

В.Ф. Байтингер^{1,2}, Н.Ю. Фимушкина³, А.В. Байтингер¹

АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОГО ЯИЧНИКА И ПРОБЛЕМЫ ЕГО РЕПЕРФУЗИИ

V.F. Baytinger, N.Yu. Fimushkina, A.V. Baytinger

AUTOTRANSPLANTATION OF CRYOPRESERVED OVARY AND PROBLEMS OF ITS REPERFUSION

¹ АНО «Научно-исследовательский институт микрохирургии», г. Томск² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск

В настоящее время в России отмечается рост онкологических заболеваний среди молодых людей. По состоянию на 2015 г., среди 290 707 всех вновь выявленных онкологических заболеваний у лиц женского пола 23 000 приходилось на женщин репродуктивного возраста (данные МРНЦ им. А.Ф. Цыба). Результаты лечения онкозаболеваний у женщин фертильного возраста улучшаются. Однако химиотерапия нередко сопровождается значительным гонадотоксическим эффектом, который проявляется наступлением преждевременной менопаузы, т.е. потерей фертильности (бесплодием) и резким снижением качества жизни в связи с преждевременным старением женского организма. В настоящее время идет активный поиск методов восстановления фертильности молодых женщин, излеченных от онкологического заболевания. Большие надежды возлагались на ортотопическую аутооттрансплантацию криоконсервированной овариальной ткани – кортикального слоя яичника, после односторонней аднексэктомии перед проведением курсов химиотерапии. Три-четыре пластинки витрифицированного кортикального слоя толщиной 1 мм и размером 10 × 5 мм после излечения пациентки лапароскопически переносили в полость таза и фиксировали узловыми швами к белочной оболочке передней поверхности оставляемого афункционального яичника. К сожалению, это метод не оправдал огромных надежд (низкое число наступления беременностей после ЭКО), которые возлагали на него онкогинекологи и их молодые пациентки. Причинами этого являлись: 1) неэффективный неоваскулогенез в пересаженных кортикальных пластинках в связи с известной спецификой их кровоснабжения сосудами мозгового вещества яичника, частый их лизис; 2) отсутствие в пересаживаемых тканях функционирующего мозгового вещества яичника, гормоны которого ответственны за созревание способных к оплодотворению яйцеклеток; 3) отсутствие гомологов мужских половых органов (эпоофорон, параофорон, сеть яичника, канал Мальпиги–Гартнера), играющих важную функциональную роль в реализации полноценной репродуктивной функции у женщин. Все это привело к необходимости разработки технологии орто- и гетеротопической аутооттрансплантации размороженного цельного яичника вместе с сосудистой ножкой и гомологами мужских половых органов с немедленным включением их в кровоток рядом расположенных реципиентных сосудов.

Была изучена анатомия яичникового комплекса с позиции органной трансплантологии (54 органокомплекса внутренних женских половых органов от трупов женщин 20–50 лет). Были верифицированы три точки фиксации яичника: собственная связка яичника, воронкотазовая связка, мезоовариум. Кровоснабжение яичника вместе с гомологами мужских половых органов обеспечивается, в основном, яичниковыми сосудами. Наружный диаметр яичниковой артерии в сосудистой ножке яичникового комплекса – от 0,5 до 2,0 мм, яичниковой вены – до 3,0 мм. Изучение функциональных особенностей (температурного гомеостаза) потенциальных зон для ортотопической или гетеротопической аутооттрансплантации яичникового комплекса было проведено на 86 женщинах-волонтерах в возрасте 18–33 лет. Было показано, что из всех изученных потенциальных реципиентных зон для микрохирургической аутооттрансплантации яичникового комплекса наиболее подходящими были *fossa ovarica* и жировая клетчатка (под фасцией Томсона) на передней стенке пахового канала. Реперфузия яичникового комплекса предполагала поиск близлежащих реципиентных сосудов для немедленного выполнения микрососудистых анастомозов. Основным критерием выбора реципиентных сосудов был «индекс соответствия». Технология ортотопической микрохирургической аутооттрансплантации размороженных яичниковых комплексов предполагает использование эндоскопической хирургии либо минилапаротомии для удаления оставляемого афункционального яичника, фиксации аутооттрансплантата согласно трем точкам фиксации в *fossa ovarica* и включения его в кровоток реципиентных

яичниковых сосудов. Гетеротопическая аутоотрансплантация – это пересадка яичникового комплекса на переднюю стенку пахового канала и включение в кровотоки нижних эпигастральных сосудов (глубокая ветвь) или сосудов, окружающих крыло подвздошной кости.

Ключевые слова: яичник, гомологи мужских половых органов, эпоофорон, параофорон, сеть яичника, канал Мальпиги–Гартнера, ортотопическая аутоотрансплантация, гетеротопическая аутоотрансплантация, индекс соответствия, микрососудистый шов.

The rising incidence of oncological diseases among young people is now observed in Russia. As of 2015, among all 290 707 newly revealed oncological diseases in female patients, 23 000 accrued for women of reproductive age (data of A.F. Tsyba Medical Radiological Scientific Center). Results of anticancer treatment in fertile women improve. However, chemotherapy is often accompanied by the significant gonadotoxic action, which manifests itself in premature menopause, that is, loss of fertility (sterility) and sharp decrease in the quality of life due to premature ageing of organism. Ways to restore the fertility of young female patients after anticancer treatment are now actively searched for. High expectations were laid on orthotopic autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue – ovarian cortical layer after unilateral adnexectomy before chemotherapy courses. Once the treatment of a female patient was accomplished, three to four 1-mm thick 10×5 mm plates of the vitrified cortical layer were transported by laparoscopy into the pelvic cavity and fixed by interrupted suture to the albugineous tunic of the anterior surface of the rest afunctional ovary. Unfortunately, this method fell short of high hopes (small number of pregnancies after IVF), which were laid on it by gynecologic oncologists and their young female patients. Causes: 1) neovasclogenesis in transplanted cortical plates is ineffective owing to the well-known specificity of their blood supply by vessels of ovarian medulla and their frequent lysis; 2) the transplanted tissues contain no functioning ovarian medulla, whose hormones are responsible for maturation of fertile ovum; 3) there are no homologs of male genital organs (epoophoron, paroophoron, rete ovarii, Malpighi-Gartner duct) playing an important functional role in full-featured reproductive function in women. All of this necessitates the development of a new technology for ortho- and heterotopic autotransplantation of a defrosted whole ovary with a vascular pedicle and homologs of male genital organs with their immediate inclusion into the blood circulation of neighboring recipient vessels.

