальними клітинами та фібробластами стромы, а також наявністю плазматичної клітинної інфільтрації в стромі. Ці зміни на рівні мікрооточення ендометрію можуть впливати на рецептивність ендометрію [82-84]. Клінічні симптоми ХЕ часто легкі або навіть безсимптомні, що робить його легко непоміченим клініцистами [84-87]. R. Romero et al. (2004) [88] повідомили, що 15 % безплідних жінок, які пройшли цикл IVF-ET, мали ХЕ, а поширеність ХЕ у пацієнток з рецидивною невдачею імплантації сягала 42 %.

Загально визнаним золотим стандартом діагностики ХЕ є наявність плазматичних клітин у тканині ендометрію. Однак їх гістологічна ідентифікація іноді ускладнюється наявністю інфільтрації мононуклеарних клітин, мітозу та проліферації стромальних клітин, плазмоцитоїдного вигляду стромальних клітин (фібробластів та мононуклеарних клітин) або децидуальної трансформації ендометрію під час пізньої секреторної фази. Плазматичні клітини характеризуються наявністю хроматину у формі циферблата годинника всередині ексцентричного ядра з перинуклеарним ореолом. Синдекан-1 – це протеоглікан трансмембранного типу гепарансульфату, який присутній на поверхні плазматичних клітин та кератиноцитів, тоді як він не експресується в мононуклеарних клітинах, лімфоцитах або стромальних клітинах ендометрію. Він також відомий як CD138, що полегшує виявлення плазматичних клітин та наявність ХЕ, не залежить від внутрішньо- та міжпостережуваної варіабельності [84, 87], при цьому діагностичні пороги/критерії залишаються суперечливими при лікуванні безплідних пацієнток можуть різнитися між центрами [89]. Оптимальне порогове значення було отримано, коли одна або декілька плазматичних клітин були виявлені в 10 полях високого збільшення (чутливість 87,5 %, специфічність 64,9 %). Рекомендується діагностувати ХЕ за наявності ≥ 1 плазматичної клітини у 10 полях зору при великому

збільшенні. Згідно з цим діагностичним критерієм, ХЕ негативно впливає на рівень вагітності та рівень живонароджуваності [89]. За даними Н. Vulut et al. (2023) безсимптомні пацієнтки з діагнозом ХЕ та наявністю ≥ 5 CD138+ плазматичних клітин на поле зору при великому збільшенні мікроскопа мали найнижчий рівень живонароджуваності та найвищий рівень невиношування вагітності, причому ці пацієнтки також мали значно знижену КАФ [90].

Існувало багато теорій механізму щодо того, чи відіграє роль пряма ембріотоксичність механічних та хімічних факторів – запальна реакція всередині порожнини ендометрію – чи субоптимальна рецептивність ендометрію на результат запліднення. Дослідження трубних та ендометріальних препаратів з гідросальпінксом або сальпінгітом показало значне збільшення загальної кількості запальних клітин порівняно з контролем [91]. В ендометрії була продемонстрована чітка, ідентифікована локальна реакція на гідросальпінгеальну рідину. Ця реакція включала статистично значуще підвищення рівня лейкоцитів та інтерлейкіну-2 за допомогою високоінтенсивного імуногістохімічного забарвлення (65 % проти 7,4 %, $p = 0,0001$). Запальна реакція ендометрію може бути незалежним фактором зниження репродуктивного результату, що спостерігається у пацієток з гідросальпінксом. Більше того, було продемонстровано, що експресія гомеобоксного гену 10 (НОХА10) була знижена в ендометрії пацієток з гідросальпінксом, що негативно впливало на процес прикріплення та імплантації [82]. Гідросактосальпінкс часто асоціюється з нижчими показниками імплантації та вагітності, а також підвищеним рівнем спонтанних викиднів у циклах IVF-ET [92, 93], так як негативно впливає на фертилізацію через запальні процеси в ендометрії матки, що може призвести до змін експресії транскрипційних факторів та цитокінів, таких як інтерлейкін-6, глікоделін А та гепарин-зв'язуючий епідермальний фактор росту, що беруть участь у рецептивності ендометрію та імплантації ембріона [94].

Тобто, у пацієток із трубним фактором запалення та бактеріальна контамінація можуть підтримуватися за рахунок:

- ретроградного/антеградного «підтікання» вмісту труби (гідросальпінгеальної рідини) до порожнини матки;
- зміни ендометріальної рецептивності та локальних імунних/цитокінових шляхів;
- асоційованої інфекції/запалення органів малого таза.

РКД та оглядові роботи детально обговорюють механізми погіршення імплантації при гідросальпінксі (ембріотоксичність рідини, вплив на рецептивність тощо) [22, 95-97].

J. Peng et al. (2022) [95] виявили, що наявність одностороннього гідросальпінксу збільшує частоту ХЕ, тоді як двосторонній гідросальпінкс суттєво не збільшує частоту ХЕ порівняно з одностороннім гідросальпінксом. I. Holzer et al. (2021) [96] повідомили, що одностороння/двобічна непрохідність маткових труб ($p=0,013$) та ендометріоз ($p=0,034$) були пов'язані з ХЕ у проспективному дослідженні, яке включало жінок з трубними факторами та/або ендометріозом. Окрім захворювань маткових труб, у цих двох дослідженнях брали участь пацієнтки з іншими захворюваннями, такими як ендометріоз та внутрішньоматкові аномалії, що може ускладнити відповідний аналіз та призвести до упередженості остаточного висновку. Крім того, у цих двох дослідженнях був відсутній кількісний аналіз між ХЕ та захворюванням маткових труб. Враховуючи досягнення в діагностичних стандартах ХЕ та системі оцінки захворювань маткових труб, було б цікаво дізнатися про прояви та ступінь тяжкості ХЕ, коли ці досягнення застосовуються до популяції з гідросактосальпінксами у сучасному світі. Таким чином, для точності та переконливості необхідно проводити дослідження з виключенням факторів, що впливають на результат, та кількісно оцінити кореляційний аналіз між тяжкістю уражень маткових труб та ХЕ.

Є кілька великих досліджень/когорт, де прямо порівнювали частоту ХЕ у пацієнток із гідросальпінксом та без нього:

- ретроспективна когорта у дослідженні J. Peng et al. (2022) з одночасною лапаро- та гістероскопією і CD138+-верифікацією показала, що наявність гідросальпінкса підвищує частоту ХЕ [95];
- дослідження Y. Zou et al. (2022), що оцінювало тяжкість трубної патології, показало зв'язок між вираженістю ураження труб / гідросальпінксом і запаленням ендометрія (CD138+) [82];
- у 2025 р. P. E. Bouet et al. встановили значуще вищу поширеність ХЕ у жінок із гідросальпінксом перед IVF-ET, у т.ч. при одnobічному і двобічному ураженні [18];
- у 2023 р. H. Osada et al. описали високу частоту ХЕ при гідросальпінксі (порівняно з іншими перитубарними станами) [98].

Таким чином, на рівні доказів “асоціації” – зв'язок гідросальпінкс ↔ ХЕ виглядає стійким.

Лікування гідросальпінкса перед IVF-ET (сальпінгектомія або проксимальна оклюзія труби) загалом покращує результати IVF (це стабільно відтворюється в літературі; ще з ранніх рандомізованих робіт і подальших оглядів) [22, 34, 97].

Однак покращення IVF-ET після сальпінгектомії ≠ автоматичне “вилікування” ХЕ. Чинники: частина пацієток має супутні проблеми (запальні захворювання органів малого таза (ЗЗОМТ) в анамнезі, ендометріоз, внутрішньоматкові втручання, цервіковагінальний та ендометріальний дисбіоз), які можуть підтримувати ХЕ незалежно від наявності гідросальпінксу; ХЕ може персистувати як самостійний стан навіть після усунення «джерела» рефлюксу.

Дані по трубній патології загалом показують, що після корекції труб частина жінок залишається з ХЕ, і це асоціюється з гіршою ймовірністю вагітності. Існує дискусія, чи може антибіотикотерапія (для ХЕ / інфекційного компоненту) частково замінювати хірургію в окремих сценаріях гідросальпінкса, що опосередковано підкреслює: інфекційно-запальний компонент може бути самостійною мішенню [99-101].

Важливим для клінічної практики є те, що після сальпінгектомії “трубний” негативний вплив часто зникає, але ХЕ може залишатися, тому його доцільно цілеспрямовано виключати/лікувати перед переносом ембріонів. Дані по трубній патології загалом показують, що після корекції труб частина жінок залишається з ХЕ, і це асоціюється з гіршою ймовірністю настання та виношування вагітності [84, 102-105].

Таким чином, гідросактосальпінкс суттєво асоційований із підвищеною частотою ХЕ у безплідних пацієнок. Сальпінгектомія не гарантує ерадикації ХЕ, який може персистувати через супутні чинники/тривалу запальну перебудову. Тому у пацієнок із видаленими в анамнезі гідросальпінксами, які планують IVF-ET, логічно розглядати цільову діагностику ХЕ та (за показаннями) лікування з контролем, оскільки “вилікуваність” ХЕ може бути пов’язана з кращими результатами переносу.

1.5. Преконцепційна підготовка жінок з видаленими матковими трубами з приводу гідросактосальпінксів задовго до ініціації циклів запліднення *in vitro*

Частина жінок, які мають гідросальпінкс, піддаються ізольованій сальпінгектомії, коли ще не створили сім’ю і не мають негайних репродуктивних планів. Але вони є відносно молодими та бажають зберегти свій фертильний потенціал, тому критично важливо оцінити будь-яке можливе порушення їхнього оваріального резерву, змін гормонального та оксидативного профілю, наявність запалення та стан репродуктивної системи в перспективі. Коли такі пацієнтки через тривалий час після сальпінгектомії звертаються для проведення IVF-ET, необхідно проводити дбайливе обстеження та комплексну прекоцепційну підготовку.

Преконцепційна підготовка – це комплекс діагностичних, профілактичних і лікувальних заходів з підготовки організму жінки до повноцінного зачаття, виношування та народження здорової дитини, який

включає прийом вітамінно-мінеральних комплексів як мінімум за 3 міс. до передбачуваного терміну зачаття, профілактику фолатзалежних вад розвитку, йодопрофілактику, корекцію гормональних, метаболічних порушень і тромбофілічних станів, при необхідності – підготовку сприйнятливої ендометрія.

Преконцепційна підготовка необхідна як жінкам, які планують вагітність природним шляхом, так і жінкам з безпліддям, які збираються лікуватися у програмах IVF-ET. IVF-ET наразі асоціюється з найвищим клінічним рівнем вагітності та народжуваності живих дітей порівняно з іншими варіантами лікування безпліддя. Належна прекоцепційна оцінка та консультування мають першочергове значення для оптимізації результатів IVF-ET та виношування вагітності [106].

Якщо труби видалені “давно”, основний акцент прекоцепційної підготовки зміщується з «ліквідувати гідросальпінкс» на оцінку факторів, які могли залишитися або сформуватися після операції і здатні знижувати результативність IVF-ET (ендометрій, інфекційно-запальні стани, оваріальний резерв, супутні хвороби, спосіб життя тощо).

Гідросактосальпінкс є не лише маркером тяжкого хронічного ураження маткових труб, але й активним патогенетичним чинником персистуючого асептичного або інфекційного запалення у малому тазі та в ендометрії, оксидативного стресу, підтримки локального цитокінового дисбалансу. Підвищений рівень прозапальних молекул негативно впливає на успіх імплантації [107]. Оксидативний стрес та ХЕ затримують розвиток ембріона, знижують його якість та зменшують успішність імплантації у пацієнок програм IVF-ET.

Занепокоєння щодо потенційного зниження оваріального резерву після сальпінгектомії пов'язане з особливостями кровопостачання (анастомози в мезосальпінксі). Метааналізи та оглядові роботи загалом показують відсутність або мінімальні зміни показників резерву (АМГ/КАФ), але

результат залежить від: однобічності/двобічності втручання, техніки гемостазу, супутнього ендометріозу/спайок, повторних операцій [105, 108].

Практичний висновок для прекоцепції “через роки” полягає у тому, що оваріальний резерв варто переоцінити перед IVF-ET навіть якщо операція була давно (вік і супутні фактори за цей час змінюються). Критично важливо мати базові: АМГ + КАФ ± ФСГ/ естрадіол (E2) на 2–3-й день менструального циклу (МЦ), щоб спланувати протокол КОС.

Трубний фактор (особливо після ЗЗОМТ / хронічних запалень органів черевної порожнини та малого таза) статистично пов’язують із патологією ендометрію, зокрема ХЕ, який може персистувати незалежно від того, що труби вже видалені. Сам факт давньої сальпінгектомії не гарантує, що ендометрій “ідеальний”. оцінка порожнини матки: соногістерографія / гістероскопія за показаннями. Тому при підозрі на ХЕ / невдачах імплантації / трубному факторі доцільний розгляд ендометріальної біопсії з імуногістохімією (ІГХ) (CD138+) за протоколом клініки. Це важливо саме “задовго до ініціації циклів”: якщо виявляються поліпи/синехії/ХЕ, потрібен час на лікування і контроль до старту переносу.

Прекоцепційні рекомендації (акушерсько-гінекологічні) узгоджено радять:

- скринінг/лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПСПШ), за показаннями, оцінка факторів ризику;
- ревізія вакцинацій та імунного статусу (краснуха/вітряна віспа тощо залежно від країни/анамнезу);
- оптимізація здоров’я до вагітності (харчування, маса тіла, відмова від тютюну/алкоголю, контроль хронічних хвороб).

Це входить у загальну рамку прекоцепційної допомоги, яку підкреслюють провідні професійні документи [108-114].

Різні дослідження оцінювали використання продуктів з антиоксидантними та протизапальними властивостями, як окремо, так і в комбінації, для пом’якшення наслідків хронічного запалення [115, 116].

Фолієва кислота перед вагітністю рекомендована всім; підвищені дози – окремим групам ризику [110, 113].

Преконцепційний генетичний скринінг носійства (expanded carrier screening) – залежно від локальних рекомендацій/анамнезу (особливо при донорських програмах/родинному анамнезі), також підтримується сучасними преконцепційними підходами [108, 111].

Окремі сучасні роботи показують, що лікування ХЕ антибіотиками (з подальшим підтвердженням елімінації плазматичних клітин/нормалізації) може покращувати репродуктивні наслідки у циклах переносу, особливо в програмах з кріопереносами [117-119]. Схеми терапії та критерії “вилікуваності” ХЕ різняться між дослідженнями. Найкраща стратегія — підтвердження діагнозу (CD138 ± мікробіологічна оцінка) → лікування → контроль (за протоколом центру).

S. L. Margulies et al. (2021) [120] повідомили про наявність ХЕ при гістероскопії у 57,8% жінок з трьома або більше повторними втратами вагітності в анамнезі. Більшість інфекцій ендометрію були спричинені поширеними бактеріальними інфекціями (58 %), включаючи грамнегативні бактерії. *Mycoplasma hominis* була виявлена у 10 % випадків. Хламідії були зареєстровані у 2,7 % випадків. Колонізація грамнегативними бактеріями знижувала частоту імплантації ембріона. Ендотоксини грамнегативних бактерій можуть викликати більш домінуючу відповідь Th1 у децидуальній оболонці, стимулюючи вироблення прозапальних цитокінів. Це, у свою чергу, створює паракринне середовище ендометрію, яке може призвести до пошкодження ембріона, невдалої імплантації або спонтанного викидня [103, 121-123]. Після антибіотикотерапії рівень спонтанної вагітності серед жінок з ХЕ, які були вилікувані антибіотиками, був вищим, ніж серед жінок з персистою кератозом [104, 124-127]. Активне лікування жінок з ХЕ може збільшити рівень спонтанної вагітності у жінок [120].

Таким чином, сама по собі давня сальпінгектомія не є критичним фактором поганого прогнозу IVF-ET. Однак жінки з трубним фактором в анамнезі потребують:

- ретельної переоцінки оваріального резерву;
- виключення ХЕ;
- корекції запально-оксидативного дисбалансу;
- повноцінної преконцепційної підготовки.

Оптимізація стану ендометрія та системного здоров'я до ініціації циклів IVF-ET є ключовою умовою підвищення частоти імплантації та народження живих дітей.

Заключення по розділу 1

- Гідросактосальпінкс є тяжкою формою дистального ураження маткових труб, яка формується внаслідок хронічного запального процесу та супроводжується структурними і функціональними змінами стінки труби, накопиченням патологічної рідини та втратою її прохідності. Дана патологія виявляється у значній частки жінок із безпліддям і суттєво погіршує результати природного зачаття та програм IVF-ET.

- Наявність гідросактосальпінксу негативно впливає на репродуктивні результати за рахунок ембріотоксичного, механічного та запального впливу внутрішньотрубною рідини, що призводить до зниження частоти імплантації, клінічної вагітності та підвищення ризику втрати вагітності.

- Сальпінгектомія або проксимальна оклюзія маткових труб перед проведенням програм IVF-ET є ефективним методом підвищення частоти настання вагітності та живонародження, що підтверджено результатами рандомізованих досліджень і метааналізів.

- Водночас питання віддаленого впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв і функцію яєчників залишається дискусійним. Існують дані про можливе порушення оваріального кровопостачання внаслідок

ушкодження мезосальпінкса, що може призводити до змін фолікулярного пулу та гормонального профілю, однак результати досліджень є суперечливими.

- Нечисленні експериментальні дослідження свідчать, що одним із ключових механізмів ушкодження яєчників після сальпінгектомії є розвиток оксидативного стресу за типом ішемії-реперфузії, що супроводжується активацією ВРО, зниженням АОЗ та морфофункціональними змінами оваріальної тканини.

- У клінічній практиці після сальпінгектомії можливе збереження або формування хронічного ендометриту, що пов'язано з попереднім запальним процесом у малому тазі та може негативно впливати на рецептивність ендометрію і результати програм IVF-ET.

- Сучасні дані свідчать, що віддалена сальпінгектомія сама по собі не є визначальним негативним фактором ефективності IVF-ET, однак у поєднанні з тривалим терміном після проведення сальпінгектомії, з віком, початково зниженим оваріальним резервом, хронічним запаленням та оксидативним стресом може знижувати репродуктивний потенціал.

- У жінок із сальпінгектомією у віддаленому анамнезі особливого значення набуває розробка та впровадження комплексної преконцепційної підготовки, яка включає оцінку оваріального резерву, гормонального статусу, стану ендометрію, виключення хронічного ендометриту та корекцію оксидативного та запального дисбалансу.

- Наявність суперечливих даних щодо віддаленого впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв, недостатня кількість досліджень, що поєднують експериментальні та клінічні підходи, а також відсутність єдиних алгоритмів преконцепційної підготовки обґрунтовують необхідність подальших досліджень у даному напрямку.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

2.1. Бази та дизайн дослідження

Дослідження виконувалося з 2024 р. по 2026 р. у ОНМедУ – виконуючий обов’язки ректора член-кор. НАМН України, проф., д.мед.н. Станіслав Шнайдер, на кафедрі акушерства та гінекології – зав. каф. проф., д.мед.н. Ігор Гладчук, на базі гінекологічного відділення Багатопрофільного медичного центру ОНМедУ – директор Олег Подуст і ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»» – директор к.мед.н. Ігор Захаренко. Лабораторні дослідження виконувалися в Навчально-виробничій лабораторії молекулярної патології ОНМедУ – зав. лабораторією к.біол.н. Наталя Букреева. Морфологічні дослідження проводилися на базі патологоанатомічного відділення Університетської клініки ОНМедУ «Центр реконструктивної та відновної медицини» – зав. відділенням Тетяна Савенко.

Експериментальні дослідження здійснювалися на базі лабораторії біохімії та віварію експериментального відділу ДУ "Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України" – виконуюча обов’язки директора к.мед.н. Аліна Адубецька.

Проведення дослідження ухвалено Комісією з питань біоетики Одеського національного медичного університету, протокол № 17 від 01.11.2023.

Маніпуляції над тваринами проводили відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [128], Наказу України № 249 від 01.03.2012 «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [129].

Робоча гіпотеза проведеного дослідження полягала у наступному:

1. Видалення маткових труб у жінок репродуктивного віку з приводу гідросактосальпінксів у віддаленому анамнезі може приводити до зниження оваріального резерву, відповідного порушення продукції гормонів репродуктивної системи, зміни процесів вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту, персистенції хронічного запалення в ендометрії.

2. Розробка та застосування комплексної прекоцепційної підготовки у жінок репродуктивного віку з трубною хірургією у віддаленому анамнезі перед проведенням програм запліднення *in vitro*, яка включає покращення гормонального статусу, відновлення процесів вільно-радикального окиснення та антиоксидантного захисту, зниження процесів хронічного запалення в ендометрії, може сприяти покращенню відновлення репродуктивної функції.

Робота включала експериментальну та клінічну частину.

Експериментальна частина складалася з двох етапів:

- *на першому етапі експериментального дослідження* здійснювали забір крові, визначення рівня АМГ та вилучення яєчників з визначенням в гомогенатах оваріальної тканини активності ВРО та АОЗ, вираженості запалення та вивченням оваріальної гістоструктури у інтактних самиць щурів віком 4 міс., у другій частини тварин визначали вихідний рівень АМГ, проводили односторонню або двосторонню сальпінгектомію;

- *на другому етапі експериментального дослідження* виконували забір крові, визначення рівнів АМГ, видалення яєчників для вивчення гістоструктури і визначення в гомогенатах оваріальної тканини активності ВРО та АОЗ, вираженості запалення у прооперованих та інтактних самиць щурів віком 7 міс.

Клінічна частина складалася також з двох етапів:

- *на першому етапі клінічного дослідження* проведено комплексне обстеження 128 жінок групи С з видаленими матковими трубами лапароскопічним доступом з приводу гідросактосальпінксів задовго до ініціації циклів IVF-ET. Проведено визначення гормонального статусу, стан систем ВРО та АОЗ, морфологічного стану ендометрію;

- на другому етапі клінічного дослідження 67 жінок основної групи СО отримали прекоцепційне обстеження та підготовку за розробленою методикою, 61 особа групи порівняння СП пройшла обстеження і прекоцепційну підготовку за існуючими стандартами. Проведено порівняння відновлення гормонального статусу, систем ВРО та АОЗ, стану ендометрію та репродуктивні результати.

2.2. Матеріал та методи

У роботі під час експерименту на самицях статевозрілих щурів застосовані імуноферментні, біохімічні, морфологічні та статистичні методи дослідження, під час клінічного етапу дослідження на жінках з безпліддям – експериментальні, клініко-анамнестичні, мікробіологічні (світова мікроскопія уrogenітальних виділень, уrogenітальний бактеріологічний посів, полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу), інструментальні (ультразвукове дослідження, гістероскопія, пайпель-біопсія), імунохімічні, спектрофотометричні, фотоелектрокалориметричні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні методи дослідження.

2.2.1. Експериментальне дослідження

В експериментальне дослідження було включено 20 статевозрілих самиць білих щурів лінії Wistar віком 4 міс., вагою 210-230 г на початок дослідження. Щури були обрані як об'єкт дослідження у зв'язку зі схожістю у жінок закономірностей регуляції оваріально-менструального циклу, принципів будови системи крово- та лімфопостачання, іннервації репродуктивних органів, а також завдяки їхньому добре охарактеризованому естральному циклу та безпечному поведженню. Коротка та точна тривалість естрального

періоду щурів (4-5 днів) також робить їх дуже придатними і дозволяє проводити оцінку змін у ході експерименту за невеликий термін [130, 131].

Експериментальних тварин утримували у стандартних умовах у пластикових клітинах з дрібною дерев'яною стружкою по 5 тварин у клітці. Щури знаходилися при дозованому освітленні (12:12 годин, світло в денний час) з контрольованим температурним режимом на стандартному харчуванні (корм Versele-Laga Complete Rat & Mouse для щурів і мишей), мали вільний доступ до води та їжі. Експеримент проводили у весняний період. Тривалість експерименту склала 3 міс.

Самиць щурів було рандомізовано та розподілено на п'ять експериментальних груп.

До *контрольної групи 1* (n=5) увійшли інтактні тварини віком 4 міс., до *контрольної групи 2* (n=5) – інтактні тварини віком 7 міс.

Дослідна група 3 (n=5) включала тварин, яким виконували односторонню сальпінгектомію з подальшим дослідженням яєчника з боку видаленої маткової труби через 3 міс. після оперативного втручання.

До *дослідної групи 4* (n=5) увійшли тварини після однобічної сальпінгектомії, у яких через 3 міс. після операції досліджували контрлатеральний яєчник (з боку інтактної маткової труби).

Дослідна група 5 (n=5) складалася з тварин після двобічної сальпінгектомії з подальшим дослідженням яєчників через 3 міс. після оперативного втручання.

На першому етапі експериментального дослідження здійснювали вилучення яєчників у інтактних тварин віком 4 міс. (контрольна група 1). Паралельно тваринам дослідних груп 3 і 4 виконували односторонню сальпінгектомію, тоді як у тварин дослідної групи 5 проводили двосторонню сальпінгектомію.

Оперативне втручання проводили з дотриманням правил асептики та антисептики під одноразовим внутрішньом'язовим наркозом тіопенталу (рис. 2.1).

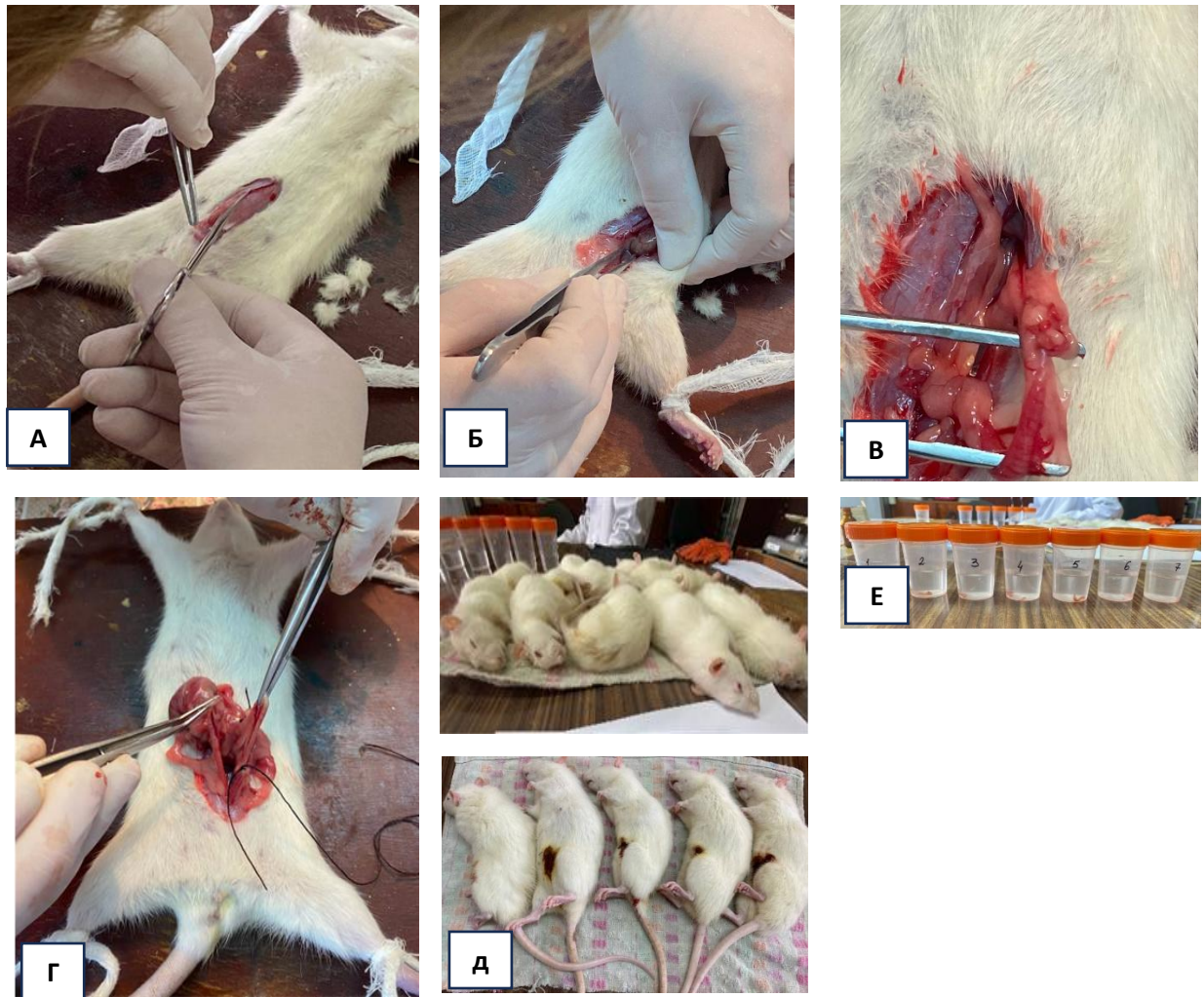


Рис. 2.1. Перший етап експериментального дослідження впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв статевозрілих самиць білих щурів – видалення маткових труб:

А – серединна лапаротомія;

Б – етап видалення яєчника самиці щура у віці 4 міс.;

В – етап видалення маткової труби у самиці щура у віці 4 міс.;

Г – етап двобічної сальпінгектомії у самиці щура у віці 4 міс.;

Д – самиці щурів після операції, рана на шкірі оброблена йодинолом;

Е – операційний матеріал у контейнерах з формаліном.

Тварин фіксували у положенні на спині. Шкіру на животі вибривали, обробляли 70 % хлоргексидиновим спиртом. Проводили серединну лапаротомію, довжина розрізу складала трохи більше 3 см (див. рис. 2.1(А)). Маткові роги та придатки виводили в рану та обкладали стерильними

серветками, змоченими у 0,9% розчині натрію хлориду. Виконували необхідний етапу дослідження оперативний об'єм – сальпінгектомію або оваріоектомію (див. рис. 2.1(Б), рис. 2.1(В), рис. 2.1(Г)). Операційну рану зашивали пошарово. Після ушивання рану на шкірі обробляли йодинолом (див. рис. 2.1(Д)). Тривалість операції становила 8-10 хв. При виконанні всіх етапів операції дотримувалися принципів асептики та антисептики, мінімізації травм тканин і крововтрати, максимального скорочення часу операції, не допускали пошкодження тканини яєчників при сальпінгектомії. Видалені маткові труби та частини яєчники фіксували у нетральному формаліні (див. рис. 2.1(Е)) і досліджували гістологічно. У гомогенатах частин оваріальної тканини проводили визначення активності ВРО та АОЗ, вираженості запалення.

На другому етапі експериментального дослідження здійснювали вилучення яєчників у інтактних тварин віком 7 міс. (контрольна група 2), а також у самиць щурів віком 7 міс. дослідних груп 3, 4 і 5, у яких пройшло 3 міс. після сальпінгектомії. Зокрема, у тварин групи 3 досліджували яєчник з боку видаленої маткової труби, у тварин групи 4 – контрлатеральний яєчник, а у тварин групи 5 – обидва яєчники після двобічної сальпінгектомії (рис. 2.2).

Після видалення яєчників на другому етапі експериментального дослідження тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом шляхом тотального кровопускання з серця. Відпрацьований біологічний матеріал утилізувався у спеціальні контейнери.

У всіх тварин була забрана кров для визначення рівня АМГ у віці 4 міс. і 7 міс., тобто у прооперованих тварин через 3 міс. після однобічної/двобічної сальпінгектомії. Рівні АМГ у сироватках крові визначали за допомогою імуноферментного аналізу на мультифункціональному мікропланшетному рідері Thermo Scientific™ Varioskan™ LUX (США) з використанням комерційного набору «Щурячий АМН (антимюлерів гормон) ELISA Kit (E-EL-R3022)» (США) (чутливість 37,5 пг/мл, діапазон виявлення 62,5-4000 пг/мл).

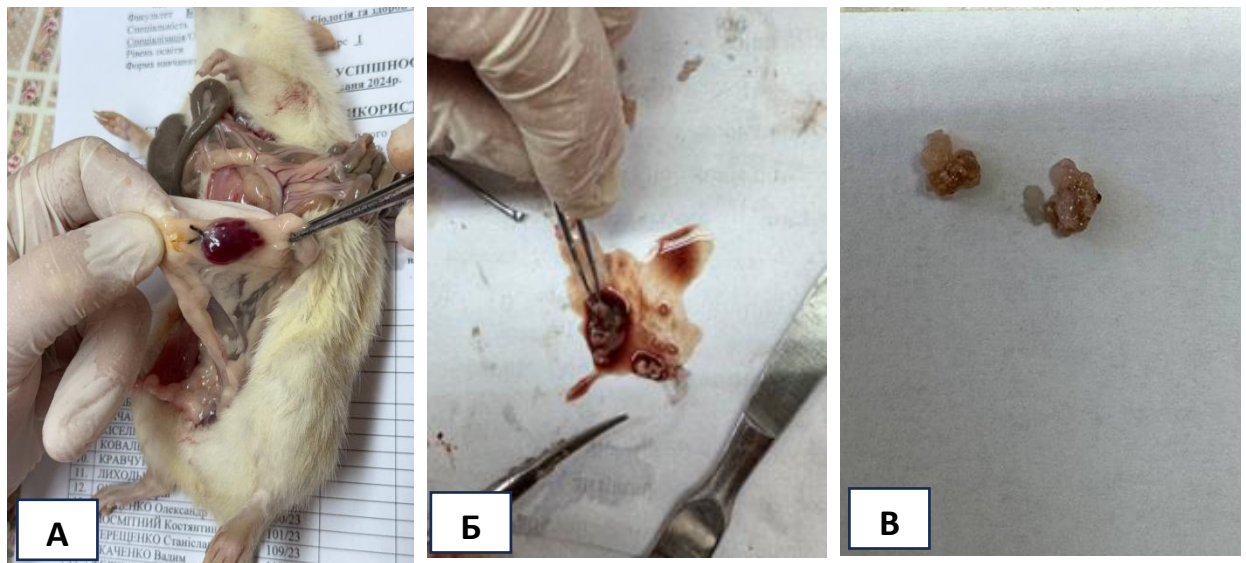


Рис. 2.2. Другий етап експериментального дослідження впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв статевозрілих самиць білих щурів – видалення яєчників:

А – серединна лапаротомія;

Б – етап виділення яєчника з оточуючого мезоваріуму;

В – видалені яєчники.

Видалені на першому та другому етап яєчники гомогенізували. Гомогенати оваріальної тканини готували з розрахунку 20 мг тканини на 1 мл 0,05М трис-НСІ буфера рН 7,5 і для дослідження активності ферментів застосовували надосадову рідину. Центрифугування здійснювали в рефрижераторній центрифугі при 3 000 об/хв впродовж 15 хв при температурі +4°C. У надосадовій рідині визначали вміст МДА, активність СОД і КАТ, кислої фосфатази (КФ) за методами [132].

При гістологічному дослідженні вивчали за допомогою світлової мікроскопії зразки яєчників статевозрілих самиць щурів до та після однобічної/двобічної сальпінгектомії. Шматочки гонад фіксувалися протягом щонайменше 48 год у 10 % нейтральному забуференому формаліні (виробник Diapath, Італія). Промивали протягом 30 хв у проточній воді. Всі шматочки проходили дегідратацію у ізопропіловому спирті висхідної

концентрації протягом 5 год та подальше ущільнення у трьох змінах патентованого гістологічного парафіну (Diapath, Італія) при температурі 58° С протягом 3 год в автоматичному гістопроесорі Tissue Tek VP1 (Sakura, Японія). Виготовлення касето-блоків проходило на автоматичній станції для заливки парафіном Tissue-tec TEC5 (Sakura, Японія). Триммінг відбувався на ротаційному мікротомі RM 2125RT (Leica CM 1850, Німеччина) товщиною зрізу 3-5 мкм з подальшим монтажем на предметні скельця. Препарати забарвлювали патентованими розчинами гематоксиліну Караці та еозину G (спиртовим), покривали безксилольним монтуючим середовищем Diamount (Diapath, Італія) під покривні скельця, вивчали за допомогою світлового мікроскопу медичного мікрофотографічного Olympus CX23.

2.2.2. Клінічне дослідження

При проведенні клінічного дослідження від усіх пацієток була отримана інформована згода на участь у його проведенні. Усі клінічні дані були повністю анонімізовані перед отриманням до них доступу.

Обстежено 128 жінок групи С з видаленими матковими трубами з приводу гідросактосальпінксів задовго до ініціації циклів IVF-ET, з яких 67 особам групи С1 була виконана однобічна сальпінгектомія та 61 пацієнтці групи С2 – двобічна сальпінгектомія. Вказані жінки звернулися з метою лікування безпліддя за допомогою IVF-ET. У групах С1 і С2 виділені основні групи С1О (n=33) і С2О (n=30), у яких жінкам проводилася прекоцепційна підготовка за розробленою методикою, а також групи порівняння С1П (n=34) і С2П (n=31), у яких жінкам прекоцепційна підготовка проводилася за стандартними протоколами. У чоловіків осіб групи С при обстеженні виявлена нормозооспермія.

Контрольну групу К склали 34 соматично та гінекологічно здорових жінки з регулярними овуляторними менструальними циклами (МЦ), прохідними матковими трубами, які вступили в цикл IVF-ET з приводу

чоловічого безпліддя незапального генезу і не мали в анамнезі запальних захворювань малого таза, генітального ендометріозу, ендокринної патології та оперативних втручань на маткових трубах та яєчниках.

При зверненні для включення у програми IVF-ET у пацієнок усіх досліджуваних груп збиралися клініко-анамнестичні дані, проводилося гінекологічне та соматичне обстеження, обстеження чоловіка відповідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 787 від 09.09.2013 року "Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій" зі змінами відповідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 2197 від 30.12.2024 і Наказу Міністерства охорони здоров'я України № 117 від 18.01.2025 [133].

Ультразвукове дослідження органів малого тазу виконувалося на ультразвуковому стаціонарному апараті «Voluson E8 Expert» (США) трансабдомінальним і трансвагінальним доступом за стандартними методиками.

Дослідження гормонального профілю виконувалося імуноферментним методом на мультимодальному планшетному рідері Thermo Scientific Varioskan LUX (США/Фінляндія) з вимірюванням рівнів фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину (ПРЛ), естрадіолу (E_2), вільного тестостерону (T_b), АМГ та тиреотропного гормону (ТТГ) на 2-3-й день менструального циклу (МЦ). Рівень прогестерону (P_4) в сироватці крові оцінювали приблизно за 7 днів до очікуваного початку наступної менструації, враховуючи, що конкретний день циклу може змінюватися залежно від тривалості МЦ (рекомендації Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо профілактики, діагностики та лікування безпліддя, 2026 р.) [134].

Стан системи ВРО та АОЗ вивчали за допомогою спектрофотометричних та фотоелектроколориметричних методів з використанням мультимодального планшетного рідера Thermo Scientific Varioskan LUX (США).

Для оцінки стану ВРО визначали вміст дієнових кон'югат (ДК) ненасичених жирних кислот у плазмі крові, рівень МДА в еритроцитах крові.

Вміст у плазмі крові ДК ненасичених жирних кислот досліджували методом Z. Placer (1966) у модифікації В. Б. Гаврилова та співавт. (1983) [135], який базується на здатності кон'югованих дієнових структур і гідроперекисів ліпідів, екстрагованих з плазми крові сумішшю гептанізопропанола, поглинати світло при довжині хвилі 232-234 нм. Рівень МДА в еритроцитах крові визначали методом J. A. Knight (1988) [136], при якому при нагріванні у кислому середовищі частина ендперекисів розкладається з утворенням МДА. Взаємодія МДА з тіобарбітуровою кислотою веде до утворення комплексу рожевого кольору. Кількісне визначення забарвленого продукту проводили на спектрофотометрі Thermo Scientific Varioskan LUX (США) при довжині хвиль 532 нм та 590 нм для виключення поглинання забарвлених комплексів тіобарбітуровою кислотою речовинами неліпідного походження [137].

Для оцінки стану системи АОЗ досліджували вміст ферментних антиоксидантів СОД, каталази (КАТ) та неферментного антиоксиданту α -токоферолу (вітаміну Е). Активність СОД визначали методом R. Fried (1975), в основі якого лежить здатність ферменту гальмувати реакцію автоокислювання адреналіну в адренохром при рН 10,2 [138]. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 540 нм. Активність КАТ у сироватці крові досліджували методом Holmes R. S., Masters C. J. [139], заснованим на здатності перекису водню утворювати при взаємодії з розчином молібдату амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору Екстинкцію розчину вимірювали при довжині хвилі 410 нм. Вміст α -токоферолу в сироватці крові вимірювали методом J. Viery у модифікації .Кисилевич Р. Ш. і співавт. (1973) [140, 141], принцип якого заключається у кількісній спектрофотометричній оцінці утворення продукту взаємодії α -токоферолу з трьоххлористим залізом у присутності індикатору α -дипіридилу, який дає рожево-коричневе забарвлення. Екстинкцію реєстрували при довжині хвилі 520 нм.

Усім пацієнткам у проліферативній фазі під загальним наркозом було проведено гістероскопію. Гістероскопію проводили за допомогою жорсткого гістероскопа (Karl Storz, Німеччина). Для розширення порожнини матки

використовували фізіологічний розчин, 1 мл розчину якого містить сорбіту 27 мг і маніту 5,4 мг, під тиском 100 мм рт. ст. Після завершення гістероскопії зразок ендометрію обережно брали за допомогою біопсійного катетера Pipelle (Jiadingcheng, Китай) з верхньої частини порожнини матки.

Зразки ендометрію фіксували у 10 % нейтральному забуференому розчині формальдегіду (рН 7,4) впродовж 24 год, після дегідратації заливали в парафін за стандартною методикою. На ротаційному мікротомі виготовляли зрізи товщиною 4-5 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином. Для ІГХ дослідження зрізи поміщали на покриті адгезивом стекла Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Зрізи ендометрія депарафінували в ксилолі, регідратували з використанням етанолу різних концентрацій. Використовували авідин-біотин-пероксидазний метод за стандартною методикою. Для «демаскування» антигенів регідратовані зрізи піддавали термічній обробці в розчині Target Retrieval Solution (ДАКО, Данія) з використанням мікрохвильової печі. Після блокування неспецифічного зв'язування білків протеїновим блоком (ДАКО, Данія) і ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком (ДАКО, Данія) наносили первинні антитіла. ІГХ забарвлення проводили шляхом інкубації з розведенням 1:100 мишачого моноклонального антитіла (МАТ) проти людського еїптопу CD138+ (Mi 15; Dako, Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology (UK)) і CD56+ (клон 123C3.D5, Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology (UK)), протягом 1 год за кімнатної температури. Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою високочутливої полімерної системи детекції DAKO Advance. В якості субстрату для пероксидази хрому використовували DAB+ (ДАКО, Данія). Препарати дозбарвлювали гематоксиліном Майєра. Далі забарвлені зрізи укладали в напівсинтетичній середовище Permanent Mounting Medium (ДАКО, Данія).

CD138+-позитивні плазматичні клітини і CD56+-позитивні клітини спостерігали в стромі ендометрію та кількісно визначали під світловим мікроскопом. Підраховували позитивно забарвлені клітини у трьох полях зору

і відсоток позитивних клітин по відношенню до всіх клітин стромы. Клітини залозистих структур, які потрапляли в поле зору, при підрахунку не враховувалися. Розрахунок проводився не менше, ніж на 1 000 стромальних клітинних елементів. Відсутність плазматичних клітин вважалася негативною наявністю ХЕ. Усі зразки ІГХ аналізу ендометрію були оцінені двома гістопатологами.

2.2.3. Статистичний аналіз отриманих даних

Статистичний аналіз проводили із застосуванням SPSS (версія XX) / R (версія X.X.X). Нормальність розподілу перевіряли тестом *W-критерій* Шапіро-Уїлка та візуально за Q-Q графіками. Параметричні змінні представлені як нетрансформовані середні значення (M) та похибка стандартного відхилення (\pm SEM). Міжгрупові порівняння проводилися за допомогою *U-* критерію Манна-Уїтні або тесту Краскела-Уолліса методом Хохберга. Для визначення характеру розподілу даних використовувався *W-критерій* Шапіро-Уїлка. Значення $p < 0,05$ вважалося значущим. Для оцінки непараметричних даних використовували χ^2 критерій та розрахунок відношення шансів (ВШ), стандартного відхилення (z), 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Отримані дані представляли у вигляді ВШ [95 % ДІ].

Для порівняння трьох незалежних груп (C1, C2, K) застосовано однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з post-hoc тестом Tukey. У разі порушення гомогенності дисперсій використовували Welch ANOVA та Games-Howell. Для контролю потенційних конфаундерів (вік, індекс маси тіла (ІМТ)) застосовано коваріаційний аналіз ANCOVA. Розмір ефекту визначали за η^2 та partial η^2 . Для парних порівнянь розраховували коефіцієнт Cohen's d. Наведено 95 % Д). Рівень статистичної значущості вважали як $p < 0,05$.

2.3. Застосовані методики прекоцепційної підготовки перед заплідненням *in vitro*

У групах С10 і С20 проводили преконцепційну підготовку за розробленою методикою, яка включала такі лікувально-профілактичні заходи:

1. Санацію цервіко-вагінального мікробіоценозу відповідно до чинного стандарту медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення» (Наказ МОЗ України від 15.12.2022 № 2264) [142].