Anatomy of the ovarian system was studied from the viewpoint of organ transplantology (54 samples of internal female genital organs of dead women aged from 20 to 50). Three points of ovary fixation were verified: ovarian ligament, infundibulopelvic ligament, mesoovarium. Blood supply of ovary along with homologs of male genital organs is mainly provided by ovarian vessels. The outer diameter of the ovarian artery in the vascular pedicle of the ovarian system was from 0.5 to 2.0 mm, and that of the ovarian vein was up to 3.0 mm. Functional features (temperature homeostasis) of potential zones for the orthotopic and heterotopic autotransplantation of the ovarian system were studied in 86 volunteer women aged from 18 to 33. It was shown that, among all studied potential recipient zones for microsurgical autotransplantation of the ovarian system, *fossa ovarica* and fatty tissue (under Thomson fascia) on the anterior wall of the abdominal canal were the best. Reperfusion of the ovarian system assumed the search for neighboring recipient for immediate microvascular anastomosis. The main criterion for selection of recipient vessels was the “correspondence index.” The technology of orthotopic microsurgical autotransplantation of defrosted ovarian systems assumes the use of endoscopic surgery or minilaparotomy for removal of the rest afunctional ovary, autograft fixation according to three fixation points in *fossa ovarica* and inclusion into blood circulation of recipient ovarian vessels. Heterotopic autotransplantation is transplantation of the ovarian system onto the anterior wall of the abdominal canal and inclusion into the blood circulation of low epigastric vessels (deep branch) or vessels surrounding the iliac wing.

Key words: ovary, homologs of male genital organs, epoophoron, paroophoron, rete ovarii, Malpighi-Gartner duct, orthotopic autotransplantation, heterotopic autotransplantation, correspondence index, microvascular suture.

УДК 618.11:57.086.13]-089.844
doi 10.17223/1814147/63/01

ВВЕДЕНИЕ

120 лет назад в Военно-медицинской академии (г. Санкт-Петербург) была защищена диссертация (номер 10078) врачом первого в мире (основан в 1855 г.) клинического института усовершенствования врачей (Великой княгини Елены Павловны), бывшим заведующим железнодорожной хирургической больницей на ст. Бологое Вла-

димиром Григорьевичем Григорьевым (1857–1907). Диссертация называлась «К вопросу о трансплантации яичников» [6]. Научная работа В.Г. Григорьева была экспериментальной. Он выполнил ее в 1896 г. в патологоанатомической лаборатории Еленинского института. Впервые в России В.Г. Григорьев (в эксперименте на небеременных крольчихах) перешел от аутоотрансплантации тканей к аутоотрансплантации органов

(яичников) и добился положительных результатов после свободной аутоотрансплантации цельных яичников. В 1897 г. этот труд был представлен в виде диссертации. Суть исследования В.Г. Григорьева состояла в изучении процесса вживления и функционирования свободных яичников, пересаженных двумя способами: первый – изолированные яичники автор помещал в глухой перитонеальный карман широкой связки матки либо в карман брыжейки тонкого отдела кишечника, который ушивал 2–3 швами, т.е. закрывал яичники брюшиной со всех сторон; второй способ – изолированные яичники он фиксировал к подлежащей ткани перитонеального кармана за край оставшейся брыжейки яичника, а края брюшинного кармана сшивал по линии разреза, т.е. большая часть яичника оставалась не закрытой брюшиной. Патоморфологические исследования и клинические наблюдения показали, что аутоотрансплантация цельных яичников в широкую связку матки является оптимальной, а фиксация яичника по второму способу дает самые хорошие морфологические (сохранная овариальная ткань) и функциональные (4 из 8 крольчих забеременели) результаты. Оценивая эти эксперименты с современных позиций, следует признать, что аутоотрансплантация яичников по В.Г. Григорьеву [6] была не органной, непременным условием которой является соединение сосудов и реперфузия пересаживаемого органа, а фактически тканевой аутоотрансплантацией. Это очень важный момент для понимания современных достижений в области отсроченной аутоотрансплантации яичников.

На 5-м Международном конгрессе по акушерству и гинекологии, проходившем в Петербурге в 1910 г., было признано, что прогресс в органных пересадках, в частности цельного яичника, возможен будет только с использованием достижений сосудистой хирургии, а именно сосудистого шва. Эта идея так и не нашла поддержки при пересадке яичников, хотя начала реализовываться при аллотрансплантациях доли щитовидной железы на верхних щитовидных сосудах как в эксперименте [14], так и в клинике у больных микседемой [3, 5, 19].

Что касается яичников, то во времена СССР отечественные ученые активно занимались усовершенствованием различных технологий свободных аллотрансплантаций цельного яичника либо его кусков [7]. Некоторые надежды пациенткам с трубным бесплодием давали разработанные тогда в эксперименте методы аутоотрансплантации яичников в «рог матки» на сосудистой ножке, которые, однако, были мало эффективными [12, 16]. Причина тому – отсутствие технологии выполнения сосудистых швов на очень мелких яичниковых сосудах. И только в

2007 г. в Сент-Луисе (США) была проведена первая в мире успешная микрохирургическая изотрансплантация между двумя монозиготными близнецами 38 лет. У одной из женщин-близнецов (донор) через минилапаротомный разрез был забран яичник вместе с *lig. infundibulo pelvicum*, который затем был ортотопически пересажен сестре-близнецу (реципиенту), страдающей аменореей в течение 23 лет. 11 ноября 2008 г. сестра-реципиент родила доношенную (40 нед) девочку [30].

В настоящее время обсуждаются вопросы преимущества ортотопической микрохирургической аутоотрансплантации перед гетеротопической, т.е. в подкожную клетчатку плеча и предплечья. Считается, что вторая малоперспективна в связи с чужеродным окружением: более низкая температура и более высокое давление на яичник со стороны окружающих тканей [22, 23]. К сожалению, врачи не изучали другие области человеческого тела в качестве донорской зоны для гетеротопической аутоотрансплантации, в том числе и те, в подкожной клетчатке которых имеется бурая жировая ткань. В настоящее время существует большая потребность в разработке технологии отсроченной микрохирургической аутоотрансплантации (ортотопической и гетеротопической) размороженных криоконсервированных цельных яичников в связи с гонадотоксическим эффектом химиотерапии онкологических заболеваний у молодых женщин. Существующий в настоящее время некоторый оптимизм пересадки размороженных кортикальных пластинок яичников на оставляемый яичник либо в толщу широкой связки матки исчезает. Это обусловлено в первую очередь проблемами реваскуляризации кортикальных яичниковых аутоотрансплантатов, непродолжительной (1–2 года) их функцией с возвратом к аменорее. Существуют и другие проблемы, связанные с ишемией и процессом неоваскулогенеза в пересаженных свободных кортикальных пластинках (низкое качество пула примордиальных фолликулов).

Цель исследования: разработать новую технологию ортотопической и гетеротопической аутоотрансплантации криоконсервированных яичников для восстановления репродуктивной и гормональной функции женщин после их излечения от онкологического заболевания.

Задачи исследования:

- 1) изучить клиническую анатомию яичников и их сосудов с позиции органной трансплантологии;
- 2) изучить функциональные особенности (температурный гомеостаз) потенциальных зон тела женщины для ортотопической и гетеротопической аутоотрансплантации яичников;

3) разработать технологию ортотопической и гетеротопической аутотрансплантации яичников.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение анатомии яичников и их сосудов было выполнено на свежем анатомическом материале с учетом необходимости применения в будущем эндоскопической технологии забора цельного яичника вместе с яичниковыми сосудами. В состав забранных 54 органокомплексов входили: дно и тело матки с круглыми и широкими связками, маточные трубы, яичники со связочным аппаратом и яичниковыми сосудами (рис. 1).

Материал забирали у трупов женщин 20–50 лет в условиях БУЗ ВО «Красноярское бюро судебно-медицинской экспертизы» (г. Красноярск). Непременными условиями для выбора объекта исследования были: скоропостижная смерть либо смерть в дорожно-транспортном происшествии, отсутствие явной патологии внутренних половых органов. Кровоснабжение яичников, включая широкую связку матки (мезосальпинкс и мезоовариум), изучали как на нативных препаратах, так и на препаратах с инъецированными сосудами (масса Героты). Обращали внимание на синтопию сосудов по отношению к связочному аппарату яичников и маточных труб, а также наружные диаметры яичниковых сосудов, проходящих в составе воронкотовазовой связки (рис. 2). Диаметры яичниковых сосудов измеряли в 5 см от ворот яичника, диаметры нижних эпигастральных (глубокие ветви) сосудов и сосудов, окружающих крыло подвздошной кости (поверхностные и глубокие ветви), – в 5 см от места их начала (наружные подвздошные или бедренные сосуды).

В исследовании температурного гомеостаза потенциальных реципиентных зон для ортотопической и гетеротопической органной ауто-трансплантации яичников приняли участие 86 женщин-добровольцев в возрасте 18–33 лет. Температура в прямой кишке (базальная) соответствовала внутрибрюшной температуре, т.е. температуре в области *fossa ovarica*. Кроме того, были выбраны и другие области человеческого тела по принципу наличия (паховая область) либо отсутствия (подмышечная область, локтевая ямка, окологрудинная область) в подкожной клетчатке бурого жира. Ректальное и локальное измерение температуры тела добровольцы проводили ежедневно в течение 1 мес в утренние часы сразу после просыпания, не вставая с постели. Использовали термометр Amrus Enterprises Ltd (США). Полученные данные были

оформлены в виде температурных графиков и проанализированы с учетом известных норм колебания базальной температуры в зависимости от фаз менструального цикла. Результаты измерения наружных диаметров сосудов обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0. Для выявления различий термометрических показателей различных анатомических зон был применен непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

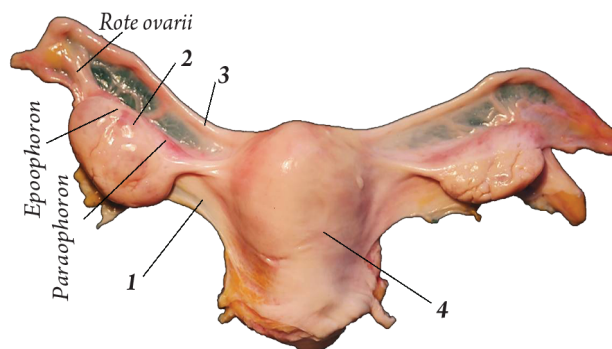


Рис. 1. Органокомплекс женских внутренних половых органов: 1 – широкая связка матки; 2 – яичник; 3 – маточная труба; 4 – матка

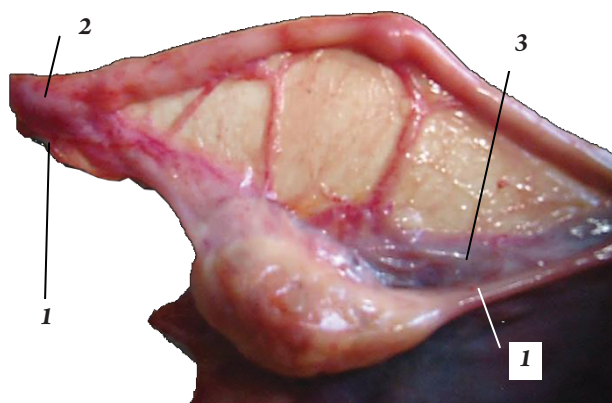


Рис. 2. Экстраорганный кровоснабжение яичника женщины фертильного возраста: 1 – яичниковые сосуды; 2 – воронкотовазовая связка; 3 – собственная связка яичника