2. Циклічну гормональну терапію: протягом перших 14 днів – по 1 таблетці препарату, що містить 2 мг естрадіолу; протягом наступних 14 днів – по 1 таблетці препарату, що містить 2 мг естрадіолу та 10 мг дидрогестерону, без перерви між циклами, курсом 3 місяці.

3. Комбінований антиоксидантно-вітамінний препарат, що містив: Revifast® (еквівалент 48 мг транс-ресвератролу) – 160 мг, транс-ресвератрол – 102 мг (загальна кількість транс-ресвератролу – 150 мг), вітамін В6 – 1,4 мг, фолієву кислоту у формі 5-метилтетрагідрофолату кальцію (Extrafolate-S®) – 400 мкг, вітамін D – 5 мкг, вітамін В12 – 2,5 мкг; по 1 таблетці 2 рази на добу.

4. Антиоксидантний препарат, 1 капсула якого містила супероксиддисмутазу (СОД) 200 мг (6 000 МО), ресвератрол – 250 мг, цинк – 20 мг; по 1 капсулі 1 раз на добу.

5. Комплексний нутрицевтичний препарат, що складався з двох капсул і одного саше:

- вітамінно-мінеральна капсула (вітамін D3 – 15 мкг, вітамін Е – 12 мг, вітаміни групи В, фолієва кислота – 800 мкг, вітамін В12 – 10 мкг, біотин – 150 мкг, цинк – 10 мг, марганець – 2 мг, селен – 55 мкг, хром – 80 мкг, йодид – 150 мкг, L-карнітин – 300 мг, кофермент Q10 – 20 мг, лікопен – 10 мг);

- капсула з риб'ячим жиром (ейкозапентаєнова кислота – 40 мг, докозагексаєнова кислота – 200 мг);

- саше з активними компонентами (міо-інозитол – 2 030 мг, D-хіро-інозитол – 20 мг, N-ацетил-L-цистеїн – 100 мг, вітамін С – 80 мг, магній – 190 мг).

Вміст саше розчиняли у 200 мл води; капсули приймали, запиваючи достатньою кількістю води. Курс становив 3 місяці.

6. Лікування хронічного ендометриту (за наявності) включало:

- етіотропну антибактеріальну терапію з урахуванням збудника та корекцію за результатами урогенітального бактеріологічного посіву і полімеразної ланцюгової реакції;

- заходи з відновлення ендометрію після ерадикації інфекції (циклічна гормональна терапія, ферментні препарати, засоби для покращення мікроциркуляції);

- ад'ювантну терапію (пробіотики, протизапальні засоби, за показаннями – імуномодулюючу підтримку).

Преконцепційна підготовка у групах порівняння С1П і С2П включала: санацію цервіко-вагінального мікробіоти за існуючим стандартом медичної допомоги [240] і препарати фолієвої кислоти.

РОЗДІЛ 3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДДАЛЕНОГО ВПЛИВУ САЛЬПІНГЕКТОМІЇ У СТАТЕВОЗРІЛИХ САМИЦЬ БІЛИХ ЩУРІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЯЄЧНИКІВ

3.1. Експериментальне дослідження віддаленого впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв статевозрілих самиць білих щурів

Визначення АМГ рутинно використовується для оцінки резерву та функції яєчників у жінок та самиць мишей та щурів у будь-якому віці. Це єдиний показник резерву яєчників, на який не впливає механізм зворотного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, і його можна перевіряти у фолікулярній та лютеїновій фазі жіночого МЦ та різних фазах естрального циклу мишей та щурів [159-162].

Вихідні рівні АМГ у досліджуваних групах самиць щурів віком 4 міс. не мали вірогідних відмінностей і склали у групі К (127,17±18,11) пг/мл, у дослідній групі 1 – (108,59±7,00) пг/мл, у дослідній групі 2 – (117,64±14,86) пг/мл ($p > 0,05$).

Через 3 міс. у віковій групі 7 міс. самиць щурів групи контролю рівень АМГ вірогідно не змінився і дорівнював (120,84±15,59) пг/мл, Δ АМГ = -6,34 пг/мл, що склало ~ 5 % від вихідного рівня, тобто не статистично значуще фізіологічне вікове зниження ($p_d > 0,05$). У дослідній групі 1 через 3 міс. після однобічної сальпінгектомії сироватковий вміст АМГ складав (73,61±4,69) пг/мл ($p_{1-к} < 0,02$), Δ АМГ = - 34,99 пг/мл (~ 32 % від вихідного рівня), що було ймовірно статистично значущим значним зниженням ($p_d < 0,01$). У дослідній групі 2 через 3 міс. після двобічної сальпінгектомії зареєстровано найбільше зниження АМГ ((65,56±8,17) пг/мл ($p_{2-к} < 0,01$, $p_{1-2} > 0,05$)) – Δ АМГ = - 52,08 пг/мл (~ 44 % від вихідного рівня), що було ймовірно статистично значущим значним зниженням ($p_d < 0,01$) (рис. 3.1, рис. 3.2).

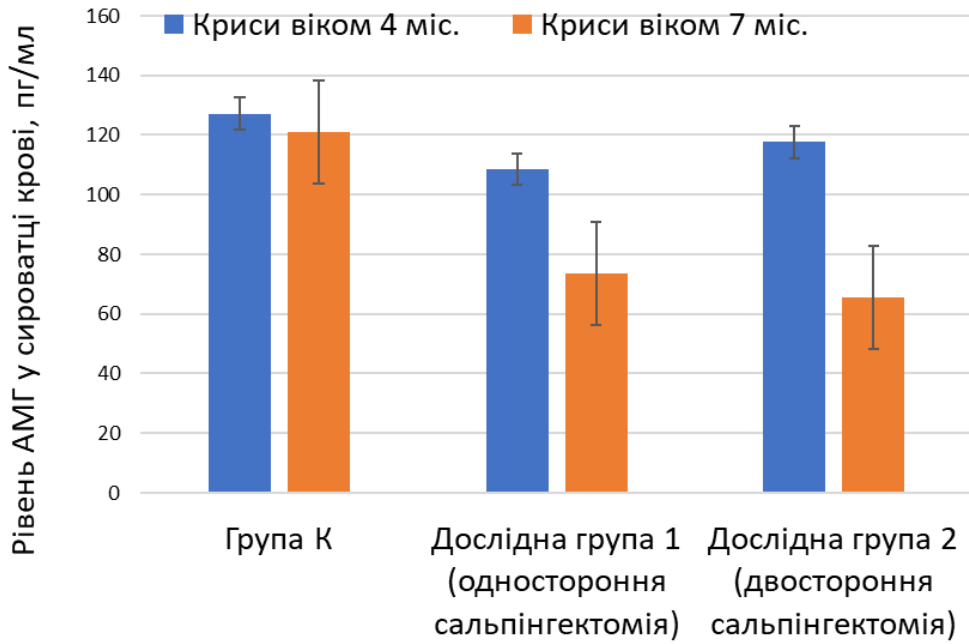


Рис. 3.1. Середній рівень АМГ у самиць щурів у контрольній та дослідних групах до та через 3 міс. після оперативного втручання

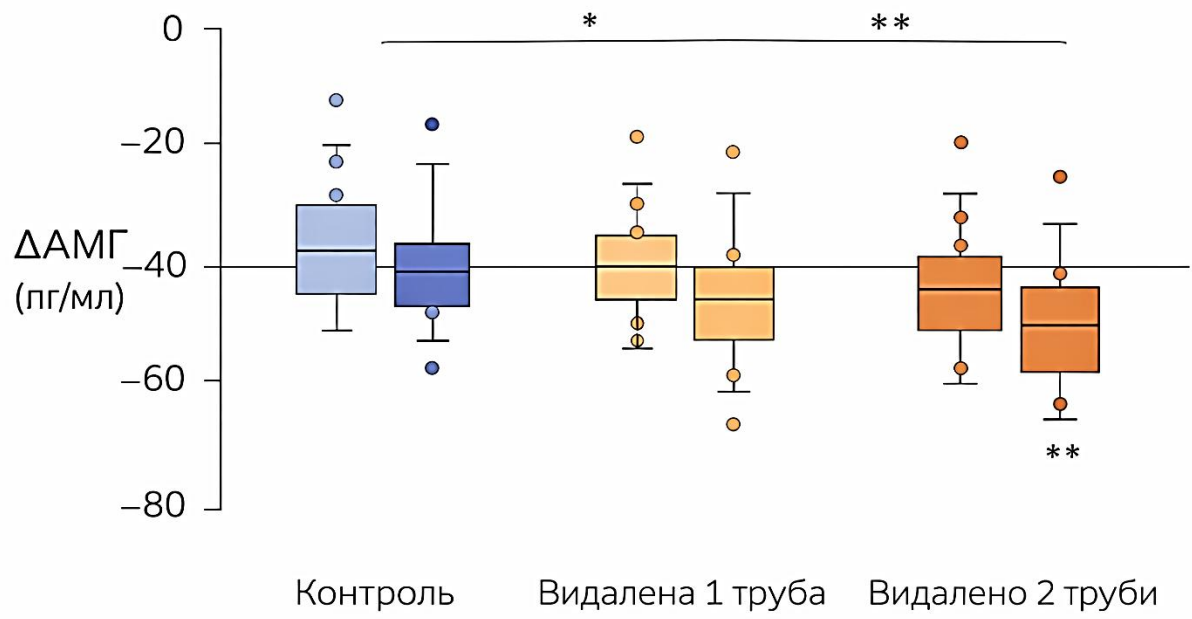


Рис. 3.2. Індивідуальні значення змін рівня АМГ (Δ АМГ) у самиць щурів у контрольній та дослідних групах через 3 міс. після сальпінгектомії (представлено у вигляді Boxplot із нанесенням окремих значень) (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$)

Як видно з рис. 3.2, у контрольній групі зміни рівня АМГ мають мінімальний характер і варіюють у вузькому діапазоні. У дослідній групі після однобічної сальпінгектомії відзначається більш виражене зниження показника з помірною варіабельністю індивідуальних значень. Найбільше зниження рівня АМГ та найбільший розкид індивідуальних показників спостерігається у дослідній групі після двобічної сальпінгектомії. Це вказує суттєвий та дозозалежний вплив оперативного втручання на оваріальний резерв.

Заключення

Аналіз змін рівня АМГ (Δ АМГ) у динаміці експериментального дослідження показав, що у контрольній групі спостерігалось незначне фізіологічне зниження показника. У той же час у тварин після однобічної сальпінгектомії відзначалося достовірне зменшення рівня АМГ, тоді як після двостороннього видалення маткових труб це зниження було найбільш вираженим. Отримані дані свідчать про наявність зниження рівня АМГ у довгостроковому періоді після перенесеної сальпінгектомії та залежність ступеня зниження оваріального резерву від обсягу оперативного втручання.

3.2. Експериментальне дослідження віддаленого впливу сальпінгектомії на окислювально-відновлювальні процеси та розвиток запалення у яєчниках статевозрілих самиць щурів

Дослідження інтактних тварин у віці 4 міс. і 7 міс. показало відсутність статистичної різниці у вмісті гомогенатів яєчників МДА ($23,21 \pm 2,05$ проти $24,23 \pm 2,0$) ммоль/кг, $p_{1-2} > 0,05$) та активності КФ ($65,78 \pm 4,02$ проти $66,14 \pm 5,17$) мккат/кг, $p_{1-2} > 0,05$), що свідчить про відсутність суттєвих змін інтенсивності процесів ВРО та запалення з віком (табл. 3.1, рис. 3.3).

Таблиця 3.1.

Показники ВРО, АОЗ та запалення у гомогенатах яєчників самиць шурів (20 мг /мл 0,05 М буфера трис - НСІ, рН 7,5)

Група	Показник			
	Вміст МДА, ммоль/кг	Активність СОД, %	Активність КАТ, мкат/кг	Активність КФ, мкат/кг
1 – інтактні самиці шурів віком 4 міс. (n=5)	23,21±2,05	64,56±1,31	7,62±0,31	65,78±4,02
2 – інтактні самиці шурів віком 7 міс. (n=5)	24,23±2,00 p ₁ >0,05	56,78±0,98 p ₁ <0,01	6,16±0,34 p ₁ <0,01	66,14±5,17 p ₁ >0,05
3 – самиці шурів з видаленням однієї маткової труби і дослідженням яєчника з боку видалення труби (n=5)	41,80±2,19 p ₂ <0,01	54,30±1,56 p ₂ >0,05	6,33±0,39 p ₂ >0,05	91,52±3,03 p ₂ <0,01
4 – самиці шурів з односторонньою сальпінгектомією і дослідженням яєчника з контрлатерального боку, де маткова труба не була видалена (n=5)	34,36±2,45 p ₂ <0,01 p ₃ <0,05	53,54±1,95 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	6,23±0,33 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	80,41±2,52 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01
5 – самиці шурів з видаленням двох маткових труб (n=5)	45,51±3,46 p ₂ <0,01 p ₃ >0,05	45,21±1,57 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01	5,89±0,23 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	116,90±4,02 p ₂ <0,01 p ₃ <0,01

Примітки: 1. p₁ – вірогідність відносно даних групи 1;
 2. p₂ – вірогідність відносно даних групи 2;
 3. p₃ – вірогідність відносно даних групи 3.

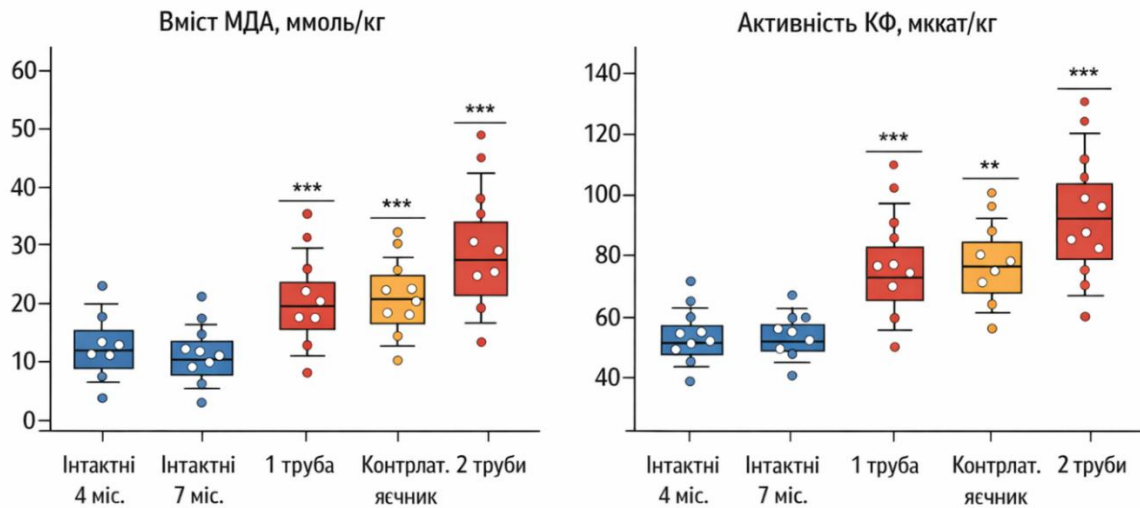


Рис. 3.3. Окисний стрес (накопичення МДА) та запальні процеси (підвищення активності КФ) у яєчниках самиць щурів через 3 міс. після однобічної та двобічної сальпінгектомії (Boxplot)

Водночас відзначено достовірне зниження активності антиоксидантних ферментів – СОД ($64,56 \pm 1,31$ проти $(56,78 \pm 0,98)$ %, $p_{1-2} < 0,01$) та КАТ ($7,62 \pm 0,31$ проти $(6,16 \pm 0,34)$ мкат/кг, $p_{1-2} < 0,01$), що вказує на вікове послаблення активності системи АОЗ (див. табл. 3.1, рис. 3.4).

У щурів дослідної групи 3 з видаленням однієї труби і дослідженням гомогенату яєчника з боку видалення труби через 3 міс. після оперативного втручання зареєстровано порівняно з яєчниками семимісячних інтактних щурів групи 2 підвищення рівня МДА у 1,73 раза ($(41,80 \pm 2,19)$ ммоль/кг, $p_{2-3} < 0,01$) і активності КФ у 1,38 раза ($(91,52 \pm 3,03)$ мкат/кг, $p_{2-3} < 0,01$), тоді як статистично достовірних змін активності СОД ($(54,30 \pm 1,56)$ %, $p_{2-3} > 0,05$) і КАТ ($(6,33 \pm 0,39)$ мкат/кг, $p_{2-3} > 0,05$) не відмічено. Отримані дані свідчать, що через 3 міс. після однобічної сальпінгектомії в яєчниках з боку видалення маткової труби спостерігається накопичення продуктів ВРО та активні запальні процеси з недостатньою активацією АОЗ.

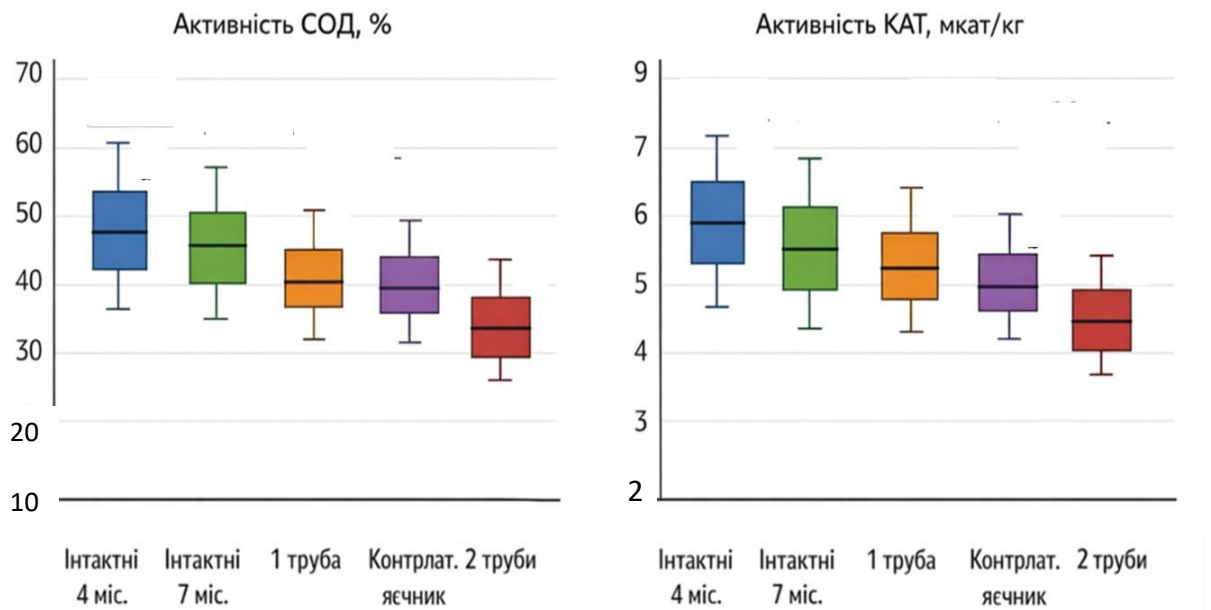


Рис. 3.4. Активність ферментів АОЗ у гомогенатах яєчників самиць щурів через 3 міс. після однобічної та двобічної сальпінгектомії (Boxplot)

У самиць щурів дослідної групи 4 з видаленням однієї труби і дослідженням гомогенату яєчника з контрлатерального боку, де маткова труба не була видалена, через 3 міс. після оперативного лікування порівняно з яєчниками семимісячних інтактних самиць щурів групи 2 також спостерігали підвищення рівня МДА у 1,41 раза ((34,36±2,45) ммоль/кг, $p_{2-4}<0,01$) і активності КФ у 1,22 раза ((80,41±2,52) мккат/кг, $p_{2-4}<0,01$), тоді як статистично вірогідних змін активності СОД ((53,54±1,95) %, $p_{2-4}>0,05$) і КАТ ((6,23±0,33) мкат/кг, $p_{2-4}>0,05$) не було. Тобто, навіть у контрлатеральному яєчнику після проведення однобічної сальпінгектомії спостерігається розвиток оксидативного стресу, накопичення продуктів ВРО та запалення. Активність антиоксидантних ферментів у цій групі залишалася без достовірних змін ($p>0,05$). Така динаміка свідчить про системний характер відповіді організму на оперативне втручання, а не лише локальне ушкодження.

У той же час через 3 міс. після однобічної сальпінгектомії у дослідній групі 3 порівняно з дослідною групою 4 виявлено більш високий вміст у гомогенатах яєчників МДА у 1,22 раза ($p_{3-4}<0,05$) та більш високу активність

КФ у 1,14 раза ($p_{3-4} < 0,01$), що вказує на більш інтенсивні процеси ВРО та запалення в яєчниках з боку видалення маткової труби.

Проведення двобічної сальпінгектомії привело у самиць щурів дослідної групи 5 через 3 міс. після оперативного втручання порівняно з яєчниками семимісячних інтактних самиць щурів групи 2 до підвищення вмісту МДА у 1,88 раза ($(45,51 \pm 3,46)$ ммоль/кг, $p_{2-5} < 0,01$) і активності КФ у 1,77 раза ($(116,90 \pm 4,02)$ мккат/кг, $p_{2-5} < 0,01$) на тлі зниження активності СОД у 1,26 раза ($(45,21 \pm 1,57)$ %, $p_{2-5} < 0,01$) і відсутності статистичної різниці щодо активності каталази ($(5,89 \pm 0,23)$ мкат/кг, $p_{2-5} > 0,05$).

З приведених даних можна зробити висновок, що проведення двобічної сальпінгектомії приводить до активного запалення, вірогідного накопичення продуктів ВРО, зниження активності СОД на тлі збереження активності КАТ у тканині яєчника, тобто про розвиток вираженого оксидативного стресу з виснаженням антиоксидантної системи.

У щурів дослідної групи 5 через 3 міс. після двобічної сальпінгектомії порівняно з самицями щурів дослідної групи 3 з видаленням однієї труби у гомогенатах яєчників з боку видалення труби відмічали невірогідне збільшення вмісту МДА ($45,51 \pm 3,46$ проти $(41,80 \pm 2,19)$ ммоль/кг, $p_{3-5} > 0,05$) і невірогідне зниження активності КАТ ($5,89 \pm 0,23$ проти $(6,33 \pm 0,39)$ мкат/кг, $p_{3-5} > 0,05$) на тлі вірогідного зниження активності СОД ($45,21 \pm 1,57$ проти $(54,30 \pm 1,56)$ %, $p_{3-5} < 0,002$) і збільшення активності КФ ($116,90 \pm 4,02$ проти $(91,52 \pm 3,03)$ мккат/кг, $p_{3-5} < 0,001$), тобто двобічна сальпінгектомія порівняно з односторонньою приводить до більшого зниження активності СОД та більш виражених запальних процесів в тканинах прилеглих яєчників, що вказує на дозозалежний характер виявлених змін.

Заключення

У інтактних самиць щурів вікові зміни (від 4 до 7 міс.) не супроводжуються достовірними змінами показників ВРО та запалення, однак

характеризуються зниженням активності АОЗ, що проявляється зменшенням активності СОД та КАТ.

Сальпінгектомія призводить до розвитку оксидативного стресу в тканині яєчників, що підтверджується достовірним підвищенням рівня МДА та активацією КФ як маркера запального процесу. Після однобічної сальпінгектомії найбільш виражені зміни спостерігаються у яєчнику з боку видаленої маткової труби, що свідчить про переважно локальний характер первинного ушкодження. Встановлено, що навіть у контрлатеральному яєчнику після однобічної сальпінгектомії відбувається активація процесів ВРО та запалення, що вказує на системний характер відповіді організму на оперативне втручання.

Двобічна сальпінгектомія супроводжується найбільш вираженим розвитком оксидативного стресу, що проявляється максимальним підвищенням рівня МДА, зростанням активності КФ та достовірним зниженням активності СОД що свідчить про виснаження антиоксидантного захисту.

Виявлено дозозалежний характер змін: ступінь порушення оксидативного гомеостазу та інтенсивність запальних процесів у яєчниках прямо залежать від обсягу хірургічного втручання.

Розвиток оксидативного стресу та запальних процесів у яєчниках після сальпінгектомії є одним із ключових патогенетичних механізмів зниження оваріального резерву, що підтверджується достовірним зниженням рівня АМГ.

3.3. Морфологічне дослідження віддаленого впливу сальпінгектомії на стан яєчників самиць статевозрілих щурів

Проведено морфологічне дослідження яєчників інтактних статевозрілих самиць щурів. Всі представлені зразки мали ідентичні розміри та звичайну гістобудову. Структура яєчників відповідала фізіологічній нормі: збережений фолікулярний апарат, нормальний перебіг фолікулогенезу, відсутність

дегенеративних змін. Антральні фолікули з яйцеклітинами були розміщені в тканині гонад типово. Середня кількість примордіальних фолікулів на одне поле зору при малому збільшенні становила 3-5 (рис. 3.4). Фази дозрівання фолікулів були збережені. Лютеїнізовані осередки розміщувалися типово, в корковому шарі (рис. 3.5).

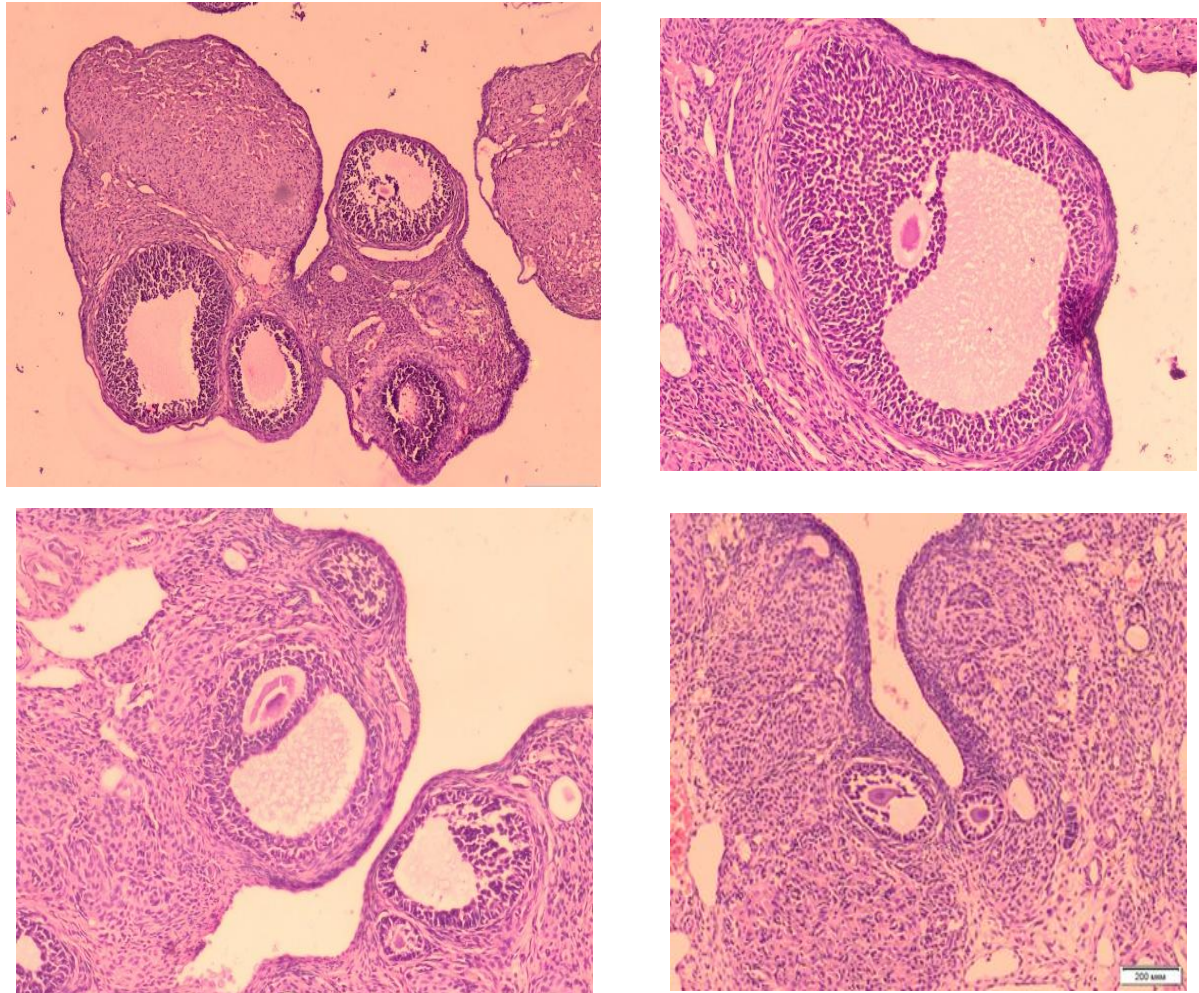


Рис. 3.5. Гістоструктура яєчників інтактних статевозрілих самиць щурів віком 4 міс. з антральними фолікулами на різних стадіях розвитку
Забарвлення гематоксиліном Караці та еозином G. 3б. $\times 50$.

Лютеїнізовані нодулярні елементи коркового шару тканини яєчників у інтактних самиць щурів віком 4 міс мали різний ступень розвитку, що відповідає фізіологічним особливостям функціонування яєчника (рис. 3.6) .

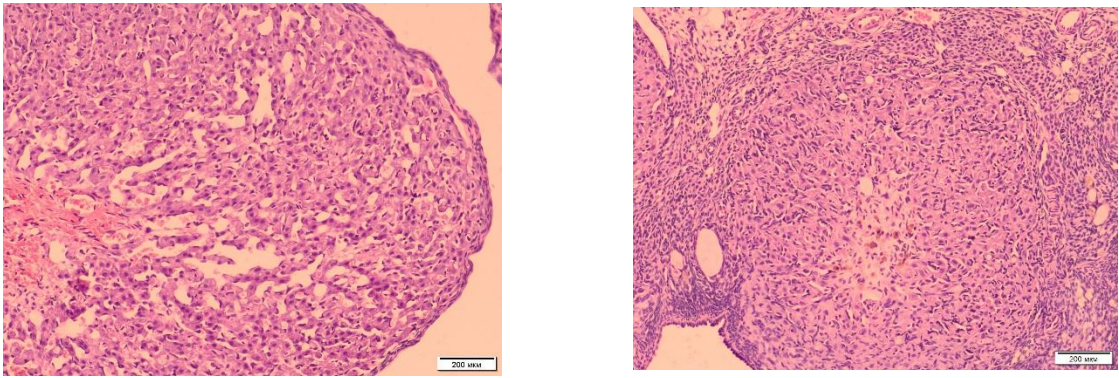


Рис. 3.6. Гістоструктура лютеїнізованих нодулярних елементів коркового шару яєчників інтактних статевозрілих самиць щурів віком 4 міс. на різних ступенях розвитку

Забарвлення гематоксилином Караці та еозином G. 36. $\times 50$.

У дослідних групах 3, 4, 5, де були видалені яйцеводи уні- та білатерально відмічались ідентичні компенсаторні зміни. Гонади були макроскопічно збільшені в розмірах. При гістологічному дослідженні виявлено, що збільшення відбувалось в основному за рахунок нодулярної гіперплазії лютеїнізованих елементів коркового шару тканини яєчників (рис. 3.7).

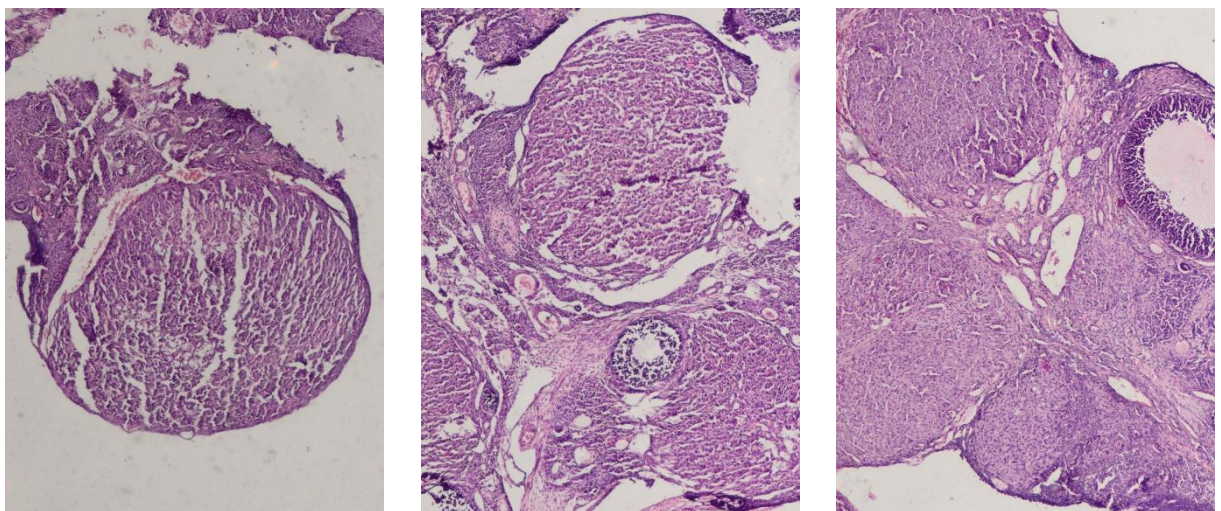


Рис. 3.7. Гістоструктура яєчників статевозрілих самиць щурів віком 7 міс. з нодулярною гіперплазією лютеїнізованих елементів коркового шару після однічної та двобічної сальпінгектомії у віці 4 міс. Забарвлення гематоксилином Караці та еозином G. 36. $\times 50$.

У гістологічних препаратах самиць яєчників щурів після сальпінгектомії реєструвалися фолікули всіх стадій розвитку, при цьому часто виявлялися ознаки дегенерації ооцитів. Останні проявлялися зменшенням розмірів клітини, потовщенням блискучої оболонки, набряком і вакуолізацією цитоплазми, підвищенням її афінності до барвника, гомогенізацією, аж до повної деструкції клітини.

Для фолікулярного епітелію були характерні явища дисконкомплексації, зміни форми клітин та їх десквамація на тлі гіпертрофії. Відзначалася також нерівномірна товщина текальної оболонки.

Характерною морфологічною ознакою було формування структур за типом фолікулярних кіст (рис. 3.8).

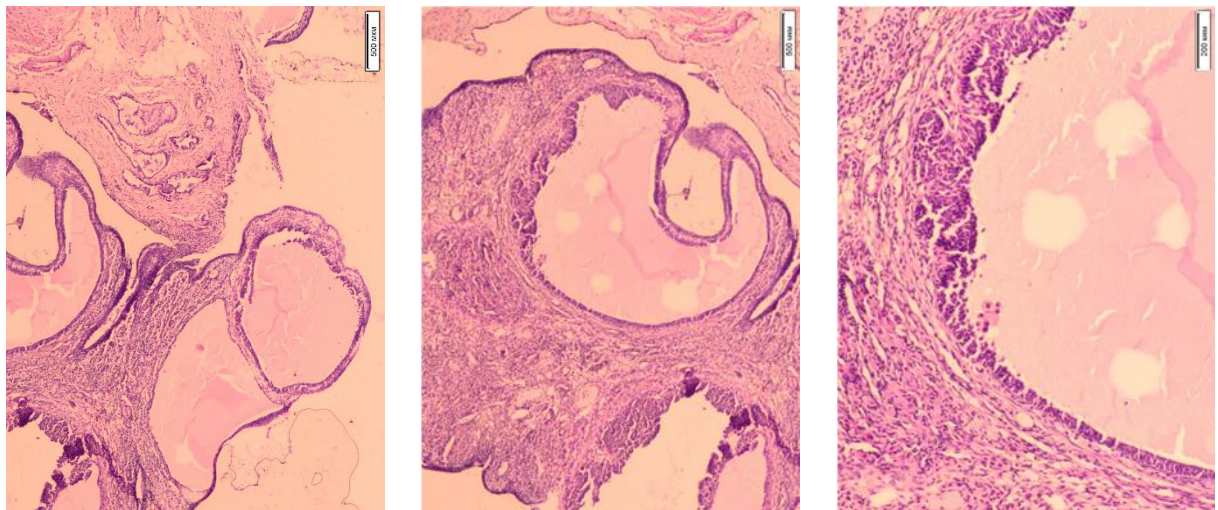


Рис. 3.8. Гістоструктура яєчників статевозрілих самиць щурів віком 7 міс з формуванням фолікулярних кіст після сальпінгектомії, проведеної у віці 4 міс.

Забарвлення гематоксиліном Караці та еозином G. 36. $\times 50$.

У групі 3 (однобічна сальпінгектомія, іпсилатеральний яєчник) виявлено найбільш виражені локальні зміни:

- дегенерація ооцитів;
- деструкція фолікулярного епітелію;

- підвищена частота кістозних змін.

У групі 4 (контрлатеральний яєчник) морфологічні зміни були менш вираженими, однак мали аналогічний характер:

- помірна дегенерація;
- ознаки оксидативного ушкодження, що підтверджує системний ефект.

У групі 5 (двобічна сальпінгектомія) спостерігалися найбільш тяжкі зміни:

- масивна дегенерація фолікулів;
- виражені кістозні зміни;
- значна гіперплазія лютеїнізованих структур.

Заключення

1. Наслідком сальпінгектомії у самиць щурів у віддаленому післяопераційному періоді є наявність оксидативного стресу у яєчниках, що проявляється підвищенням рівня МДА та активацією запальних процесів.

2. Двобічна сальпінгектомія супроводжується виснаженням АОЗ зі зниженням активності СОД.

3. Морфологічні зміни яєчників самиць щурів у віддаленому післяопераційному періоді включають дегенерацію ооцитів, порушення структури фолікулярного епітелію та формування фолікулярних кіст.

4. Виявлено системний характер віддалених післяопераційних наслідків ушкодження яєчників, що проявляється змінами у контрлатеральному яєчнику.

5. Встановлено дозозалежний характер віддалених післяопераційних змін із максимальними порушеннями після двобічної сальпінгектомії.

6. Зниження рівня АМГ узгоджується з ушкодженням фолікулярного апарату та свідчить про зменшення оваріального резерву.

7. Отримані результати обґрунтовують необхідність щадних хірургічних підходів та подальшого вивчення віддалених наслідків сальпінгектомії.

Матеріали розділу відображені у друкованих працях [143, 144]:

1. Носенко ОМ, Макарова ОА, Варабіна АО. Експериментальне дослідження впливу сальпінгектомії на окислювально-відновлювальні процеси та розвиток запалення у яєчниках статевозрілих самиць щурів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2025; 1:61-66. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2025.1.15410>. [143]

2. Носенко ОМ, Макарова ОА, Варабіна АО. Експериментальне дослідження впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв статевозрілих самиць білих щурів. Вісник морської медицини. 2025; 3(108) (липень-вересень):181-186. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17314413>. [144]

РОЗДІЛ 4
КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДДАЛЕНОГО ВПЛИВУ
САЛЬПІНГЕКТОМІЇ НА МЕТАБОЛІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА СТАН
ЕНДОМЕТРІЮ ЖІНОК З БЕЗПЛІДДЯМ ПЕРЕД ПРОВЕДЕННЯМ
ПРОГРАМ ЗАПЛІДНЕННЯ *IN VITRO*

4.1. Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних груп жінок програм запліднення *in vitro* з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі

Проведено клініко-анамнестичну характеристику досліджуваних груп жінок перед включенням у програму IVF-ET після перенесеної сальпінгектомії в довгостроковому анамнезі.

Середній вік жінок у групі С становив ($36,77 \pm 0,20$) року, у групі С1 – ($36,73 \pm 0,24$) року, у групі С2 – ($36,80 \pm 0,34$) року, що не мало статистично значущих відмінностей порівняно з контрольною групою ($36,03 \pm 0,53$) року, $p > 0,05$) (рис. 4.1).

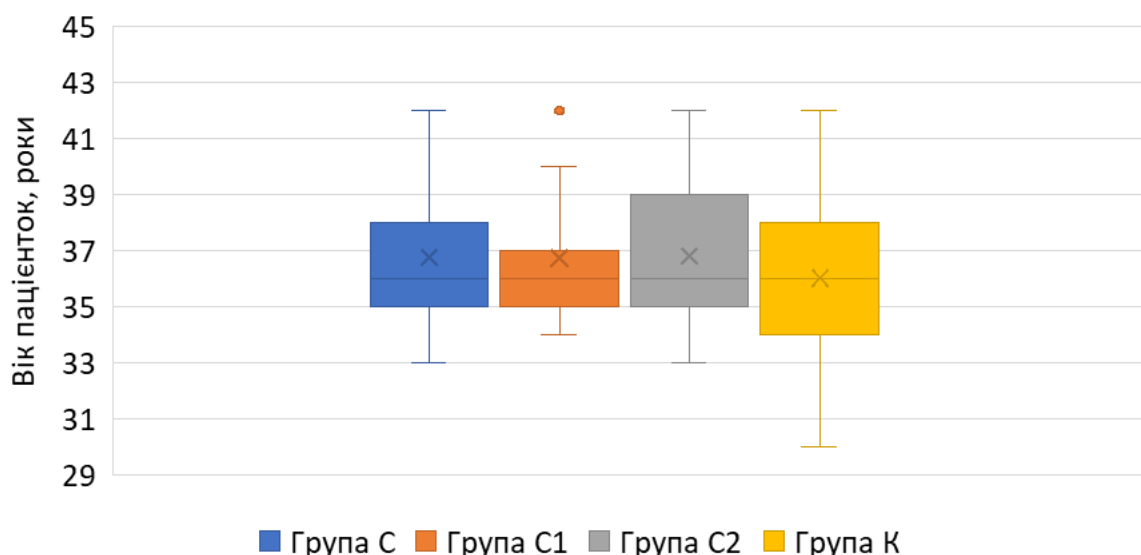


Рис. 4.1. Діаграма розмаху (Boxplot) віку пацієнток у досліджуваних групах

Аналіз вікового розподілу показав вікову зівставність досліджуваних когорт пацієнок. У всіх групах переважали пацієнтки у віці 35-39 років (рис. 4.2).

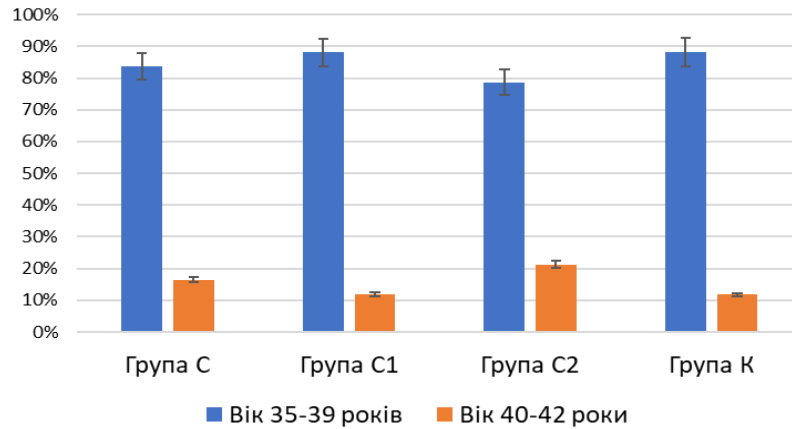


Рис. 4.2. Віковий розподіл жінок у досліджуваних групах

Досліджувані групи були однорідними за масо-ростовими показниками. ІМТ склав у групі С ($23,59 \pm 0,29$) $\text{кг}/\text{м}^2$, у групі С1 ($24,06 \pm 0,41$) $\text{кг}/\text{м}^2$, у групі С2 – ($23,08 \pm 0,40$) $\text{кг}/\text{м}^2$, у групі К – ($23,10 \pm 0,50$) $\text{кг}/\text{м}^2$, тобто ІМТ в усіх групах не демонстрував статистично значущих міжгрупових відмінностей ($p > 0,05$), не перевищував $30 \text{ кг}/\text{м}^2$, що виключає вплив метаболічного чинника як потенційного конфаундера при подальшому аналізі результатів (рис. 4.3).

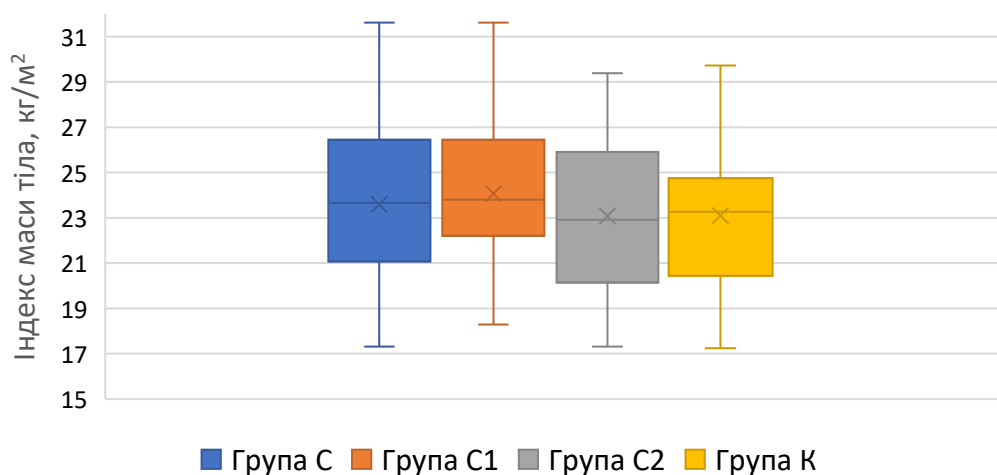


Рис. 4.3. Діаграма розмаху (Boxplot) ІМТ пацієнок у досліджуваних групах

Як видно з табл. 4.1, показники менструальної функції (вік менархе, тривалість МЦ та менструації) статистично не відрізнялися між групами ($p>0,05$), що підтверджує їхню репродуктивну однорідність на доклінічному рівні.