Экспериментальную (симуляционную) разработку технологии аутотрансплантации криоконсервированных реваскуляризируемых яичников осуществляли на основе известных приемов микрососудистой хирургии – от разметки реципиентных сосудов до выполнения микрососудистого шва между донорскими и реципиентными сосудами. Ортотопическая органная ауто-трансплантация яичника предполагала включение в кровоток размороженного яичника взамен оставленного (поврежденного гонадотоксическими противоопухолевыми химиопрепаратами). Гетеротопическая аутотрансплантация

предполагала выполнение этих же этапов в выбранной реципиентной зоне. Была предусмотрена оценка одного из важнейших критериев профилактики сосудистых осложнений после запуска кровотока (реперфузии) пересаженного яичника – индекс соответствия калибров сшиваемых сосудов как соотношение диаметра реципиентного и донорского сосудов. Оптимальным является соотношение, равное 1 : 1. Данные по измерению наружных диаметров потенциальных реципиентных сосудов для гетеротопической аутотрансплантации яичников были получены интраоперационно при выполнении других операций, например, по реконструкции груди ДИЕР-лоскутом, а также при микрососудистой пересадке пахового лимфатического лоскута в подмышечную ямку при вторичной лимфедеме верхних конечностей. При выполнении этих операций в качестве реципиентных сосудов использовали те же сосуды (нижние эпигастральные, окружающие крыло подвздошной кости), которые могли быть в перспективе использованы для реперфузии цельного яичника. Выбор микрошовного материала осуществляли в соответствии со шкалой размеров шовного материала для выполнения микрососудистых анастомозов по В. МсС. О'Brien, W.A. Morrison [27].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Яичники у взрослых женщин имеют плотную консистенцию. Их длина составляет 3,0–4,0 см,

ширина – 2,0–2,5 см, толщина – 1,0–1,5 см. Яичники у женщин в возрасте 20–50 лет – овально-вытянутой формы и имеют три точки фиксации, которые совершенно не препятствуют подвижности яичника по отношению к матке: медиальная (с маткой посредством собственной связки яичника), латеральная точка (к боковой стенке таза посредством яичниковых сосудов и воронкотазовой, или подвешивающей, связки яичника) и фиксация яичника к широкой маточной фасции – связке (яичник прилегает к передней стенке фасции и прикрепляется к заднему листку широкой связки матки как брыжейка яичника). Трубный конец яичника всегда располагается выше маточного и находится в тесном соседстве с фимбриями маточной трубы (см. рис. 1). В своей работе мы исходили из широко известных результатов эмбриологических исследований человека по закладке и развитию внутренних половых органов. Речь идет об анатомической аналогии в устройстве мужской и женской половых систем. Индифферентная закладка мочеполовой системы и ее дальнейшее развитие у зародышей женского и мужского пола показана схематически на рис. 3.

Яичник у женщины фертильного возраста находится в окружении структур – гомологов мужских половых органов: эпоофорона – придатка яичника (гомолог придатка яичка), поперечных канальцев эпоофорона (гомолог выносящих канальцев яичка), продольного канала эпоофорона (гомолог протока придатка яичка в области его головки), сети яичника (гомолог сети яичка).

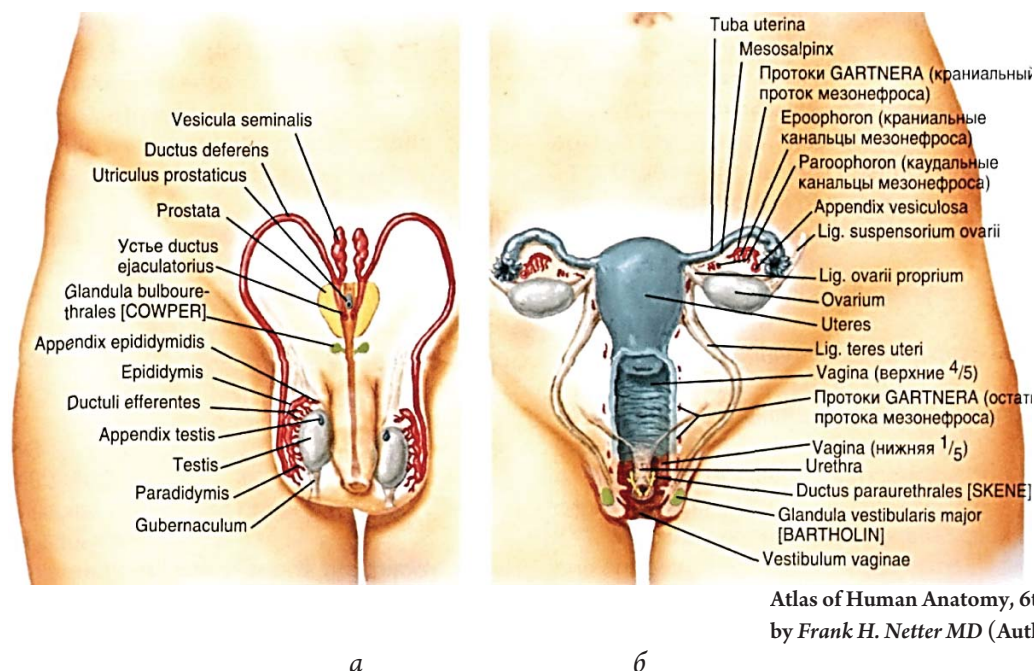


Рис. 3. Индифферентная закладка мочеполовой системы у зародышей мужского (а) и женского (б) пола

Все эти образования находятся в тесных анатомических взаимоотношениях, располагаются от ворот яичника в сторону фимбрий маточных труб между пластинками широкой связки матки и кровоснабжаются ветвями яичниковых артерий. Перечисленные гомологи достигают наибольшей степени своего развития в период полового созревания, подвергаясь атрофии в постменопаузе. Они имеют важную функциональную роль в репродуктивной функции женщин и не являются рудиментами. Полноценная репродуктивная функция женщины может быть реализована (восстановлена) только цельными яичниками, которые выполняют две основные функции: эндокринную – секретируя гормоны (эстрогенов, прогестерона и других неизученных гормонов), обеспечивающая у женщин наступление менструации, и репродуктивную (выработка способных к оплодотворению яйцеклеток).

При эндоскопическом заборе яичника для последующей органной аутоотрансплатации важны не только данные о его связочном аппарате, но и о синтопии сосудов, кровоснабжающих яичник и гомологи мужских половых органов (яичниковый органокомплекс). Прежде всего необходимо отметить, что яичниковый органокомплекс не прилежит вплотную к широкой связке матки. Яичниковые сосуды сначала проходят между листками широкой связки (фасции) матки в области латеральной фиксации яичника, т.е. в составе поддерживающей связки яичника (*lig. Infundibulo pelvicum*). Затем эти сосуды проходят под фимбриями маточной трубы, а затем вдоль верхней кривизны яичника, отдавая ветви к воронке маточной трубы. Далее яичниковые сосуды направляются в брыжейку яичника, после чего входят в ворота яичника. В кровоснабжении яичника кроме яичниковой артерии участвует также яичниковая ветвь маточной артерии, проходящая вдоль собственной яичниковой связки в сторону ворот яичника. Там яичниковая ветвь маточной артерии анастомозирует с яичниковой артерией – ветвью брюшной аорты. По нашим данным, роль яичниковой ветви маточной артерии – ветви от восходящей ветви маточной артерии – в кровоснабжении яичников весьма скромная.

Эндоскопическая овариэктомия для последующей криоконсервации яичника и отсроченной ортотопической аутоотрансплатации для восстановления фертильности молодой женщины после излечения от онкологического заболевания – необычная овариэктомия. Яичник необходимо забирать вместе с сосудистой ножкой (яичниковые сосуды) в виде органокомплекса, включающего собственную и воронкотазовую

связку, брыжейку яичника, часть широкой связки матки вместе с гомологами мужских половых органов. При этом нельзя нарушить кровоснабжение оставляемой маточной трубы ветвями маточной артерии. Последние проходят в брыжейке трубы вдоль всей ее длины. Схема границ мобилизации овариального органокомплекса приведена на рис. 4.



Рис. 4. Границы мобилизации яичникового органокомплекса

С учетом синтопии овариального органокомплекса, технология его эндоскопического забора предполагает обычное для этой операции положение женщины на операционном столе – положение для литотомии. Троякары необходимо устанавливать довольно низко: на 3–3,5 см выше лона и кнаружи от боковой пузырной складки и глубоких эпигастральных сосудов, определяемых при диафаноскопии передней брюшной стенки.

Исследование по поиску оптимальной реципиентной зоны для отсроченной аутоотрансплатации яичника изначально предполагало единственный оптимальный вариант – ортотопическую аутоотрансплатацию размороженного яичника на место удаляемого функционально неполноценного яичника, оставленного в теле женщины и подвергшегося гонадотоксическому воздействию химиотерапии. Однако следует предусмотреть и запасные варианты, т.е. для гетеротопической аутоотрансплатации (подмышечная и локтевая ямки, паховая и околопупочная области). Первые же контактные измерения температуры кожи в потенциальных реципиентных зонах показали, что околопупочную область из исследования следует исключить. В первую фазу менструального цикла средняя температура кожи здесь составляет всего +34,1 °С, тогда как базальная температура в эту фазу +36,7 °С.

Средние данные о температуре в прямой кишке, в подмышечной ямке, локтевой ямке и паховой области в обе фазы менструального цикла приведены на рис. 5. Оказалось, что в паховой области, локтевой и подмышечных ямках температура кожи соответствует в динамике температуре слизистой в прямой кишке. Однако анализ показателей термометрии показал, что наиболее близкими к базальной температуре (т.е. в прямой кишке) являются колебания температуры кожи в паховой области.

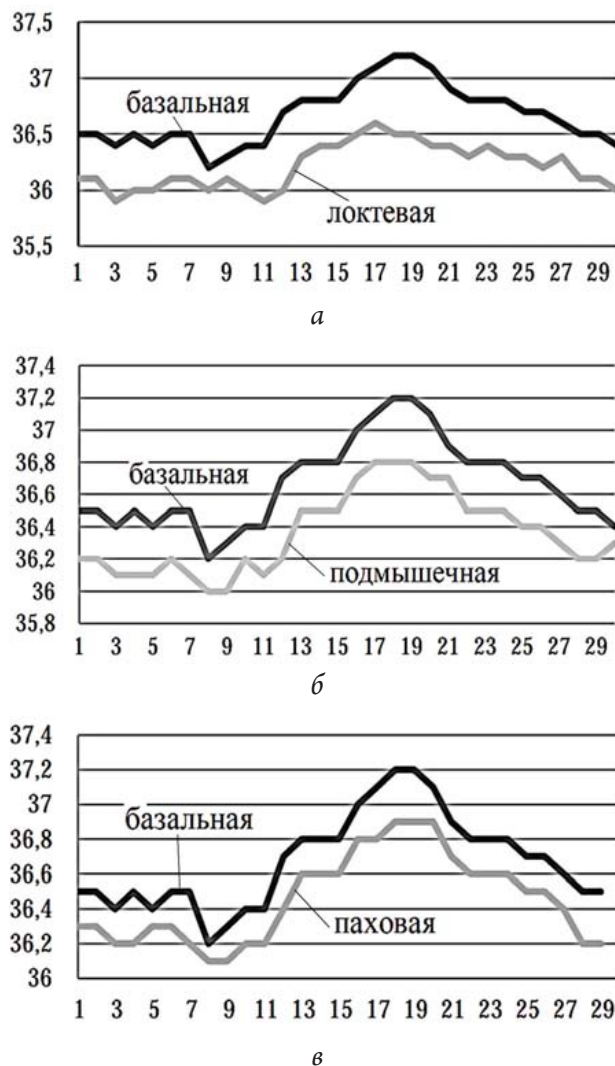


Рис. 5. Графики колебаний базальной температуры и температуры в локтевой (а) и подмышечной (б) ямках, а также в паховой области (в) в зависимости от фазы менструального цикла

Операция ортотопической и гетеротопической аутоотрансплантации яичникового органокомплекса будет одинаковой, т.е. проходить на основе микрососудистой технологии.