Таблиця 4.1.

Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних груп

Показник	Група С (n=128)	Група С1 (n=67)	Група С2 (n=61)	Група К (n=34)
Вік менархе, роки, $M\pm SEM$	13,35 \pm 0,10	13,49 \pm 0,14	13,20 \pm 0,15	13,12 \pm 0,18
Середня тривалість менструації, дні, $M\pm SEM$	4,75 \pm 0,10	4,61 \pm 0,13	4,90 \pm 0,16	5,00 \pm 0,15
Середня тривалість МЦ, дні, $M\pm SEM$	28,48 \pm 0,13	28,49 \pm 0,19	28,46 \pm 0,18	28,03 \pm 0,21

Примітка. Статистично вірогідних відмінностей між групами не виявлено ($p>0,05$).

Середній вік початку статевого життя у групі С дорівнював (17,42 \pm 0,11) року, у групі С 1 – (17,60 \pm 0,16) року, у групі С2 – (17,23 \pm 0,15) року проти (17,97 \pm 0,29) року у контролі ($p_{c-k}>0,05$, $p_{c1-k}>0,05$, $p_{c2-k}<0,03$, $p_{c1-c2}>0,05$). Незважаючи на відносно невелику абсолютну різницю ($\Delta=0,74$ року) початку статевого життя у групі С2 і К, її статистична значущість може свідчити про вплив поведінкових чинників, асоційованих із ризиком інфекцій.

Частота перенесених в анамнезі урогенітальних інфекцій у групі С становила 71,09 % проти 32,35 % у контрольній групі (ВШ 5,14 [2,28-11,60], $z=3,94$, $p<0,01$), що вказує на більш ніж п'ятикратне зростання шансів їх наявності. Нижня межа ДІ (2,28) перевищує 1,0, що підтверджує статистичну стійкість асоціації, а верхня межа (11,60) свідчить про суттєву величину ефекту. Аналогічна тенденція спостерігалася як у групі С1 (67,16 %; ВШ 4,28 [1,77-10,32], $z=3,23$, $p<0,01$), так і в групі С2 (75,41 %; ВШ 6,41 [2,54-16,17], $z=3,94$, $p<0,01$). Особливо показовим є показник ВШ = 6,41 у групі 2, що свідчить про більш ніж шестикратне зростання шансів наявності урогенітальної

інфекції в анамнезі. Отримані результати свідчать про вагому роль інфекційного чинника у формуванні трубної патології.

Серед перенесених в анамнезі уrogenітальних інфекцій у пацієнок з трубною хірургією переважали інфекції, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами (бактеріальний вагіноз, вагінальний кандидоз, уреapлазмоз). Частота хламідійної інфекції була достовірно вищою у всіх основних групах порівняно з контролем: перехворіли на хламідіоз 30 (23,44 %) жінок групи С, 12 (25,53 %) пацієнок групи С1 і 12 (19,67 %) групи С2 ($p_{c-k} < 0,01$, $p_{c1-k} < 0,01$, $p_{c2-k} < 0,01$; $p_{c1-c2} > 0,05$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2.

Частота перенесених уrogenітальних інфекцій у досліджуваних групах, n (%)

Група	УГІ	Хламідіоз	Уреapлазмоз	Трихомоніаз	Бактеріальний вагіноз	Вагінальний кандидоз
С (n=128)	91 (71,09) ^к	30 (23,44) ^к	43 (33,59) ^к	3 (2,34)	54 (42,19) ^к	38 (29,69)
С1 (n=67)	45 (67,16) ^к	18 (26,87) ^к	20 (29,85) ^к	1 (1,49)	28 (41,79) ^к	21 (31,34)
С2 (n=61)	46 (75,41) ^к	12 (19,67) ^к	23 (37,70) ^к	2 (3,28)	26 (42,62) ^к	17 (27,87)
К (n=34)	11 (32,35)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	5 (14,71)	6 (17,65)

Примітка. ^к – статистично вірогідна відмінність з показником групи К ($p < 0,05$).

У пацієнок груп С, С1 і С2 шлюб був рідше першим, ніж у групі К – 40 (31,25 %), 19 (28,36 %) і 21 (34,43 %) проти 23 (67,65 %) осіб (ВШ_{c-k} 0,22 [0,10-0,49], $z=3,69$, $p < 0,01$; ВШ_{c1-k} 0,19 [0,08-0,46], $z=3,65$, $p < 0,01$; ВШ_{c2-k} 0,25 [0,10-0,61], $z=3,04$, $p < 0,01$; $p_{c1-c2} > 0,05$) (рис. 4.4).

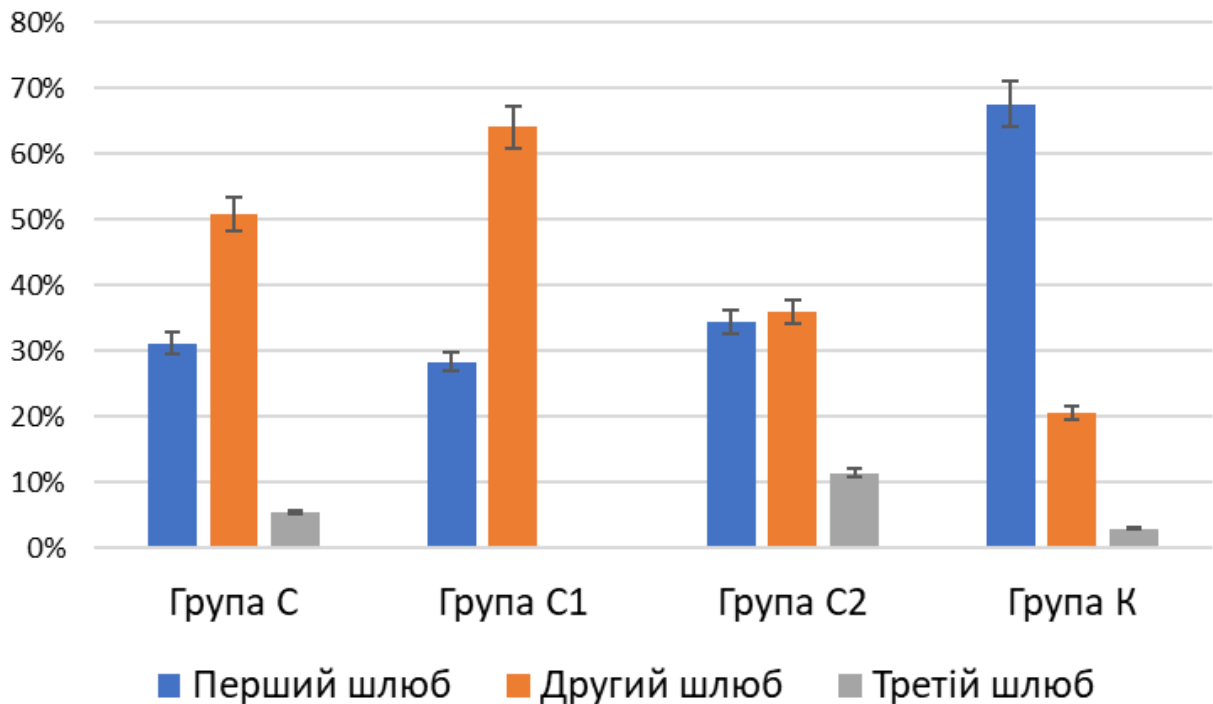


Рис. 4.4. Паритет шлюбу у досліджуваних групах

Шлюб був другим у 65 (50,78 %) жінок групи С, у 43 (64,18 %) пацієнок групи С1, у 22 (36,07 %) – групи С2, у 7 (20,59 %) – групи К ($p_{c-k} > 0,05$; $VШ_{c1-k}$ 3,98 [1,62-9,79], $z=3,01$, $p < 0,01$; $p_{c2-k} > 0,05$; $VШ_{c1-c2}$ 3,18 [1,54-6,54], $z=3,13$, $p < 0,01$). У третьому шлюбі перебували 7 (5,47 %) жінок групи С, 0 (0,00 %) пацієнок групи С1, 7 (11,48 %) – групи С2, 1 (2,94 %) – групи К ($p_{c-k} > 0,05$; $p_{c1-k} > 0,05$; $p_{c2-k} > 0,05$; $p_{c1-c2} < 0,01$) (див. рис. 4.4).

Аналіз репродуктивного анамнезу продемонстрував, що наявність вагітностей у минулому статистично частіше відзначалася у жінок групи С (56,25 %) порівняно з групою К (32,35 %; $VШ_{c-k}$ 2,69 [1,21-5,98], $z=2,43$, $p < 0,02$), а також у групі С1 (59,70 %) порівняно з групою К ($VШ_{c1-k}$ 3,10 [1,30-7,38], $z=2,55$, $p < 0,02$). Групи С1 і С2 не мали вірогідних відмінностей за наявністю вагітностей в анамнезі. Середня кількість вагітностей у групі С склала $0,96 \pm 0,09$, у групі С1 $-1,15 \pm 0,13$, у групі С2 $-0,75 \pm 0,11$ проти $0,47 \pm 0,14$ у групі К ($p_{c-k} < 0,01$; $p_{c1-k} < 0,01$; $p_{c2-k} > 0,05$; $p_{c1-c2} > 0,05$) (табл. 4.3).

Таблиця 4.3.

Репродуктивний анамнез пацієнток досліджуваних груп

Показник	Група С (n=128)	Група С1 (n=67)	Група С2 (n=61)	Група К (n=34)
Вагітності в анамнезі, n (%)	72(56,25) ^к	40(59,70) ^к	32(52,46)	11(32,35)
Штучні аборти, n (%)	47(36,72) ^к	28(41,79) ^к	19(31,15)	6(17,65)
Викидні, n (%)	25(19,53)	17(25,37)	8(13,11)	4(11,76)
Пологи, n (%)	24(18,75)	17(25,37) ^{с2}	7(11,48) ^{с1}	6(17,65)
Первинне безпліддя, n (%)	56(43,75) ^к	27(40,30) ^к	29(47,54)	23(67,65)
Вторинне безпліддя, n (%)	72(56,25) ^к	40(59,70) ^к	32(52,46)	11(32,35)
Середня тривалість безпліддя, роки, М±SEM	7,89±0,27	7,49±0,32	8,33±0,44	7,68±0,48
Наявність попередніх спроб IVF-ЕТ в анамнезі, n (%)	31(24,22)	16(23,88)	15(24,59)	8(23,53)

- Примітки: 1.^к – статистично достовірна відмінність з показниками групи К (p<0,05);
 2.^{с1} – статистично достовірна відмінність з показниками групи С1 (p<0,05);
 3.^{с2} – статистично достовірна відмінність з показниками групи С2 (p<0,05).

Частота штучних абортів у групі С (36,72 %) і С1 (41,79 %) була статистично вищою, ніж у групі К (17,65 %) (ВШ_{с-к} 2,71 [1,05-7,02], z=2,05, p<0,05; ВШ_{с1-к} 3,35 [1,22-9,17], z=2,35, p<0,02), що вказує на потенційний внесок інвазійних внутрішньоматкових втручань у формування запальної патології маткових труб. Групи С1 і С2 були однорідними за наявністю в анамнезі штучних абортів. Середня кількість штучних абортів у групі С дорівнювала 0,58±0,07, у групі С1 – 0,64±0,10, у групі С2 – 0,51±0,11 проти 0,24±0,09 у групі К (p_{с-к}<0,01; p_{с1-к}<0,01; p_{с2-к}>0,05; p_{с1-с2}>0,05).

Показники питомої ваги викиднів в анамнезі між групами істотно не відрізнялися, середня кількість викиднів у групі С була 0,20±0,07, у групі С1 – 0,64±0,10, у групі С2 – 0,51±0,11 проти 0,24±0,09 у групі К (p_{с-к}<0,01; p_{с1-к}<0,01; p_{с2-к}>0,05; p_{с1-с2}>0,05).

За частотою пологів спостерігали вірогідну різницю лише між групами С1 і С2 – 25,37 % проти 11,48 %, ВШ 2,63 [1,00-6,85], $z=1,97$, $p<0,05$) (див. табл. 4.4). Середня кількість пологів у групі С сягала $0,19\pm 0,03$, у групі С1 – $0,25\pm 0,05$, у групі С2 – $0,11\pm 0,04$ проти $0,26\pm 0,11$ у групі К ($p_{c-k}>0,05$; $p_{c1-k}>0,05$; $p_{c2-k}>0,05$; $p_{c1-c2}<0,04$).

Структура безпліддя продемонструвала принципово різний розподіл форм. Первинне безпліддя у групі С реєструвалося рідше, ніж у контрольній групі (43,75 % проти 67,65 %, ВШ 0,37 [0,17-0,83], $z=2,43$, $p<0,02$). Натомість вторинне безпліддя діагностувалося частіше у групі С ніж у контрольній групі (56,25 % проти 32,35 %; ВШ 2,80 [1,26-6,22], $z=2,53$, $p<0,02$), що вказує на більш ніж двократне підвищення шансів його розвитку. З клінічної точки зору, така структура підтверджує вторинний, імовірно постзапальний генез трубного фактора безпліддя. Групи С і С2 були гомогенні за розподілом первинного та вторинного безпліддя (рис. 4.5).

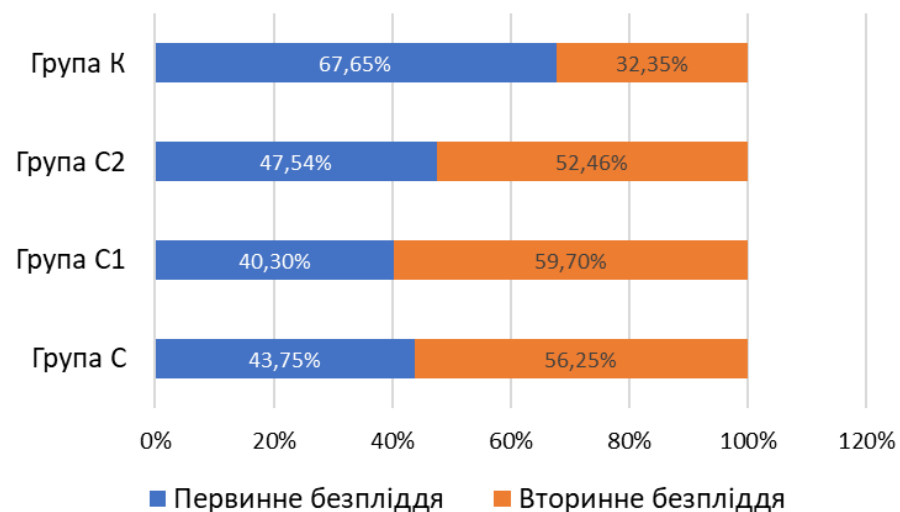


Рис. 4.5. Розподіл первинного та вторинного безпліддя у досліджуваних групах

Середня тривалість безпліддя становила ($7,89\pm 0,27$) року у групі С, ($7,49\pm 0,32$) року у групі С1, ($7,89\pm 0,27$) року у групі С2 та не відрізнялася достовірно від контрольної групи – ($8,33\pm 0,44$) року ($p>0,05$), що свідчить про зіставний часовий перебіг патології.

Частота попередніх спроб IVF-ET також була подібною (24,22 % у групі С, 23,88 % у групі С1, 24,59 % у групі С2 проти 23,53 % у групі К, $p>0,05$), що мінімізує вплив цього чинника на результати аналізу.

Середній час між останнім трубним оперативним втручанням і зверненням для проведення поточного циклу IVF-ET у групі С склав ($3,57\pm 0,25$) року, при цьому між групами С1 і С2 вірогідно не відрізнявся – $3,75\pm 0,34$ проти ($3,38\pm 0,36$) року ($p>0,05$).

Заключення

Проведений аналіз клініко-анамнестичних характеристик показав, що досліджувані групи жінок є зіставними за основними демографічними та фізіологічними показниками (вік, ІМТ, параметри менструальної функції), що забезпечує коректність подальшого порівняльного аналізу результатів лікування.

Водночас встановлено низку суттєвих відмінностей, які мають важливе клінічне значення. Зокрема, у пацієток із перенесеною трубною хірургією достовірно частіше виявлялися уrogenітальні інфекції, що супроводжувалося високими значеннями відношення шансів і свідчить про провідну роль інфекційного чинника у формуванні трубного безпліддя. Додатково виявлено асоціацію з більш раннім початком статевого життя та підвищеною частотою інвазійних внутрішньоматкових втручань (штучних абортів), що може виступати як фактор ризику хронічних запальних процесів органів малого таза.

Особливості репродуктивного анамнезу характеризувалися переважанням вторинного безпліддя у основних групах, що підтверджує його постзапальний генез і узгоджується з високою частотою інфекційного анамнезу. При цьому тривалість безпліддя, частота попередніх спроб IVF-ET і часовий інтервал після хірургічного втручання до проведення IVF-ET не відрізнялися між групами, що мінімізує вплив цих факторів на результати дослідження.

Таким чином, отримані дані свідчать, що ключовими чинниками, асоційованими з розвитком трубного фактора безпліддя у жінок із

сальпінгектомією в анамнезі, є інфекційний анамнез та пов'язані з ним поведінкові й ятрогенні фактори, що необхідно враховувати при плануванні та оптимізації програм IVF-ET.

4.2. Гормональний статус пацієнок програм запліднення *in vitro* з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі

Аналіз гормонального профілю пацієнок досліджуваних груп при зверненні для лікування у програмах IVF-ET продемонстрував системні міжгрупові відмінності, що переважно стосувалися маркерів оваріального резерву та стероїдогенезу (табл. 4.4).

Таблиця 4.4.

Гормональний профіль сироватки периферичної крові пацієнок досліджуваних груп при зверненні для лікування у програмах IVF-ET, $M \pm SEM$

Показник	Група С (n=128)	Група С1 (n=67)	Група С2 (n=61)	Група К (n=34)
АМГ, нг/мл	0,89±0,05 ^к	0,99±0,07 ^{к,с2}	0,78±0,07 ^{к,с1}	2,98±0,14
ФСГ, мМО/мл	6,20±0,13 ^к	5,60±0,15 ^{к,с2}	6,86±0,17 ^{к,с1}	4,59±0,14
ЛГ, мМО/мл	7,02±0,22	6,67±0,17 ^к	7,41±0,42 ^к	4,84±0,17
ПРЛ, нг/мл	12,66±0,30 ^к	12,46±0,44 ^к	12,86±0,40 ^к	10,18±0,46
Е ₂ , пг/мл	58,55±1,56 ^к	63,56±2,36 ^{к,с2}	53,04±1,76 ^{к,с1}	102,34±3,69
Р ₄ , нг/мл	12,39±0,44 ^к	15,00±0,66 ^{к,с2}	9,52±0,27 ^{к,с1}	20,16±0,66
Т _в , пг/мл1	1,78±0,08 ^к	1,93±0,12 ^к	1,61±0,11 ^к	2,37±0,11
ТТГ, мМО/мл	1,71±0,05	1,64±0,06	1,78±0,09	1,68±0,09

Примітки: 1.^к – статистично достовірна відмінність з показниками групи К (p<0,05);
 2.^{с1} – статистично достовірна відмінність з показниками групи С1 (p<0,05);
 3.^{с2} – статистично достовірна відмінність з показниками групи С2 (p<0,05).

Концентрація АМГ у групі С була достовірно нижчою порівняно з контрольною групою ($0,89 \pm 0,05$ проти $(2,98 \pm 0,14)$ нг/мл, $p < 0,01$). За результатами однофакторного дисперсійного аналізу виявлено виражені міжгрупові відмінності (ANOVA, $p < 0,01$; $\eta^2 = 0,66$), що свідчить про те, що 66 % варіабельності показника пояснюється фактором групової належності – ефект великої величини. 95% ДІ не перекривалися (група С1: $(0,85–1,13)$ нг/мл; група С2: $(0,64–0,92)$ нг/мл; контроль: $(2,70–3,270)$ нг/мл), що підтверджує статистичну стійкість відмінностей. Розмір ефекту Cohen's d був надзвичайно великим: $-2,76$ для групи С1 проти контролю та $-3,66$ для групи С2 проти контролю. Значення $d > 0,8$ традиційно інтерпретується як великий ефект; отримані показники у 3–4 рази перевищують цей поріг, що свідчить про клінічно суттєве зниження оваріального резерву. Найнижчі значення АМГ зафіксовані у групі двобічної сальпінгектомії, що вказує на дозозалежний (градієнтний) характер впливу обсягу оперативного втручання (рис. 4.6).

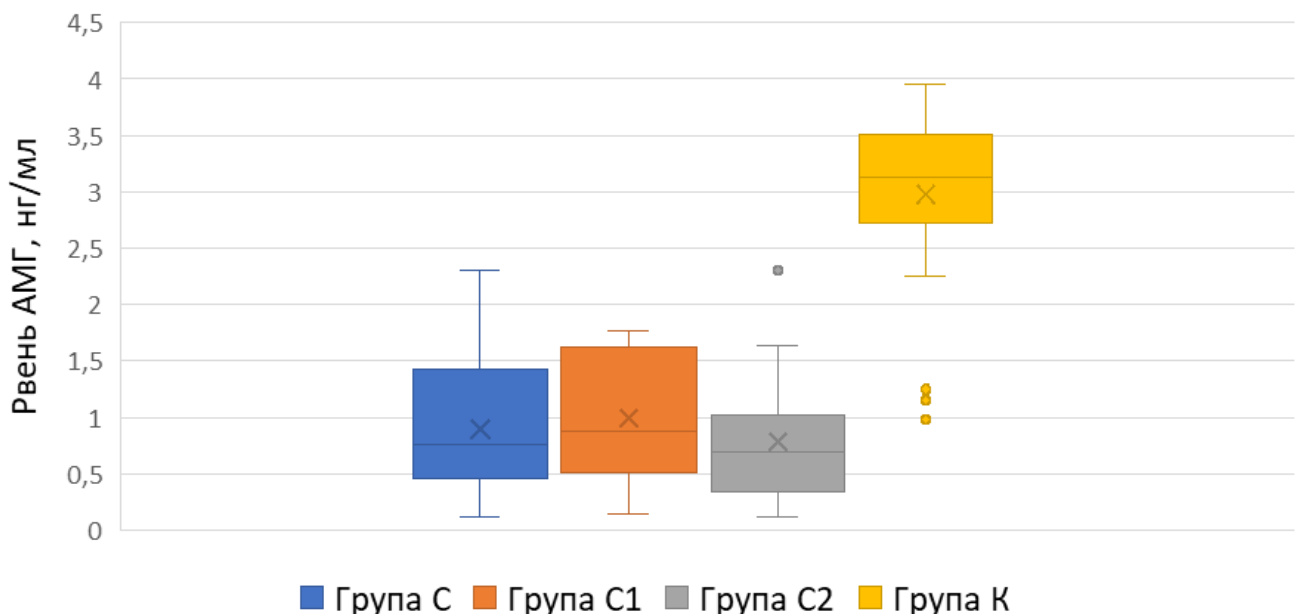


Рис. 4.6. Діаграма розмаху сироваткового АМГ (Boxplot) у досліджуваних групах

Рівень ФСГ знаходився в межах референтної норми, але у групі С був достовірно вищим порівняно з групою К ($6,20 \pm 0,13$ проти $(4,59 \pm 0,14)$ мМО/мл;

$p < 0,01$). Міжгрупові відмінності були статистично значущими ($p < 0,01$; $\eta^2 = 0,35$), що відповідає великому ефекту (35 % поясненої дисперсії). У пацієток після двобічної сальпінгектомії рівень ФСГ був достовірно вищим, ніж у групі з одnobічною сальпінгектомією ($6,86 \pm 0,17$ проти $5,60 \pm 0,15$) мМО/мл; $p < 0,01$), що відображає більш виражену компенсаторну гіперстимуляцію гонадотропної функції при двобічному втручанні. З клінічної точки зору, підвищення ФСГ у поєднанні зі зниженням АМГ формує узгоджений патерн зниження оваріального резерву.

Рівень ЛГ у групі С дорівнював ($7,02 \pm 0,22$) мМО/мл і також був вищим порівняно з контролем ($4,84 \pm 0,17$) мМО/мл, $p < 0,01$), без суттєвих відмінностей між групами С1 ($6,67 \pm 0,17$) мМО/мл і С2 ($7,41 \pm 0,42$) мМО/мл, $p_{c1-c2} > 0,05$), що свідчить про менш виражений вплив обсягу втручання на цей компонент гонадотропної регуляції.

Концентрація ПРЛ у групі С була достовірно вищою, ніж у групі К ($12,66 \pm 0,30$ проти $10,18 \pm 0,46$) нг/мл, $p < 0,01$). Попри статистичну значущість, абсолютна різниця була помірною, що може вказувати на обмежену клінічну релевантність за відсутності клінічних проявів гіперпролактинемії. Відмінностей між групами С1 та С2 не виявлено.

Рівень E_2 у пацієток із видаленими матковими трубами був достовірно нижчим, ніж у контрольній групі ($58,55 \pm 1,56$ проти $102,34 \pm 3,69$) пг/мл, $p < 0,01$). За результатами ANOVA міжгрупові відмінності були високозначущими ($p < 0,01$; $\eta^2 = 0,52$), що свідчить про великий ефект (52 % поясненої дисперсії). У групі С1 показник E_2 був достовірно вищим, ніж у групі С2 ($63,56 \pm 2,36$ проти $53,04 \pm 1,76$) пг/мл; $p < 0,05$), що підтверджує градієнтне зниження стероїдогенної функції після двобічного втручання на маткових трубах.

Аналогічна закономірність встановлена для P_4 . Рівень P_4 у середині лютеїнової фази також був значно нижчим у групі С порівняно з контролем ($12,39 \pm 0,44$ проти $20,16 \pm 0,66$) нг/мл, $p < 0,01$), із вираженими міжгруповими відмінностями ($p < 0,01$; $\eta^2 = 0,49$). У пацієток групи С2 після двобічної

сальпінгектомії цей показник був достовірно нижчим, ніж у групі С1 ($9,52 \pm 0,27$ проти ($15,00 \pm 0,66$) нг/мл; $p < 0,01$), що може свідчити про порушення лютеїнової функції та потенційне зниження імплантаційного потенціалу.

За результатами однофакторного дисперсійного аналізу встановлено статистично значущі відмінності рівня T_b між досліджуваними групами ($F(3,286) = 5,82$; $p < 0,01$). Post-hoc аналіз Tukey показав, що показники у контрольній групі були достовірно вищими порівняно з групою С та групою С2 ($p < 0,01$). Між групами С1 ($(1,93 \pm 0,12)$ пг/мл) і С2 ($(1,61 \pm 0,11)$ пг/мл) статистично значущих відмінностей не виявлено, що може свідчити про менш виражений вплив латералізації втручання на андрогенну складову.

Рівень ТТГ був в межах референтної норми і не мав статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами ($p > 0,05$), що дозволяє виключити тиреоїдну дисфункцію як пояснювальний чинник виявлених змін репродуктивних гормонів.

Після багатофакторної корекції на вік та ІМТ (ANCOVA) міжгрупові відмінності для АМГ, ФСГ, E_2 та P_4 зберігали статистичну значущість ($p < 0,01$), що свідчить про незалежний характер впливу факту проведення та обсягу сальпінгектомії на показники оваріального резерву та стероїдогенезу.

Заключення

Ендокринний профіль жінок з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі з приводу гідросактосальпінксу продемонстрував послідовну картину, що свідчить про знижений оваріальний резерв (нижчий рівень АМГ та вищий рівень ФСГ на ранніх фолікулярних стадіях), що супроводжується зниженим виробленням статевих стероїдів (нижчий рівень E_2 та P_4). Градієнт, що спостерігається між односторонніми та двосторонніми процедурами, підтверджує дозозалежний зв'язок, ймовірно опосередкований зміненою перфузією яєчників та/або кумулятивним запальним пошкодженням. Ці результати підкреслюють необхідність індивідуалізованого консультування з питань IVF-ET та планування КОС в цій популяції, водночас визнаючи, що причинно-наслідковий зв'язок неможливо встановити через поперечний

дизайн дослідження. Отримані дані підтверджують необхідність раннього направлення пацієток після сальпінгектомії до програм IVF-ET, активний моніторинг оваріального резерву та гормонального гомеостазу після оперативного втручання, зважений підхід до обсягу хірургії у пацієток репродуктивного віку.

4.3. Стан вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту периферичної крові пацієток програм запліднення *in vitro* з сальпінгектомією в анамнезі

У ході дослідження було проведено оцінку показників стану систем ВРО та АОЗ у пацієток з трубною хірургією в анамнезі, а також у контрольній групі К (табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Стан показників системи ВРО та АОЗ у пацієток з сальпінгектомією перед початком передконцепційної підготовки в програмах IVF-ET,

M±SEM

Група	ДК, Од/мл	МДА, мкмоль/г білка	КАТ, мкат/л	СОД, Од/мг білка	Токофе- рол- α , мкмоль/л
С (n=128)	2,56±0,04 ^к	10,53±0,30 ^к	15,75±0,29	0,084±0,003 ^к	6,23±0,07 ^к
С1 (n=67)	2,25±0,03 _{с2,к}	8,31±0,34 _{с2,к}	16,11±0,31	0,099±0,003 _{с2,к}	6,50±0,09 _{с2}
С2 (n=61)	2,89±0,04 _{с1,к}	12,97±0,27 _{с1,к}	15,00±0,52	0,068±0,004 _{с1,к}	5,93±0,10 _{с1,к}
К (n=34)	2,01±0,03	6,30±0,11	16,21±0,36	0,115±0,003	6,51±0,10

- Примітки: 1.^к – статистично достовірна відмінність з показниками групи К (p<0,05);
 2. ^{с1} – статистично достовірна відмінність з показниками групи С1 (p<0,05);
 3. ^{с2} – статистично достовірна відмінність з показниками групи С2 (p<0,05).

Як видно з табл. 4.5, за результатами вивчення стану системи ВРО встановлено, що у обстежених пацієнток з часом після видалення маткових труб здійснювалося накопичення його продуктів, у тому числі рівень ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові був вище порівняно з контролем у групі С1 і у групі С2 відповідно у 1,12 раза і 1,44 раза – $(2,25 \pm 0,03)$ Од/мл і $(2,89 \pm 0,04)$ Од/мл проти $(2,01 \pm 0,03)$ Од/мл ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-к} < 0,01$, $p_{2-к} < 0,01$), МДА в еритроцитах крові – відповідно у 1,32 і 2,06 раза – $(8,31 \pm 0,34)$ мкмоль/г білка і $(12,97 \pm 0,27)$ мкмоль/г білка проти $(6,30 \pm 0,11)$ мкмоль/г білка ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-к} < 0,01$, $p_{2-к} < 0,01$).

Як видно з табл. 4.4, оцінка показників стану АОЗ продемонструвала відсутність вірогідних розходжень вмісту КАТ плазми крові між групами С1 і С2 і у групах С1 і С2 порівняно з групою К.

Зареєстровано зменшення активності СОД порівняно з контролем у групі С1 і у групі С2 відповідно у 1,16 раза і 1,70 раза – $(0,099 \pm 0,003)$ Од/мг білка і $(0,068 \pm 0,004)$ Од/мг білка проти $(0,115 \pm 0,003)$ Од/мг білка ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{1-к} < 0,01$, $p_{2-к} < 0,01$), тобто найнижчі значення активності СОД визначались у групі двобічної сальпінгектомії, що достовірно відрізнялося як від контрольної групи, так і від групи з одnobічною сальпінгектомією. Ці дані свідчать про виснаження системи АОЗ, найбільш виражене при двобічному втручанні.

Встановлено зниження концентрації сироваткового токоферолу- α у групі С2 порівняно з групою С1 і групою К у 1,10 раза і у 1,10 раза – $(5,93 \pm 0,10)$ мкмоль/л проти $(6,50 \pm 0,09)$ мкмоль/л і $(6,51 \pm 0,10)$ мкмоль/л ($p_{1-2} < 0,01$, $p_{2-к} < 0,01$). Статистично вірогідної різниці між рівнями токоферолу- α у групах С1 і К не було ($p > 0,05$).

При проведенні дисперсійного аналізу ANOVA показників ВРО встановлено, що рівень МДА показав наявність статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами ($F(2,98) = 18,7$; $p < 0,01$). Отримані результати свідчать про активацію процесів ліпопероксидації та посилення оксидативного стресу, найбільш виражені при двобічному оперативному

втручанні. Рівень ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові за аналізом ANOVA між групами суттєво не відрізнявся ($F(2,98)=1,12$; $p=0,33$), що може вказувати на їх меншу чутливість як раннього маркера оксидативного стресу в даних умовах. Аналіз ANOVA активності СОД продемонстрував статистично значущі відмінності між групами ($F(2,98)=22,4$; $p<0,01$). Активність КАТ не мала статистично значущих відмінностей між групами ($F(2,98)=0,21$; $p=0,81$), що може вказувати на збереження даного компоненту антиоксидантної системи незалежно від обсягу оперативного втручання. Рівень токоферолу- α (віт. Е) достовірно відрізнявся між групами ($F(2,98)=4,85$; $p=0,01$) (рис. 4.7).

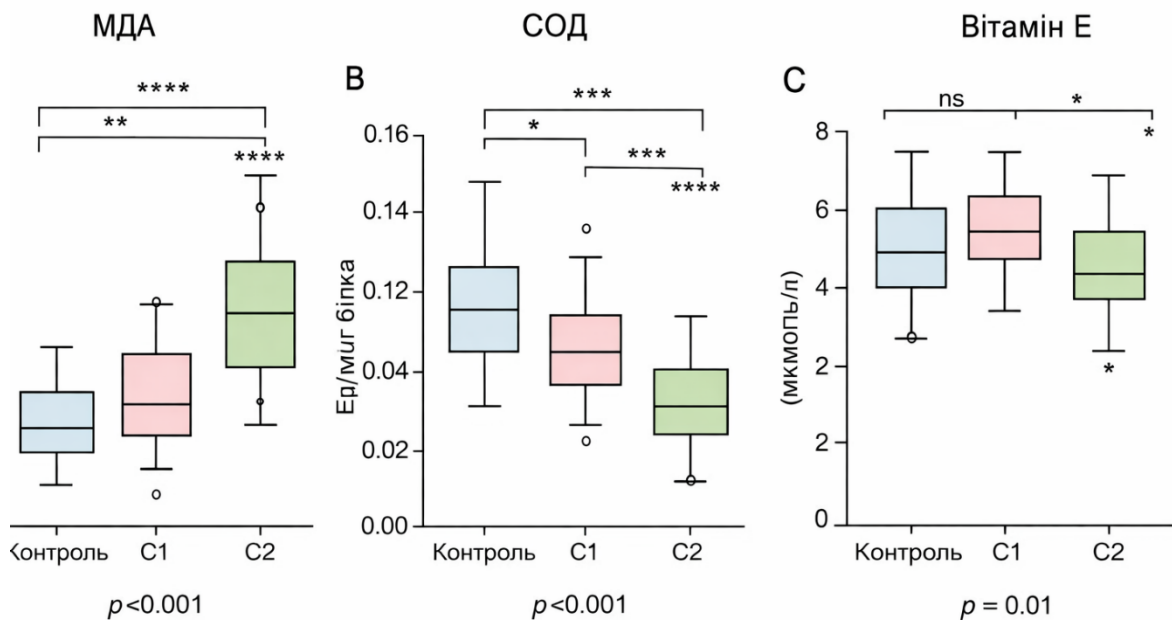


Рис. 4.7. Значущі зміни показників ВРО та АОЗ (Boxplot) у досліджуваних групах за даними дисперсійного аналізу

Статистична значущість визначалась за допомогою ANOVA з пост-хок аналізом. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Було проведено коваріаційний аналіз (ANCOVA) з урахуванням впливу віку та ІМТ. Отримані результати показали, що підвищення рівня МДА

($F=16,2$; $p<0,01$) та зниження активності СОД ($F=19,8$; $p<0,001$) залишаються статистично значущими незалежно від зазначених коваріат. Водночас для токоферолу- α після корекції статистична значущість втрачалась ($p=0,12$), що свідчить про можливий вплив додаткових факторів, зокрема метаболічного статусу.

Заключення

1. У пацієток після сальпінгектомії встановлено достовірні зміни показників ВРО та АОЗ залежно від обсягу оперативного втручання.
2. Двобічна сальпінгектомія супроводжується найбільш вираженим підвищенням рівня МДА в еритроцитах крові, що свідчить про активацію процесів ліпопероксидації та розвиток системного оксидативного стресу.
3. Встановлено достовірне зниження активності СОД у пацієток після двобічної сальпінгектомії, що вказує на виснаження АОЗ організму.
4. Рівень вітаміну Е має тенденцію до зниження у групі двобічного втручання, однак після корекції за віком та ІМТ ця різниця втрачає статистичну значущість, що свідчить про вплив додаткових метаболічних факторів.
5. Показники ДК ненасичених жирних кислот у плазмі крові та активності КАТ не продемонстрували достовірних змін між групами, що може характеризувати їх меншу чутливість як маркерів оксидативного стресу в даних умовах.
6. Виявлені зміни мають дозозалежний характер: зі збільшенням обсягу оперативного втручання посилюється інтенсивність оксидативного стресу та знижується ефективність АОЗ.
7. Отримані результати підтверджують патогенетичну роль оксидативного стресу у формуванні післяопераційних метаболічних порушень та можуть бути підґрунтям для розробки коригуючих терапевтичних підходів.

4.4. Вплив видалених в анамнезі гідросактосальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнок, які планують пройти програму запліднення *in vitro*

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження ендометрія дозволило оцінити особливості запального процесу у пацієнок із трубним фактором безпліддя після перенесених хірургічних втручань з приводу гідросактосальпінксів у довгостроковому анамнезі.

Встановлено, що у всіх обстежених жінок як основної (група С), так і контрольної групи в стромі ендометрія визначалися лімфоїдні елементи у вигляді поодиноких клітин або їх дифузних скупчень. Однак у пацієнок групи С значно частіше виявлялися ознаки хронічного запального процесу.

Так, у 66 (45,31 %) пацієнок групи С при стандартному гістологічному дослідженні (забарвлення гематоксиліном та еозином) виявлено вогнищеві лімфогістіоплазмоцитарні інфільтрати. Вони локалізувалися переважно перигландулярно та периваскулярно (у 58 (45,31 %) випадках), і лише у 8 (6,25 %) спостереженнях мали дифузний характер.

Важливою морфологічною ознакою було виявлення плазматичних клітин у складі інфільтратів, що підтверджувалося їх імунопозитивністю до CD138+. Експресія CD138+ локалізувалася як на поверхні клітин залозистого епітелію (переважно в базальному шарі), так і на плазматичних клітинах строми. На відміну від цього, у контрольній групі в проліферативну фазу ендометрія визначалися лише поодинокі лімфоцити та макрофаги, тоді як плазматичні клітини були відсутні, що свідчило про відсутність ознак хронічного ендометриту (рис. 4.8).

Кількісний аналіз показав, що у жінок групи С вміст CD138+ клітин на 1000 стромальних клітин ендометрію варіював у широких межах (3,68–32,34 %) і в середньому становив $(6,89 \pm 0,74)$ %. При цьому у підгрупі пацієнок із підтвердженим ХЕ цей показник був майже вдвічі вищим – $(13,37 \pm 0,63)$ %, що підтверджує діагностичну значущість маркера CD138+ (рис. 4.9).

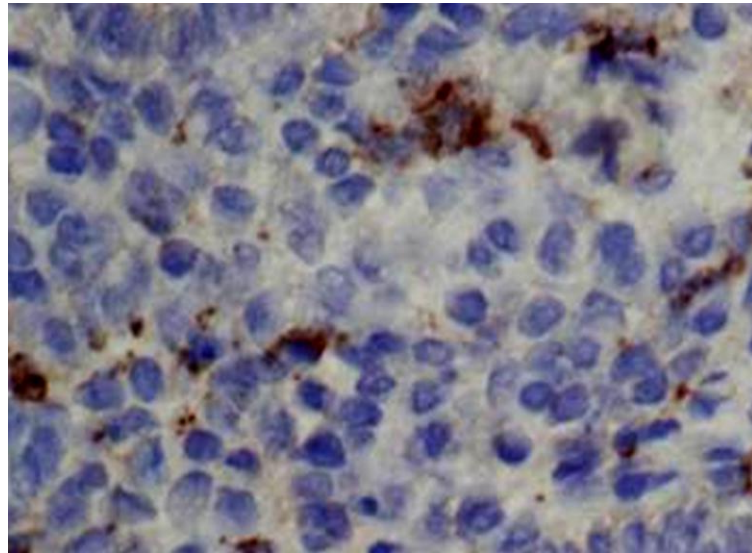


Рис. 4.8. Ідентифікація плазматичних клітин ендометрію (коричнєве забарвлення) у стромі ендометрію

Імунозабарвлення МАТ до CD138+. 3б. $\times 300$.

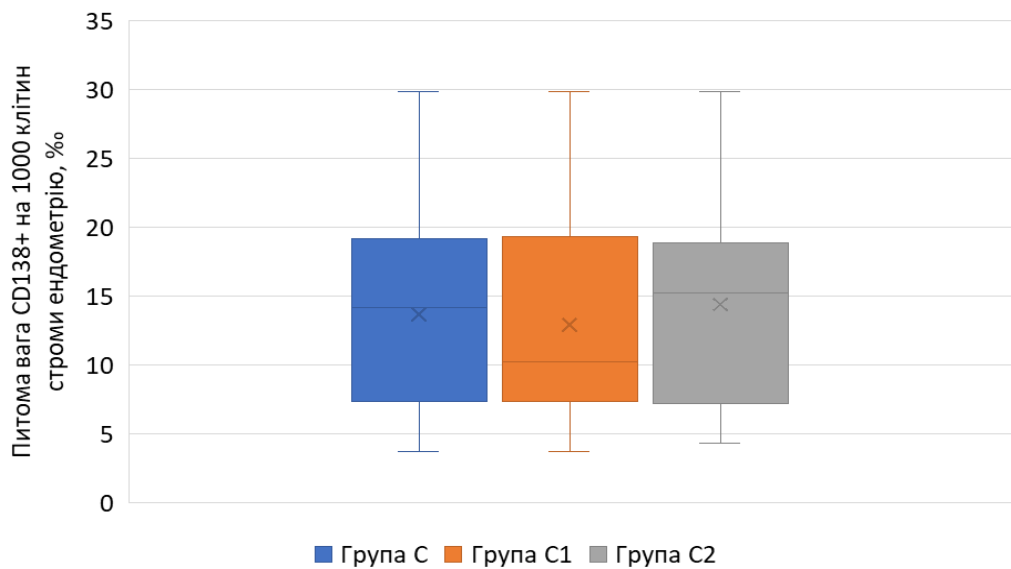


Рис. 4.9. Діаграма розмаху рівня імунозабарвлення CD138+ (Boxplot) в ендометрії жінок груп з трубною хірургією і наявністю ознак персистенції ХЕ

Порівняльний аналіз залежно від обсягу хірургічного втручання показав, що у пацієток з односторонньою сальпінгектомією базовий рівень CD138+ клітин був мінімальним ($(0,40 \pm 0,11)$ %), однак при наявності ХЕ зростав до $(12,92 \pm 0,88)$ %. У жінок із двосторонньою сальпінгектомією базовий рівень

CD138+ був достовірно вищим ($(3,34 \pm 0,61) \%$; $p < 0,01$), а при ХЕ досягав $(13,85 \pm 0,89) \%$ ($p < 0,03$). Отримані дані можуть свідчити про більш виражені імунзапальні зміни ендометрію у пацієток після двобічного видалення маткових труб.

Особливої уваги заслуговує той факт, що у 27 (21,09 %) пацієток із гістологічно «малосимптомним» ендометрієм (відсутність виражених інфільтратів при забарвленні гематоксиліном та еозином) при ІГХ дослідженні все ж виявлялися плазматичні клітини. Це підкреслює високу чутливість ІГХ методів у діагностиці ХЕ та можливість недооцінки патології при використанні лише стандартної гістології.

Дослідження популяції натуральних кілерних клітин (CD56+) продемонструвало значне підвищення їх вмісту в ендометрії пацієток групи С. Загальний рівень CD56+ клітин становив $(73,92 \pm 5,05) \%$, тоді як у жінок із ХЕ – $(102,13 \pm 4,94) \%$. Це свідчить про активацію локального імунітету в умовах хронічного запалення (рис. 4.10).

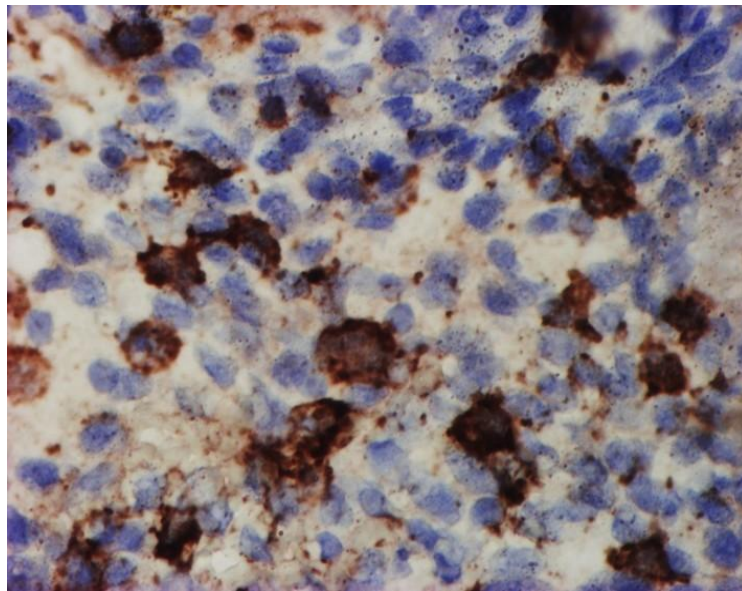


Рис. 4.10. Ідентифікація натуральних кілерних клітин (коричнєве забарвлення) у стромі ендометрію

Імунозабарвлення МАТ до CD56+. Зб. $\times 300$

Аналіз залежно від обсягу оперативного втручання показав, що у пацієнок з односторонньою сальпінгектомією рівень CD56+ становив $(63,27 \pm 6,94) \%$, підвищувався до $(88,21 \pm 6,77) \%$ при ХЕ.

У разі двобічної сальпінгектомії ці показники були достовірно вищими – $(85,61 \pm 7,13) \%$ ($p < 0,03$) та $(116,48 \pm 6,83) \%$ ($p < 0,04$) відповідно, що може свідчити про більш виражену імунну перебудову ендометрію (рис. 4.11, рис. 4.12).

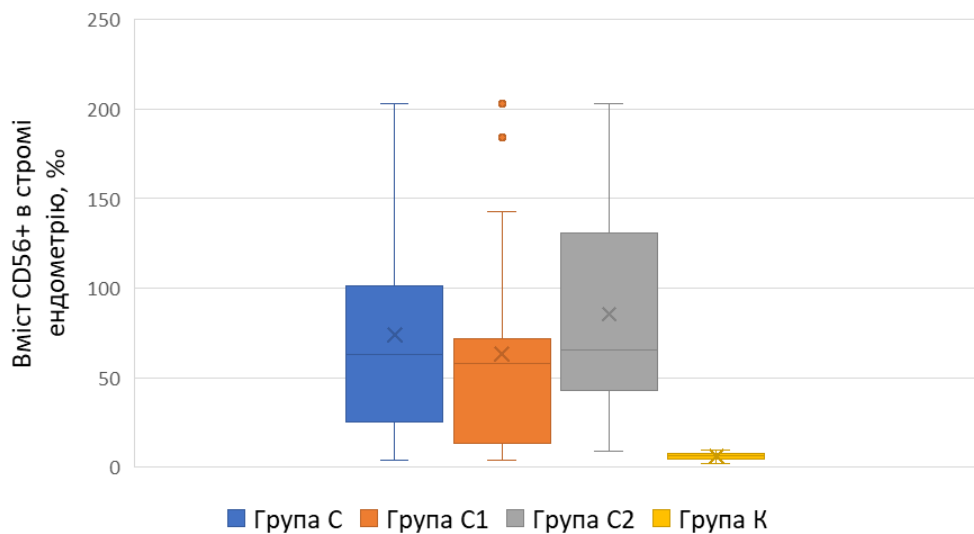


Рис. 4.11. Діаграма розмаху випадків імунозабарвлення CD56+ (Boxplot) в ендометрії жінок груп з трубною хірургією

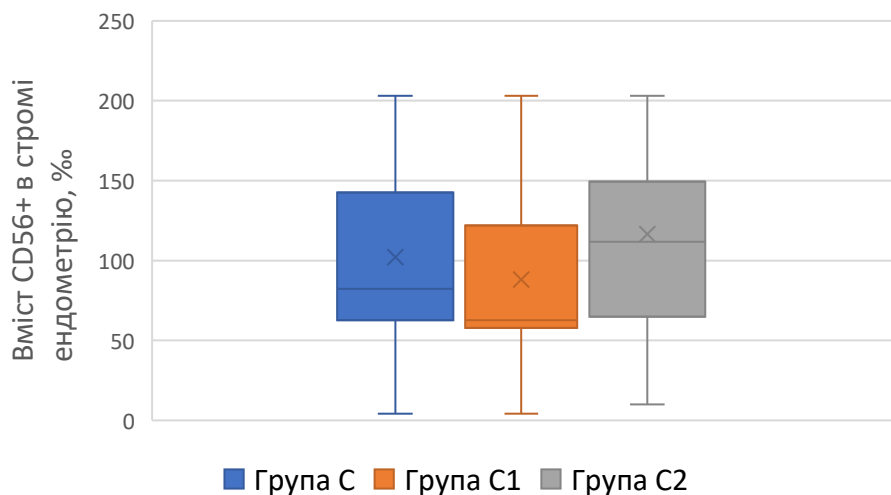


Рис. 4.12. Діаграма розмаху випадків імунозабарвлення CD56+ (Boxplot) в ендометрії жінок груп з трубною хірургією та персистенцією ХЕ

Важливим результатом є встановлення прямої кореляційної залежності між кількістю CD138+ (плазматичні клітини) та CD56+ (натуральні кілерні клітини) в ендометрії ($r=0,49$; $p<0,05$), що вказує на узгоджений характер клітинних імунних реакцій при хронічному ендометриті.

Отримані дані свідчать, що у пацієток із видаленими гідросактосальпінксами, особливо після двобічної сальпінгектомії, спостерігається більш виражена персистенція хронічного ендометриу, що проявляється:

- підвищеним вмістом плазматичних клітин (CD138+);
- зростанням кількості натуральних кілерних клітин (CD56+);
- формуванням характерних перигландулярних та периваскулярних інфільтратів;
- наявністю субклінічних форм ендометриу, які виявляються лише при ІГХ-дослідженні.

Заклучення

Перенесена у віддаленому періоді сальпінгектомія з приводу гідросактосальпінксів, особливо двобічна, асоціюється з більш вираженими імунозапальними змінами ендометрія та персистенцією ХЕ. Використання ІГХ-маркерів (CD138+, CD56+) є критично важливим для верифікації діагнозу, зокрема у випадках стертої морфологічної картини. Виявлені зміни можуть мати суттєвий вплив на рецептивність ендометрія та результати програм IVF-ET і повинні враховуватися при проведенні прекоцепційної підготовки.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [145-148]:

1. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив проведеної в анамнезі сальпінгектомії на оваріальний резерв яєчників безплідних пацієток циклів екстракорпорального запліднення. Актуальні проблеми транспортної

медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2025;3(81):80-87. DOI:<https://zenodo.org/records/17218956>. [145]

2. Носенко ОМ, Варабіна АО. Стан вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові пацієнток циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в анамнезі. Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2025;3(81):80-87. 2025;4(82):50-58. DOI <https://zenodo.org/records/18023145>. [146]

3. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив видалених в анамнезі гідросактосальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнток, які планують пройти програму допоміжних репродуктивних технологій. Вісник морської медицини. 2025; 4(109) (жовтень-грудень):150-160.<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.18359599>. [147]

4. Гормональний статус неплідних пацієнток перед проведенням циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі. Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2026; 1(83):47-56. DOI <https://zenodo.org/records/19194468>. [148]

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ РОЗРОБЛЕНОЇ МЕТОДИКИ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ ЖІНОК З ВИДАЛЕНИМИ МАТКОВИМИ ТРУБАМИ З ПРИВОДУ ГІДРОСАКТОСАЛЬПІНКСІВ ЗАДОВГО ДО ІНІЦІАЦІЇ ПРОГРАМ ЗАПЛІДНЕННЯ *IN VITRO*

У 70,31 % пацієток групи С із перенесеною сальпінгектомією перед початком програм ДРТ виявлено статистично значущі порушення вагінального мікробіоценозу порівняно з контрольною групою. Середній бал за шкалою Ньюджента був достовірно вищим у групах С1О (4,03±0,26), С1П (4,26±0,28), С2О (5,60±0,29) та С2П (5,55±0,34) порівняно з групою К (1,62±0,16) ($p_{c1o-k}<0,01$, $p_{c1п-k}<0,01$, $p_{c2o-k}<0,01$, $p_{c2п-k}<0,01$, $p_{c1o-c2o}<0,01$, $p_{c1п-c2п}<0,01$, $p_{c1o-c1п}>0,05$, $p_{c2o-c2п}>0,05$) (рис. 5.1).

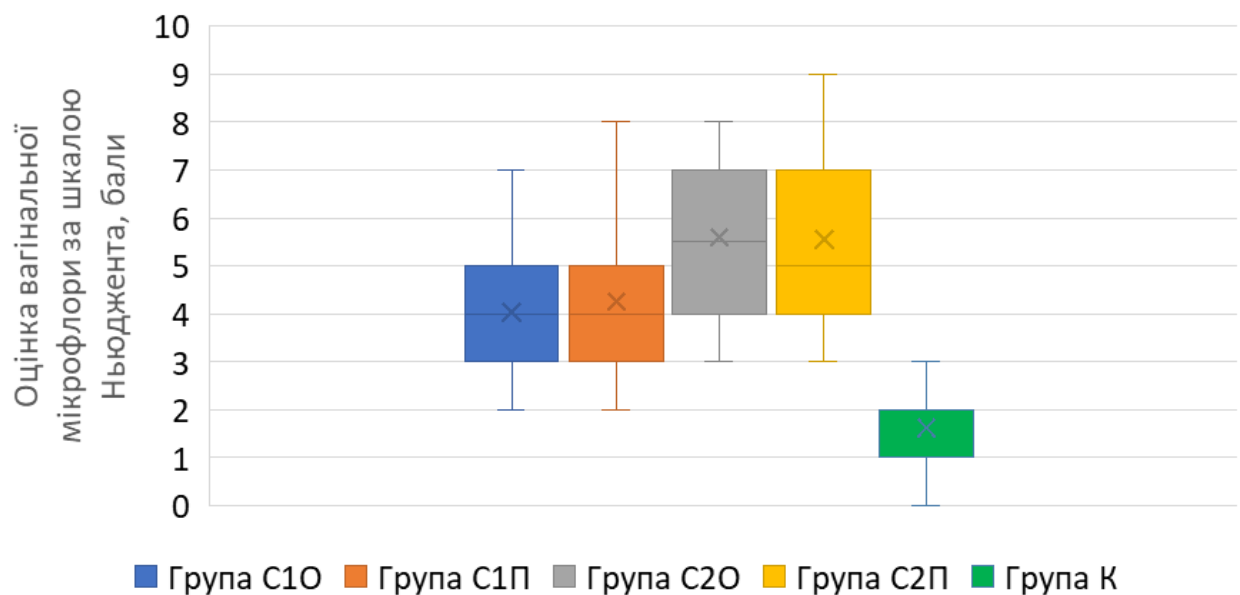


Рис. 5.1. Розмах середнього балу оцінки вагінальної мікрофлори за шкалою Ньюджента (Boxplot)

Як видно з рис. 5.2, найбільш виражені зміни вагінальної мікрофлори спостерігалися у жінок після двобічної сальпінгектомії: частота бактеріального вагінозу у групах С2О та С2П становила 33,33 % і 38,71 % відповідно, що було статистично значуще вищим порівняно з групами після однобічної сальпінгектомії (12,12 % у групі С1О та 14,71 % у групі С1П, $p_{c1o-c2o} < 0,04$, $p_{c1п-c2п} < 0,03$).

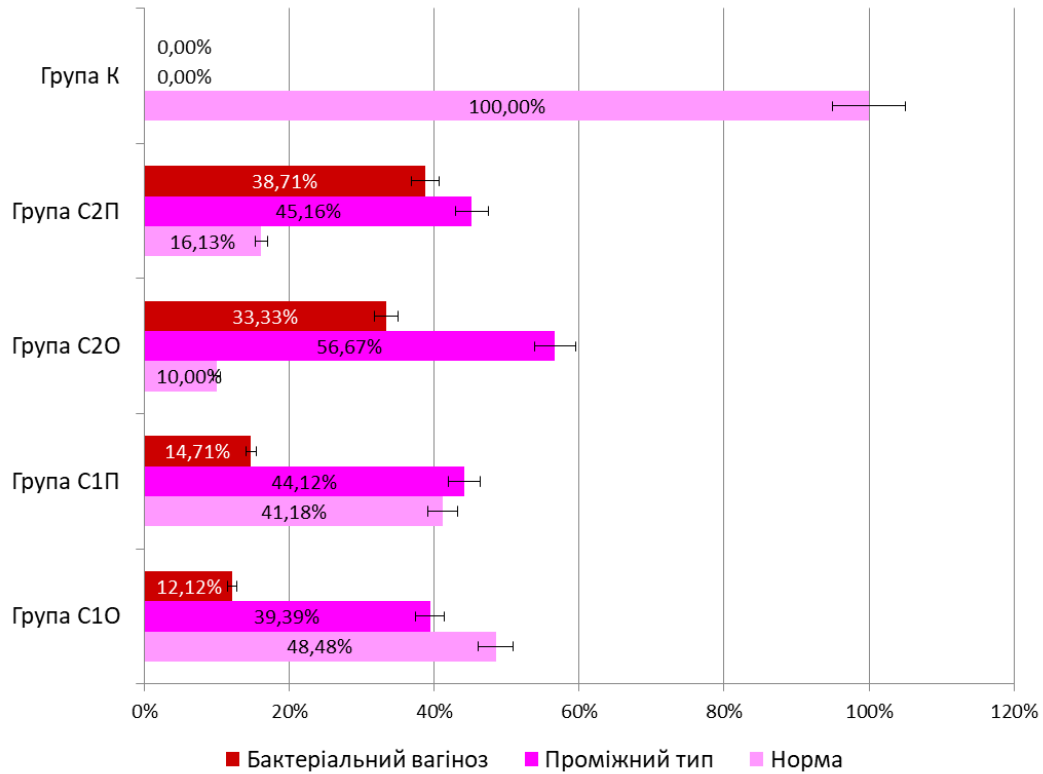


Рис. 5.2. Вихідний розподіл типів вагінальної мікрофлори за шкалою Ньюджента у пацієток досліджуваних груп

Як видно з рис. 5.1 і з рис. 5.2, між групами в межах однієї хірургічної стратегії істотних відмінностей за середнім балом Ньюджента до початку прекоцепційної підготовки не виявлено ($p > 0,05$), що надало можливість проводити подальші порівняльні дослідження. Після проведення санації статевих шляхів на етапі проведення прекоцепційної підготовки у пацієток всіх досліджуваних груп при контрольному бактеріоскопічному дослідженні встановлено нормоценоз вагінальної мікрофлори.

До початку преконцепційної підготовки усі показники гормонального статусу осіб досліджуваних груп були в межах референтної норми, але виявлені статистично значущі відмінності рівнів репродуктивних гормонів сироватки периферичної крові у пацієнок груп С1 (С1О, С1П) і груп С2 (С2О, С2П) та вказаних показників порівняно з аналогічними у групі К (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Гормональний статус пацієнок досліджуваних груп в динаміці проведення преконцепційної підготовки, $M \pm SEM$

Показник	Час обстеження	Група С1О (n=33)	Група С1П (n=34)	Група С2О (n=30)	Група С2П (n=31)	Група К (n=34)
ФСГ, мМО/мл	до	5,67±0,23 к,с2о	5,53±0,21 к,с2п	6,58±0,25 к,с1о	7,13±0,22 к,с1п	4,59± 0,14
	після	5,05±0,22 с1п,с2о	5,90±0,23 к,с1о,с2п	5,81±0,20 к,с2п,с1о	7,27±0,24 к,с2о,с1п	
ЛГ, мМО/мл	до	6,87±0,22 к	6,47±0,27 к,с2п	7,20±0,76 к	7,62±0,38 к,с1п	4,84± 0,17
	після	6,24±0,22 к	6,51±0,26 к,с2п	6,73±0,24 к,с2п	7,78±0,15 к,с2о,с1п	
ПРЛ, нГ/мл	до	13,18±0,68 к	12,16±0,54 к	12,83±0,47 к	12,50±0,65 к	10,18± 0,46
Е ₂ , пГ/мл	до	63,81±2,05 к,с2о	63,32±4,25 к,с2п	54,31±2,28 к,с1о	52,46±2,65 к,с1п	102,34± 3,69
	після	76,46±1,64 к,с1п,с2о	67,34±4,32 к,с1о,с2п	70,45±2,20 к,с2п,с1о	57,78±2,53 к,с2о,с1п	
Р ₄ , нГ/мл	до	14,57±0,99 к,с2о	15,41±0,89 к,с2п	9,21±0,35 к,с1о	9,82±0,40 к,с1п	20,16± 0,66
	після	18,97±0,93 п,с2о	16,23±0,91 к,с1о,с2п	14,23±0,38 к,с2п,с1о	12,30±0,40 к,с2о,с1п	
Т _в , пГ/мл	до	1,99±0,17 ^к	1,86±0,18 ^к	1,67±0,19 ^к	1,56±0,12 ^к	2,37± 0,11
	після	2,15±0,18 с2о	1,89±0,10 к,с2п	1,98±0,10 к,с1о,с2п	1,65±0,13 к,с2о	
ТТГ, мМО/мл	до	1,64±0,10	1,77±0,08	1,74±0,12	1,81±0,13	1,68± 0,09
АМГ, нГ/мл	до	0,95±0,09 к,с2о	1,04±0,09 к,с2п	0,77±0,11 к,с1о	0,79±0,10 к,с1п	2,98± 0,14

Примітки: 1.^к – статистично достовірна відмінність з показниками групи К (p<0,05);

2. ^{c1} – статистично достовірна відмінність з показниками групи С1 ($p < 0,05$);
3. ^{c2} – статистично достовірна відмінність з показниками групи С2 ($p < 0,05$).

Аналіз вихідних показників гормонального профілю показав, що сироваткові рівні ФСГ у всіх досліджуваних групах з трубною хірургією були статистично значуще вищими, ніж контрольні значення: у групі С1О – $(5,67 \pm 0,23)$ мМО/мл, у групі С1П – $(5,53 \pm 0,21)$ мМО/мл, у групі С2О – $(6,58 \pm 0,25)$ мМО/мл, у групі С2П – $(7,13 \pm 0,22)$ мМО/мл проти $(4,59 \pm 0,14)$ мМО/мл у групі К ($p_{c1o-k} < 0,01$, $p_{c1п-k} < 0,01$, $p_{c2o-k} < 0,01$, $p_{c2п-k} < 0,01$), з максимальними показниками у групах С2О та С2П ($p_{c1o-c2o} < 0,01$, $p_{c1п-c2п} < 0,01$) (рис. 5.3).

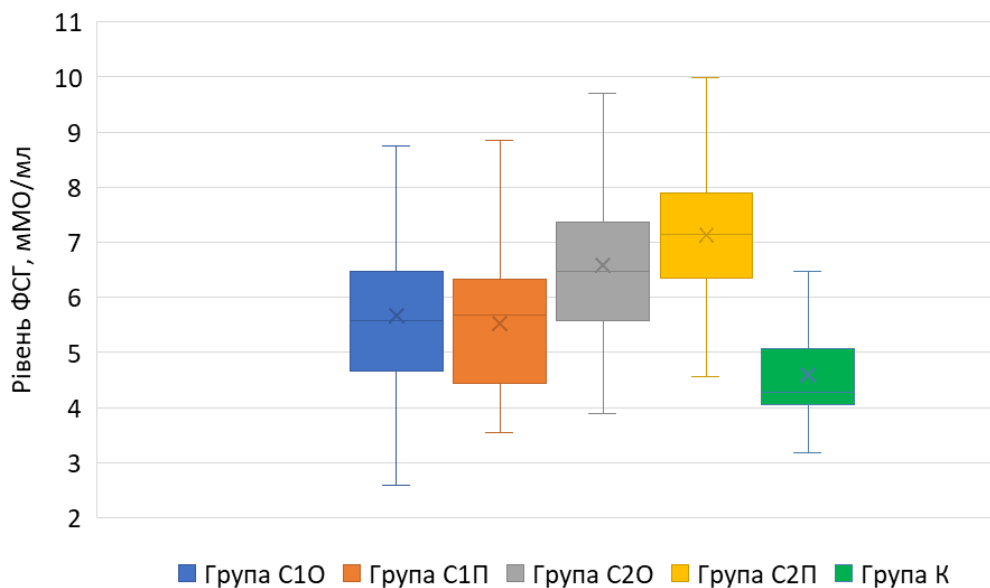


Рис. 5.3. Розмах рівнів ФСГ (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення преконцепційної підготовки

Рівні ЛГ у всіх досліджуваних групах з трубною хірургією до проведення преконцепційної підготовки також були статистично значуще вищими, ніж контрольні значення: у групі С1О – $(6,87 \pm 0,22)$ мМО/мл, у групі С1П – $(6,47 \pm 0,27)$ мМО/мл, у групі С2О – $(7,20 \pm 0,76)$ мМО/мл, у групі С2П – $(7,62 \pm 0,38)$ мМО/мл проти $(4,84 \pm 0,17)$ мМО/мл у групі К ($p_{c1o-k} < 0,01$, $p_{c1п-$

$p_{c1o-c2o} < 0,01$, $p_{c1п-c2п} < 0,01$), з найбільшими значеннями у групах С2О та С2П ($p_{c1o-c2o} < 0,01$, $p_{c1п-c2п} < 0,01$) (рис. 5.4).

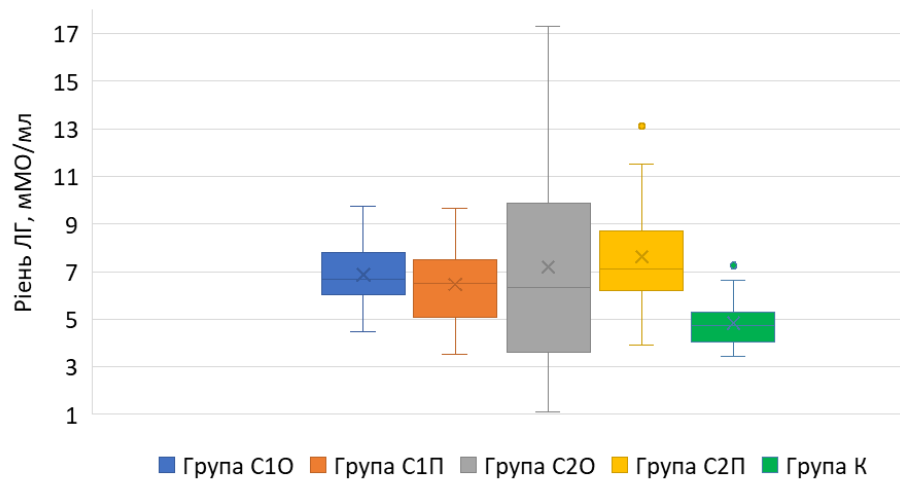


Рис. 5.4. Розмах рівнів ЛГ (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення преконцепційної підготовки

Середні рівні ПРЛ у групах з трубною хірургією були вищими за такі в контролі (у групі С1О – $(13,18 \pm 0,68)$ нг/мл, у групі С1П – $(12,16 \pm 0,54)$ нг/мл, у групі С2О – $(12,83 \pm 0,47)$ нг/мл, у групі С2П – $(12,50 \pm 0,65)$ нг/мл проти $(10,18 \pm 0,46)$ нг/мл у групі К) ($p_{c1o-c} < 0,01$, $p_{c1п-c} < 0,01$, $p_{c2o-c} < 0,01$, $p_{c2п-c} < 0,01$) і не мали вірогідних відмінностей між групами з однобічною та двобічною сальпінгектомією ($p_{c1o-c2o} > 0,05$, $p_{c1п-c2п} > 0,05$) (рис. 5.5).

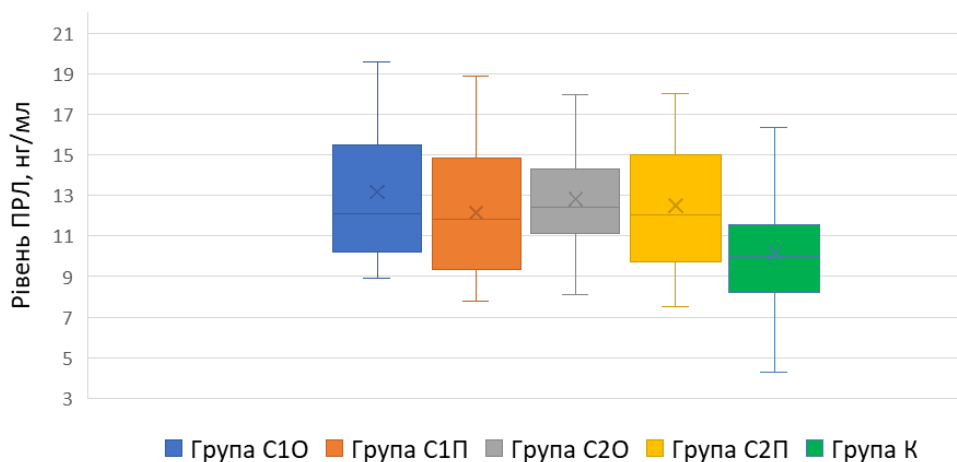


Рис. 5.5. Розмах рівнів ПРЛ (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення преконцепційної підготовки

Концентрації E_2 на 2-3-й день МЦ та P_4 на 21-й день МЦ у пацієток груп з сальпінгектоміями в анамнезі були статистично нижчими порівняно з контрольною групою: у групі С1О – $(63,81 \pm 2,05)$ пг/мл, у групі С1П – $(63,32 \pm 4,25)$ пг/мл, у групі С2О – $(54,31 \pm 2,28)$ пг/мл, у групі С2П – $(52,46 \pm 2,65)$ пг/мл проти $(102,34 \pm 3,69)$ пг/мл у групі К ($p_{c1o-k} < 0,01$, $p_{c1п-k} < 0,01$, $p_{c2o-k} < 0,01$, $p_{c2п-k} < 0,01$). У групах С2О і С2П зазначені показники були достовірно нижчими, ніж у відповідних підгрупах С1О та С1П ($p_{c1o-c2o} < 0,01$, $p_{c1п-c2п} < 0,03$) (рис. 5.6).

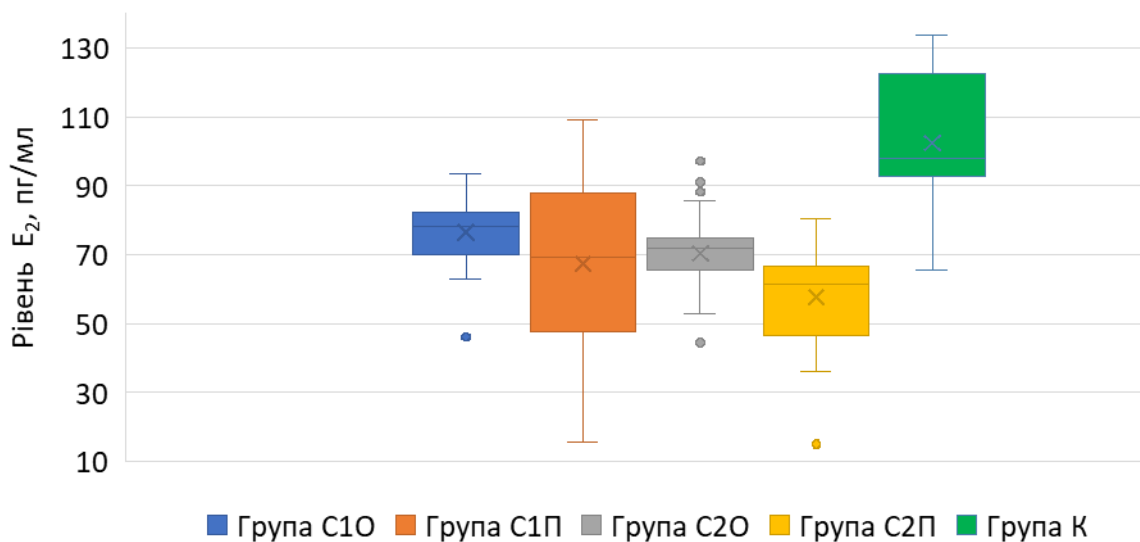


Рис. 5.6. Розмах рівнів E_2 (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення прекоцепційної підготовки

Сироватковий вміст P_4 на 21-й день МЦ у пацієток груп з сальпінгектоміями в анамнезі був статистично нижчим порівняно з контрольною групою: у групі С1О – $(14,57 \pm 0,99)$ нг/мл, у групі С1П – $(15,41 \pm 0,89)$ нг/мл, у групі С2О – $(9,21 \pm 0,35)$ нг/мл, у групі С2П – $(9,82 \pm 0,40)$ нг/мл проти $(20,16 \pm 0,66)$ нг/мл у групі К ($p_{c1o-k} < 0,01$, $p_{c1п-k} < 0,01$, $p_{c2o-k} < 0,01$, $p_{c2п-k} < 0,01$). У групах С2О і С2П зазначені показники були достовірно нижчими, ніж у відповідних підгрупах С1О та С1П ($p_{c1o-c2o} < 0,01$, $p_{c1п-c2п} < 0,01$) (рис. 5.7).

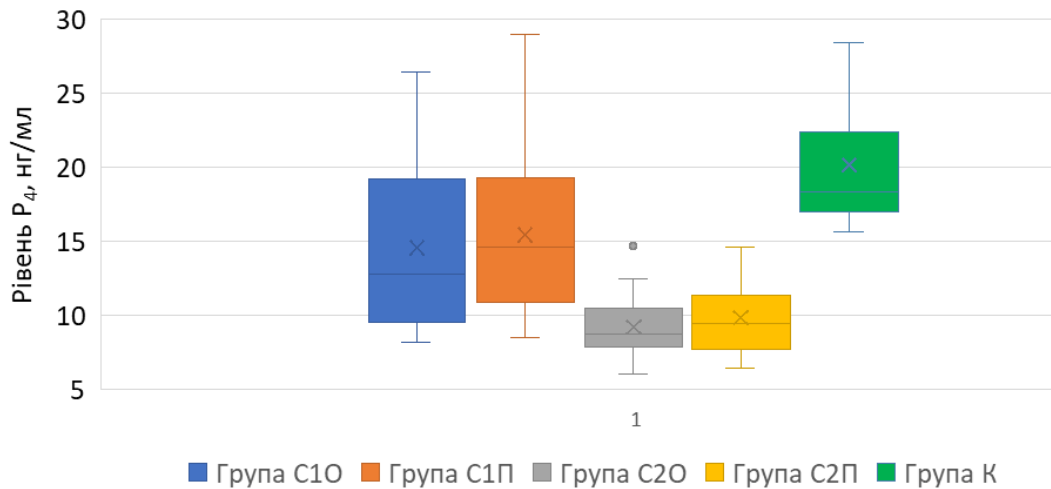


Рис. 5.7. Розмах рівнів P_4 (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення прекоцепційної підготовки

Рівень T_B у всіх досліджуваних групах з сальпінгектоміями був достовірно нижчим порівняно з контролем (у групі C1O – $(1,99 \pm 0,17)$ пг/мл, у групі C1П – $(1,86 \pm 0,18)$ пг/мл, у групі C2O – $(1,67 \pm 0,19)$ пг/мл, у групі C2П – $(1,56 \pm 0,12)$ пг/мл проти $(2,37 \pm 0,11)$ пг/мл у групі K, ($p_{c1o-k} < 0,01$, $p_{c1п-k} < 0,01$, $p_{c2o-k} < 0,01$, $p_{c2п-k} < 0,01$), але статистично не відрізнявся між групами C1O і C2O, C1П і C2П (рис. 5.8).

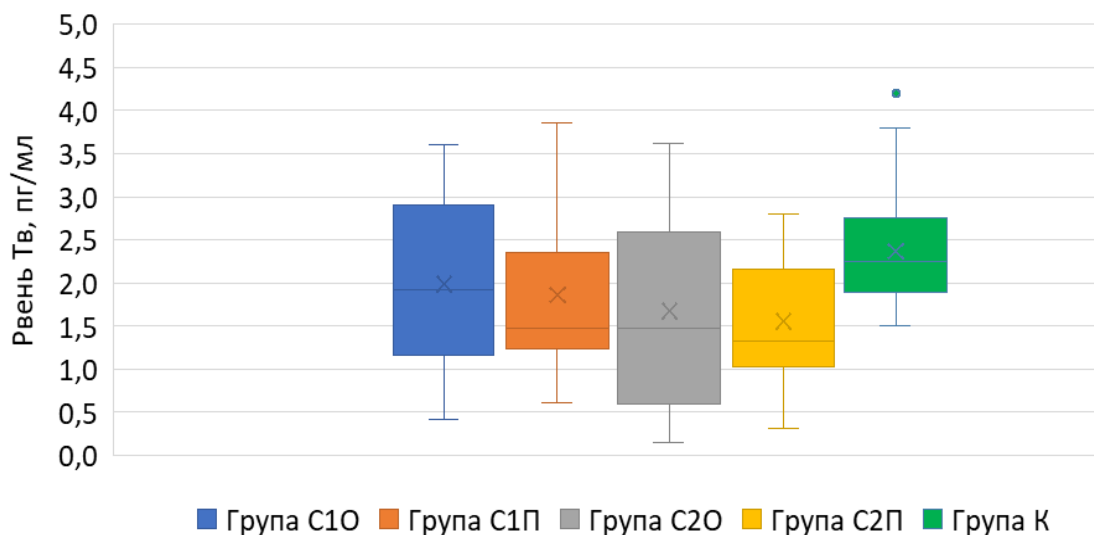


Рис. 5.8. Розмах рівнів T_B (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення прекоцепційної підготовки

Рівень АМГ у групах з трубною хірургією в довгостроковому анамнезі до початку преконцепційної підготовки був статистично значуще нижчим порівняно з контрольною групою у групі С1О – $(0,95 \pm 0,09)$ нг/мл, у групі С1П – $(1,04 \pm 0,09)$ нг/мл, у групі С2О – $(0,77 \pm 0,11)$ нг/мл, у групі С2П – $(0,79 \pm 0,10)$ нг/мл проти $(2,98 \pm 0,14)$ нг/мл у групі К, з більш вираженим зниженням у групах з двобічною сальпінгектомією ($p_{c1o-c2o} < 0,01$, $p_{c1п-c2п} < 0,01$) (рис. 5.9).

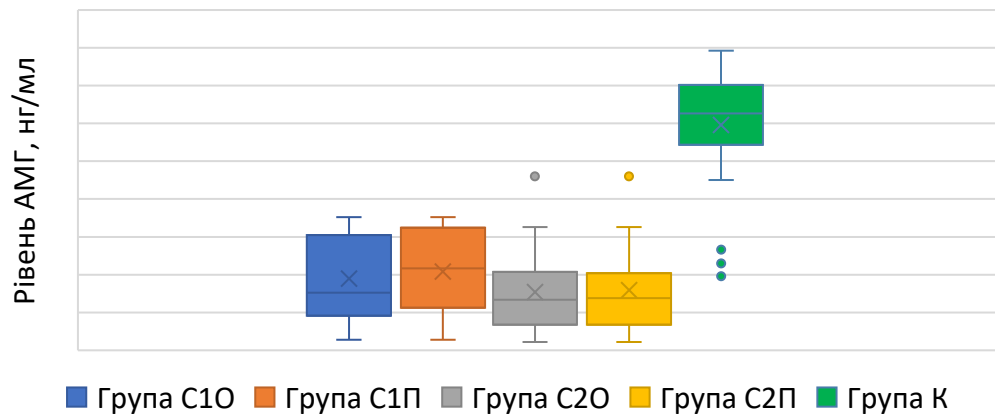


Рис. 5.9. Розмах рівнів АМГ (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення преконцепційної підготовки

Статистично значущих відмінностей сироваткових рівнів ТТГ між групами С1О, С1П, С2О, С2П та групою К не виявлено ($p > 0,05$) (рис. 5.10).

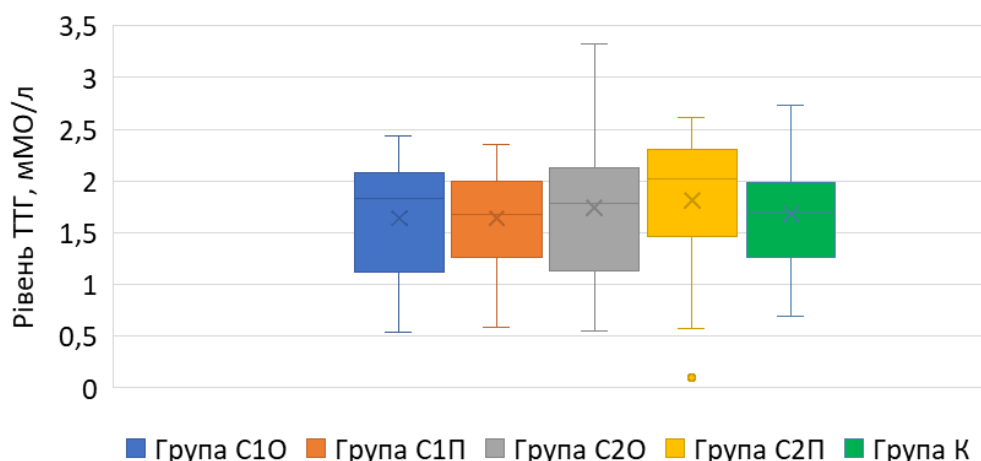


Рис. 5.10. Розмах рівнів ТТГ (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення преконцепційної підготовки

Аналіз динаміки гормонального профілю в процесі преконцепційної підготовки показав наявність внутрішньогрупових змін основних гонадотропних та стероїдних гормонів у досліджуваних групах (див. табл. 5.1).

Після завершення преконцепційної підготовки відзначалося статистично значуще зниження рівня ФСГ у групах С1О (до $(5,05 \pm 0,22)$ мМО/мл, $p < 0,05$) та С2О (до $(5,81 \pm 0,20)$ мМО/мл, $p < 0,02$) порівняно з вихідними показниками. Рівні ФСГ після преконцепційної підготовки у групах С1П ($(5,90 \pm 0,23)$ мМО/мл) та С2П ($(7,27 \pm 0,24)$ мМО/мл) залишилися без статистично вірогідних змін відносно вихідних значень (рис. 5.11).

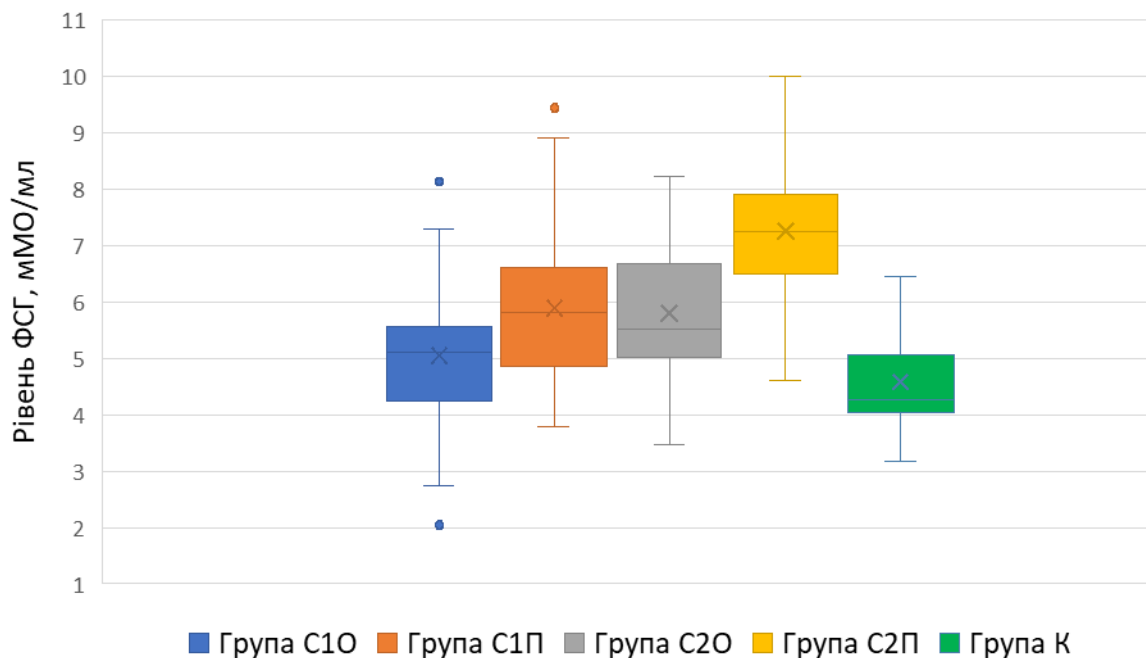


Рис. 5.11. Розмах рівнів ФСГ (Boxplot) у досліджуваних групах після проведення преконцепційної підготовки

Сироваткова концентрація ЛГ після преконцепційної підготовки у групах з прооперованими в анамнезі трубами не продемонструвала вірогідну тенденцію до зниження порівняно з початковими значеннями, але у групі С2О ($(6,73 \pm 0,24)$ мМО/мл) вона була менше, ніж у групі С2П ($(7,78 \pm 0,15)$ мМО/мл, $p < 0,01$) (рис. 5.12).

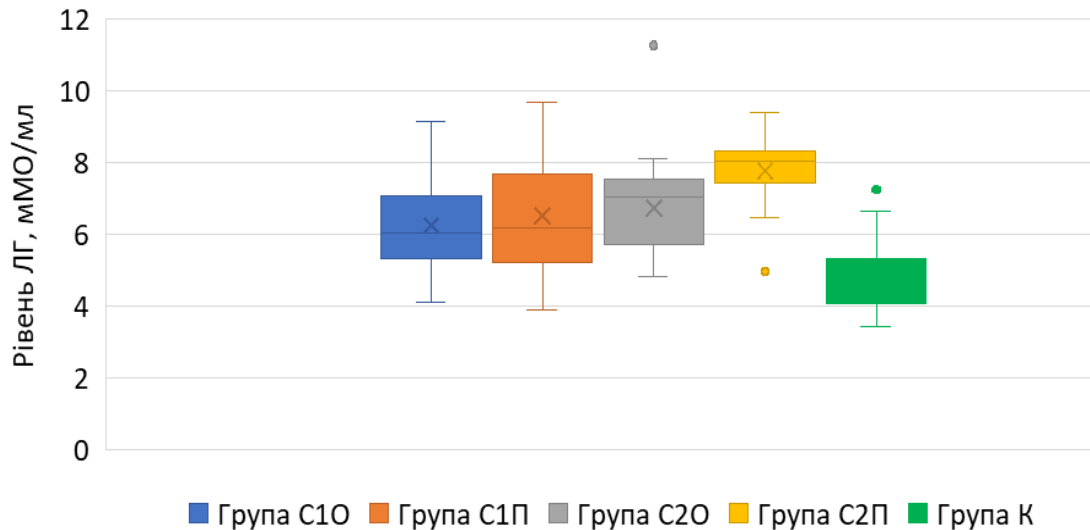


Рис. 5.12. Розмах рівнів ЛГ (Boxplot) у досліджуваних групах після проведення прекоцепційної підготовки

Рівні E_2 після проведення прекоцепційної підготовки вірогідно підвищилися у групі C1O до $(76,46 \pm 1,64)$ пг/мл ($p < 0,01$) та у групі C2O до $(70,45 \pm 2,20)$ пг/мл ($p < 0,01$), що було статистично значуще вище порівняно з відповідними показниками груп C1П ($(67,34 \pm 4,32)$ пг/мл, $p < 0,05$) та C2П ($(57,78 \pm 2,53)$ пг/мл, $p < 0,01$) (рис. 5.13).

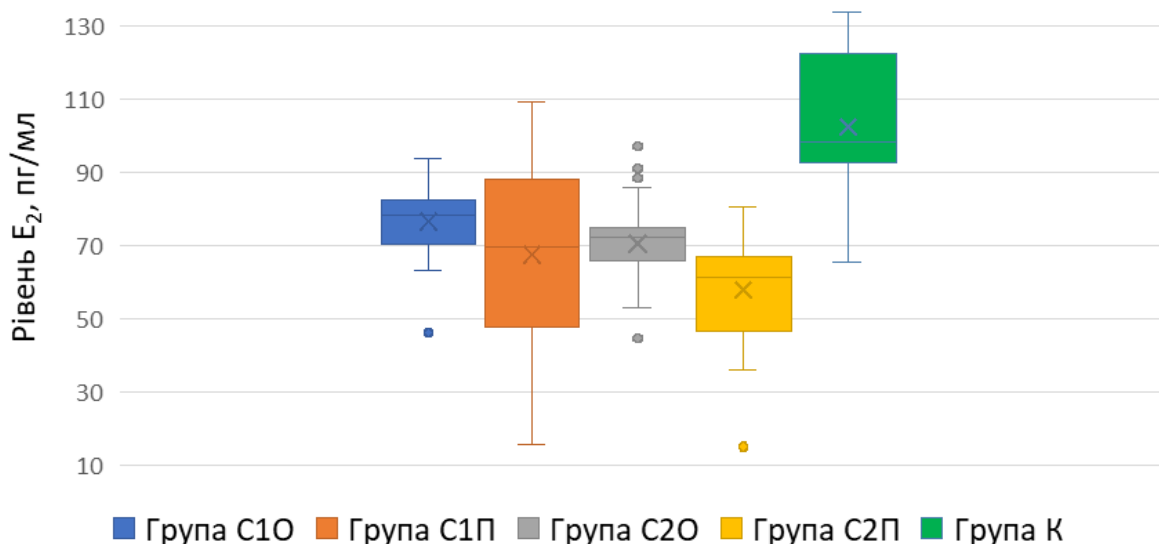


Рис. 5.13. Розмах рівнів E_2 (Boxplot) у досліджуваних групах після проведення прекоцепційної підготовки

Аналогічна динаміка спостерігалася щодо рівня P_4 на 21-й день МЦ: після прекоцепційної підготовки відзначалося достовірне підвищення показника у групі С1О ((18,97±0,93) нг/мл, $p<0,01$) та у групі С2О ((14,23±0,38) нг/мл, $p<0,01$), при цьому рівень P_4 був у групах С1О і С2О вищим порівняно з аналогічним у групі С1П (16,23±0,91) нг/мл, $p<0,04$) і у групі С2П ((12,30±0,40) нг/мл, $p<0,01$) (рис. 5.14).