Для ортотопической аутоотрансплантации большие преимущества в части малоинвазив-

ности дает робот-хирург «Да Винчи». С его помощью можно легко выполнить овариэктомию оставленного (афункционального) яичника и продолжить операцию восстановлением связочного аппарата перенесенного в полость таза размороженного яичникового органокомплекса с последующим выполнением микрососудистых анастомозов «конец-в-конец» между культями оставленных после овариэктомии яичниковых сосудов и сосудов реплантируемого размороженного овариального комплекса (рис. 6).

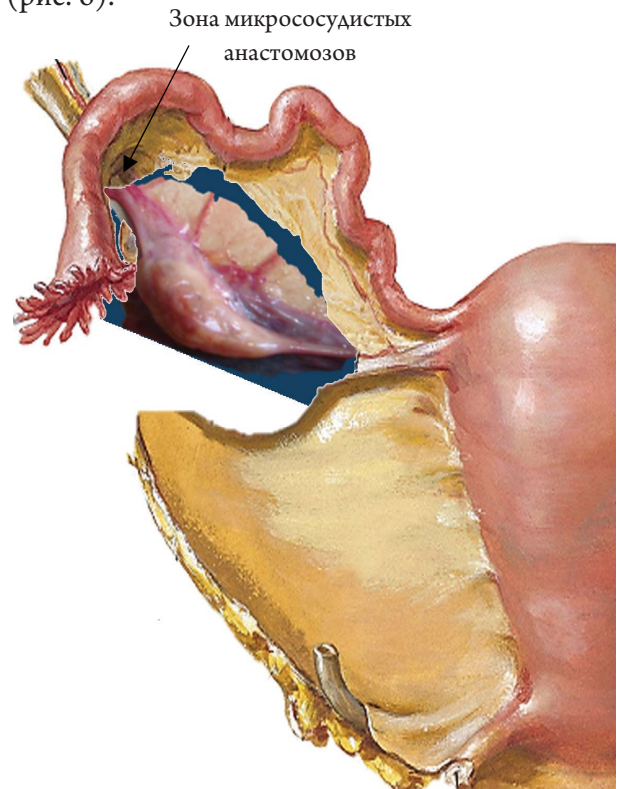
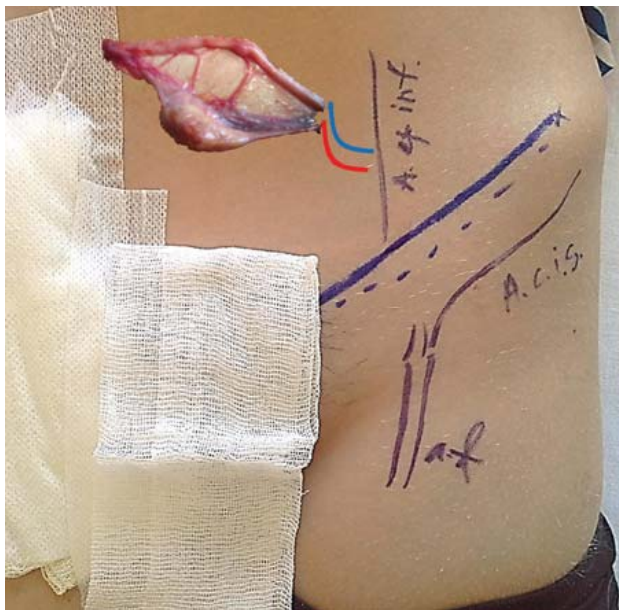


Рис. 6. Схема ортотопической робот-ассистируемой аутоотрансплантации размороженного яичника

Яичниковая артерия у женщин в 5 см от ворот яичника имеет наружный диаметр от 0,5 до 2,0 мм (средний диаметр $(0,94 \pm 0,20)$ мм, а яичниковая вена – до 3,0 мм (в среднем $(1,15 \pm 0,22)$ мм). По шкале В. МсС. О'Бrien, W.A. Morrison для артериального микрососудистого анастомоза понадобится нить нейлон 11/0, для вены – 8/0.

Для гетеротопической аутоотрансплантации яичникового органокомплекса необходимы данные о диаметрах донорских и реципиентных сосудов. Наружные диаметры потенциальных реципиентных сосудов для микрососудистой технологии гетеротопической аутоотрансплантации яичникового комплекса на переднюю брюшную стенку приведены на рис. 7.



A.e.inf – arteria epigastrica inferior (глубокая ветвь) – $(1,50 \pm 0,14)$ мм;
V.e.inf – vien epigastrica inferior (глубокая ветвь) – $(1,29 \pm 0,18)$ мм;
A.c.i.s – arteria circumflexa ilium superficialis (поверхностная ветвь) – $(1,35 \pm 0,10)$ мм;
V.c.i.s – vien circumflexa ilium superficialis (поверхностная ветвь) – $(2,25 \pm 0,17)$ мм;
A.f. – arteria femoralis

Рис. 7. Разметка для гетеротопической аутотрансплантации размороженного яичникового комплекса на переднюю стенку пахового канала

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние 20 лет в онкологии был достигнут существенный прорыв во всех областях лечения рака: хирургических, лучевых и химиотерапевтических. К сожалению, доля молодых людей с вновь выявленными онкологическими заболеваниями в России составляет 19,5% и ежегодно повышается [8]. К тому же, у женщин репродуктивного возраста химиолучевое лечение приводит к истощению фолликулярного резерва яичников и потере фертильности с наступлением преждевременной менопаузы.

Одним из основных способов восстановления фертильности у онкологических больных репродуктивного возраста считается аутотрансплантация криоконсервированного кортикального слоя овариальной ткани пациентки после предварительной (до химиолучевой терапии) односторонней аднексэктомии. Яичник забирают симультанно с оперативным лечением по поводу основного заболевания либо перед началом высокодозной химиотерапии следующих заболеваний: лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфогранулематоз, серповиднокле-

точная анемия, рак щитовидной железы, саркома Юинга и др. Самую высокую степень овариотоксичности имеют следующие противоопухолевые препараты: Cyclophosphamide, Busulfan, Melphalan, Chlorambucil, Dacarbazine, Procarbazine, Ifosfamide, Thiotepa, Nitrogen mustard [21].