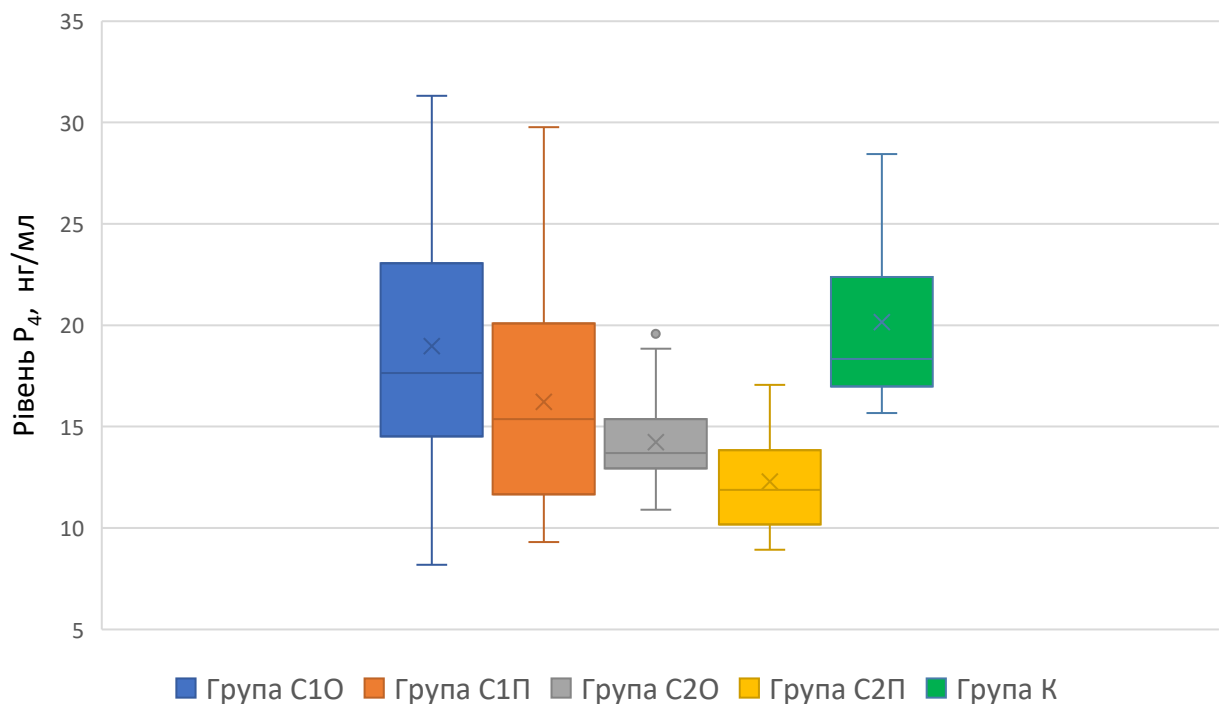


Рис. 5.14. Розмах рівнів P_4 (Boxplot) у досліджуваних групах після проведення прекоцепційної підготовки

Концентрація T_B після прекоцепційної підготовки у групі С1О ((2,15±0,18) пг/мл, $p>0,05$), у групі С2О ((1,98±0,10) пг/мл, $p>0,05$), у групі С1П ((1,89±0,10) пг/мл, $p>0,05$) та у групі С2П ((1,65±0,13) пг/мл, $p>0,05$) не мала статистично значущих змін в динаміці (рис. 5.15).

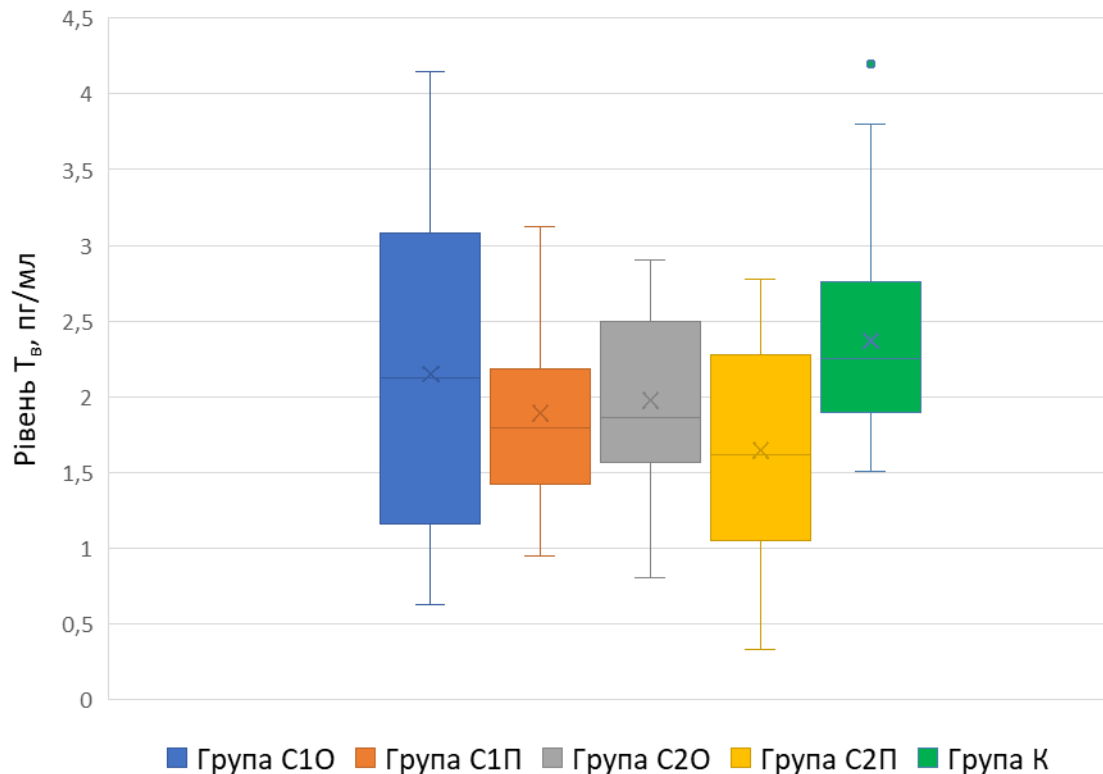


Рис. 5.15. Розмах рівнів T_v (Boxplot) у досліджуваних групах після проведення прекоцепційної підготовки

Рівні ПРЛ, ТТГ та АМГ після проведення прекоцепційної підготовки не зазнали статистично значущих змін у жодній із досліджуваних груп ($p > 0,05$) (див. табл. 5.1).

До початку прекоцепційної підготовки у жінок із трубним фактором безпліддя, які перенесли сальпінгектомію, виявлено істотні порушення в системах ВРО та АОЗ при порівнянні із показниками контрольної групи (табл. 5.2).

Таблиця 5.2.

**Стан показників системи ВРО та АОЗ у пацієнок досліджуваних груп
в динаміці проведення преконцепційної підготовки, $M \pm SEM$**

Показник	Час обстеження	Група С1О (n=33)	Група С1П (n=34)	Група С2О (n=30)	Група С2П (n=31)	Група К (n=34)
ДК, Од/мл	до	2,25±0,05 к,с2о	2,27±0,05 к,с2п	2,92±0,06 к,с1о	2,86±0,06 к,с1п	2,01± 0,03
	після	2,00±0,08	2,16±0,04 к	2,34±0,07 к,с2п	2,62±0,07 к,с2о	
МДА, мкмоль/г білка	до	8,34±0,45 к,с2о	8,28±0,51 к,с2п	13,11±0,41 к,с1о	12,83±0,3 5 к,с1п	6,30± 0,11
	після	7,10±0,17 к,с2о	7,78±0,46 к,с2п	8,28±0,24 к,с2п,с1о	12,18±0,3 7 к,с2о,с1п	
КАТ, мкат/л	до	15,98± 0,47	16,24± 0,42	15,44± 0,77	15,26± 0,68	16,21± 0,36
	після	16,25± 0,49	16,20± 0,37	16,13± 0,55	15,35± 0,59	
СОД, Од/мг білка	до	0,097± 0,004 к, с2о	0,101± 0,005 к,с2п	0,068± 0,007 к,с1о	0,067± 0,004 к,с1п	0,115± 0,003
	після	0,112± 0,004	0,105± 0,004 с2п	0,104± 0,005 с2п	0,073± 0,005 к,с2о,с1п	
Віт. Е, мкмоль/л	до	6,52±0,13 с2о	6,47±0,11 с2п	6,04±0,17 к,с1о	5,82±0,11 к,с1п	6,51± 0,10
	після	6,55±0,11	6,57±0,09 с2п	6,59±0,13 с2п	6,12±0,10 к,с2о,с1п	

- Примітки: 1. ^к – статистично вірогідна відмінність з показником групи К ($p < 0,05$);
2. ^{с1о} – статистично вірогідна відмінність з показником групи С1О ($p < 0,05$);
3. ^{с1п} – статистично вірогідна відмінність з показником групи С1П ($p < 0,05$);
4. ^{с2о} – статистично вірогідна відмінність з показником групи С2О ($p < 0,05$);
5. ^{с2п} – статистично вірогідна відмінність з показником групи С2П ($p < 0,05$);
6. до, після – обстеження до та після проведення преконцепційної підготовки.

При зверненні пацієток до лікаря для проведення ДРТ рівень ДК ненасичених жирних кислот у групі С1О ((2,25±0,05) Од/мл), у групі С1П ((2,27±0,05) Од/мл), у групі С2О ((2,92±0,06) Од/мл), у групі С2П ((2,86±0,06) Од/мл) був статистично вищим, ніж у контрольній групі ((2,01±0,03) Од/мл) ($p_{c1o-k}<0,01$, $p_{c1п-k}<0,01$, $p_{c2o-k}<0,01$, $p_{c2п-k}<0,01$), що свідчить про активацію процесів ліпопероксидації. Найвищі значення спостерігалися у пацієток із двобічною сальпінгектомією ($p_{c1o-c2o}<0,01$, $p_{c1п-c2п}<0,01$) (див. табл. 5.2, рис. 5.16).

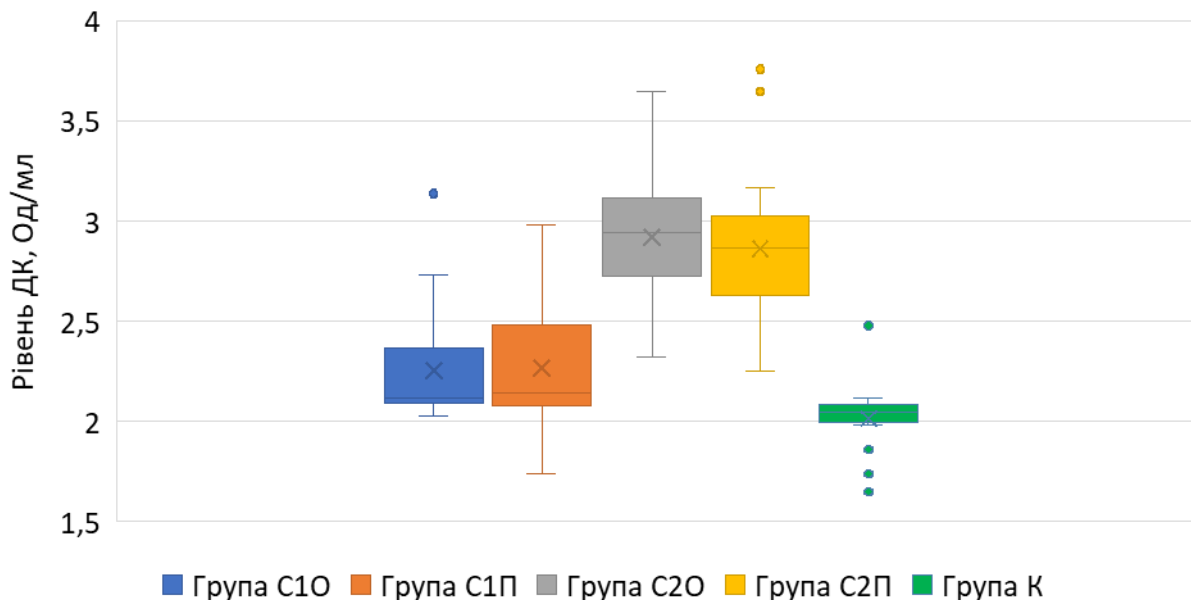


Рис. 5.16. Розмах рівнів ДК ненасичених жирних кислот (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення преконцепційної підготовки

Рівень МДА, як кінцевого продукту перекисного окиснення, був також підвищеним у всіх групах з сальпінгектомією (у групі С1О – (8,34±0,45) мкмоль/г білка, у групі С1П – (8,28±0,51) мкмоль/г білка, у групі С2О – (13,11±0,41) мкмоль/г білка, у групі С2П – (12,83±0,35) мкмоль/г білка), досягаючи найвищих значень у групах С2О та С2П, що суттєво перевищувало контрольний показник ((6,30±0,11) (мкмоль/г білка) ($p_{c1o-k}<0,01$, $p_{c1п-k}<0,01$, $p_{c2o-k}<0,01$, $p_{c2п-k}<0,01$, $p_{c1o-c2o}<0,01$, $p_{c1п-c2п}<0,01$). Це вказує на виражене

накопичення продуктів перекисного ушкодження клітинних структур (див. табл. 5.2, рис. 5.17).

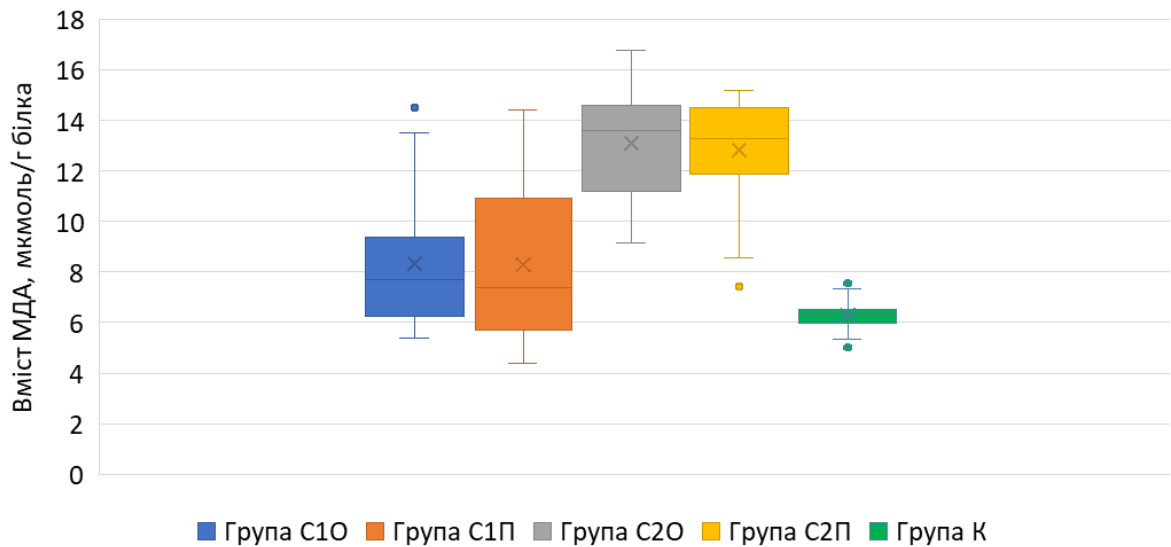


Рис. 5.17. Розмах рівнів МДА (Voxplot) у досліджуваних групах до проведення прекоцепційної підготовки

З боку системи ферментного АОЗ зафіксовано достовірне зниження активності СОД в усіх досліджуваних групах з видаленими трубами (див. табл. 5.2, рис. 5.18).

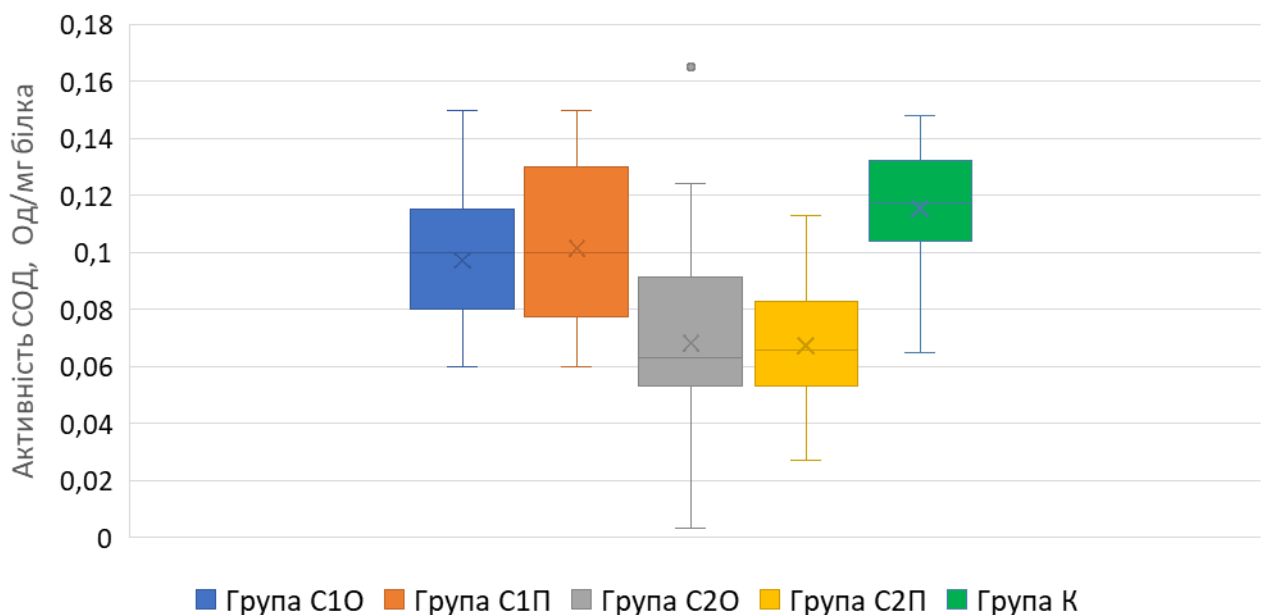


Рис. 5.18. Розмах активності СОД (Voxplot) у досліджуваних групах до проведення прекоцепційної підготовки

У групі С1О активність СОД дорівнювала ($0,097 \pm 0,004$) Од/мг білка, у групі С1П – ($0,101 \pm 0,005$) Од/мг білка, у групі С2О – ($0,068 \pm 0,007$) Од/мг білка, у групі С2П – ($0,067 \pm 0,004$) Од/мг білка проти ($0,115 \pm 0,003$) Од/мг білка у групі К ($p_{c1o-k} < 0,01$, $p_{c1п-k} < 0,02$, $p_{c2o-k} < 0,01$, $p_{c2п-k} < 0,01$, $p_{c1o-c2o} < 0,01$, $p_{c1п-c2п} < 0,01$).

Активність КАТ не мала вірогідних відмінностей між групами С1О ($(15,98 \pm 0,47)$ мкат/л), С1П ($(16,24 \pm 0,42)$ мкат/л), С2О ($(15,44 \pm 0,77)$ мкат/л) і С2П ($(15,26 \pm 0,68)$ мкат/л) і у всіх перерахованих групах з трубною хірургією від аналогічного показника групи К ($(16,21 \pm 0,36)$ мкат/л) (див. табл. 5.2, рис. 5.19).

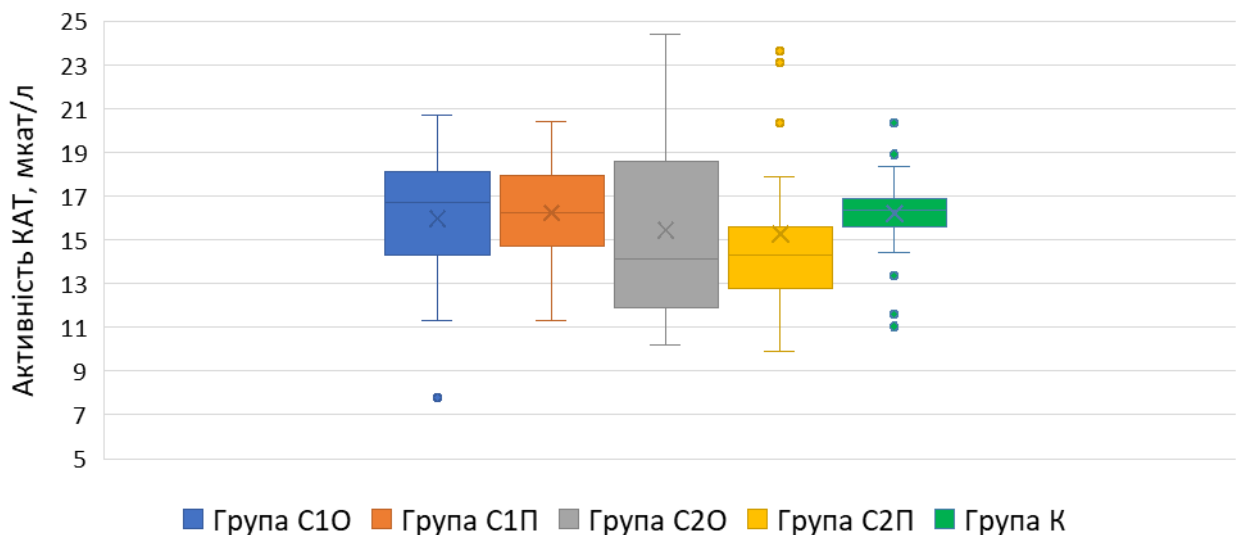


Рис. 5.19. Розмах активності КАТ (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення прекоцепційної підготовки

Вміст вітаміну Е, як представника неферментного АОЗ, виявився нижчим порівняно з контролем тільки у пацієток з двобічною сальпінгектомією: у групі С2О – ($6,04 \pm 0,17$) мкмоль/л, у групі С2П – ($5,82 \pm 0,11$) мкмоль/л проти ($6,51 \pm 0,10$) мкмоль/л у групі К ($p_{c1o-k} > 0,05$, $p_{c1п-$

$p_{к} > 0,05$, $p_{c2o-к} < 0,02$, $p_{c2п-к} < 0,01$, $p_{c1o-c2o} < 0,03$, $p_{c1п-c2п} < 0,01$) (див. табл. 5.2, рис. 5.20).

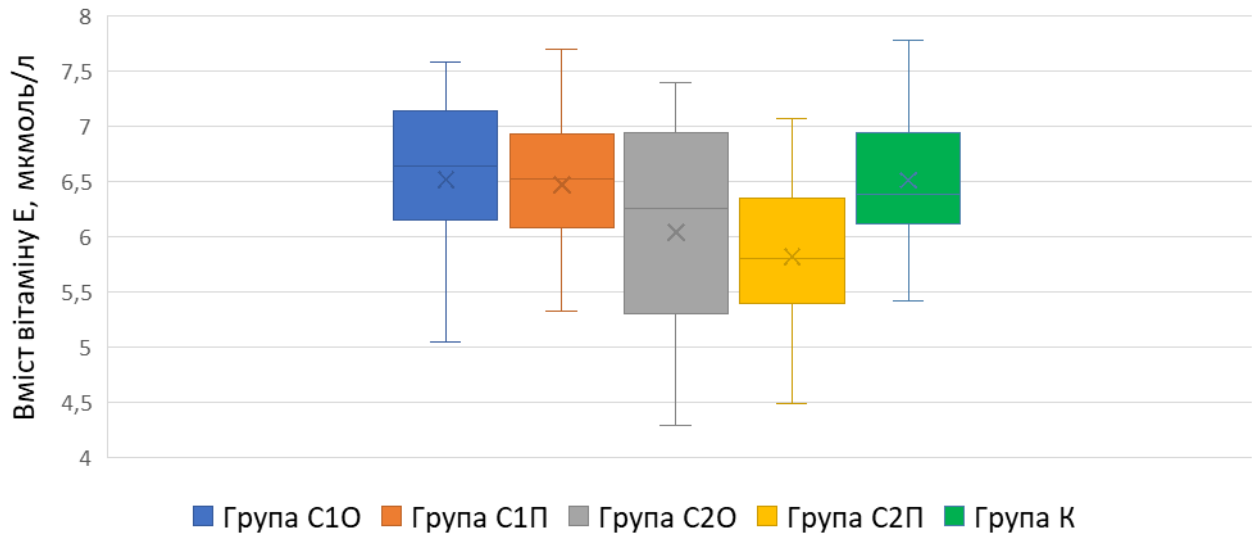


Рис. 5.20. Розмах вмісту вітаміну Е (Boxplot) у досліджуваних групах до проведення прекоцепційної підготовки

Загалом, результати свідчать про персистенцію оксидативного стресу у пацієток з видаленими в довгостроковому анамнезі гідросальпінксами при зверненні до програм ДРТ. Найбільш виражені зміни були зареєстровані у жінок після двобічної сальпінгектомії, що вказує на те, що двобічне видалення маткових труб супроводжується більш вираженим оксидативним стресом і глибшим виснаженням ферментних і неферментних систем АОЗ та обґрунтовує необхідність проведення цілеспрямованої метаболічної та антиоксидантної корекції у таких пацієток перед включенням до програм ДРТ.

Проведена оцінка ефективності запропонованої комплексної методики прекоцепційної підготовки свідчить про її позитивний вплив на корекцію параметрів ВРО та АОЗ у жінок з трубним фактором безпліддя, які перенесли сальпінгектомію.

У групах, де прекоцепційна підготовка проводилася за авторською методикою, зафіксовано вірогідне зниження концентрації ДК у групі С01 ((2,00±0,08) Од/мл) і С2О ((2,34±0,07) Од/мл) ($p_{c1o}<0,01$, $p_{c2o}<0,01$). У групах, що отримували стандартну підготовку, – у групі С1П ((2,16±0,04) Од/мл) і у групі С2П ((2,62±0,07) Од/мл), динаміка цього показника була невірогідною ($p_{c1п}>0,05$, $p_{c2п}>0,05$) (рис. 5.21).

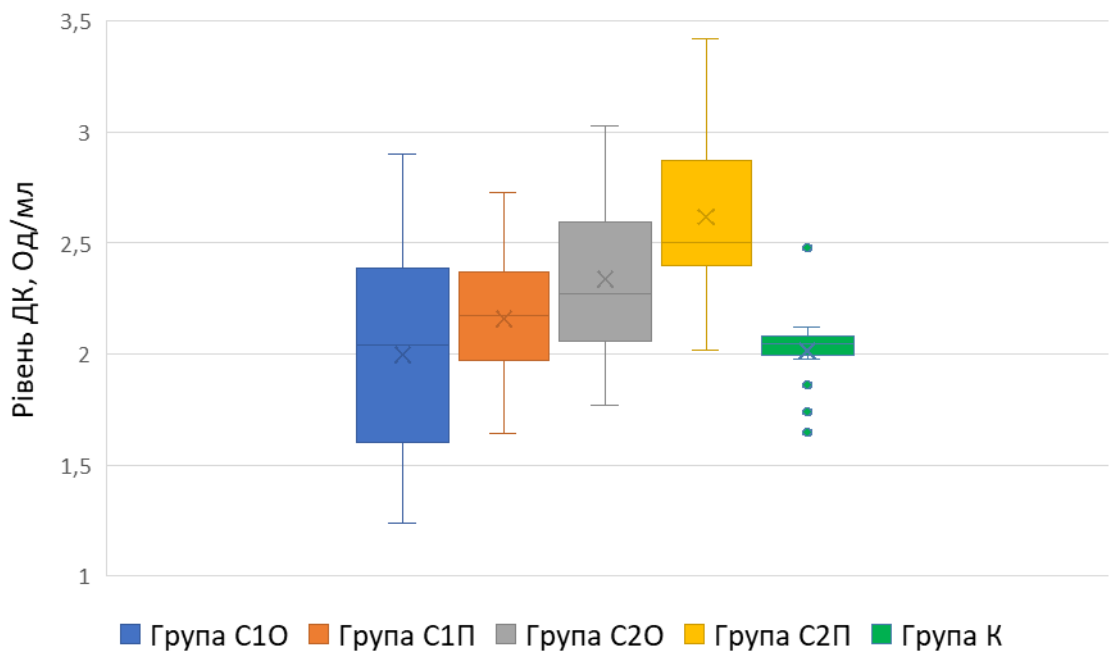


Рис. 5.21 Розмах рівнів ДК ненасичених жирних кислот (Boxplot) у досліджуваних групах після проведення прекоцепційної підготовки

Зниження спостерігалось при аналізі рівня МДА, як маркера глибокого перекисного ушкодження клітин: рівень МДА у групі С1О дорівнював (7,10±0,17) мкмоль/г білка, у групі С1П – (7,78±0,46) мкмоль/г білка, у групі С2О – (8,28±0,24) мкмоль/г білка, у групі С2П – (12,18±0,37) мкмоль/г білка ($p_{c1o}<0,01$, $p_{c2o}<0,01$, $p_{c1п}>0,05$, $p_{c2п}>0,05$) (рис. 5.22).

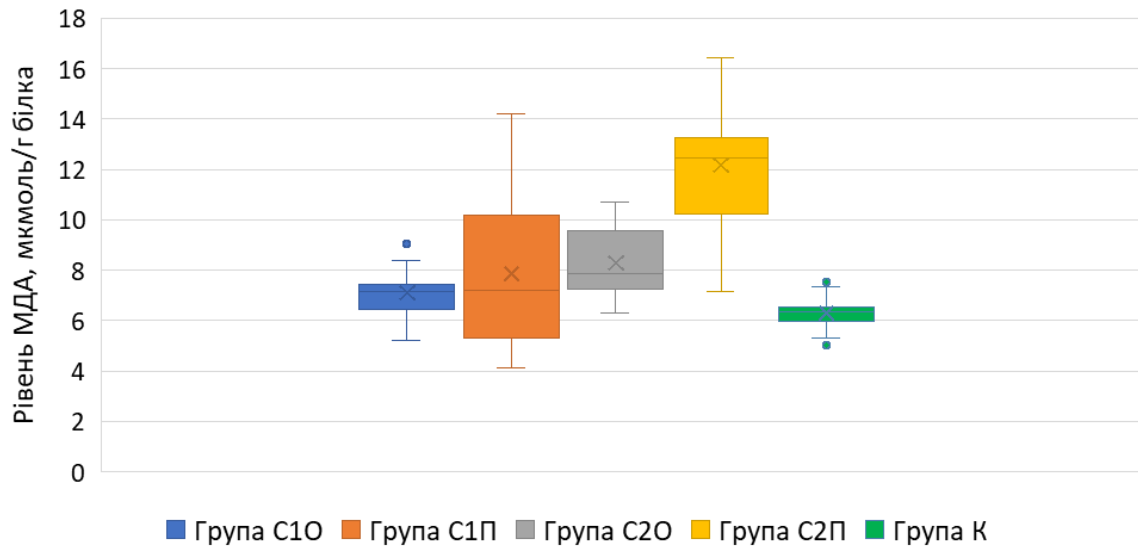


Рис. 5.22. Розмах рівнів МДА (Boxplot) у досліджуваних групах після проведення прекоцепційної підготовки

Комплексна прекоцепційна підготовка також сприяла підвищенню активності СОД – ключового ферменту антиоксидантного захисту (рис. 5.23).

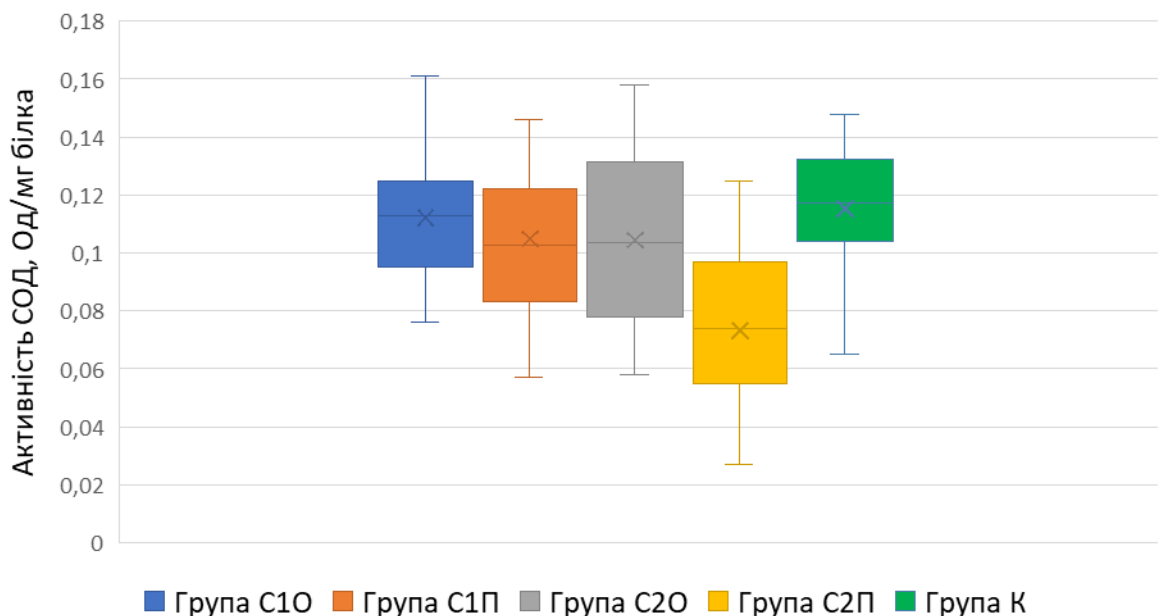


Рис. 5.23. Розмах активності СОД (Boxplot) у досліджуваних групах після проведення прекоцепційної підготовки

У групі C1O активність СОД дорівнювала $(0,112 \pm 0,004)$ Од/мг білка, у групі C2O – $(0,104 \pm 0,005)$ Од/мг білка ($p_{c1o} < 0,01$, $p_{c2o} < 0,01$). У групах зі

стандартною підготовкою (С1П – $(0,105 \pm 0,004)$ Од/мг білка, С2П – $(0,073 \pm 0,005)$ Од/мг білка) вірогідна позитивна динаміка СОД була відсутня ($p_{c1п} > 0,05$, $p_{c2п} > 0,05$).

Активність КАТ була стабільною незалежно від використаної методики підготовки і складала у групі С1О $(16,25 \pm 0,49)$ мкат/л, у групі С1П – $(0,105 \pm 0,004)$ мкат/л, у групі С2О – $(0,104 \pm 0,005)$ мкат/л, у групі С2П $(0,073 \pm 0,005)$ мкат/л (рис. 5.24).

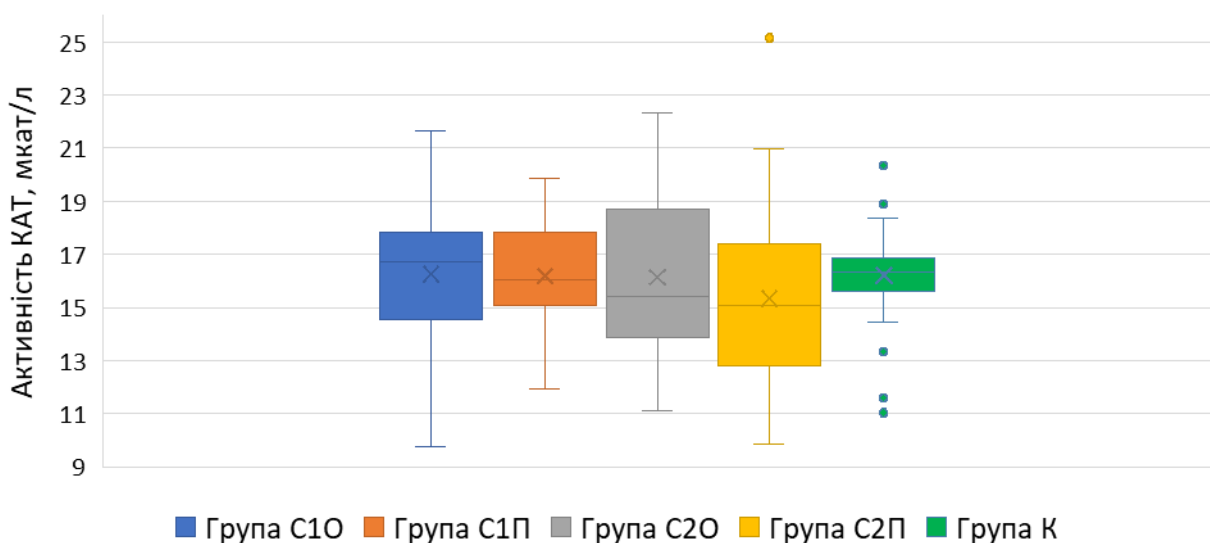


Рис. 5.24. Розмах активності КАТ (Boxplot) у досліджуваних групах після проведення прекоцепційної підготовки

Вміст вітаміну Е, як представника неферментного АОЗ, вірогідно збільшився у групі С2О до $(6,59 \pm 0,13)$ мкмоль/л ($p_{c2o} < 0,01$), тоді як у групах С1О $((6,55 \pm 0,11)$ мкмоль/л, С1П $(6,57 \pm 0,09)$ мкмоль/л і С2П $(6,12 \pm 0,10)$ мкмоль/л) цей показник зростав статистично незначуще. Були зареєстровані вірогідні відмінності рівнів вітаміну Е після проведення прекоцепційної підготовки між групами С2О та С2П ($p_{c2o-c2п} < 0,01$) (рис. 5.25).

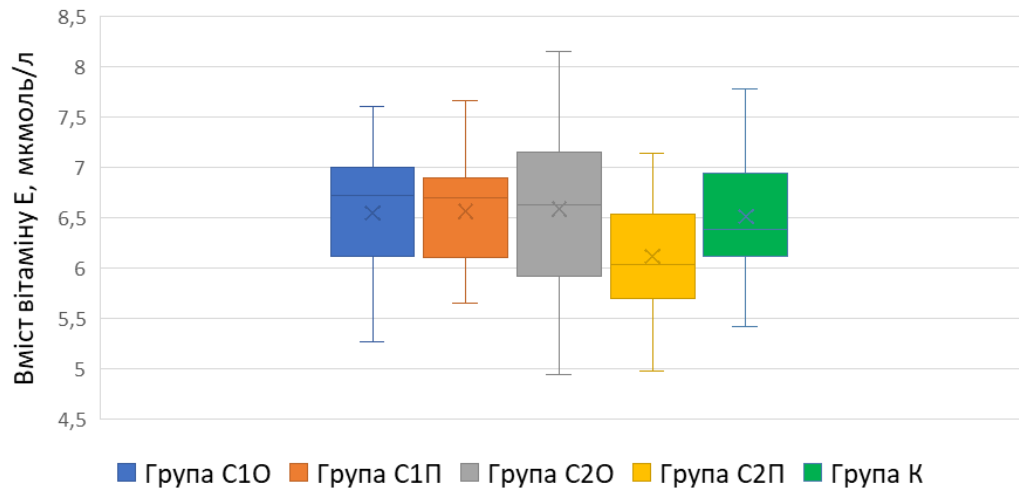


Рис. 5.25. Розмах вмісту вітаміну Е (Boxplot) у досліджуваних групах після проведення преконцепційної підготовки

При преконцепційному обстеженні ІГХ-підтверджений ХЕ був виявлений у 17 (51,62 %) осіб групи C1O і у 17 (56,67 %) групи C2O, позитивна мембранна реакція на CD138+ у стромі ендометрію склала відповідно $(11,67 \pm 1,11) \%$ і $(16,60 \pm 1,13) \%$ (рис. 5.26).

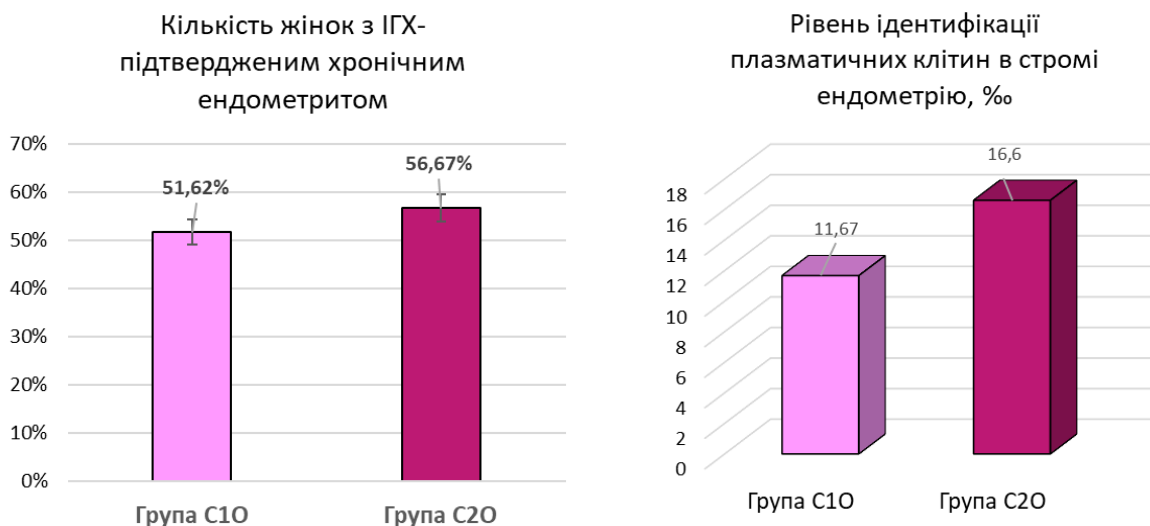


Рис. 5.26. Результати ІГХ-ідентифікації ХЕ у осіб з трубною хірургією в залежності від обсягу проведеного в анамнезі оперативного втручання – однобічної / двобічної сальпінгектомії

У осіб груп С1О та С2О після лікування ХЕ контрольна пайпель-біопсія показала відсутність плазматичних клітин у біоптатах ендометрію.

У пацієток групи С1О після проведення програм ДРТ кумулятивна частота вагітності склала 72,73 %, групи С1П – 41,18 %, групи С2О – 53,33 %, групи С2П – 25,81 % ($p_{c1o-c1п} < 0,01$, $p_{c2o-c2п} < 0,03$, $p_{c1o-c2o} > 0,05$, $p_{c1п-c2п} > 0,05$); ранніх втрат вагітності – відповідно 3,03 %, 8,82 %, 0,00 %, 6,45 % ($p_{c1o-c1п} > 0,05$, $p_{c2o-c2п} > 0,05$, $p_{c1o-c2o} > 0,05$, $p_{c1п-c2п} > 0,05$); позаматкових вагітностей – 0,00 %, 2,94 %, 0,00 %, 3,23 %, $p_{c1o-c1п} > 0,05$, $p_{c2o-c2п} > 0,05$, $p_{c1o-c2o} > 0,05$, $p_{c1п-c2п} > 0,05$); пологів – 69,70 %, 29,41 %, 53,33 % та 19,35 % ($p_{c1o-c1п} < 0,01$, $p_{c2o-c2п} < 0,01$, $p_{c1o-c2o} > 0,05$, $p_{c1п-c2п} > 0,05$) (рис. 5.27).