Следует обратить внимание на тот факт, что аутотрансплантация криоконсервированного кортикального слоя яичника предполагает выделение из структуры яичника 20–60% объема кортикального слоя, содержащего пул примордиальных фолликулов. Гормонопродуцирующие мозговое вещество яичника, включая гомологи мужских половых органов, обеспечивающих вместе с корковым слоем яичника полноценную репродуктивную и гормональную функцию женщин, для аутотрансплантации не использовалось. Через 17–32 мес после излечения пациентки от онкозаболевания, например саркомы Юинга, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы др., онкогинекологи могут выполнить свободную лапароскопическую ортотопическую аутотрансплантацию яичниковой аутокани (кортикальный слой) на оставшийся яичник. Контроль жизнеспособности аутотрансплантата обычно осуществляют по данным ультразвукового исследования (УЗИ) и динамического определения уровней гормонов (ФСГ, ЛГ, эстрадиол, прогестерон, ингибин В, антимюлеров гормон) [8]. Эта технология довольно широко используется сегодня в мировой практике. Результаты особо не радуют.

По общемировой статистике, начиная с 2004 г. после многочисленных свободных ортотопических аутотрансплантаций размороженных кортикальных пластинок яичников были рождены лишь 35 детей, двое из них – в России. Первые успешные роды после такой операции состоялись в 2004 г. в Бельгии. Первая в России (Санкт-Петербург) беременность после свободной ортотопической аутотрансплантации витрифицированного кортикального слоя яичника наступила у пациентки 28 лет со стойкой аменореей после высокодозной химиотерапии, пересадки костного мозга и лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина. Петербургские врачи осуществили пересадку коркового слоя яичника, разделив его на две части: одну на поверхность яичника, другую – в толщу широкой связки матки. Экстракорпоральное оплодотворение было проведено методом IVF с переносом трехдневного эмбриона в полость матки. Рождение ребенка (кесарево сечение) случилось в 2015 г. [13].

Менструации у женщин после успешной аутотрансплантации кортикальных пластинок яичниковой ткани восстанавливаются обычно через 4 мес. Функция кортикальных пластинок яичникового аутотрансплантата сохраняется всего 1–

2 года. В последующем функциональные возможности аутотрансплантата угасают, и у молодых женщин вновь наступает аменорея. Между тем, по данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (2010), в мире имеется только один уникальный случай, когда Стинне Хольм Бергхольдт – женщине из г. Оденсе (Дания) – после химиотерапии по поводу саркомы Юинга и аутотрансплантации яичниковой ткани (кортикального слоя) удалось родить дважды. В 2007 г. она родила девочку, в 2008 г. – мальчика.

С нашей точки зрения, технология свободной аутотрансплантации коркового слоя яичника на поверхность оставшегося яичника, подвергнутого овариотоксическому эффекту высокодозной химиотерапии, – малоэффективная технология. Самая большая ее проблема связана с процессом неоваскулогенеза размороженного свободного кортикального слоя яичника. Обычный вариант его фиксации в виде нескольких узловых швов, фиксирующих кортикальную полосу ($10 \times 5 \times 1$ мм) к поверхности яичника без удаления поверхностного эпителия и белочной оболочки на оставшемся яичнике считаем мало перспективным. Причиной тому является специфика кровоснабжения кортикального слоя яичника. Он имеет не прямое, а опосредованное кровоснабжение, т.е. за счет сосудов мозгового вещества яичника. Возможно, процесс неоваскулогенеза свободно пересаженной кортикальной полосы можно несколько улучшить путем удаления с реципиентной зоны яичника поверхностного эпителия и белочной оболочки. По нашему мнению, наиболее логичной и полноценной с функциональной точки зрения остается ортотопическая аутотрансплантация реперфузируемого яичникового комплекса.

Многие авторы, и в первую очередь гинекологи, пишут об огромной технической сложности криоконсервации и размораживания цельного яичника, а также использования микрососудистой технологии для его реперфузии. В настоящее время как отечественные, так и зарубежные онкогинекологи продолжают модернизировать технологию свободной пересадки кортикальной пластинки. Между тем, еще 13 лет назад В. Martinez-Madrid и соавт. [25] впервые описали Протокол криоконсервации интактного цельного яичника женщин 29–36 лет вместе с яичниковыми сосудами с высокой выживаемостью кортикальной и медуллярной тканей яичника. Медленную заморозку яичника вместе с сосудистой ножкой осуществляли в специальном криозамораживающем контейнере (S100 Cryo 1 degrees C Freezing Container; Nalgene, VWR, Бельгия). Выживаемость фолликулов после быстрой разморозки яичника посредством

его перфузии и промывания в растворах сахаразы составила 75,1%. После процедуры оттаивания ткань яичника имела нормальную гистологическую структуру стромы и стенки сосудов. По данным ультраструктурных исследований с использованием трансмиссионной электронной микроскопии, не было выявлено признаков апоптоза как в примордиальных и первичных фолликулах, так и в эндотелиальных клетках кровеносных сосудов. Выживаемость фолликулов составила 75,1%, что недостаточно для полноценного функционирования размороженного органа [25, 26].

На сегодняшний день остались две проблемы, препятствующие выполнению этой операции: отсутствие надежного и безопасного способа разморозки цельного криоконсервированного яичника, обеспечивающей более 80% выживаемости фолликулов, и сложность технологии включения в кровоток яичников при их орто- или гетеротопической аутотрансплантации. К решению первой проблемы в феврале 2016 г. приступили исследователи из 21st Century Company (США). Они смогли после альдегид-стабилизированной криоконсервации успешно разморозить высокочувствительные к гипоксии мозг кролика и свиньи, сохранив при этом интактными нейросинапсы и, соответственно, нейронные связи. В 2017 г. появилась новая методика безопасного замораживания–размораживания органов. При криоконсервации (витрификации) донорский орган помещают в специальный раствор – криопротектор VS55. Этот раствор предупреждает внутриклеточное образование кристаллов льда после помещения органа в жидкий азот (-196°C). Ускорение процесса безопасной и равномерной (на всю толщу) разморозки, например яичника, стало возможным при изменении рецептуры криопротектора VS55. Добавление в состав этого раствора наночастиц оксида железа, покрытого пористым диоксидом кремния, позволяет очень быстро (за 1 мин) и равномерно прогреть электромагнитным излучением криоконсервированный орган. Добавка в виде наночастиц оксида железа хорошо удаляется обычным промыванием [24].