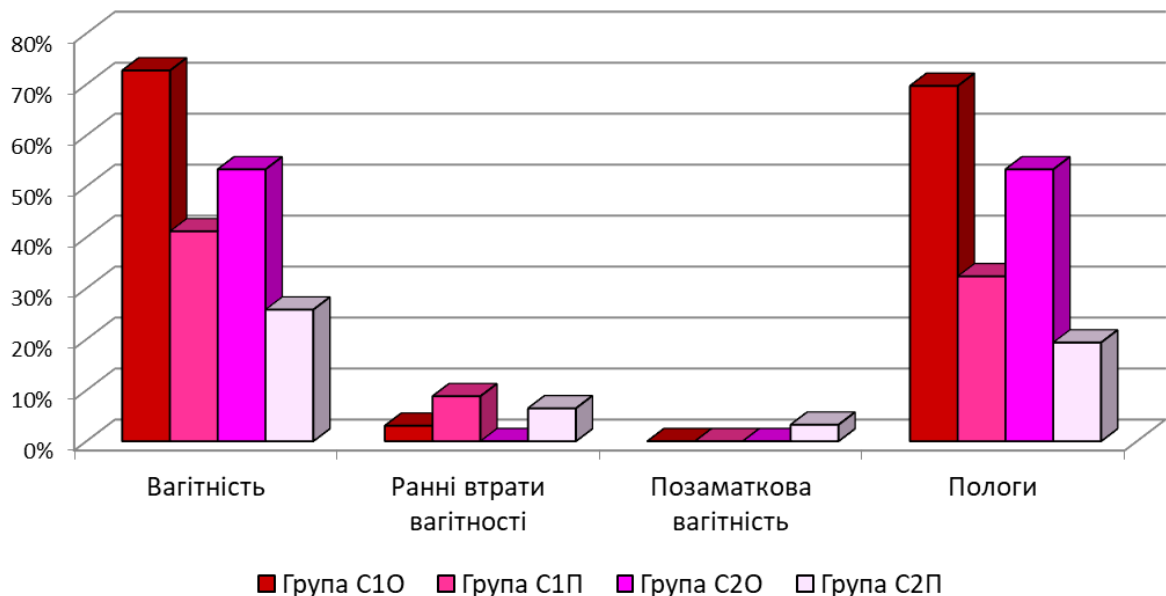


Рис. 5.27. Кумулятивна частота та характер відновлення репродуктивної функції у досліджуваних групах після проведення програм запліднення *in vitro*

Заключення

- Розроблено та впроваджено комплексну методику прекоцепційної підготовки жінок із трубним фактором безпліддя після сальпінгектомії з приводу гідросактосальпінксів, яка включає санацію

вагінального мікробіоценозу, циклічну гормональну терапію, антиоксидантну та нутрицевтивну підтримку, а також лікування ХЕ за наявності.

- Встановлено, що у 70,31 % пацієток після сальпінгектомії перед проведенням IVF-ET наявні порушення вагінального мікробіоценозу, причому більш виражені зміни спостерігаються у жінок після двобічного видалення маткових труб.

- У жінок із трубною хірургією в анамнезі виявлено дисбаланс гормонального профілю, що проявляється підвищенням рівнів гонадотропінів (ФСГ, ЛГ), ПРЛ та зниженням рівнів E_2 , P_4 , АМГ, з більш вираженими змінами при двобічній сальпінгектомії.

- Доведено наявність вираженого оксидативного стресу у пацієток із видаленими матковими трубами, що характеризується підвищенням рівнів продуктів ВРО (ДК, МДА) та зниженням активності АОЗ (зокрема СОД), особливо у випадках двобічної сальпінгектомії.

- Застосування розробленої методики прекоцепційної підготовки сприяє нормалізації вагінального мікробіоценозу, покращенню гормонального профілю (зниження ФСГ, підвищення рівнів E_2 , P_4) та корекції показників оксидативного стресу (зниження ДК і МДА, підвищення активності СОД).

- Встановлено, що запропонована методика є більш ефективною порівняно зі стандартною підготовкою, оскільки забезпечує статистично значущі позитивні зміни біохімічних та гормональних показників, тоді як при стандартному підході такі зміни є менш вираженими або відсутні.

- Проведення комплексної прекоцепційної підготовки сприяє підвищенню ефективності програм IVF-ET: збільшенню кумулятивної частоти вагітності (до 72,73 % при однобічній та 53,33 % при двобічній сальпінгектомії), зниженню частоти репродуктивних втрат та підвищенню частоти пологів порівняно зі стандартною підготовкою.

- Отримані результати обґрунтовують доцільність включення комплексної антиоксидантної, гормональної та метаболічної корекції до

стандартів прекоцепційної підготовки жінок із трубним фактором безпліддя перед застосуванням IVF-ET.

Матеріали розділу представлені у друкованих працях [145-149]:

1. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив проведеної в анамнезі сальпінгектомії на оваріальний резерв яєчників безплідних пацієнок циклів екстракорпорального запліднення. Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2025;3(81):80-87. DOI:<https://zenodo.org/records/17218956>. [145]

2. Носенко ОМ, Варабіна АО. Стан вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові пацієнок циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в анамнезі. Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2025;3(81):80-87. 2025;4(82):50-58. DOI <https://zenodo.org/records/18023145>. [146]

3. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив видалених в анамнезі гідросактосальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнок, які планують пройти програму допоміжних репродуктивних технологій. Вісник морської медицини. 2025; 4(109) (жовтень-грудень):150-160.<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.18359599>. [147]

4. Гормональний статус неплідних пацієнок перед проведенням циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі. Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2026; 1(83):47-56. DOI <https://zenodo.org/records/19194468>. [148]

5. Носенко ОМ, Варабіна АО. Прекоцепційна підготовка жінок із видаленими матковими трубами з приводу гідросальпінксів задовго до ініціації циклів допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивна ендокринологія. 2026 березень-квітень;1(82);50-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.81.50-59>. (СКОПУС) [149]

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Преконцепційна (прегравідарна) підготовка або її західний аналог – preconception care (догляд до зачаття) – являє собою комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на підготовку пари до успішного зачаття, нормального перебігу вагітності та народження здорової дитини [150]. Цілі Всесвітньої організації охорони здоров'я в цій стратегії такі: покращити стан здоров'я жінок і подружніх пар до зачаття та сприяти зниженню впливу індивідуальних і екологічних чинників, які можуть зашкодити здоров'ю матері та дитини [151]. Преконцепційна підготовка необхідна як жінкам, які планують вагітність природним шляхом, так і жінкам з непліддям, які збираються лікуватися у програмах IVF-ET. IVF-ET наразі асоціюються з найвищим клінічним рівнем вагітності та народжуваності живих дітей порівняно з іншими варіантами лікування непліддя. Належна преконцепційна оцінка та консультування мають першочергове значення для оптимізації результатів IVF-ET та виношування вагітності [106, 149].

Проблема жіночого безпліддя залишається однією з найактуальніших у сучасній репродуктивній медицині, зокрема з огляду на тенденцію до зростання його поширеності у світі. Значну частку в структурі причин безпліддя становить трубний фактор, який, за даними різних досліджень, складає близько 25–35 % [31]. Особливе місце серед патологій маткових труб посідає гідросактосальпінкс, що характеризується вираженими морфологічними та функціональними змінами, включаючи фіброз, склероз, метапластичні процеси ендосальпінкса, накопичення серозної рідини в просвіті труби, аглютинацію фімбрій [6, 21-23].

Гідросактосальпінкс не лише є маркером важкого хронічного ураження маткових труб, але й виступає активним патогенетичним чинником, який негативно впливає на репродуктивну функцію жінки. Наявність патологічного вмісту в трубах спричиняє токсичний, запальний та імунний вплив на

ендометрій, а також може призводити до механічного порушення імплантації ембріона. Доведено, що у пацієток із гідросактосальпінксом значно знижуються показники імплантації, клінічної вагітності та живонародження при застосуванні IVF-ET [22, 34, 35]. У зв'язку з цим одним із ключових підходів до підвищення ефективності програм IVF-ET є хірургічне лікування, зокрема сальпінгектомія або проксимальна оклюзія маткових труб. Впровадження цих методів у клінічну практику дозволило достовірно покращити результати лікування безпліддя, що знайшло відображення у міжнародних клінічних рекомендаціях. Водночас видалення маткових труб обумовлює можливість настання вагітності виключно за допомогою IVF-ET.

Процедура сальпінгектомії включає коагуляцію та перетин мезосальпінкса від тубо-оваріальної зв'язки до рогу матки. Мезосальпінкс містить судинні анастомози між матковими та яєчниковими артеріями, які забезпечують кровопостачання яєчника [152]. Незважаючи на доведену ефективність сальпінгектомії, питання її можливого впливу на функціональний стан яєчників та гормональний гомеостаз залишається дискусійним. Це пов'язано з анатомо-функціональною взаємодією маткових труб і яєчників, а також роллю мезосальпінкса у формуванні їх кровопостачання. Після сальпінгектомії кровотік до іпсилатерального яєчника може бути змінений безпосередньо або через термічні пошкодження та дифузію, що призводить до зменшення маси фолікулів яєчників або перфузії гонадотропінів і впливати на нейроендокринну регуляцію репродуктивної системи [1, 4, 9, 42]. У зв'язку з цим особливого значення набуває питання змін гормонального профілю периферичної крові у жінок репродуктивного віку після ізольованої одnobічної або двобічної сальпінгектомії у віддаленому післяопераційному періоді та необхідність відповідної корекції при плануванні вагітності.

Гідросактосальпінкс є не лише маркером важкого хронічного ураження маткових труб, але й активним патогенетичним чинником персистуючого асептичного або інфекційного запалення у малому тазі та в ендометрії,

оксидативного стресу, підтримки локального цитокінового дисбалансу. Підвищений рівень прозапальних молекул негативно впливає на успіх імплантації [107]. У цьому контексті особливої актуальності набуває питання комплексної оцінки стану репродуктивної системи у жінок після сальпінгектомії, зокрема в довгостроковому післяопераційному періоді. Різні дослідження оцінювали використання продуктів з антиоксидантними та протизапальними властивостями, як окремо, так і в комбінації, для пом'якшення цих наслідків [115, 116], але результати неоднозначні і потребують подальшого вивчення цього питання

Окрему клінічну групу становлять жінки репродуктивного віку, яким виконано сальпінгектомію задовго до планування реалізації репродуктивної функції. З огляду на їх потенційне бажання мати дітей у майбутньому, важливим є вивчення змін оваріального резерву, гормонального профілю, рівня оксидативного стресу та персистенції запальних процесів для оптимізації методів прекоцепційної підготовки перед IVF-ET.

Таким чином, актуальність даного дослідження зумовлена необхідністю підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у жінок після видалення маткових труб шляхом розробки патогенетично обґрунтованих підходів до прекоцепційної підготовки до програм IVF-ET.

Метою проведеного дослідження стало підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у програмах IVF-ET у жінок з видаленими матковими трубами внаслідок хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, шляхом розробки системи прекоцепційних лікувально-діагностичних заходів на підставі експериментального та клінічного вивчення віддаленого впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв, продукцію репродуктивних гормонів, активність процесів ВРО та АОЗ, морфофункціональний стан яєчників і персистенцію запального процесу в ендометрії.

Для виконання поставленої мети було експериментально визначений вплив сальпінгектомії у віддаленому періоді на оваріальний резерв,

морфофункціональний стан яєчників, активність запального процесу, ВРО та АОЗ в тканині яєчників статевозрілих самиць щурів; досліджені віддалені наслідки сальпінгектомії у жінок із гідросактосальпінксами на показники оваріального резерву та рівень продукції репродуктивних гормонів, стан систем ВРО та АОЗ периферичної крові, частота та особливості персистенції хронічного ендометриту; розроблена, застосована та впроваджена методика прекоцепційної підготовки у жінок з сальпінгектомією у віддаленому анамнезі внаслідок перенесеного хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням IVF-ET та оцінена її ефективність.

У роботі використані експериментальні, клініко-анамнестичні, мікробіологічні (світова мікроскопія уrogenітальних виділень, уrogenітальний бактеріологічний посів, полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу), інструментальні (ультразвукове дослідження, гістероскопія, пайпель-біопсія), імунохімічні, спектрофотометричні, фотоелектрокалориметричні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні методи дослідження.

Виконана науково-дослідна робота включала експериментальну та клінічну частину.

Експериментальне дослідження складалося з двох етапів. На першому етапі експериментального дослідження у інтактних самиць щурів віком 4 міс. проводили забір крові з подальшим визначенням рівня АМГ, а також вилучення яєчників для вивчення їх гістоструктури. В іншій групі тварин визначали вихідний рівень АМГ, після чого виконували хірургічне втручання – односторонню або двосторонню сальпінгектомію.

На другому етапі експериментального дослідження, який проводили після досягнення тваринами віку 7 міс., у прооперованих та інтактних самиць щурів здійснювали повторний забір крові з визначенням рівня АМГ. Після цього виконували вилучення яєчників для морфологічного дослідження їх гістоструктури, а також визначали у гомогенатах оваріальної тканини показники активності процесів ВРО та АОЗ.

Встановлено, що вихідні рівні АМГ у самиць щурів не відрізнялися між групами, тоді як через 3 міс. після втручання відзначено їх достовірне зниження у тварин після сальпінгектомії. Найбільш виражене зниження спостерігалось після двобічної операції, що свідчить про дозозалежний від обсягу оперативного втручання негативний вплив на оваріальний резерв. У контрольній інтактній групі зміни мали незначний фізіологічний характер, що може бути поясненим фізіологічними віковими змінами [143]. Відомо, що рівень АМГ поступово зменшується з віком у зв'язку зі зниженням КАФ [153].

У дослідних групах встановлено більш виражене зниження рівня АМГ, особливо після двобічної сальпінгектомії [143]. Отримані результати узгоджуються з даними сучасних досліджень, у яких зазначається можливий негативний вплив сальпінгектомії на оваріальний резерв [34]. Зокрема, у метааналізі М. Kobayashi et al. (2022) показано, що сальпінгектомія може супроводжуватися зниженням оваріального резерву незалежно від обсягу втручання [34].

Разом із тим, результати літературних джерел залишаються суперечливими. У ряді досліджень не виявлено достовірного короткострокового впливу сальпінгектомії на рівень АМГ. Так, у систематичному огляді М. E. Gelderblom et al. (2022) не встановлено значущих змін показників оваріального резерву після опортуністичної сальпінгектомії [3]. Подібні висновки наведено і в огляді Т. Radu et al. (2024), де зазначено, що короткострокові зміни функції яєчників після втручання є мінімальними [42].

Водночас окремі дослідження вказують на можливість локального впливу сальпінгектомії на яєчник. У роботі L. Reitz et al. (2023) продемонстровано зміну фолікулярної відповіді на стороні оперативного втручання, що автори пов'язують із порушенням кровопостачання [1]. Це узгоджується з отриманими у даному дослідженні результатами, де більш виражені зміни відзначалися залежно від обсягу операції.

Ймовірним механізмом зниження оваріального резерву є ушкодження судин мезосальпінкса, що призводить до зниження перфузії яєчника. Важливу

роль також можуть відігравати запальні та ішемічні процеси, що виникають у післяопераційному періоді [154].

Окремо слід зазначити значення хірургічної техніки. У дослідженні R. Zangmo et al. (2024) встановлено, що використання різних енергетичних інструментів може по-різному впливати на оваріальний резерв, зокрема через різний ступінь термічного ушкодження тканин [66]. Вказане дослідження свідчать про те, що не лише обсяг операції, але й спосіб її виконання є важливим фактором.

Деякі клінічні дослідження демонструють відсутність негативного впливу. Так, S. Wang, I. Gu (2021) не виявили достовірних змін гормональних показників після профілактичної сальпінгектомії [153]. Це може пояснюватися відмінностями між експериментальними моделями та клінічними умовами, а також впливом індивідуальних факторів.

Таким чином, результати сучасних досліджень свідчать про неоднозначність впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв. Проте отримані в проведеному нами експерименті дані демонструють чіткий негативний ефект, який має дозозалежний характер.

З клінічної точки зору це має важливе значення, оскільки сальпінгектомія широко застосовується як профілактичний захід щодо раку яєчника. Згідно з позиційними рекомендаціями FIGO (2024), опортуністична сальпінгектомія розглядається як ефективна стратегія профілактики, однак при її виконанні необхідно завжди враховувати можливий негативний вплив на оваріальний резерв [155].

Аналіз результатів експериментального дослідження окислювально-відновних процесів показав, що сальпінгектомія супроводжується розвитком оксидативного стресу та запальних процесів у тканині яєчників статевозрілих самиць щурів, що проявляється підвищенням рівня МДА, змінами активності антиоксидантних ферментів та зростанням активності КФ в оваріальній тканині [144].

У інтактних тварин встановлено, що вікові зміни не супроводжуються достовірним підвищенням рівня МДА або активності КФ, однак відзначається зниження активності СОД та КАТ [144]. Це відповідає сучасним уявленням про вікове зниження ефективності АОЗ та накопичення реактивних форм кисню, що описано в ряді досліджень [156, 157].

Після одnobічної сальпінгектомії у яєчнику з боку оперативного втручання відзначалося значне підвищення рівня МДА та активності КФ, що свідчить про активацію процесів ліпопероксидації та запалення. Подібні зміни описані у сучасних роботах, де показано, що хірургічне втручання в ділянці придатків матки призводить до локального оксидативного стресу внаслідок ішемії та реперфузійного ушкодження тканин [42, 66].

Важливим є той факт, що навіть у контрлатеральному яєчнику після одnobічної сальпінгектомії спостерігалось підвищення МДА та КФ [144]. Це свідчить про системний характер оксидативного стресу, що узгоджується з даними сучасних досліджень, які показують, що локальне хірургічне ушкодження може ініціювати генералізовану запальну відповідь та системну продукцію АФК [1].

Найбільш виражені зміни встановлено після двобічної сальпінгектомії, де поряд із підвищенням рівня МДА та активності КФ відзначається достовірне зниження активності СОД. Це вказує на виснаження системи АОЗ та розвиток декомпенсованого оксидативного стресу. Подібні механізми описані в експериментальних та клінічних роботах, де доведено, що надлишок АФК призводить до пошкодження клітинних мембран, апоптозу гранульозних клітин і втрати фолікулярного резерву [34, 158].

Зростання активності КФ у дослідних групах відображає активацію лізосомальних ферментів і є маркером запального процесу. Відомо, що оксидативний стрес та запалення є тісно взаємопов'язаними процесами, які потенціюють один одного, формуючи патологічне коло ушкодження тканин яєчника [154, 159].

Таким чином, отримані результати експериментального дослідження підтверджують, що сальпінгектомія призводить до розвитку оксидативного стресу, який супроводжується виснаженням АОЗ та активацією запальних процесів. Виявлений дозозалежний характер змін (максимальні порушення після двостороннього втручання) узгоджується з сучасними уявленнями про роль обсягу хірургічного втручання у формуванні ступеня ушкодження яєчників [34, 42].

Ці механізми можуть лежати в основі зниження оваріального резерву, що було продемонстровано у даному експериментальному дослідженні за рівнем АМГ, і підкреслюють важливість урахування метаболічних та судинно-трофічних наслідків сальпінгектомії при оцінці її безпечності.

За сучасними даними, порушення оваріальної перфузії, локальна запальна відповідь, термічне ушкодження тканин і посилення оксидативного стресу можуть негативно впливати на фолікулярний апарат та функціональний резерв яєчника. Систематичний огляд М. Kobayashi et al. (2022) [34] показав, що після сальпінгектомії можливе зниження показників оваріального резерву, хоча вираженість цього ефекту залежить від дизайну дослідження та термінів спостереження. Водночас у систематичному огляді Т. Radu et al. (2024) [42] підкреслено, що короткострокові результати не завжди відображають потенційний віддалений вплив втручання на яєчник, особливо при двобічних операціях.

Морфологічне дослідження яєчників інтактних самиць щурів показало відповідність їх гістоструктури фізіологічній нормі: збережений фолікулярний апарат, повноцінний фолікулогенез та відсутність дегенеративних змін. У дослідних групах тварин, де були видалені яйцеводи уні- та білатерально відмічались ідентичні компенсаторні зміни: макроскопічне збільшення гонад, що при гістологічному дослідженні було зумовлене переважно нодулярною гіперплазією лютеїнізованих елементів коркового шару. У гістологічних препаратах яєчників семимісячних самиць щурів після сальпінгектомії виявлено фолікули всіх стадій розвитку, однак на тлі виражених

дегенеративних змін ооцитів і порушень структури фолікулярного епітелію з явищами дисконкомплексації, змінами форми клітин та їх десквамації на тлі гіпертрофії. Характерними були також формування кістозних структур, дезорганізація клітин та нерівномірність товщини текальної оболонки.

Виявлені морфологічні зміни узгоджуються з сучасними уявленнями про роль оксидативного стресу в ушкодженні яєчникової тканини. Огляд F. Yan et al. (2022) [157] показує, що надлишок АФК сприяє мітохондріальній дисфункції, апоптозу гранульозних клітин, ушкодженню ДНК та прискоренню виснаження фолікулярного пула. Подібно, огляд K. Ra et al. (2023) [277] підкреслює, що оксидативний стрес асоціюється з ліпідною пероксидацією, білковим окисненням і структурними змінами ооцитів та фолікулів, що може проявлятися дегенерацією ооцитів і погіршенням якості фолікулярного мікрооточення.

При односторонній сальпінгектомії у самиць щурів найбільш виражені зміни реєструвалися в іпсилатеральному яєчнику, тоді як у контрлатеральному вони мали менш інтенсивний, але подібний характер, що свідчить про системну відповідь організму. Найбільш тяжкі морфологічні порушення спостерігалися після двобічної сальпінгектомії та характеризувалися масивною дегенерацією фолікулів, вираженими кістозними змінами та гіперплазією лютеїнізованих структур. Такий дозозалежний характер ушкодження узгоджується з клінічними спостереженнями, за якими більш об'ємне або технічно агресивне втручання в ділянці труби асоціюється з більшим ризиком зниження оваріального резерву. Зокрема, у дослідженні L. Reitz et al. (2023) [1] показано, що після сальпінгектомії змінюється фолікулярна відповідь у програмах IVF-ET, а дослідження R. Zangmo et al. (2024) [66] додатково звертає увагу на можливий внесок електрохірургічного впливу у зниження оваріального резерву.

Отже, отримані експериментальні дані підтверджують дозозалежний негативний вплив сальпінгектомії на морфофункціональний стан яєчників. Вони також узгоджуються з сучасними літературними даними, які свідчать, що

навіть за відсутності негайних клінічно виражених змін у частини пацієнток, віддалений вплив сальпінгектомії на оваріальний резерв, фолікулярну відповідь та метаболічний стан яєчника потребує подальшого вивчення, особливо у жінок репродуктивного віку з нереалізованою репродуктивною функцією [42].

На клінічному етапі дослідження проведений аналіз клініко-анамнестичних характеристик обстежених пацієнток показав, що досліджувані групи з трубною хірургією і група К були зіставними за віком, ІМТ та параметрами менструальної функції, що мінімізує вплив цих чинників як потенційних конфаундерів і забезпечує валідність подальшого аналізу.

Водночас встановлено суттєві відмінності за інфекційним анамнезом: достовірно вища частота урогенітальних інфекцій у жінок із трубним фактором безпліддя узгоджується із сучасними даними, які підтверджують ключову роль висхідної інфекції у розвитку хронічного сальпінгіту та формуванні гідросактосальпінксу. Зокрема, показано, що інфекційні агенти, особливо *Chlamydia trachomatis*, здатні індукувати хронічне запалення, ремоделювання тканин і порушення функції маткових труб, що в подальшому призводить до безпліддя [131-163].

Отримані результати щодо більш високої частоти штучних абортів та вагітностей у минулому у пацієнток основних груп також узгоджуються з даними літератури, які вказують на роль інвазійних внутрішньоматкових втручань у пошкодженні ендометрію та поширенні інфекційного процесу на маткові труби [3, 164]. Повторні внутрішньоматкові маніпуляції можуть підвищувати ризик розвитку запальних змін і подальшого формування трубного фактора безпліддя.

Переважання вторинного безпліддя у досліджуваних групах підтверджує набутий характер патології, що формується після реалізації репродуктивної функції та пов'язаний із перенесеними запальними процесами. Аналогічні висновки наведені у роботах T. Z. Masouleh et al. (2023)

[159], де підкреслюється, що трубна патологія часто є наслідком тривалого субклінічного або клінічно вираженого запалення.

Окремої уваги заслуговує виявлений зв'язок між поведінковими факторами та ризиком інфекцій. Сучасні дослідження підтверджують, що ранній початок статевого життя та більша кількість статевих партнерів асоціюються з підвищеною частотою інфекцій, що передаються статевим шляхом, і, відповідно, з вищим ризиком ураження маткових труб [165].

Важливо відзначити, що відсутність відмінностей між групами за тривалістю безпліддя та частотою попередніх спроб ДРТ дозволяє виключити вплив цих факторів на результати дослідження та підсилює значущість саме трубного компонента патології. Це узгоджується з даними систематичних оглядів, які підкреслюють, що гідросальпінкс є самостійним негативним фактором, що впливає на репродуктивні результати [34, 42].

Таким чином, отримані результати підтверджують, що формування трубного фактора безпліддя є наслідком комплексної взаємодії інфекційно-запальних, поведінкових та ятрогенних чинників. Це обґрунтовує необхідність індивідуалізованого підходу до прекоцепційної підготовки та підкреслює важливість ранньої профілактики та своєчасного лікування уrogenітальних інфекцій.

Проблема впливу сальпінгектомії у довгостроковій перспективі на оваріальний резерв та продукцію репродуктивних гормонів залишається мало вивченою та дискусійною, а неоднорідність літературних даних значною мірою зумовлена різницею клінічних контекстів (гідросальпінкс, позаматкова вагітність, профілактична «опортуністична» сальпінгектомія), дизайнів досліджень та принципів формування контрольних груп.

У проведеному клінічному дослідженні аналіз гормонального профілю пацієнок досліджуваних груп при зверненні для лікування у програмах IVF-ET продемонстрував системні міжгрупові відмінності, що переважно стосувалися маркерів оваріального резерву та стероїдогенезу.

Отримані результати демонструють переконливий негативний вплив сальпінгектомії на функціональний стан яєчників обстежених жінок, що проявляється зниженням оваріального резерву та порушенням стероїдогенезу. Найбільш чутливим маркером цих змін виявився АМГ, рівень якого був достовірно нижчим у пацієток після оперативного втручання порівняно з контрольною групою [145, 148]. Висока величина ефекту ($\eta^2=0,66$) та надзвичайно великі значення Cohen's *d* свідчать не лише про статистичну значущість, але й про клінічну вагомість виявлених змін. Такий результат загалом узгоджується з висновками систематичного огляду й метааналізу М. Kobayashi et al. (2022) [34], де показано, що після сальпінгектомії, як однобічної, так і двобічної, рівень АМГ у порівняльних вибірках був нижчим, ніж у жінок без попередньої сальпінгектомії. Автори при цьому підкреслюють, що сукупні дані не є повністю однорідними, однак загальна тенденція до зниження оваріального резерву після втручання простежується.

Особливо виражене зниження АМГ у проведеному дослідженні спостерігалось після двобічної сальпінгектомії, що вказує на градієнтний (дозозалежний) характер впливу обсягу хірургічного втручання на оваріальний резерв [145, 148]. Наші результати, де найнижчі значення АМГ виявлено у групі двобічної сальпінгектомії, також узгоджуються з сучасним уявленням про можливий дозозалежний вплив обсягу операції. У систематичному огляді Т. Radu et al. (2024) [42] зазначено, що більшість короткострокових досліджень не демонструє вираженого зниження оваріальної функції після опортуністичної сальпінгектомії, однак частина робіт, особливо при двобічному втручанні або при оцінці АМГ, вказує на потенційний негативний ефект. Це добре пояснює, чому у вашому дослідженні, де оцінювався не лише факт операції, а й її обсяг, виявлено чіткіші міжгрупові відмінності.

Водночас отримані результати частково відрізняються від даних метааналізу М. E. Gelderblom et al. (2022) [166], присвяченого опортуністичній сальпінгектомії як методу профілактики раку яєчника. У цьому огляді

зроблено висновок, що в короткостроковій перспективі така операція не призводить до статистично значущого зниження оваріального резерву. Ймовірно, ця розбіжність може пояснюватися клінічною неоднорідністю включених досліджень: профілактична сальпінгектомія під час планових операцій у жінок без вираженої трубної патології не є тотожною сальпінгектомією, виконаній з приводу патологічно змінених маткових труб, спайкового процесу чи попереднього запалення, де початковий стан оваріально-тубарного комплексу вже може бути порушений.

Підвищення рівня ФСГ у межах референтних значень, але з достовірною різницею між групами, слід розглядати як компенсаторну реакцію гіпофіза у відповідь на зниження функціонального резерву яєчників. Більш високі значення ФСГ у пацієток після двобічної сальпінгектомії додатково підтверджують залежність змін від обсягу оперативного втручання [145, 148]. Поєднання зниженого АМГ і підвищеного ФСГ формує узгоджений ендокринний профіль, характерний для зниження оваріального резерву. Подібний підхід до інтерпретації використовується і в клінічних роботах, де оцінювали АМГ та ФСГ до і після сальпінгектомії або після сальпінгектомії в складі гістеректомії. Зокрема, у дослідженні V. Gupta et al. (2022) [158] вивчався вплив сальпінгектомії, виконаної під час гістеректомії, на оваріальний резерв і функцію яєчників саме за показниками АМГ та ФСГ, що підтверджує релевантність обраної нами моделі гормональної оцінки.

Зміни рівня ЛГ також мали статистично значущий характер, однак відсутність відмінностей між підгрупами свідчить про менш виражену залежність цього показника від обсягу оперативного втручання. Це може вказувати на відносну стабільність гіпоталамо-гіпофізарної регуляції у порівнянні з периферичними (яєчковими) змінами.

Підвищення концентрації ПРЛ, незважаючи на статистичну значущість, мало помірний характер і, ймовірно, не має самостійного клінічного значення за відсутності симптомів гіперпролактинемії. Це дозволяє розглядати його як неспецифічну реакцію на стрес або оперативне втручання.

Виявлене у дослідженні зниження рівнів E_2 і P_4 є клінічно важливим, оскільки виходить за межі суто «маркерного» зменшення оваріального резерву й свідчить про функціональне порушення стероїдогенезу. Особливо показовим є нижчий рівень P_4 у пацієток після двобічної сальпінгектомії, що може відображати недостатність лютеїнової фази та потенційне зниження імплантаційного потенціалу [145, 148]. У більшості сучасних оглядів основна увага приділяється АМГ та КАФ, тоді як зміни стероїдних гормонів висвітлені менш повно; тому ваші результати розширюють наявні дані, демонструючи, що наслідки сальпінгектомії можуть стосуватися не лише кількісної оцінки фолікулярного пула, а й ендокринної функції яєчників [42]. Особливо важливим є зниження рівня P_4 у лютеїновій фазі, що може вказувати на недостатність жовтого тіла та потенційне зниження імплантаційного потенціалу ендометрія.

Аналогічна тенденція спостерігалася для рівня T_b , хоча відсутність міжгрупових відмінностей між підгрупами свідчить про обмежений вплив латералізації втручання на андрогенну функцію яєчників.

Відсутність змін рівня ТТГ дозволяє виключити тиреоїдну дисфункцію як можливий фактор впливу на виявлені гормональні порушення, що підсилює причинно-наслідковий зв'язок саме з хірургічним втручанням.

Важливим є те, що після корекції на потенційні конфаундери (вік та ІМТ) статистична значущість відмінностей для ключових показників (АМГ, ФСГ, E_2 , P_4) зберігалася. Це свідчить про незалежний вплив факту проведення та обсягу сальпінгектомії на оваріальний резерв і гормональну функцію яєчників.

Окремо варто відзначити, що у проведеному дослідженні встановлено градієнтний характер змін: після двобічної сальпінгектомії рівні АМГ, E_2 і P_4 були нижчими, а ФСГ – вищим, ніж після однобічного втручання. Такий патерн біологічно правдоподібний і узгоджується з гіпотезою про ушкодження судинних анастомозів у мезосальпінксі та зменшення оваріальної перфузії. Саме судинний механізм найчастіше наводиться як потенційне

пояснення погіршення оваріальної функції після сальпінгектомії в аналітичних оглядах і метааналізах [34].

З патофізіологічної точки зору, отримані результати можуть бути пов'язані з порушенням кровопостачання яєчників внаслідок ушкодження судинних анастомозів між матковою та яєчникомовою артеріями під час видалення маткових труб. Це призводить до зниження перфузії яєчникомової тканини, втрати фолікулярного резерву та зменшення гормональної активності.

Певний інтерес становлять літературні дані про техніку операції. У роботі R. Zangmo et al. (2024) показано, що використання ультразвукової енергії може бути безпечнішим для збереження оваріального резерву, ніж біполярна електрокаутерізація. Це опосередковано підтримує припущення, що вираженість післяопераційних гормональних змін залежить не лише від факту та обсягу сальпінгектомії, а й від способу коагуляції, термічного впливу та делікатності роботи в ділянці мезосальпінкса [66].

Разом з тим результати літератури залишаються неоднозначними. Наприклад, у проспективному дослідженні T. Ida et al. (2021) [167], де оцінювали поздовжні зміни АМГ після кесаревого розтину з двобічною сальпінгектомією та без неї, основна мета полягала саме у вивченні динаміки маркерів оваріального резерву в часі, і такі роботи часто не виявляють суттєвого короткострокового погіршення. Аналогічно, ще в раніших дослідженнях, присвячених сальпінгектомії під час кесаревого розтину, короткостроковий вплив на оваріальний резерв оцінювався як мінімальний. Це ще раз підкреслює, що характер втручання, супутня патологія, вік, вихідний оваріальний резерв і тривалість спостереження можуть суттєво впливати на кінцеві висновки.

Порівнюючи власні результати з позиціями професійних товариств, слід зазначити, що АСОГ у Committee Opinion щодо опортуністичної сальпінгектомії вказує на відсутність переконливих даних про негативний вплив на функцію яєчників за сурогатними маркерами або відповіддю на IVF-

ET у контексті профілактичних втручань [168]. Подібну позицію відображає і FIGO у заяві 2024 року, де білатеральна сальпінгектомія загалом характеризується як безпечна процедура без очевидного несприятливого впливу на оваріальну функцію [155]. Проте ці документи стосуються передусім профілактичної, а не лікувальної сальпінгектомії, тому їх не слід механічно екстраполювати на пацієнок із вже наявною трубною патологією або складним оперативним анамнезом. Саме в цьому контексті отримані нами результати є особливо важливими, оскільки показують, що в реальній клінічній популяції негативний вплив може бути виразнішим, ніж це припускають профілактичні моделі.

У ході виконаного дослідження було проведено оцінку показників стану систем ВРО та АОЗ у жінок з трубною хірургією з приводу гідросактосальпінксів в анамнезі, а також у контрольній групі К.

Отримані результати свідчать про активацію процесів ВРО у пацієнок після сальпінгектомії, що супроводжується накопиченням продуктів ліпопероксидації та виснаженням АОЗ. Встановлено, що рівні ДК і МДА були достовірно вищими у пацієнок після оперативного втручання порівняно з контрольною групою, причому найбільш виражене зростання спостерігалось після двобічної сальпінгектомії. Це свідчить про градієнтний характер активації оксидативного стресу залежно від обсягу хірургічного втручання [146].

Особливу увагу привертає значне підвищення рівня МДА як кінцевого продукту ліпопероксидації, що підтверджується результатами дисперсійного аналізу (ANOVA). Це дозволяє розглядати МДА як більш чутливий і стабільний маркер оксидативного стресу у даній клінічній моделі, тоді як відсутність статистично значущих відмінностей для ДК за ANOVA може свідчити про їх меншу специфічність або більшу варіабельність як ранніх продуктів пероксидації [146]. Підвищення МДА має важливе патофізіологічне значення, оскільки цей показник вважають одним із найуживаніших маркерів ліпопероксидації та мембранного ушкодження. Систематичний огляд

маркерів оксидативного стресу в акушерстві та гінекології підкреслює, що МДА залишається одним із найчастіше застосовуваних біомаркерів у репродуктивних дослідженнях, хоча стандартизація панелі маркерів досі є проблемою [169]. Сучасні огляди щодо оксидативного стресу та жіночої репродуктивної функції також узагальнюють, що надлишок АФК може погіршувати овуляцію, якість ооцитів, тубарну функцію та фертильність загалом [169, 170]. Отже, виявлене у дослідженні зростання МДА, особливо після двобічної сальпінгектомії, логічно інтерпретувати як відображення більш вираженого системного оксидативного навантаження.

Поряд із активацією ВРО встановлено пригнічення антиоксидантної системи. СОД є ключовим ферментом першої лінії антиоксидантного захисту, який нейтралізує супероксид-радикал; відповідно, зниження її активності розцінюють як ознаку виснаження ферментативної антиоксидантної відповіді [171]. У сучасній літературі з репродуктивної медицини оксидативний стрес дедалі частіше розглядають як один із механізмів погіршення оваріальної функції. Зокрема, у дослідженні 2024 р. у жінок із передчасною недостатністю яєчників вищий оксидативний стрес асоціювався з гіршими репродуктивними показниками, а автори запропонували оцінювати оксидативний статус як потенційний ранній біомаркер дисфункції яєчників [171]. Це не є прямим доказом для сальпінгектомії, але добре пояснює, чому у обстеженій когорті поєднання високого МДА і низької СОД може мати клінічне значення для оцінки репродуктивного прогнозу. Водночас активність КАТ не зазнала значущих змін, що може свідчити про відносну стабільність цього ферменту або про компенсаторні механізми, які підтримують його функцію навіть в умовах оксидативного стресу.

Зниження рівня токоферолу- α (вітаміну Е), особливо у групі двобічної сальпінгектомії, додатково підтверджує виснаження неферментативної ланки АОЗ і виглядає біологічно правдоподібним, оскільки вітамін Е є одним із головних ліпофільних неферментативних антиоксидантів, що обмежує перекисне ушкодження мембран [146]. Проте втрата статистичної значущості

після корекції на вік та ІМТ (ANCOVA) свідчить про можливий вплив метаболічних факторів на цей показник, що узгоджується з даними літератури щодо залежності рівня жиророзчинних антиоксидантів від нутритивного статусу. Огляд 2023 р. про роль природних антиоксидантів у жіночій репродукції підкреслює, що антиоксиданти, включно з вітаміном Е, беруть участь у підтриманні ооцитарного метаболізму, ендометріальної рецептивності та судинної регуляції, а дефіцит антиоксидантної ємності асоціюється з погіршенням фертильності [172]. Разом із тим, у проведеному аналізі після корекції за коваріатами значущість для вітаміну Е зменшувалася, що узгоджується з сучасним уявленням: неферментативна антиоксидантна ланка значною мірою залежить не лише від захворювання чи операції, а й від харчування, метаболічного профілю та способу життя.

Відсутність виражених міжгрупових відмінностей за ДК та КАТ також заслуговує на окреме обговорення. Це може означати, що в даній клінічній моделі найбільш чутливими виявилися саме МДА та СОД, тоді як ДК й КАТ або менш чутливо реагували на хронічний/відстрочений післяопераційний стан, або характеризувалися більшою міжіндивідуальною варіабельністю. Систематичний огляд 2022 р. спеціально наголошує, що в акушерстві та гінекології бракує уніфікованої панелі маркерів оксидативного стресу, а різні біомаркери можуть демонструвати неоднакову діагностичну чутливість залежно від клінічного контексту [169]. Саме тому відсутність змін окремих показників не заперечує наявності оксидативного дисбалансу загалом, якщо інші, більш чутливі маркери, змінюються послідовно.

Отримані результати можуть свідчити, що навіть за відсутності грубого короткострокового зниження стандартних гормональних маркерів у частини пацієнок формується оксидативний дисбаланс, який потенційно передуює або супроводжує субклінічні зміни оваріальної функції. Таким чином, виявлені у дослідженні зміни оксидативного статусу можуть передувати або супроводжувати функціональні зміни яєчників.

Виявлені зміни мають важливе патофізіологічне підґрунтя. Після сальпінгектомії, особливо двобічної, можливе порушення кровопостачання яєчників внаслідок ушкодження судинних анастомозів у мезосальпінксі. Це призводить до локальної гіпоксії, яка є тригером надмірної продукції активних форм кисню та активації ліпопероксидації. У свою чергу, оксидативний стрес може пошкоджувати клітини гранульози, порушувати фолікулогенез і стероїдогенез, що узгоджується з отриманими раніше даними щодо зниження оваріального резерву та гормональних змін.

Сучасні дослідження також підтверджують роль оксидативного стресу у порушенні репродуктивної функції. Зокрема, у роботах, присвячених безпліддю та післяопераційним станам органів малого таза, показано, що підвищення рівня МДА та зниження активності антиоксидантних ферментів асоціюються зі зниженням якості ооцитів і порушенням функції яєчників. При цьому підкреслюється, що саме дисбаланс між ВРО та АОЗ, а не ізольовані зміни окремих показників, є ключовим фактором патогенезу.

Водночас варто відзначити, що нові проспективні дані М. А. Behery et al. 2025 р. [21] у жінок із нормальними яєчниками не виявили статистично значущих змін АМГ та КАФ після однобічної чи двобічної сальпінгектомії. Це ще раз підкреслює, що вплив операції, імовірно, модифікується показанням до втручання, вихідним станом яєчників, наявністю гідросальпінксу, віком, технікою гемостазу та тривалістю спостереження. Саме тому отримані дані про оксидативний стрес є цінними: вони додають до дискусії не лише гормональний або ультразвуковий, а й біохімічний вимір післяопераційних змін.

З клінічної точки зору найбільший інтерес становить те, що у проведеному дослідженні зміни мали градієнтний характер: однобічна сальпінгектомія супроводжувалася помірними зрушеннями, а двобічна — найбільш вираженими. Така дозозалежність підтримує гіпотезу про внесок саме хірургічного фактора, а не лише фонової патології, у формування оксидативного стресу. Оскільки сучасні огляди вказують на потенційну

користь антиоксидантних стратегій для окремих репродуктивних станів, але одночасно наголошують на нестачі добре спланованих РКД, наші результати можуть слугувати обґрунтуванням для майбутнього вивчення персоналізованої антиоксидантної підтримки в жінок після двобічних тубарних втручань [170].

Таким чином, результати проведеної роботи узгоджуються з сучасною концепцією, за якою порушення редокс-балансу є важливою ланкою репродуктивної патології, а хірургічні втручання на трубах можуть посилювати цей дисбаланс залежно від обсягу операції та технічних особливостей. Найбільш переконливими маркерами у проведеному дослідженні виявилися МДА та СОД, що дозволяє розглядати їх як перспективні індикатори біохімічної відповіді після сальпінгектомії. Водночас, з огляду на неоднорідність сучасних доказів щодо оваріального резерву після сальпінгектомії, ці результати доцільно трактувати як аргумент на користь подальших проспективних досліджень із довшим спостереженням, стратифікацією за технікою операції та одночасною оцінкою гормональних, ультразвукових і оксидативних показників.

Морфологічне та ІГХ дослідження ендометрію дозволило оцінити особливості запального процесу у пацієток із трубним фактором безпліддя після перенесених хірургічних втручань з приводу гідросактосальпінксів у довгостроковому анамнезі.

Отримані результати свідчать про наявність імуноморфологічних змін ендометрію у пацієток після сальпінгектомії, що мають ознаки хронічного запального процесу. Хоча наявність поодиноких лімфоїдних елементів у стромі ендометрія є фізіологічною і спостерігається як у здорових жінок, так і в обстежених пацієток, у групі після оперативного втручання значно частіше виявлялися ознаки ХЕ. Це підтверджується формуванням лімфогістіоплазмоцитарних інфільтратів, переважно перигландулярної та периваскулярної локалізації, що відповідає типовій морфологічній картині хронічного запалення ендометрія [147].

Ключовим діагностичним критерієм ХЕ є наявність плазматичних клітин у стромі, що у даному дослідженні підтверджувалося експресією CD138+. Виявлення значно вищої кількості CD138+ клітин у пацієток із клінічно та морфологічно підтвердженим ХЕ підкреслює високу специфічність цього маркера. Водночас встановлено, що навіть за відсутності виражених гістологічних змін при стандартному забарвленні частина пацієток мала позитивні ІГХ-ознаки запалення, що свідчить про субклінічний перебіг патології та обмежену чутливість традиційної гістології.

Особливо важливим є встановлений нами зв'язок між обсягом хірургічного втручання та вираженістю імунозапальних змін [147]. У пацієток після двобічної сальпінгектомії як базові рівні CD138+ клітин, так і їх концентрація при ХЕ були достовірно вищими, ніж після однобічного втручання. Це може свідчити про більш значне порушення локального гомеостазу ендометрія, що, ймовірно, пов'язане з більш вираженим ушкодженням судинної та лімфатичної мережі, а також змінами мікроциркуляції.

Підвищення кількості CD56+ клітин у ендометрії пацієток з трубною хірургією відображає активацію локального імунітету. Натуральні кілерні клітини відіграють важливу роль у регуляції імунної відповіді, ремоделюванні тканин та імплантаційних процесах. Їх значне збільшення, особливо у пацієток із ХЕ, може свідчити про персистенцію запального процесу та порушення імунного балансу в ендометрії. При цьому більш високі значення CD56+ у групі двобічної сальпінгектомії вказують на залежність імунної перебудови від обсягу оперативного втручання.

Встановлена пряма кореляційна залежність між кількістю CD138+ та CD56+ клітин підтверджує узгоджений характер імунної відповіді при ХЕ [147]. Це свідчить про те, що активація гуморальної (плазматичні клітини) та клітинної (натуральні кілерні клітини) ланок імунітету є взаємопов'язаними процесами, що формують єдиний патогенетичний механізм хронічного запалення ендометрія.

З патофізіологічної точки зору, виявлені зміни можуть бути зумовлені порушенням бар'єрної функції маткових труб, змінами мікробіоти та висхідним інфікуванням, а також порушенням кровопостачання та трофіки ендометрія після оперативного втручання. Хронічне запалення, у свою чергу, може негативно впливати на рецептивність ендометрія, процеси імплантації та перебіг ранньої вагітності.

Таким чином, видалення маткової труби при гідросактосальпінксі прибирає джерело інфекції, але не завжди прибирає вже сформований ХЕ. Обмежена кількість досліджень повідомляє про кореляцію між захворюванням маткових труб та виникненням ХЕ, при цьому дані ці суперечливі.

I. Holzer et al. (2021) [96] у проспективному дослідженні встановили, що одностороння/двобічна непрохідність маткових труб ($p = 0,013$) пов'язана з ХЕ.

J. Peng et al. (2022) [95] виявили, що наявність гідросальпінксу збільшує частоту ХЕ, тоді як двосторонній гідросальпінкс суттєво не збільшує частоту ХЕ порівняно з одностороннім гідросальпінксом.

У дослідженні H. Osada et al. (2023) [98] вказується, що ХЕ присутній у 45,9 % пацієток з гідросальпінксом. Рівні CD138+ в ендометрії після лапароскопічної пластики труб знизилися до < 5 імунозabarвлених клітин на поле зору у 56,5 % пацієток протягом одного МЦ та знизилися до < 5 клітин у всіх випадках протягом 6 міс., тобто автори стверджують, що лапароскопічне відновлення прохідності маткових труб в перспективі призводить до регресії запального процесу в ендометрії.

Багатовимірний аналіз P.-E. Vouet et al. (2025) [18] встановив, що наявність гідросальпінксу є незалежним фактором ризику ХЕ, незалежно від того, чи був гідросальпінкс одностороннім чи двостороннім.

Yu Zou et al (2022) [82] у багатовимірному аналізі даних 52 пацієток з ХЕ, яким було проведено лапароскопію та гістероскопічну операцію, показали, що двобічна оклюзія маткових труб, а не одностороння оклюзія, була значно пов'язана з хронічним ендометритом. Наявність гідросальпінксу з одного боку

або з обох була суттєво пов'язана з ХЕ. Стан маткових труб позитивно корелював з кількістю CD138+-позитивних клітин ендометрію у жінок із ХЕ. Автори зробили висновок, що ХЕ тісно пов'язаний з непрохідністю маткових труб та гідросальпінксом. Ступінь тяжкості ураження фалопієвих залоз був пов'язаний із запаленням ендометрію.

У проведеному нами дослідженні ХЕ зареєстрований у 45,31 % пацієнток з прооперованими в анамнезі гідросактосальпінксами, що свідчить за персистенцію або рецидив хронічного запалення в слизовій матки навіть через тривалий проміжок часу після видалення сактосальпінксів. 24,22 % осіб з досліджуваної когорти вже мали спроби IVF-ET, але вони були невдалими. Можливо, що невдачі імплантації були пов'язані саме з наявним ХЕ.

ХЕ вважається стійким локальним запаленням із надмірною ексудацією плазматичних клітин, інфільтрованих в інтерстиціальний шар ендометрію [173, 174]. До основних патологічних ознак належать набряк слизової оболонки поверхні ендометрію, розділення епітеліальних клітин та строми, підвищена щільність стромальних клітин та інфільтрація плазматичними клітинами строми [99, 173]. Плазматичні клітини – це термінально диференційовані білі кров'яні тільця, В-клітини, які виробляють та секретують антитіла [175, 176]. Вони відіграють важливу роль у забезпеченні довготривалого імунітету шляхом вироблення В-клітин пам'яті, які можуть швидко генерувати велику кількість специфічних антитіл при повторному контакті з тим самим антигеном. Чи завжди візуалізація плазмоцитів при гістологічному дослідженні є стовідсотковим підтвердженням ендометриту? Точність гістологічного діагнозу може бути порушена такими станами, як інфільтрація мононуклеарними запальними клітинами, проліферацією стромальних клітин, плазмоцитоїдним виглядом стромальних клітин або вираженою прецедуальною реакцією в пізньому секреторному ендометрії [177]. З розвитком молекулярної біології ідентифікація плазматичних клітин за допомогою біопсії ендометрію та ІГХ забарвлення поступово стали вважатися золотим стандартом діагностики хронічного ендометриту. CD138+,

трансмембранний гепарансульфат протеоглікан синдекан-1, був загально визнаний найспецифічнішою молекулою для ІГХ ідентифікації плазматичних клітин, демонструючи перевагу в кваліфікації та кількісній оцінці ХЕ [178].

Ендометріальний матрикс фізіологічно колонізований плейотрофною популяцією імунокомпетентних клітин. Хронічне запалення ендометрію може змінювати вироблення цитокінів ендометрієм, пошкоджувати функцію ендометрію, призводити до формування аномальних структур лімфоцитарних субпопуляцій в ендометріальному матриксі та індукувати змінену секрецію паракринних факторів, що зрештою може знизити рецептивність ембріонів в ендометріальному матриксі [177]. Лейкоцити в ендометрії чітко відрізняються від лейкоцитів периферичної крові та складаються переважно з маткових природних клітин-кілерів (uNK, ~70 %) та інших клітин, таких як макрофаги, нейтрофіли, тучні клітини, дендритні клітини, а також Т- та В-клітини. uNK-клітини експресують CD56+. Відомо, що кількість uNK-клітин змінюється протягом МЦ, вагітності та різних патологій ендометрію. Співвідношення сигнатур uNK2 до uNK3, що відображає поляризацію NK-клітин, вважається сьогодні як найбільш ефективний показник дисбалансу імунного мікрооточення ендометрію та діагностичний біомаркер ХЕ [179-182]. Проведене нами дослідження продемонструвало прямий зв'язок між підвищенням рівня CD56+ та експресією CD138+.

Зміни в репродуктивній мікробіоті можуть погіршити імунну дисрегуляцію в ендометрії, ще більше ускладнюючи імунне середовище. Такі мікробні роди, як *Leptotrichia* та *Sneathia*, пов'язують з модуляцією імунних клітин в ендометрії. Ці мікроби впливають на метаболічні шляхи та імунні відповіді, сприяючи змінам імунного профілю тканини. Зокрема, підвищена чисельність *Sneathia* корелює з вищою присутністю uNK-клітин, що підтверджує гіпотезу про те, що мікробний дисбактеріоз сприяє імунній дисрегуляції в ендометрії [123]. У проведеному дослідженні 71,09 % пацієнток перенесли уrogenітальні інфекції, що скоріше за все грало значну роль у розвитку хронічного ендометриту та гідросактосальпінксу.

Ендометрій людини зазнає динамічної перебудови протягом МЦ, що регулюється гормональними коливаннями, що модулюють його імунне мікросередовище. Цей ретельно збалансований імунний ландшафт є критично важливим не лише для захисту організму від патогенів, але й для відновлення тканин, успішної імплантації ембріона та підтримки вагітності. Однак порушення імунного гомеостазу можуть порушити функцію ендометрію, сприяючи таким патологічним станам, як ХЕ та рецидивна невдача імплантації [183]. Ключовими механізмами, що пов'язують ХЕ з безпліддям, є порушення регуляції імунного мікросередовища ендометрію, порушена сприйнятливність ендометрію, дисбактеріоз ендометріальної мікробіоти, аномальний процес децидуалізації, аберантна експресія генів та рецепторів, змінені моделі скорочення ендометрію [99].

На нашу думку, пацієнтки фертильного віку з трубною хірургією з приводу гідросактосальпінксів повинні бути належним чином проінформовані про можливу персистенцію запальних змін в ендометрії після сальпінгектомії і негативні наслідки для реалізації репродуктивної функції у наступному. Прооперовані жінки повинні отримувати не тільки комплексне післяопераційне протизапальне лікування, але й відповідну прекоцепційну діагностику та підготовку у разі необхідності проведення IVF-ET.

Взагалі отримані результати свідчать, що у жінок із трубним фактором безпліддя після сальпінгектомії формуються комплексні порушення репродуктивної системи, які охоплюють мікробіоценоз, гормональний гомеостаз, оксидативний баланс та імунні механізми ендометрія, що в сукупності впливають на ефективність програм IVF-ET.

На другому етапі клінічного дослідження 67 жінок основної групи СО отримали прекоцепційне обстеження та підготовку за розробленою методикою, 61 жінка групи порівняння СП пройшла обстеження і прекоцепційну підготовку за існуючими стандартами. Проведено порівняння відновлення гормонального статусу, систем ВРО та АОЗ, стану ендометрію та репродуктивні результати.

У групах С1О і С2О жінки перед ДРТ отримували прекоцепційну підготовку за розробленою методикою, яка включала комплексні лікувально-профілактичні заходи (див. розділ 2): санацію цервіко-вагінального мікробіоценозу; циклічну гормональну терапію; комбінований антиоксидантно-вітамінний препарат; антиоксидантний препарат з СОД, ресвератролом, цинком; комплексний нутрицевтичний препарат, який включав вітамінно-мінеральну капсулу, капсулу з риб'ячим жиром, саше з активними компонентами (міо-інозитол, D-хіро-інозитол, N-ацетил-L-цистеїн, вітамін С, магній). Лікування хронічного ендометриту (за наявності) включало етіотропну антибактеріальну терапію; заходи з відновлення ендометрію після ерадикації інфекції (циклічна гормональна терапія, ферментні препарати, засоби для покращення мікроциркуляції); ад'ювантну терапію (пробіотики, протизапальні засоби, за показаннями – імуномодулюючу підтримку) [149].

Прекоцепційна підготовка у групах порівняння включала: санацію вагінальної мікробіоти за існуючим стандартом медичної допомоги і препарати фолієвої кислоти.

Все більша кількість досліджень показує, що пацієнтки з вагінальним дисбіозом, які перенесли ДРТ, можуть мати погані репродуктивні результати, наприклад, повторні невдалі імплантації, спонтанні ранні втрати вагітності та низькі показники результатів вагітності [184-186]. У 70,31 % пацієток групи С із перенесеною сальпінгектомією перед початком програм IVF-ET виявлено статистично значущі порушення вагінального мікробіоценозу порівняно з контрольною групою, зокрема підвищення показників за шкалою Ньюджента та значне зростання частоти бактеріального вагінозу, особливо після двобічного втручання. Це може свідчити про порушення бар'єрної функції статевих шляхів і зміни локального імунітету, що створює умови для персистенції інфекційного процесу. Отримані у проведеному дослідженні результати свідчать, що жінки з видаленими гідросактосальпінксами задовго до ініціації програм IVF-ET мають суттєві порушення цервіко-вагінального мікробіоценозу навіть за відсутності клінічних ознак інфекційного процесу.

Значуще підвищення балів за шкалою Ньюджента та більша частота бактеріального вагінозу в групах після двобічної сальпінгектомії можуть відображати більш виражене порушення локального імунного гомеостазу та мікроекологічної рівноваги нижніх відділів статевого тракту. Повна нормалізація мікрофлори після санації підтверджує доцільність обов'язкового мікробіологічного скринінгу та корекції мікробіоценозу на етапі підготовки до програм IVF-ET, особливо у пацієток з двобічним видаленням маткових труб. Ефективна санація дозволяє досягти нормоценозу, що підкреслює необхідність обов'язкової прекоцепційної підготовки перед IVF-ET

Аналіз гормонального профілю показав, що навіть за умов перебування показників у межах референтних значень, у пацієток із перенесеною сальпінгектомією у віддаленій перспективі після перенесеної сальпінгектомії спостерігаються достовірні відхилення від контрольних значень. Підвищення рівнів гонадотропінів (ФСГ, ЛГ) у поєднанні зі зниженням АМГ, E_2 та P_4 формує характерний ендокринний профіль, що свідчить про зниження оваріального резерву та порушення стероїдогенезу. При цьому більш виражені зміни виявлені у пацієток після двобічної сальпінгектомії, що підтверджує дозозалежний вплив обсягу оперативного втручання. Відсутність суттєвих змін рівнів ПРЛ та ТТГ дозволяє розглядати виявлені гормональні порушення як переважно оваріально-гіпофізарні, а не як наслідок дисфункції інших ендокринних осей [149].

Важливим є те, що проведення прекоцепційної підготовки, особливо за запропонованою авторською методикою, сприяло частковій нормалізації гормонального профілю: відзначалося зниження рівня ФСГ та підвищення концентрацій E_2 і P_4 . Це може свідчити про покращення функціонального стану яєчників і відновлення стероїдогенної активності, що є критично важливим для успішної імплантації.

Оптимізація базального гормонального фону є важливим етапом прекоцепційної підготовки до програм IVF. Разом з тим, менш виражена гормональна відповідь у групах С2О та С2П узгоджується з даними

метааналізу А. А. Mohamed et al. (2017) [4], де показано, що у пацієток після сальпінгектомії, особливо за наявності зниженого оваріального резерву, потенціал ендокринної корекції є обмеженим. Подібні висновки наведені також у систематичному огляді Х. Тао et al. (2019) [187], де наголошується, що прекоцепційна підготовка може покращувати гормональні та функціональні показники, однак її ефективність значною мірою залежить від вихідного стану оваріального резерву та тривалості патологічного анамнезу.

Результати проведеного дослідження свідчать про наявність виражених порушень у системі ВРО та АОЗ у жінок із трубним фактором безпліддя, зокрема у пацієток із довгостроковим анамнезом сальпінгектомії. Найбільш виражені зміни були зафіксовані у жінок після двобічного видалення маткових труб, що проявлялося підвищеними рівнями ДК та МДА, а також зниженням активності СОД та концентрації вітаміну Е, що вказує на кумулятивний негативний вплив обсягу хірургічного втручання на оксидативний гомеостаз [149]. Домінування оксидативного стресу і недостатність природних систем антиоксидантного контролю потенційно може погіршувати якість ендометріального мікросередовища та знижувати ефективність програм ДРТ. Збереження оксидативного дисбалансу у віддаленому післяопераційному періоді вказує на його персистуючий характер та потенційний вплив на функцію яєчників, якість ооцитів і рецептивність ендометрія. У цьому контексті позитивний вплив авторської прекоцепційної підготовки, що проявлявся зниженням рівнів МДА і ДК та підвищенням активності СОД та стабілізація рівня вітаміну Е, що свідчить про ефективність цілеспрямованої метаболічної та антиоксидантної корекції.

У групах порівняння, де застосовували стандартні протоколи прекоцепційної підготовки, позитивна динаміка показників систем ВРО та АОЗ була менш вираженою або відсутньою, зокрема зберігалися підвищені рівні МДА та знижена активність СОД. Активність КАТ в усіх групах залишалася відносно стабільною, що може свідчити про її меншу чутливість до змін системного оксидативного балансу в умовах хронічного

післяопераційного стресу [149]. Виявлені порушення системи ВРО та АОЗ у жінок після сальпінгектомії з приводу гідросактосальпінксів підтверджують наявність хронічного оксидативного стресу, який потенційно може негативно впливати на оваріальну функцію та якість відповіді на програми ДРТ.

Отримані у проведеному дослідженні результати щодо зміни параметрів системи ВРО та АОЗ після проведення прекоцепційної підготовки узгоджуються з уявленнями про ключову роль оксидативного стресу в репродуктивній патології, описаними у сучасних наукових публікаціях [188-194]. Окислювальний стрес виникає внаслідок дисбалансу між продукцією АФК та здатністю організму його нейтралізувати через антиоксидантні механізми, що призводить до біохімічних пошкоджень тканин і порушень функції репродуктивних структур [190, 194]. Оксидативний стрес може погіршити здатність гранульозних клітин виробляти стероїдні гормони, такі як ФСГ та E_2 , що потенційно впливає на якість ооцитів [188].

Як зазначається у систематичному огляді C. Grek et al. (2023) [190], оксидативний стрес негативно впливає на якість ооцитів, ембріонів, рецептивність ендометрію та знижує ймовірність настання вагітності в програмах IVF-ET. Підвищений рівень МДА асоціюється з низьким рівнем фертильності, тоді як антиоксидантна підтримка довела свою ефективність у низці досліджень щодо покращення результатів IVF-ET [189].

Дослідження, проведені в Україні [195-198], також підтверджують важливість антиоксидантної корекції в пацієток із хронічними репродуктивними проблемами, особливо при запальному та післяопераційному ураженні репродуктивного тракту. Наші результати розширюють ці положення, демонструючи, що індивідуалізований підхід до підготовки дозволяє ефективно впливати на оксидантно-антиоксидантний баланс навіть у складних клінічних випадках. Такі втручання сприяють зменшенню оксидативного навантаження, підвищенню загального антиоксидантного потенціалу та покращують якість ооцитів і ембріонів, що відповідає напряду нашій авторській методиці прекоцепційної підготовки.

ХЕ є часто недиагностованим запальним станом, що асоціюється зі зниженням рецептивності ендометрію, невдачами імплантації та несприятливими репродуктивними результатами. Виявлена нами наявність ІГХ-підтвердженого ХЕ у кожної другої особи з трубною хірургією в анамнезі з приводу гідросальпінксів потребує особливої уваги щодо виявлення цієї патології у жінок перед ініціацією програм IVF-ET. Персистуюче низькоінтенсивне запалення ендометрію порушує цитокіновий баланс, ангіогенез і механізми імунної толерантності у вікно імплантації. За даними систематичних оглядів і метааналізів, етіотропна антибактеріальна терапія після морфологічної верифікації ХЕ асоціюється з достовірним підвищенням частоти імплантації, клінічної вагітності та живонародження, особливо в програмах IVF-ET [99, 127, 199]. Водночас у частини пацієнток оптимальні результати досягаються лише за умови поетапного персоналізованого підходу з поєднанням антибактеріального лікування, імуномодуючої терапії, відновлення мікробіоценозу та гормональної реабілітації ендометрію.

Найбільш вагомим підтвердженням клінічної значущості отриманих результатів є показники ефективності IVF-ET. У групах, де застосовувалася розроблена комплексна прекоцепційна підготовка, спостерігалось достовірне підвищення частоти настання вагітності та пологів порівняно зі стандартною підготовкою. Особливо це стосується пацієнток після одnobічної сальпінгектомії, однак позитивний ефект також відзначався й після двобічного втручання. Водночас відсутність значущих відмінностей у частоті ускладнень вагітності свідчить про безпечність запропонованого підходу.

Таким чином, результати проведеного дослідження демонструють, що сальпінгектомія з приводу гідросактосальпінксів, особливо двобічна, у віддаленій перспективі асоціюється з формуванням багатокomпонентних порушень репродуктивної системи, серед яких ключову роль відіграють гормональний дисбаланс, оксидативний стрес, імунозапальні зміни ендометрію та порушення мікробіоценозу. Комплексна прекоцепційна підготовка дозволяє частково коригувати ці зміни та суттєво підвищує

ефективність програм IVF-ET, що обґрунтовує доцільність її широкого застосування у даній категорії пацієнток.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі проведення експериментального та клінічного дослідження приведено теоретичне узагальнення та нове рішення актуального завдання медицини, а саме акушерства та гінекології, щодо підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції у програмах IVF-ET у жінок з видаленими матковими трубами внаслідок хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів.

1. У інтактних самиць щурів вікове зростання від 4 до 7 місяців супроводжувалося незначним зниженням рівня антимюллерового гормону (Δ АМГ=-6,34 пг/мл), що можна розцінювати як прояв фізіологічної вікової динаміки. Після сальпінгектомії у самиць щурів відзначалося більш виражене зниження рівня антимюллерового гормону порівняно з контролем (при однобічній Δ АМГ= - 34,99 пг/мл (~ 32 % від вихідного рівня) ($p<0,01$); при двобічній – Δ АМГ= - 52,08 пг/мл (~ 44 % від вихідного рівня) ($p<0,01$), що свідчить про негативний вплив видалення маткових труб на функціональний стан яєчників і на залежність ступеня порушення оваріального резерву від обсягу оперативного втручання. Виявлені зміни, імовірно, пов'язані з порушенням кровопостачання яєчничкової тканини внаслідок ушкодження судин мезосальпінкса та зменшення локальної перфузії яєчника.

2. Сальпінгектомія призводила у самиць щурів до розвитку дозозалежних морфофункціональних змін у яєчниках, що проявлялося дегенерацією фолікулярного апарату, гіперплазією лютеїнізованих структур і формуванням кістозних утворень. Виявлені порушення мали як локальний, так і системний характер і, можливо, були морфологічною основою зниження оваріального резерву. Ступінь вираженості морфологічних змін залежала від обсягу оперативного втручання: при однобічній сальпінгектомії найбільш значні порушення спостерігалися в іпсилатеральному яєчнику, тоді як у контрлатеральному вони були менш вираженими, але подібними за

характером. Після двобічної сальпінгектомії реєструвалися найбільш тяжкі зміни, що свідчить про дозозалежний ефект ушкодження.

3. Сальпінгектомія у самиць щурів супроводжувалася у тканині яєчників активацією процесів вільнорадикального окиснення, що проявлялося підвищенням при однобічній сальпінгектомії рівня малонового діальдегіду у 1,73 раза ($41,80 \pm 2,19$ проти ($24,23 \pm 2,00$) ммоль/кг, $p < 0,01$) та маркерів запалення (при однобічній сальпінгектомії – підвищення активності кислій фосфатази у 1,38 раза ($91,52 \pm 3,03$ проти ($66,14 \pm 5,17$) мккат/кг, $p < 0,01$)) на тлі недостатньої активації антиоксидантної системи. Найбільш виражені зміни спостерігалися після двобічного втручання і характеризувалася розвитком оксидативного стресу (підвищення вмісту малонового діальдегіду у 1,88 раза ($45,51 \pm 3,46$ проти ($24,23 \pm 2,00$) ммоль/кг, $p < 0,01$) з виснаженням антиоксидантного захисту (зниження активності супероксиддисмутази у 1,26 раза ($45,21 \pm 1,57$ проти ($56,78 \pm 0,98$) %, $p < 0,01$) на тлі активації запалення – підвищення активності кислій фосфатази у 1,77 раза ($116,90 \pm 4,02$ проти ($66,14 \pm 5,17$) мккат/кг, $p < 0,01$). Отримані дані свідчать про дозозалежний негативний віддалений вплив сальпінгектомії на прооксидантно-антиоксидантний баланс яєчничової тканини у самиць щурів.

4. Встановлено достовірне зниження оваріального резерву у жінок після сальпінгектомії у довгостроковому анамнезі, що проявлялося зменшенням рівня антимюллерового гормону ($0,89 \pm 0,05$ проти ($2,98 \pm 0,14$) нг/мл, $p < 0,01$) та підвищенням рівня фолікулостимулюючого гормону ($6,20 \pm 0,13$ проти ($4,59 \pm 0,14$) мМО/мл, $p < 0,01$). Доведено залежність ступеня порушення оваріального резерву від обсягу оперативного втручання: найбільш виражені зміни спостерігалися після двобічної сальпінгектомії порівняно з однобічною (для антимюллерового гормону – $0,78 \pm 0,07$ проти ($0,99 \pm 0,07$) нг/мл ($p < 0,01$)), для фолікулостимулюючого гормону – $6,86 \pm 0,17$ проти ($5,60 \pm 0,15$) мМО/мл ($p < 0,01$)). Виявлено порушення стероїдогенної функції яєчників, що характеризувалося достовірним зниженням рівнів естрадіолу ($58,55 \pm 1,56$ проти ($102,34 \pm 3,69$) пг/мл, $p < 0,01$) та прогестерону ($12,39 \pm 0,44$

проти ($20,16 \pm 0,66$) нг/мл, $p < 0,01$), більш вираженим при двобічному втручанні (естрадіолу – відповідно $53,04 \pm 1,76$ проти ($63,56 \pm 2,36$) пг/мл, $p < 0,01$), прогестерону – ($9,52 \pm 0,27$ проти ($15,00 \pm 0,66$) нг/мл, $p < 0,01$).

5. Стан систем вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту периферичної крові у жінок перед проведенням запліднення *in vitro*, які перенесли у віддаленому анамнезі одnobічну або двобічну сальпінгектомію, характеризувався активацією процесів вільнорадикального окиснення, що підтверджувалося підвищенням рівнів малонового діальдегіду в еритроцитах крові ($10,53 \pm 0,30$ проти ($6,30 \pm 0,11$) мкмоль/ г білка, $p < 0,01$) та дієнових кон'югатів ненасичених жирних кислот у плазмі крові ($2,56 \pm 0,04$ проти ($2,01 \pm 0,03$) Од/мл, $p < 0,01$). Виснаження системи антиоксидантного захисту проявлялося у сироватці крові зниженням активності супероксиддисмутази ($0,084 \pm 0,003$ проти ($0,115 \pm 0,003$) Од/ мг білка, $p < 0,01$) та рівня токоферолу- α ($6,23 \pm 0,07$ проти ($6,51 \pm 0,10$) мкмоль/л, $p < 0,01$), при відсутності змін активності каталази. Зміни показників оксидативного стресу зберігали статистичну значущість після корекції на вік та індекс маси тіла, що свідчило про їх незалежний зв'язок із проведеною сальпінгектомією.

6. У 45,31 % пацієток із видаленими гідросактосальпінксами у довгостроковому анамнезі спостерігалася персистенція хронічного ендометриту, що проявлялося підвищенням вмістом плазматичних клітин (CD138+) (до ($13,37 \pm 0,63$) % після одnobічної сальпінгектомії й до ($13,85 \pm 0,89$) % після двобічної); зростанням кількості натуральних кілерних клітин (CD56+) (до ($88,21 \pm 6,77$) % після одnobічної сальпінгектомії й до ($116,48 \pm 6,83$) % після двобічної); формуванням характерних перигландулярних та периваскулярних інфільтратів; наявністю субклінічних форм ендометриту, які виявляються лише при ІГХ-дослідженні.

7. Застосування розробленої методики прекоцепційної підготовки порівняно з традиційною сприяє покращенню гормонального профілю та показників оксидативного стресу, регресу хронічного запалення в ендометрії, підвищенню ефективності програм IVF-ET, а саме: збільшенню кумулятивної

частоти вагітності – 72,73 % проти 41,18 % (ВШ 3,81 [1,37-10,63], $z=2,55$, $p<0,02$) при однобічній та 53,33 % проти 25,81 % (ВШ 3,29 [1,12-9,65], $z=2,16$, $p<0,04$) при двобічній сальпінгектомії), підвищенню частоти пологів порівняно зі стандартною підготовкою відповідно – 69,70 % проти 29,41 % (ВШ 5,52 [1,94-15,72], $z=3,20$, $p<0,01$) і 53,33 % проти 19,35 % (ВШ 4,76 [1,52-14,95], $z=2,67$, $p<0,01$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

У клінічний алгоритм преконцепційної підготовки перед IVF-ET "через роки після сальпінгектомії" з приводу гідросактосальпінксів доцільно включати наступні етапи:

- Оцінка оваріального резерву та гормонального статусу
- Оцінка ендометрію
- Виключення/лікування хронічного ендометриту
- Інфекційний та імунний скринінг
- Метаболічна, гормональна та оксидантна оптимізація
- Мікронутрієнтна підтримка
- Генетичне консультування
- Лише після стабілізації стану організму – старт протоколу контрольованої оваріальної стимуляції.

У жінок з прооперованими матковими трубами з приводу гідросактосальпінксів у віддаленому анамнезі перед проведенням програм IVF-ET доцільно проводити преконцепційну підготовку за запропонованою методикою, яка включає наступні лікувально-профілактичні заходи:

– Санацію цервіко-вагінального мікробіоценозу відповідно до чинного стандарту медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення» (Наказ МОЗ України від 15.12.2022 № 2264).

– Циклічну гормональну терапію: протягом перших 14 днів – по 1 таблетці препарату, що містить 2 мг естрадіолу; протягом наступних 14 днів – по 1 таблетці препарату, що містить 2 мг естрадіолу та 10 мг дидрогестерону, без перерви між циклами, курсом 3 місяці.

– Комбінований антиоксидантно-вітамінний препарат, що містить: Revifast® (еквівалент 48 мг транс-ресвератролу) – 160 мг, транс-ресвератрол – 102 мг (загальна кількість транс-ресвератролу – 150 мг), вітамін B6 – 1,4 мг,

фолієву кислоту у формі 5-метилтетрагідрофолату кальцію (Extrafolate-S®) – 400 мкг, вітамін D – 5 мкг, вітамін B12 – 2,5 мкг; по 1 таблетці 2 рази на добу.

- Антиоксидантний препарат, 1 капсула якого містить супероксиддисмугазу (СОД) 200 мг (6 000 МО), ресвератрол – 250 мг, цинк – 20 мг; по 1 капсулі 1 раз на добу.

- Комплексний нутрицевтичний препарат, що складається з двох капсул і одного саше: вітамінно-мінеральна капсула (вітамін D3 – 15 мкг, вітамін Е – 12 мг, вітаміни групи В, фолієва кислота – 800 мкг, вітамін B12 – 10 мкг, біотин – 150 мкг, цинк – 10 мг, марганець – 2 мг, селен – 55 мкг, хром – 80 мкг, йодид – 150 мкг, L-карнітин – 300 мг, кофермент Q10 – 20 мг, лікопен – 10 мг); капсула з риб'ячим жиром (ейкозапентаєнова кислота – 40 мг, докозагексаєнова кислота – 200 мг); саше з активними компонентами (міо-інозитол – 2 030 мг, D-хіро-інозитол – 20 мг, N-ацетил-L-цистеїн – 100 мг, вітамін С – 80 мг, магній – 190 мг). Вміст саше розчиняють у 200 мл води; капсули приймали, запиваючи достатньою кількістю води. Курс – 3 місяці.

- Лікування хронічного ендометриту (за наявності) включає:

- етіотропну антибактеріальну терапію з урахуванням збудника та корекцією за результатами урогенітального бактеріологічного посіву і ПЛР;

- заходи з відновлення ендометрію після ерадикації інфекції (циклічна гормональна терапія, ферментні препарати, засоби для покращення мікроциркуляції);

- ад'ювантну терапію (пробіотики, протизапальні засоби, за показаннями – імуномодулюючу підтримку).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Reitz L, Balaya V, Pache B, Feki A, Le Conte G, Benammar A, et al. Ovarian Follicular Response Is Altered by Salpingectomy in Assisted Reproductive Technology: A Pre- and Postoperative Case-Control Study. *J Clin Med*. 2023 Jul 27;12(15):4942. doi: 10.3390/jcm12154942.
2. Melo P, Georgiou EX, Johnson N, van Voorst SF, Strandell A, Mol BWJ, et al. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 22;10(10):CD002125. doi: 10.1002/14651858.CD002125.pub4.
3. El-Kharoubi AF. Tubal Pathologies and Fertility Outcomes: A Review. *Cureus*. 2023 May 11;15(5):e38881. doi: 10.7759/cureus.38881.
4. Mohamed AA, Yosef AH, James C, Al-Hussaini TK, Bedaiwy MA, Amer SAKS. Ovarian reserve after salpingectomy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jul;96(7):795-803. doi: 10.1111/aogs.13133.
5. Schlaff WD. A reconsideration of salpingectomy for hydrosalpinx before in vitro fertilization: why bother? *Fertil Steril*. 2019 Apr;111(4):650-651. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.014.
6. Capmas P, Suarhana E, Tulandi T. Management of Hydrosalpinx in the Era of Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021 Mar;28(3):418-441. doi: 10.1016/j.jmig.2020.08.017.
7. Malhotra N, Gupta P, Kamboj S, Chaturvedi P, Kutum R. Age specific variations in ovarian reserves in healthy fertile and infertile women: A cross sectional study. *PLoS One*. 2024 Oct 24;19(10):e0308865. doi: 10.1371/journal.pone.0308865.
8. Ho CY, Chang YY, Lin YH, Chen MJ. Prior salpingectomy impairs the retrieved oocyte number in in vitro fertilization cycles of women under 35 years old

without optimal ovarian reserve. *PLoS One*. 2022 May 4;17(5):e0268021. doi: 10.1371/journal.pone.0268021.

9. Vignarajan CP, Malhotra N, Singh N. Ovarian Reserve and Assisted Reproductive Technique Outcomes After Laparoscopic Proximal Tubal Occlusion or Salpingectomy in Women with Hydrosalpinx Undergoing in Vitro Fertilization: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Sep-Oct;26(6):1070-1075. doi: 10.1016/j.jmig.2018.10.013.3.

10. Atilgan R, Pala Ş, Kuloğlu T, Şanlı C, Yavuzkir Ş, Özkan ZS. Comparison of the efficacy between bilateral proximal tubal occlusion and total salpingectomy on ovarian reserve and the cholinergic system: an experimental study. *Turk J Med Sci*. 2020 Jun 23;50(4):1097-1105. doi: 10.3906/sag-2002-179.

11. Wang Y, Wang F, Zhang Q, Liu W, Luo Y, Fan L, et al. Effect of the timing of surgical treatment of hydrosalpinx on in vitro fertilization/intracytoplasmic single-sperm injection pregnancy outcomes in patients with tubal factor infertility. *Contracept Reprod Med*. 2026 Jan 7;11(1):8. doi: 10.1186/s40834-025-00423-x.

12. Tjahyadi D, Udayana IS, Nisa AS, Rachmawati A, Djuwantono T. Comparison of salpingectomy and tubal occlusion for hydrosalpinx in in-vitro fertilization outcome. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024 Jan 3;86(2):886-890. doi: 10.1097/MS9.0000000000001548.

13. Daniilidis A, Nisolle M, Papandreou P, Gordts S, Krentel H, Pados G. A European survey on treatment of hydrosalpinges in infertile women on behalf of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) Special Interest Group (SIG) on Reproductive Surgery. *Facts Views Vis Obgyn*. 2020 Oct 8;12(3):241-244.

14. Reitz L, Balaya V, Pache B, Feki A, Le Conte G, Benammar A, et al. Ovarian Follicular Response Is Altered by Salpingectomy in Assisted Reproductive Technology: A Pre- and Postoperative Case-Control Study. *J Clin Med*. 2023 Jul 27;12(15):4942. doi: 10.3390/jcm12154942.

15. Backes FJ. Salpingectomy, why not? *Am J Obstet Gynecol*. 2014 May;210(5):385-6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.01.006.

16. Guo H, Du T, Lyu Q, Wu L, Chai W, Zhu Q. Live birth rate and neonatal outcomes following interventional embolization of hydrosalpinx. *Reprod Health*. 2022 Dec 1;19(1):213. doi: 10.1186/s12978-022-01522-7.
17. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL. Adverse effects of hydrosalpinx on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 1998 Sep;70(3):492-9. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00200-3.
18. Bouet PE, Antaki R, Rio C, Boileau-Savary C, Boguenet M, Vielle B, et al. High Prevalence of Chronic Endometritis in Women Diagnosed With Hydrosalpinx Before In Vitro Fertilization Treatment. *J Minim Invasive Gynecol*. 2025 Sep;32(9):793-799. doi: 10.1016/j.jmig.2025.04.016.
19. Yagel Y, Motro Y, Green S, Klapper-Goldstein H, Pardo E, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Investigation of the female genital tract microbiome and its association with hydrosalpinx in women undergoing salpingectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2025 Jun;311(6):1649-1656. doi: 10.1007/s00404-025-07944-5.
20. Obrzut B, Obrzut M. Is There Still a Place for Reconstructive Surgery in Distal Tubal Disease? *J Clin Med*. 2022 Jun 8;11(12):3278. doi: 10.3390/jcm11123278.
21. Behery MA, Ali EA, Esmail K. Impact of unilateral and bilateral salpingectomy on ovarian reserve. *JBRA Assist Reprod*. 2025 Sep 22;29(3):452-456. doi: 10.5935/1518-0557.20250004.
22. Pérez-Milán F, Caballero-Campo M, Carrera-Roig M, Moratalla-Bartolomé E, Domínguez-Arroyo JA, Alcázar-Zambrano JL, ... Spanish Fertility Society Special Interest Group on Organic Reproductive Disorders. Hydrosalpinx treatment before in-vitro fertilization: systematic review and network meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2025 Apr;65(4):414-426. doi: 10.1002/uog.27697.
23. Fadare O, Parra-Herran C. Diseases of the fallopian tube and broad ligament. In: Nucci MR, Parra-Herran C, eds. *Gynecologic Pathology*. 2nd ed. Elsevier; 2020:497-543. doi:10.1016/b978-0-323-35909-2.00012-6.
24. Wang Y, Wang F, Zhang Q, Liu W, Luo Y, Fan L, et al. Effect of the timing of surgical treatment of hydrosalpinx on in vitro fertilization/intracytoplasmic

single-sperm injection pregnancy outcomes in patients with tubal factor infertility. *Contracept Reprod Med.* 2026 Jan 7;11(1):8. doi: 10.1186/s40834-025-00423-x.

25. Spandorfer SD, Liu HC, Neuer A, Barmat LI, Davis O, Rosenwaks Z. The embryo toxicity of hydrosalpinx fluid is only apparent at high concentrations: an in vitro model that stimulates in vivo events. *Fertil Steril.* 1999 Apr;71(4):619-26. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00541-x.

26. Chan LY, Chiu PY, Cheung LP, Haines CJ, Tung HF, Lau TK. A study of teratogenicity of hydrosalpinx fluid using a whole rat embryo culture model. *Hum Reprod.* 2003 May;18(5):955-8. doi: 10.1093/humrep/deg189.

27. Chen CD, Yang JH, Lin KC, Chao KH, Ho HN, Yang YS. The significance of cytokines, chemical composition, and murine embryo development in hydrosalpinx fluid for predicting the IVF outcome in women with hydrosalpinx. *Hum Reprod.* 2002 Jan;17(1):128-33. doi: 10.1093/humrep/17.1.128.

28. Bedaiwy MA, Goldberg JM, Falcone T, Singh M, Nelson D, Azab H, Wang X, Sharma R. Relationship between oxidative stress and embryotoxicity of hydrosalpingeal fluid. *Hum Reprod.* 2002 Mar;17(3):601-4. doi: 10.1093/humrep/17.3.601.

29. Guo H, Du T, Lyu Q, Wu L, Chai W, Zhu Q. Live birth rate and neonatal outcomes following interventional embolization of hydrosalpinx. *Reprod Health.* 2022 Dec 1;19(1):213. doi: 10.1186/s12978-022-01522-7.

30. Dun EC, Nezhat CH. Tubal factor infertility: diagnosis and management in the era of assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 Dec;39(4):551-66. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.006.

31. Adebisi OY, Singh M, Tobler KJ. Female Infertility. 2025 Nov 30. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 32310493.

32. Ismoilova S. Hydrosalpinx In The Era Of Fertility Preservation And IVF: Etiology, Management Strategies, And Reproductive Outcomes -An Evidence-Based Narrative Review. *International Journal of Medical Sciences And Clinical Research.* 2025;05:60-65. <https://doi.org/10.37547/ijmscr/Volume05Issue12-14>.

33. Petrucco OM. (Surgery for Hydrosalpinx—History, Classification, Incidence, Results, and Recommendation for Management. *Fertility & Reproduction*. 2024 March; 06(01):1-6. DOI:[10.1142/S2661318224300010](https://doi.org/10.1142/S2661318224300010).
34. Kobayashi M, Kitahara Y, Hasegawa Y, Tsukui Y, Hiraishi H, Iwase A. Effect of salpingectomy on ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022 Jul;48(7):1513-1522. doi: 10.1111/jog.15316.
35. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788.
36. Ismoilova S. Hydrosalpinx In The Era Of Fertility Preservation And IVF: Etiology, Management Strategies, And Reproductive Outcomes -An Evidence-Based Narrative Review. *International Journal of Medical Sciences And Clinical Research*. 2025;05:60-65. <https://doi.org/10.37547/ijmscr/Volume05Issue12-14>.
37. Golditch IM. Lawson Tait: the forgotten gynecologist. *Obstet Gynecol*. 2002 Jan;99(1):152-6. doi: 10.1016/s0029-7844(01)01647-7.
38. Petrucco OM. (Surgery for Hydrosalpinx—History, Classification, Incidence, Results, and Recommendation for Management. *Fertility & Reproduction*. 2024 March; 06(01):1-6. DOI:[10.1142/S2661318224300010](https://doi.org/10.1142/S2661318224300010).
39. Zhang Y, Sun Y, Guo Y, Li TC, Duan H. Salpingectomy and proximal tubal occlusion for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Surv*. 2015 Jan;70(1):33-8. doi: 10.1097/OGX.0000000000000139.
40. Hao HJ, Wang ZH, Feng L, Zhao XL, Chen X. Which patients with hydrosalpinx will benefit more from reproductive surgery to improve natural pregnancy outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Feb 22;102(8):e32806. doi: 10.1097/MD.00000000000032806.
41. Kotlyar A, Gingold J, Shue S, Falcone T. The Effect of Salpingectomy on Ovarian Function. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 May-Jun;24(4):563-578. doi: 10.1016/j.jmig.2017.02.014.

42. Volodarsky-Perel A, Buckett W, Tulandi T. Treatment of hydrosalpinx in relation to IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019 Sep;39(3):413-432. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.012.
43. Zhang Y, Sun Y, Guo Y, Li TC, Duan H. Salpingectomy and proximal tubal occlusion for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Surv*. 2015 Jan;70(1):33-8. doi: 10.1097/OGX.000000000000139.
44. Radu T, Mar M, Tudorache V, Marginean C. The Impact of Opportunistic Salpingectomy on Ovarian Reserve: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2024 Jun 3;13(11):3296. doi: 10.3390/jcm13113296.
45. Roeckner JT, Sawangkum P, Sanchez-Ramos L, Duncan JR. Salpingectomy at the Time of Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2020 Mar;135(3):550-557. doi: 10.1097/AOG.0000000000003673.
46. Ganer Herman H, Gluck O, Keidar R, Kerner R, Kovo M, Levran D, Bar J, Sagiv R. Ovarian reserve following cesarean section with salpingectomy vs tubal ligation: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Oct;217(4):472.e1-472.e6. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.028.
47. Dar P, Sachs GS, Strassburger D, Bukovsky I, Arieli S. Ovarian function before and after salpingectomy in artificial reproductive technology patients. *Hum Reprod*. 2000 Jan;15(1):142-4. doi: 10.1093/humrep/15.1.142.
48. Ou H, Sun J, Lin L, Ma X. Ovarian Response, Pregnancy Outcomes, and Complications Between Salpingectomy and Proximal Tubal Occlusion in Hydrosalpinx Patients Before *in vitro* Fertilization: A Meta-Analysis. *Front Surg*. 2022 Apr 29;9:830612. doi: 10.3389/fsurg.2022.830612.
49. Arvizo C, Uy-Kroh MJ. Bilateral Salpingectomy Using Percutaneous Minilaparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017 Feb;24(2):194-195. doi: 10.1016/j.jmig.2016.11.003.
50. Pereira N, Pryor KP, Voskuilen-Gonzalez A, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD, et al. Ovarian Response and in Vitro Fertilization Outcomes After

Salpingectomy: Does Salpingectomy Indication Matter? *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Mar-Apr;24(3):446-454.e1. doi: 10.1016/j.jmig.2016.12.023.

51. Atilgan R, Kuloğlu T, Boztosun A, Orak U, Baspinar M, Can B, et al. Investigation of the effects of unilateral total salpingectomy on ovarian proliferating cell nuclear antigen and follicular reserve: experimental study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 May;188:56-60. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.02.028.

52. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021 May;115(5):1143-1150. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.051.

53. Farhi J, Ben-Haroush A. Distribution of causes of infertility in patients attending primary fertility clinics in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2011 Jan;13(1):51-4.

54. Ye XP, Yang YZ, Sun XX. A retrospective analysis of the effect of salpingectomy on serum antiMüllerian hormone level and ovarian reserve. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jan;212(1):53.e1-10. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.027.

55. Fan M, Ma L. Effect of salpingectomy on ovarian response to hyperstimulation during in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016 Aug;106(2):322-329.e9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.053.

56. Chen T, Zhao F, Wang Q, Liu C, Lan Y, Wang S, Xin Z, Yang X. Salpingectomy may decrease antral follicle count but not live birth rate for IVF-ET patients aged 35-39 years: a retrospective study. *J Ovarian Res.* 2020 Jul 20;13(1):80. doi: 10.1186/s13048-020-00678-9.

57. Lass A, Ellenbogen A, Croucher C, Trew G, Margara R, Becattini C, Winston RM. Effect of salpingectomy on ovarian response to superovulation in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril.* 1998 Dec;70(6):1035-8. doi: 10.1016/s0015-0282(98)00357-4.

58. Gelbaya TA, Nardo LG, Fitzgerald CT, Horne G, Brison DR, Lieberman BA. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges. *Fertil Steril.* 2006 May;85(5):1464-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.10.036.

59. Ni L, Sadiq S, Mao Y, Cui Y, Wang W, Liu J. Influence of various tubal surgeries to serum antimullerian hormone level and outcome of the subsequent IVF-ET treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Apr;29(4):345-9. doi: 10.3109/09513590.2012.743004.
60. Grynnerup AG, 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 Nov;92(11):1297-303. doi: 10.1111/aogs.12234.
61. Qin F, Du DF, Li XL. The Effect of Salpingectomy on Ovarian Reserve and Ovarian Function. *Obstet Gynecol Surv.* 2016 Jun;71(6):369-76. doi: 10.1097/OGX.0000000000000323.
62. Venturella R, Lico D, Borelli M, Imbrogno MG, Cevenini G, Zupi E, Zullo F, Morelli M. 3 to 5 Years Later: Long-term Effects of Prophylactic Bilateral Salpingectomy on Ovarian Function. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Jan 1;24(1):145-150. doi: 10.1016/j.jmig.2016.08.833.
63. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, Steege JF, Carey ET, McCall CA, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013 Dec;100(6):1704-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1997.
64. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3985-90. doi: 10.1200/JCO.2007.12.2622.
65. Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016 Mar;55:38-46. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.003.
66. Zangmo R, Suresh G, Sarkar A, Ramu S, Roy KK, Subramani K, et al. The Effect of Salpingectomy on Ovarian Reserve Using Two Different Electrosurgical Instruments: Ultrasonic Shears Versus Bipolar Electrocautery. *Cureus.* 2024 May 1;16(5):e59434. doi: 10.7759/cureus.59434.

67. Almohsen Alnemr AA, Alabiad MA, Abohashim MF. Effects of laparoscopic salpingectomy versus proximal tubal separation on ovarian reserve in management of hydrosalpinx in females undergoing intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycle: a comparative study. *Italian JOG*. 2021 Dec;33(4):241-248. doi: 10.36129/jog.33.04.04.

68. Jacob GP, Oraif A, Power S. When helping hurts: the effect of surgical interventions on ovarian reserve. *Hum Fertil (Camb)*. 2016 Apr;19(1):3-8. doi: 10.3109/14647273.2016.1148826.

69. Gelderblom ME, IntHout J, Dagovic L, Hermens RPMG, Piek JMJ, de Hullu JA. The effect of opportunistic salpingectomy for primary prevention of ovarian cancer on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2022 Dec;166:21-34. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.002.

70. Chan CC, Ng EH, Li CF, Ho PC. Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy. *Hum Reprod*. 2003 Oct;18(10):2175-80. doi: 10.1093/humrep/deg411.

71. Sumiala S, Pirhonen J, Tuominen J, Mäenpää J. Increased uterine and ovarian vascular resistance following Filshie clip sterilization: preliminary findings obtained with color Doppler ultrasonography. *J Clin Ultrasound*. 1995 Nov-Dec;23(9):511-6. doi: 10.1002/jcu.1870230902.

72. Ergün Y, Üremiş M, Kılınç M, Alici T. Antioxidant effect of Legalon(r) SIL in ischemia-reperfusion injury of rat skeletal muscle. *Acta Cir Bras*. 2016 Apr;31(4):264-70. doi: 10.1590/S0102-865020160040000007.

73. Волотовська НВ, Зарічна ОЙ, Кузьмак ІІ. Активність каталази та супероксиддисмутази на тлі експериментальної ішемії-реперфузії кінцівки. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2019 Вересень; 2: 53-59. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.2.10418>.

74. Iermolenko T, Shapoval O, Krivoshepa A. Активність в крові ферментів антиоксидантного захисту як маркер нефропротекторної дії натрієвої солі полі-(2,5-дигідроксифенілен)-4-тіосульфокислоти. *Актуальні проблеми*

сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(1):18-22. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.18>.

75. Borzykh O, Lavrenko A, Selikhova L, Digtyar N, Gerasimenko N, Avramenko Y, et al. Сучасні аспекти вільнорадикальної патології (огляд літератури та власні дослідження). Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020; 20(1): 4-8. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.4>.

76. Цимбалюк Г. Ю. Динаміка змін в антиоксидантно-прооксидантній системі в тканинах нирок при травмі органів черевної порожнини на фоні гіповолемічного шоку та синдрому ішемії-реперфузії. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2018; 3: 63-69. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2018.3.8898>.

77. Кащак ТВ, Гудима АА. Інтенсивність процесів ліпідної пероксидації та рівень маркерів запалення в пізній період комбінованої травми в експерименті. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2018; 4:62-78. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2018.4.9715>.

78. Koyan Karadeniz GN, Karadeniz O, Bulutlar E, Yilmaz B, Gedikbasi A, Arslan HS, et al. Comparison of salpingectomy and tubal detorsion procedures after experimental ischemia-reperfusion injury in a rat fallopian tube model: biochemical and histopathological evaluation. F S Sci. 2024 May;5(2):195-203. doi: 10.1016/j.xfss.2024.03.003.

79. Aspinen S, Harju J, Juvonen P, Selander T, Kokki H, Pulkki K, Eskelinen MJ. The plasma 8-OHdG levels and oxidative stress following cholecystectomy: a randomised multicentre study of patients with minilaparotomy cholecystectomy versus laparoscopic cholecystectomy. Scand J Gastroenterol. 2016 Dec;51(12):1507-1511. doi: 10.1080/00365521.2016.1208270.

80. Parihar M, Mirge A, Hasabe R. Hydrosalpinx functional surgery or salpingectomy? The importance of hydrosalpinx fluid in assisted reproductive technologies. J Gynecol Endosc Surg. 2009 Jan;1(1):12-6. doi: 10.4103/0974-1216.51903.

81. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BW. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;2010(1):CD002125. doi: 10.1002/14651858.CD002125.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 22;10:CD002125. doi: 10.1002/14651858.CD002125.pub4.

82. Zou Y, Li S, Ming L, Yang Y, Ye P, Zou J. The Correlation between Chronic Endometritis and Tubal-Factor Infertility. *J Clin Med.* 2022 Dec 29;12(1):285. doi: 10.3390/jcm12010285.

83. Sun Y, Li D, Zhao S, Yang M, Cui G, Bai W. Relationship between chronic endometritis and fallopian tube obstruction and its influence on pregnancy outcome after fallopian tubal recanalization. *Ther Adv Reprod Health.* 2024 Dec 25;18:26334941241308413. doi: 10.1177/26334941241308413.

84. Puente E, Alonso L, Laganà AS, Ghezzi F, Casarin J, Carugno J. Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *Int J Fertil Steril.* 2020 Jan;13(4):250-256. doi: 10.22074/ijfs.2020.5779.

85. Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, Nakamura A, Kitazawa J, Morimune A, Hirata K, Takahashi A, Tsuji S, Takashima A, Amano T, Tsuji S, Ono T, Kaku S, Kasahara K, Moritani S, Kushima R, Murakami T. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 May;45(5):951-960. doi: 10.1111/jog.13937.

86. Xu Y, Mei J, Diao L, Li Y, Ding L. Chronic endometritis and reproductive failure: Role of syndecan-1. *Am J Reprod Immunol.* 2020 Sep;84(3):e13255. doi: 10.1111/aji.13255.

87. Dang J, Xiao X, Li M. Correlation of hysteroscopic findings of chronic endometritis with CD138 immunohistochemistry and their correlation with pregnancy outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2024 Sep;41(9):2477-2483. doi: 10.1007/s10815-024-03204-8.

88. Romero R, Espinoza J, Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and

preterm birth after in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):799-804. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.05.076.

89. Messina A, Libretti A, Giovannini I, Leo L, Remorgida V, Masturzo B, Tinelli R. Role of CD138⁺ Plasma Cells and Natural Killer Cells in Couple Infertility: A Review. *Biomedicines*. 2025 Sep 12;13(9):2248. doi: 10.3390/biomedicines13092248.

90. Bulut H, Yeğinaltay T, Tunç M, Berkkanoğlu M, Töre H, Coetzee K, Özgür K. Chronic endometritis diagnosed using a cut-off of ≥ 5 CD138 plasma cells significantly affects the reproductive outcomes of frozen embryo transfer: a case-control study. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2023 Sep 7;24(3):165-171. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2023.2022-9-20.

91. Copperman AB, Wells V, Luna M, Kalir T, Sandler B, Mukherjee T. Presence of hydrosalpinx correlated to endometrial inflammatory response in vivo. *Fertil Steril*. 2006 Oct;86(4):972-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.02.113.

92. Daftary GS, Kayisli U, Seli E, Bukulmez O, Arici A, Taylor HS. Salpingectomy increases peri-implantation endometrial HOXA10 expression in women with hydrosalpinx. *Fertil Steril*. 2007 Feb;87(2):367-72. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.06.041.

93. Palagiano A, Cozzolino M, Ubaldi FM, Palagiano C, Coccia ME. Effects of Hydrosalpinx on Endometrial Implantation Failures: Evaluating Salpingectomy in Women Undergoing in vitro fertilization. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021 Apr;43(4):304-310. doi: 10.1055/s-0040-1722155.

94. Shamlou N, Zafarani F, Aflatoonian R, Aghajanjpour S, Lotfi M, Zolfaghari Z, et al. Altered Expression of Interleukin-6, Glycodelin A and Heparin-Binding Epidermal Growth Factor, in The Endometrium of Women with Hydrosalpinx: A Case-Control Study. *Int J Fertil Steril*. 2025 Mar 11;19(2):157-163. doi: 10.22074/ijfs.2024.1996107.1447.

95. Peng J, Guo F, Liu H, Gu Z, Zeng Z, Li M, et al. Correlation between hysteroscopy findings in patients with hydrosalpinx and chronic endometritis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2022 May;157(2):471-475. doi: 10.1002/ijgo.13895.

96. Holzer I, Ott J, Kurz C, Hofstetter G, Hager M, Kuessel L, Parry JP. Is Chronic Endometritis Associated with Tubal Infertility? A Prospective Cohort Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Nov;28(11):1876-1881. doi: 10.1016/j.jmig.2021.04.011.
97. Capmas P, Suarhana E, Tulandi T. Management of Hydrosalpinx in the Era of Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Mar;28(3):418-441. doi: 10.1016/j.jmig.2020.08.017.
98. Osada H, Seto M, Nakase K, Ezoe K, Miyauchi O, Fujita H, et al. Prevalence of chronic endometritis in patients with infertility due to hydrosalpinx or pelvic peritubal adhesions and effect of laparoscopic surgical correction on pregnancy rates post in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023 May;284:143-149. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.03.021.
99. Yan X, Jiao J, Wang X. The pathogenesis, diagnosis, and treatment of chronic endometritis: a comprehensive review. *Front. Endocrinol.* 2025; 16:1603570. doi: 10.3389/fendo.2025.1603570.
100. Cicinelli E, Resta L, Loizzi V, Pinto V, Santarsiero C, Cicinelli R, Greco P, Vitagliano A. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril.* 2021 Jun;115(6):1541-1548. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.018.
101. Inversetti A, Marraffa S, Campagnolo L, Arthur J, Zambella Edi, Simone N. et al. Chronic endometritis and recurrent reproductive failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2024;15:1427454. doi: 10.3389/fimmu.2024.1427454.
102. Hosseini S, Abbasi H, Salehpour S, Saharkhiz N, Nemati M. Prevalence of chronic endometritis in infertile women undergoing hysteroscopy and its association with intrauterine abnormalities: A Cross-Sectional study. *JBRA Assist Reprod.* 2024 Aug 26;28(3):430-434. doi: 10.5935/1518-0557.20240011.
103. Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Cicinelli E, Pizzi S, Andrisani A, Litta PS. Effects of chronic endometritis therapy

on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018 Jul 1;110(1):103-112.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.

104. Cicinelli E, Cicinelli R, Vitagliano A. Antibiotic therapy for chronic endometritis and its reproductive implications: a step forward, with some uncertainties. *Fertil Steril*. 2021 Jun;115(6):1445-1446. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.025.

105. Sun Y, Li D, Zhao S, Yang M, Cui G, Bai W. Relationship between chronic endometritis and fallopian tube obstruction and its influence on pregnancy outcome after fallopian tubal recanalization. *Ther Adv Reprod Health*. 2024 Dec 25;18:26334941241308413. doi: 10.1177/26334941241308413.

106. Howell EP, Harris BS, Kuller JA, Acharya KS. Preconception Evaluation Before In Vitro Fertilization. *Obstet Gynecol Surv*. 2020 Jun;75(6):359-368. doi: 10.1097/OGX.0000000000000788.

107. Artini PG, Scarfò G, Marzi I, Fusi J, Obino ME, Franzoni F, et al. Oxidative Stress-Related Signaling Pathways Predict Oocytes' Fertilization In Vitro and Embryo Quality. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 3;23(21):13442. doi: 10.3390/ijms232113442.

108. Web Annexes. In: WHO recommendations on maternal and newborn care for a positive postnatal experience. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

109. Padhani ZA, Tessema GA, Avery JC, Rahim KA, Boyle JA, Meherali S, Salam RA, Lassi ZS. Preconception Care Interventions for Adolescents and Young Adults to Prevent Adverse Maternal and Child Health Outcomes: Protocol for an Evidence Gap Map. *JMIR Res Protoc*. 2024 May 24;13:e56052. doi: 10.2196/56052.

110. Barbarska O, Zaryczny-Trojan L, Minkiewicz-Zochniak A. Folate Supplementation Awareness Among Women of Reproductive Age in Poland: Focus on Active Forms and Updated National Recommendations. *Nutrients*. 2025 Dec 12;17(24):3881. doi: 10.3390/nu17243881.

111. Hristova-Atanasova E, Micallef M, Stivala J, Iskrov G, Gyokova E. Preconception Care and Genetic Screening: A Global Review and Strategic Perspectives for Implementation in Bulgaria. *Children*. 2025; 12(11):1538. <https://doi.org/10.3390/children12111538>.

112. Таран О, Демянюк С. Досвід застосування L-аргініну для прекоцепційної підготовки у жінок із синдромом втрати плода та тромбофіліями низького ризику в анамнезі. Репродуктивне здоров'я жінки Червень 2025;(4):104-8. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.4.2025.335432>
Доступний у: <https://repro-health.com.ua/article/view/335432>.

113. Наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»".

114. Alemayeh G, Mekonnen A, Jenny Doust A, Dereje G, Gete A, Gita D et al. National and international guidelines for preconception care and comparison with Australian guidelines: a systematic review *Australian Journal of Primary Health* 32, PY25172. doi:10.1071/PY25172.

115. Kircali-Haznedar N, Mümüşoğlu S, Şükür YE, Bilgiç P. Is there an association between dietary antioxidant capacity, phytochemical index, inflammatory index, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization patients?: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2025 Oct 3;104(40):e44901. doi: 10.1097/MD.00000000000044901.

116. Kelley RL, Lee YSL, Agresta F, Pehrsson NG, Stevens JM, Huang A, et al. A prospective randomized controlled trial of antioxidants in human IVF and embryo culture media. *Hum Reprod*. 2025 Nov 1;40(11):2088-2100. doi: 10.1093/humrep/deaf183.

117. Veiga ECA, Soares Junior JM, Samama M, Ikeda F, Francisco LS, Sartor A, Urbanetz LAML, Baracat EC, Ueno J. Chronic endometritis and assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2023 Oct 13;69(10):e20230792. doi: 10.1590/1806-9282.20230792.

118. Cheng X, Huang Z, Xiao Z, Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation

failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2022 Aug;39(8):1797-1813. doi: 10.1007/s10815-022-02558-1.

119. Yan X, Jiao J, Wang X. Inflammatory mechanisms and therapeutic advances in chronic endometritis. *Front Immunol.* 2025 Sep 5;16:1616217. doi: 10.3389/fimmu.2025.1616217.

120. Margulies SL, Dhingra I, Flores V, Hecht JL, Fadare O, Pal L, Parkash V. The Diagnostic Criteria for Chronic Endometritis: A Survey of Pathologists. *Int J Gynecol Pathol.* 2021 Nov 1;40(6):556-562. doi: 10.1097/PGP.0000000000000737.

121. Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, Pinto V, Tinelli R, Sabbà C, Fanelli M, Cicinelli E. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2014 Jan;101(1):242-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.041.

122. Shen H, Cai M, Chen T, Zheng D, Huang S, Zhou M, He W, Li Y, Tan Q. Factors affecting the success of fallopian tube recanalization in treatment of tubal obstructive infertility. *J Int Med Res.* 2020 Dec;48(12):300060520979218. doi: 10.1177/0300060520979218.

123. Chen P, Chen P, Guo Y, Fang C, Li T. Interaction Between Chronic Endometritis Caused Endometrial Microbiota Disorder and Endometrial Immune Environment Change in Recurrent Implantation Failure. *Front Immunol.* 2021 Oct 4;12:748447. doi: 10.3389/fimmu.2021.748447.

124. Kamiyama S, Teruya Y, Nohara M, Kanazawa K. Bacterial endotoxin in the endometrium and its clinical significance in reproduction. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82(4):805. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.030.

125. McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril.* 2014 Apr;101(4):1026-30. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.031.

126. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, Greco P, Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Hum Reprod.* 2015 Feb;30(2):323-30. doi: 10.1093/humrep/deu292.

127. Vitagliano A, Laganà AS, De Ziegler D, Cicinelli R, Santarsiero CM, Buzzaccarini G, et al. Chronic Endometritis in Infertile Women: Impact of Untreated Disease, Plasma Cell Count and Antibiotic Therapy on IVF Outcome-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Sep 18;12(9):2250. doi: 10.3390/diagnostics12092250.
128. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg. Council of Europe, 1986: 123, 51. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
129. Order of Ukraine No. 249 of 01.03.2012 “On approval of the Procedure for conducting experiments and experiments on animals by scientific institutions”. Ministry of Education and Science, Youth and Sports of Ukraine. 2012; 249. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/re20729?an=52>.
130. Kokane SS, Perrotti LI. Sex Differences and the Role of Estradiol in Mesolimbic Reward Circuits and Vulnerability to Cocaine and Opiate Addiction. *Front Behav Neurosci*. 2020 May 20;14:74. doi: 10.3389/fnbeh.2020.00074.
131. Ajayi AF, Akhigbe RE. Staging of the estrous cycle and induction of estrus in experimental rodents: an update. *Fertil Res Pract*. 2020 Mar 14;6:5. doi: 10.1186/s40738-020-00074-3.
132. Methods of research of the condition of the intestines and bones in laboratory rats. Handbook. Makarenko, O. A. et al. Odesa: publisher S. L. Nazarchuk, 2022. 81 p.
133. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 787 від 09.09.2013 року Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій зі змінами відповідно Наказу № 2 197 від 30.12.2024 і Наказу № 117 від 18.01.2025.
134. World Health Organisation Guideline Development Group for Infertility; Mburu G, Santesso N, Brignardello-Petersen R, Kennedy R, Farquhar C, et al. Recommendations from the WHO guideline for the prevention, diagnosis, and treatment of infertility. *Hum Reprod*. 2026 Jan 1;41(1):25-38. doi: 10.1093/humrep/deaf212.

135. Гаврилов ВБ, Мишкорудная МИ. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лабораторное дело. 1983;3:33-36.
136. Knight JA, Pieper RK, McClellan L. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: its use in studies of lipid peroxidation. Clin Chem. 1988 Dec;34(12):2433-8.
137. Lowry OH, Reserbrough NJ, Fars AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. J Biol Chem. 1951 Nov;193(1):265-75.
138. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase. Biochimie. 1975;57(5):657-60. doi: 10.1016/s0300-9084(75)80147-7.
139. Holmes RS, Masters CJ. Epigenetic interconversions of the multiple forms of mouse liver catalase. FEBS Lett. 1970 Nov 9;11(1):45-48. doi: 10.1016/0014-5793(70)80488-4.
140. Клінічна лабораторна діагностика: підручник / за ред. В. Д. Москаленка. Київ: ВСВ «Медицина», 2020. 736 с.
141. Клінічна лабораторна діагностика: довідник лікаря / за ред. Л. Є. Лаповець. Київ: ВСВ «Медицина», 2019. 472 с.
142. Наказ МОЗ України від 15.12.2022 № 2264 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Аномальні вагінальні виділення»".
143. Носенко ОМ, Макарова ОА, Варабіна АО. Експериментальне дослідження впливу сальпінгектомії на окислювально-відновлювальні процеси та розвиток запалення у яєчниках статевозрілих самиць щурів. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2025; 1:61-66. DOI: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2025.1.15410>.
144. Носенко ОМ, Макарова ОА, Варабіна АО. Експериментальне дослідження впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв статево-зрілих самиць білих щурів. Вісник морської медицини. 2025; 3(108) (липень-вересень):181-186. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17314413>.
145. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив проведеної в анамнезі сальпінгектомії на оваріальний резерв яєчників безплідних пацієнток циклів

екстракорпорального запліднення. Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2025;3(81):80-87. <https://zenodo.org/records/17218956>.

146. Носенко ОМ, Варабіна АО. Стан вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові пацієнок циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в анамнезі. Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2025;4(82):50-58. DOI <https://zenodo.org/records/18023145>.

147. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив видалених в анамнезі гідросактосальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнок, які планують пройти програму допоміжних репродуктивних технологій. Вісник морської медицини. 2025; 4(109) (жовтень-грудень):150-160. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.18359599>.

148. Носенко ОМ, Варабіна АО. Гормональний статус неплідних пацієнок перед проведенням циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі. Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія. 2026; 1(83):47-56. <https://zenodo.org/records/19194468>.

149. Носенко ОМ, Варабіна АО. Преконцепційна підготовка жінок із видаленими матковими трубами з приводу гідросальпінксів задовго до ініціації циклів допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивна ендокринологія. 2026 березень-квітень;1(82); 50-59. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.81.50-59>. (СКОПУС)

150. Шаблій ТП. Преконцепційна підготовка: огляд основних рекомендацій із доказовою базою. Одеський медичний журнал. 2023;3(184):45-51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079998/>

151. WHO Recommendations on Antenatal Care for a Positive Pregnancy Experience. Geneva: World Health Organization; 2016. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28079998/>.

152. Варабіна АО, Носенко ОМ. Особливості кровопостачання мезосальпінксу у жінок. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «Здоров'я матері та дитини від А до Я: таргетні та міждисциплінарні питання» (Одеса, ОНМедУ, 29–30 листопада 2024 р.). Вісник морської медицини. 2024 жовтень-грудень;4(105):199-200. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567382>.

153. Wang S, Gu J. The effect of prophylactic bilateral salpingectomy on ovarian reserve in patients who underwent laparoscopic hysterectomy. *J Ovarian Res.* 2021 Jun 29;14(1):86. doi: 10.1186/s13048-021-00825-w.

154. Zadabedini Masouleh T, Etchegary H, Hodgkinson K, Wilson BJ, Dawson L. Beyond Sterilization: A Comprehensive Review on the Safety and Efficacy of Opportunistic Salpingectomy as a Preventative Strategy for Ovarian Cancer. *Curr Oncol.* 2023 Nov 28;30(12):10152-10165. doi: 10.3390/currenol30120739.

155. Mor-Hadar D, Wilailak S, Berek J, McNally OM; FIGO Committee on Women's Cancer. FIGO position statement on opportunistic salpingectomy as an ovarian cancer prevention strategy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024 Dec;167(3):976-980. doi: 10.1002/ijgo.15884.

156. Su Z, Ding P, Su W, Li X, Li Y, Li X, et al. Association between oxidative balance score and female infertility from the national health and nutrition examination survey 2013–2018. *Front. Endocrinol.* 2024; 15:1386021. doi: 10.3389/fendo.2024.1386021.

157. Yan F, Zhao Q, Li Y, Zheng Z, Kong X, Shu C, Liu Y, Shi Y. The role of oxidative stress in ovarian aging: a review. *J Ovarian Res.* 2022 Sep 1;15(1):100. doi: 10.1186/s13048-022-01032-x.

158. Gupta V, Agarwal S, Chaudhari P, Saxena N, Nimonkar S. A Study to Evaluate the Effect of Opportunistic Salpingectomy on Ovarian Reserve and Function. *J Obstet Gynaecol India.* 2023 Feb;73(1):62-68. doi: 10.1007/s13224-022-01709-9.

159. Masouleh TZ, Etchegary H, Hodgkinson K, Wilson BJ, Dawson L. Beyond Sterilization: A Comprehensive Review on the Safety and Efficacy of Opportunistic Salpingectomy as a Preventative Strategy for Ovarian Cancer. *Curr Oncol.* 2023 Nov 18; 30(12):10152-10165. <https://doi.org/10.3390/currenocol30120739>.
160. Ra K, Park SC, Lee BC. Female Reproductive Aging and Oxidative Stress: Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium as a Promising Antioxidant. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 6;24(5):5053. doi: 10.3390/ijms24055053.
161. Passos LG, Terraciano P, Wolf N, Oliveira FDS, Almeida I, Passos EP. The Correlation between Chlamydia Trachomatis and Female Infertility: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2022 Jun;44(6):614-620. doi: 10.1055/s-0042-1748023.
162. Rodrigues R, Sousa C, Barros A, Vale N. *Chlamydia trachomatis*: From Urogenital Infections to the Pathway of Infertility. *Genes (Basel).* 2025 Feb 7;16(2):205. doi: 10.3390/genes16020205.
163. Sexually transmitted infections (STIs). Geneva: WHO; 2023. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)). 280
164. Khmil SV, Terletska NY. Трубний фактор як один з провідних чинників жіночого безпліддя. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020; 1: 127–131. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11497.
165. Wang L, Tang J, Wang L, Tan F, Song H, Zhou J, Li F. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J Cell Physiol.* 2021 Dec;236(12):7966-7983. doi: 10.1002/jcp.30468.
166. Gelderblom ME, IntHout J, Dagovic L, Hermens RPMG, Piek JMJ, de Hullu JA. The effect of opportunistic salpingectomy for primary prevention of ovarian cancer on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2022;166:21-34. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.002>.
167. Ida T, Fujiwara H, Taniguchi Y, Kohyama A. Longitudinal assessment of anti-Müllerian hormone after cesarean section and influence of bilateral

salpingectomy on ovarian reserve. *Contraception*. 2021 Jun;103(6):394-399. doi: 10.1016/j.contraception.2021.01.016.

168. ACOG Committee Opinion No. 774: Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. *Obstet Gynecol*. 2019 Apr;133(4):e279-e284. doi: 10.1097/AOG.0000000000003164.

169. Drejza MA, Rylewicz K, Majcherek E, Gross-Tyrkin K, Mizgier M, Plagens-Rotman K, et al. Markers of Oxidative Stress in Obstetrics and Gynaecology – A Systematic Literature Review. *Antioxidants*. 2022; 11(8):1477. <https://doi.org/10.3390/antiox11081477>.

170. Daraghme DN, Salameh S, Zahdeh M, Ghanem R, Karaman R. Exploring the Effects of Oxidative Stress on Female Reproductive Function: The Role of Antioxidant Supplementation. *Curr Drug Metab*. 2025;26(3):173-191. doi: 10.2174/0113892002357565250604075932.

171. Kakinuma K, Kakinuma T. Significance of oxidative stress and antioxidant capacity tests as biomarkers of premature ovarian insufficiency: A case control study. *World J Clin Cases*. 2024 Jan 26;12(3):479-487. doi: 10.12998/wjcc.v12.i3.479.

172. Vašková J, Klepcová Z, Špaková I, Urdzík P, Štofilová J, Bertková I, Kl'oc M, Rabajdová M. The Importance of Natural Antioxidants in Female Reproduction. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Apr 11;12(4):907. doi: 10.3390/antiox12040907.

173. Bayer-Garner IB, Nickell JA, Korourian S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Sep;128(9):1000-3. doi: 10.5858/2004-128-1000-RSIAIT.

174. Greenwood SM, Moran JJ. Chronic endometritis: morphologic and clinical observations. *Obstet Gynecol*. 1981 Aug;58(2):176-84. 2

175. Dwojak E, Mroczek M, Dworacki G, Dobosz P, Ślubowska A, Stępień M, et al. Plasma Cells as the Key Players of IVF Failure? Unlocking the Enigma of Infertility and In Vitro Fertilization Failure in the Light of Uterine Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2024 Dec 5;25(23):13083. doi: 10.3390/ijms252313083.

176. Allen HC, Sharma P. Histology, Plasma Cells. 2022 Dec 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32310542.
177. Park HJ, Kim YS, Yoon TK, Lee WS. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2016 Dec;43(4):185-192. doi: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.
178. Патент № 53241, Україна, МПК G01N 33/53. Спосіб діагностики хронічного ендометриту у пацієнок з трубно-перитонеальним безпліддям. Чайка АВ, Носенко ОМ, Саєнко АІ, Айзятупова ЕМ, Селезньов ОО, Постолюк ІГ; заявник і патентовласник ДОННМУ ім М Горького. №у 201005020; заявл 26.04.10; опубл 27.09.10, Бюл. №18.
179. Ekemen S, Comunoglu C, Kayhan CK, Bilir E, Cavusoglu I, Etiler N, et al. Endometrial Staining of CD56 (Uterine Natural Killer), BCL-6, and CD138 (Plasma Cells) Improve Diagnosis and Clinical Pregnancy Outcomes in Unexplained Infertility and Recurrent IVF Failures: Standardization of Diagnosis with Digital Pathology. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Apr 26;13(9):1557. doi: 10.3390/diagnostics13091557.
180. Babayeva G, Purut YE, Giray B, Oltulu P, Alakuş R, Çolakoğlu MC. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent implantation failure: An immunohistochemical study. *Turk J Obstet Gynecol*. 2020 Dec;17(4):236-239. doi: 10.4274/tjod.galenos.2020.90359.
181. Lapedes L, Klein M, Varga I, Voller J, Babal P. Clustering of Uterine Natural Killer Cells Around Uterine Glands in Women with Recurrent Implantation Failure and Recurrent Pregnancy Loss: An Immunohistochemical Study. *Int J Mol Sci*. 2025 Oct 17;26(20):10109. doi: 10.3390/ijms262010109.
182. Xie Q, Zhang L, Yang J, Yang M, Li Q, Chen Q. Uterine NK Cell Polarization Associates with Chronic Endometritis and Predisposition to Recurrent Implantation Failure. *Int J Womens Health*. 2025 Nov 7;17:4255-4266. doi: 10.2147/IJWH.S554069.

183. Shiobara K, Kuroda K, Ishiyama S, Nakao K, Moriyama A, Horikawa T, et al. Analysis of the Predictive Factors for Chronic Endometritis Recurrence in Infertile Women. *Am J Reprod Immunol*. 2024 Oct;92(4):e70002. doi: 10.1111/aji.70002.
184. Maksimovic Celicanin M, Haahr T, Humaidan P, Skafte-Holm A. Vaginal dysbiosis - the association with reproductive outcomes in IVF patients: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2024 Jun 1;36(3):155-164. doi: 10.1097/GCO.0000000000000953.
185. Bernabeu A, Lledo B, Díaz MC, Lozano FM, Ruiz V, Fuentes A, et al. Effect of the vaginal microbiome on the pregnancy rate in women receiving assisted reproductive treatment. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Oct;36(10):2111-2119. doi: 10.1007/s10815-019-01564-0.
186. Su W, Gong C, Zhong H, Yang H, Chen Y, Wu X, et al. Vaginal and endometrial microbiome dysbiosis associated with adverse embryo transfer outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024 Aug 28;22(1):111. doi: 10.1186/s12958-024-01274-y.
187. Tao X, Zeng L, Wang Y. Effect of salpingectomy on ovarian response and IVF outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019;17:22. doi: 10.1186/s12958-019-0468-7.
188. D'Amico R, Cuzzocrea S, Cordaro M, Paolo RDi. Oxidative Stress and Reproduction Health: Physiology, Pathology, and Clinical Biomarkers [Internet]. *Biochemistry*. IntechOpen; 2023 Dec. DOI: 10.5772/intechopen.112303.
189. Agarwal A, Majzoub A. Role of Antioxidants in Assisted Reproductive Techniques. *World J Mens Health*. 2017 Aug;35(2):77-93. doi: 10.5534/wjmh.2017.35.2.77.
190. Grek C, Townsend DM, Tew KD. Oxidative stress and female reproductive health: a clinical perspective. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(8):1462.
191. Aksu K, Golal E, Aslan MA, Ustunel I, Acar N. The investigation of the role of sirtuin-1 on embryo implantation in oxidative stress-induced mice. *J*

Assist Reprod Genet. 2021 Sep;38(9):2349-2361. doi: 10.1007/s10815-021-02229-7.

192. Aitken RJ. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility. *Reproduction*. 2020 Apr;159(4):R189-R201. doi: 10.1530/REP-19-0452.

193. Truong VL, Jun M, Jeong WS. Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *Biofactors*. 2018 Jan;44(1):36-49. doi: 10.1002/biof.1399.

194. Al-Saleh I, Coskun S, Al-Rouqi R, Al-Rajudi T, Eltabache C, Abduljabbar M, et al. Oxidative stress and DNA damage status in couples undergoing *in vitro* fertilization treatment. *Reprod Fertil*. 2021 May 18;2(2):117-139. doi: 10.1530/RAF-20-0062.

195. Reznikov AG. Oxidative stress as a mandatory participant in the pathogenesis of stress-induced reproductive disorders. *Endokrynologia*. 2022;28(4):341-348. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.341.

196. Кисельов ВІ, Татарчук ТФ, Рєгєда СІ. Оксидативний стрес у гінекологічній патології та можливості його корекції. *Акушерство та гінекологія*. 2020;2:5–12.

197. Ефименко ОА, Юзько АМ, Яроцкая НВ. Оксидативний стрес и репродуктивное здоровье. *Репродуктивная эндокринология*. 2018; 41:66–72. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2018.41.66-72>.

198. Татарчук ТФ, Сольський ЯП, Дубоссарська ЗМ. Антиоксидантна терапія у жінок з безпліддям: патогенетичне обґрунтування. *Здоровье женщины*. 2019 ;6(142):24–29.

199. Gerevich NV, Medynska VYu, Martynova LI, Govsiev DO. Chronic endometritis in groupe of a women of fertile age with infertility and uterine surgery. *Ukrainian Journal Health of Woman*. 2025;3(178): 28-33. doi: 10.15574/HW.2025.3(178).2833.

ДОДАТОК А**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

5. Носенко ОМ, Варабіна АО. Преконцепційна підготовка жінок із видаленими матковими трубами з приводу гідросальпінксів задовго до ініціації циклів допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивна ендокринологія. 2026 березень-квітень;1(82);50-59. [DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.81.50-59](http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2025.81.50-59). (СКОПУС) (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

6. Носенко ОМ, Макарова ОА, Варабіна АО. Експериментальне дослідження впливу сальпінгектомії на окислювально-відновлювальні процеси та розвиток запалення у яєчниках статевозрілих самиць щурів. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2025;1:61-66. [DOI: https://doi.org/10.11603/24116-4944.2025.1.15410](https://doi.org/10.11603/24116-4944.2025.1.15410). (Здобувачкою проведено набір матеріалу експериментального дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

7. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив проведеної в анамнезі сальпінгектомії на оваріальний резерв яєчників безплідних пацієнток циклів екстракорпорального запліднення. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2025;3(81):80-87. [DOI:https://zenodo.org/records/17218956](https://zenodo.org/records/17218956). (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

8. Носенко ОМ, Макарова ОА, Варабіна АО. Експериментальне дослідження впливу сальпінгектомії на оваріальний резерв статевозрілих самиць білих щурів. *Вісник морської медицини*. 2025; 3(108) (липень-вересень):181-186. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.17314413>. (Здобувачкою

проведено набір матеріалу експериментального дослідження, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

4. Носенко ОМ, Варабіна АО. Стан вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові пацієнток циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в анамнезі. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2025;4(82):50-58. DOI <https://zenodo.org/records/18023145>. (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

5. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив видалених в анамнезі гідроксисальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнток, які планують пройти програму допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник морської медицини*. 2025; 4(109) (жовтень-грудень):150-160. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.18359599>. (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

6. Носенко ОМ, Варабіна АО. Гормональний статус неплідних пацієнток перед проведенням циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2026; 1(83):47-56. <https://zenodo.org/records/19194468>. (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку)

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

-

Опубліковані наукові праці апробаційного характеру:

Варабіна АО, Носенко ОМ. Особливості кровопостачання мезосальпінксу у жінок. Матеріали Всеукраїнської міждисциплінарної науково-практичної конференції з міжнародною участю «ЗДОРОВ'Я МАТЕРІ

ТА ДИТИНИ ВІД А ДО Я: ТАРГЕТНІ ТА МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ» (Одеса, ОНМедУ, 29–30 листопада 2024 р.). *Вісник морської медицини*. 2024 жовтень-грудень;4(105):199-200. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567382>. (Здобувачкою проведено набір клінічного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів дослідження, підготовку статті до друку).

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Результати дисертаційного дослідження були представлені на наступних наукових форумах:

Всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Здоров'я матері та дитини від А до Я: таргетні та міждисциплінарні питання», 29–30 листопада, 2024 р., м. Одеса (усна доповідь, тези);

Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання збереження соматичного та репродуктивного здоров'я жінок», 24-25 квітня, 2025 р., м. Київ (усна доповідь);

IV міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Читання ім. професора О. О. Зелінського. Від інновацій в акушерстві, гінекології і репродуктології до персоналізованої медицини» (9-10 травня, 2025 р., м. Одеса (усна доповідь);

Всеукраїнська науково-практична конференція «Здоров'я жінки. Сучасні перинатальні стратегії», присвячена 30-річчю кафедри акушерства, гінекології та перинатології Буковинського державного медичного університету, 21-22 березня, 2025 р., м. Чернівці (усна доповідь);

Науково-практична конференція «Осінні фахові читання імені професора А. Ю. Франчука. Діагностика та лікування акушерських та гінекологічних захворювань», 13-14 листопада, 2025, м. Тернопіль (усна доповідь).

ДОДАТОК В

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор
ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»
м. Одеси



Дмитро. КОШИК
«06» квітня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: методика прекоцепційної підготовки жінок з трубним безпліддям на тлі хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*.
2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Носенко Олена Миколаївна, Варабіна Антоніна Олександрівна
3. Джерела інформації: Носенко ОМ, Варабіна АО. Прекоцепційна підготовка жінок із видаленими матковими трубами з приводу гідросальпінксів задовго до ініціації циклів допоміжних репродуктивних технологій. Репродуктивна ендокринологія. 2026 березень;1(82): 50-59.
4. Місце та термін впровадження: ТОВ «Клініка репродуктивної медицини «Надія Одеса»», 2023-2026 р.
5. Результати впровадження: методика прекоцепційної підготовки жінок з трубним безпліддям на тлі хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*.
6. Ефективність впровадження: підвищення числа випадків настання та виношування вагітності в жінок із видаленими матковими трубами з приводу гідросальпінксів задовго до ініціації програм запліднення *in vitro*.
7. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Методику прекоцепційної підготовки жінок з трубним безпліддям на тлі хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*, доцільно використовувати в клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
зав. жіночої консультації

Олена АМБРОСІЙЧУК
(посада, підпис)



ЗАТВЕРДЖУЮ

Медичний директор

ТОВ «Аірмед»

м. Одеси

Е.Н.Товмасян

20 березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. *Назва пропозиції про впровадження:* преконцепційна підготовка жінок з видаленими у віддаленому анамнезі матковими трубами з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*.
2. *Ким запропонований:* Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, професор, д.мед.н. Олена Носенко, аспірант Антоніна Варабіна.
3. *Джерела інформації:*
 - Носенко ОМ, Варабіна АО. Прекоцепційна підготовка жінок із видаленими матковими трубами з приводу гідросальпінксів задовго до ініціації циклів допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивна ендокринологія*. 2026 березень;1(82);50-59.
 - Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив видалених в анамнезі гідросактосальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнток, які планують пройти програму допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник морської медицини*. 2025; 4(109) (жовтень-грудень):150-160.
4. *Місце та термін впровадження:* ТОВ «Аірмед» м. Одеси, з січня 2025 по березень 2026 р.
5. *Результати впровадження:* застосована методика прекоцепційної підготовки жінок з видаленими у віддаленому анамнезі матковими трубами з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням програм запліднення *in vitro*.
6. *Ефективність впровадження:* збільшення числа випадків настання та виношування вагітності в жінок з сальпінгектомією у віддаленому анамнезі задовго до проведення запліднення *in vitro*.
7. *Заклучення і пропозиції (ефективність впровадження):* Зауважень немає. Методику прекоцепційної підготовки жінок з видаленими у віддаленому анамнезі матковими трубами з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro* доцільно використовувати в широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
Лікар акушер-гінеколог

О.М. Носенко
(посада, підпис)



ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор Центру перинатальної допомоги
 КНП «Міська лікарня № 10»
 Одеської міської ради
 Т. Я. Москаленко
 16 березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції про впровадження: преконцепційна підготовка жінок з видаленими у віддаленому анамнезі матковими трубами з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*.
- Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, Олена Миколаївна Носенко, Антоніна Олександрівна Варабіна.
- Джерела інформації:
 Носенко ОМ, Варабіна АО. Преконцепційна підготовка жінок із видаленими матковими трубами з приводу гідросальпінксів задовго до ініціації циклів допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивна ендокринологія*. 2026 березень; 1(82); 50-59.
 Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив видалених в анамнезі гідросактосальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнток, які планують пройти програму допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник морської медицини*. 2025; 4(109) (жовтень-грудень): 150-160.
- Місце та термін впровадження: гінекологічне відділення Центру перинатальної допомоги КНП «Міська лікарня № 10» Одеської міської ради, з лютого 2025 по березень 2026 р.
- Результати впровадження: застосована методика преконцепційної підготовки жінок з видаленими у віддаленому анамнезі матковими трубами з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням програм запліднення *in vitro*.
- Ефективність впровадження: підвищення ефективності відновлення репродуктивної функції жінок з видаленими у віддаленому анамнезі матковими трубами з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням програм запліднення *in vitro*
- Заклучення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Методику преконцепційної підготовки жінок з видаленими у віддаленому анамнезі матковими трубами з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro* можна застосовувати в широкій клінічній практиці.

Відповідальний за впровадження:
 лікар гінекологічного відділення

(посада, підпис)

С. Я. Панченко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Одеського національного медичного університету
МОЗ України, д.мед.н., професор Валерія МАРЧЕРДА

«20» березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції про впровадження:** преконцепційна підготовка жінок з видаленими у віддаленому анамнезі матковими трубами з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням програм запліднення *in vitro*.

2. **Ким запропонований:** Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, професор, д.мед.н. Олена Носенко, Антоніна Варабіна.

3. Джерела інформації:

1. Носенко ОМ, Варабіна АО. Прекоцепційна підготовка жінок із видаленими матковими трубами з приводу гідросальпінксів задовго до ініціації циклів допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивна ендокринологія*. 2026 березень;1(82):50-59.

2. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив проведеної в анамнезі сальпінгектомії на оваріальний резерв яєчників безплідних пацієнток циклів екстракорпорального запліднення. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2025;3(81):80-87.

3. Носенко ОМ, Варабіна АО. Стан вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові пацієнток циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в анамнезі. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2025;4(82):50-58.

4. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив видалених в анамнезі гідросактосальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнток, які планують пройти програму допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник морської медицини*. 2025; 4(109) (жовтень-грудень):150-160.

5. Гормональний статус неплідних пацієнток перед проведенням циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2026; 1(83):47-56.

4. **Місце та термін впровадження:** кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету при проведенні лекцій, семінарських і практичних занять за темою «Безпліддя»; 2025-2026 рр.

5. **Результати впровадження:** використання результатів наукових досліджень Антоніни Варабіної в освітньому процесі дозволяє розширити знання здобувачів вищої освіти та курсантів щодо прекоцепційної підготовки жінок з трубним безпліддям на тлі хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*

6. **Заключення і пропозиції (ефективність впровадження):** Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Антоніни Варабіної доцільно в освітньому процесі на кафедрах акушерства та гінекології.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри акушерства та гінекології
Одеського національного медичного університету
МОЗ України, д.мед.н., професор

Наталя РОЖКОВСЬКА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

Одеського національного медичного університету
МОЗ України, д.мед.н., професор Валерія МАРІЧЕРДА

«20» березня 2026 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції про впровадження: преконцепційна підготовка жінок з видаленими у віддаленому анамнезі матковими трубами з приводу хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням програм запліднення *in vitro*.

2. Ким запропонований: Одеський національний медичний університет МОЗУ, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9, кафедра акушерства та гінекології, професор, д.мед.н. Олена Носенко, Антоніна Варабіна.

3. Джерела інформації:

1. Носенко ОМ, Варабіна АО. Прекоцепційна підготовка жінок із видаленими матковими трубами з приводу гідросальпінксів задовго до ініціації циклів допоміжних репродуктивних технологій. *Репродуктивна ендокринологія*. 2026 березень;1(82):56-59.

2. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив проведеної в анамнезі сальпінгектомії на оваріальний резерв яєчників безплідних пацієнток циклів екстракорпорального запліднення. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2025;3(81):80-87.

3. Носенко ОМ, Варабіна АО. Стан вільнорадикального окислення та антиоксидантного захисту периферичної крові пацієнток циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в анамнезі. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2025;4(82):50-58.

4. Носенко ОМ, Варабіна АО. Вплив видалених в анамнезі гідросактосальпінксів на персистенцію хронічного ендометриту у безплідних пацієнток, які планують пройти програму допоміжних репродуктивних технологій. *Вісник морської медицини*. 2025; 4(109) (жовтень-грудень):150-160.

5. Гормональний статус неплідних пацієнток перед проведенням циклів допоміжних репродуктивних технологій з сальпінгектомією в довгостроковому анамнезі. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2026; 1(83):47-56.

4. Місце та термін впровадження: кафедра акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету при проведенні лекцій, семінарських і практичних занять за темою «Безпліддя»; 2025-2026 рр.

5. Результати впровадження: використання результатів наукових досліджень Антоніни Варабіної в освітньому процесі дозволяє розширити знання здобувачів вищої освіти та курсантів щодо прекоцепційної підготовки жінок з трубним безпліддям на тлі хронічного сальпінгіту, ускладненого формуванням гідросактосальпінксів, перед проведенням запліднення *in vitro*

6. Заключення і пропозиції (ефективність впровадження): Зауважень немає. Використання результатів наукових досліджень Антоніни Варабіної доцільно в освітньому процесі на кафедрах акушерства та гінекології.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри акушерства та гінекології
Одеського національного медичного університету
МОЗ України, д.мед.н., професор

Наталя РОЖКОВСЬКА