Освоение микрососудистой технологии для пересадки яичникового комплекса не является для микрохирургов непреодолимым препятствием. Зато эффект будет почти 100%-м. Наша уверенность в этом была серьезным стимулом для проведения научных исследований в направлении разработки технологии отсроченной аутотрансплантации цельного размороженного яичника на микрососудистых анастомозах [1, 2]. Однако в настоящее время онкогинекологи даже не обсуждают другие варианты восстановления фертильности молодых женщин после излечения

их от ряда онкологических заболеваний, кроме малоэффективной по результатам аутоотрансплантации (имплантации) полосок кортикального слоя. Многолетний экспериментальный и клинический опыт свободной гетеротопической аутоотрансплантации кортикальной пластинки яичников (свежих и размороженных) показал, что этот метод по своим результатам (по частоте наступления беременностей после ЭКО) существенно уступает ортотопической аутоотрансплантации. Самые неутешительные результаты эмбриологи и гинекологи наблюдали после пересадки кортикальной пластинки яичника в подкожную клетчатку передней брюшной стенки и предплечья. Считается, что непродолжительный период жизни этих аутоотрансплантатов после гетеротопической пересадки (6–18 мес) обусловлен крайне неполноценной неоваскуляризацией в связи с чужеродным окружением тканями с более низкой, чем в брюшной полости, температурой и более высоким, чем в брюшной полости, внешним давлением. Кроме того, из кортикальных пластинок эмбриологи довольно часто получали неполноценные фолликулы. Поэтому их использование в технологии ЭКО не приводило к оплодотворению.

Большую проблему представляла анеуплоидия [28, 29] – изменение кариотипа (хромосомного набора), при котором клетки содержат аномальное число хромосом: отсутствие одной или двух гомологичных хромосом либо наличие дополнительной хромосомы. Конечно, такие яйцеклетки не могли быть использованы в технологии ЭКО. За период 1987–2016 гг. было описано всего две беременности (ЭКО) после гетеротопической аутоотрансплантации свежего (некриоконсервированного) цельного яичника (в подкожную клетчатку плеча и предплечья) на микрососудистых анастомозах и ни одной после гетеротопической пересадки кортикальной пластинки яичников. После детального изучения, с нашей точки зрения, позитивных клинических случаев гетеротопической аутоотрансплантации цельных (свежих) яичников на микрососудистых анастомозах (предплечье, плечо) выяснилось, что в обоих случаях второй (оставляемый) яичник, в связи с предстоящей лучевой терапией области таза, был спрятан от воздействия лучей. В первом случае у 18-летней больной лимфомой Ходжкина оставленный правый яичник был перемещен интраперитонеально [23]. Во втором случае у 29-летней женщины, больной раком шейки матки, оставляемый яичник был мобилизован и перемещен под брюшину околопупочной области [22]. В обоих случаях (на предплечье и на плече), по данным УЗИ, пересаженные яичники полноценно функционировали с нормальным формированием фолликулов и после-

дующей овуляцией, менструальные циклы были регулярными. Оставленные, но перемещенные яичники, восстановили свою функцию через 3 мес после лучевой терапии. Пересаженный на микрососудистых анастомозах яичник в подкожной клетчатке предплечья функционировал 16 лет. Обеим пациенткам удалось сохранить фертильность и обеспечить хорошее качество жизни.

Иногда может быть невозможной ортотопическая аутоотрансплантация криоконсервированных яичниковых комплексов (после массивного облучения органов малого таза). В этих случаях следует выполнить гетеротопическую аутоотрансплантацию криоконсервированных яичниковых комплексов на микрососудистых анастомозах. По нашим данным, самой подходящей реципиентной зоной может стать бурая жировая ткань паховой области, расположенная под томсоновой пластинкой.

Особое внимание мы обращаем на обязательное включение в состав яичникового органокомплекса гомологов мужских половых органов – необходимой составной части женской репродуктивной системы [9–11, 17, 18]. Известно, что при нарушениях структуры эпоофорона – гомолога придатка яичка могут возникать морфофункциональные расстройства в виде кист яичников [15, 18]. Эпоофорон присутствует у женщин всех возрастных групп и представляет собой комплекс канальцев: один продольный и 8–16 – поперечных. Большинство поперечных канальцев впадают в продольный, располагающийся ближе к маточной трубе, а с противоположной стороны поперечные канальцы идут к яичнику, слепо заканчиваясь на различном расстоянии от яичника. И только 1–4 поперечных канальца подходят к воротам яичника. У новорожденных размеры эпоофорона (ширина, высота, косой размер) составляют $(8,25 \pm 0,68)$, $(7,00 \pm 0,83)$, $(9,83 \pm 0,75)$ мм соответственно. В постнатальном онтогенезе размеры эпоофорона претерпевает изменения: у женщин фертильного возраста его размеры в 2 раза больше, чем у новорожденных [4].

По данным иммуногистохимических исследований, в цитоплазме эпителия канальцев эпоофорона всегда обнаруживаются моноклональные антитела к двум белкам – Ber-EP-4 и S100. Наличие Ber-EP-4 белка в цитоплазме эпителия эпоофорона подтверждает тот факт, что эпителий гомолога придатка яичка относится к железистому эпителию. Белки S100 в железистом эпителии эпоофорона демонстрируют выраженную тканеспецифическую и клеточноспецифическую экспрессию. Они вовлечены в различные процессы – сокращение, подвижность, клеточный рост и дифференциацию и др. [32]. *Rete ovarii* – гомолог сети яичка. Это группа анасто-

мозгирующих поперечных канальцев, обычно расположенных в воротах яичника, вступает в контакт с продольным канальцем эпоофорона. В ряде случаев они могут располагаться в мозговом веществе яичника или в прилежащей к воротам яичника брыжейке [31].

По данным иммуногистохимических исследований, в эпителии *rete ovarii*, в отличие от эпителия эпоофорона, нет Ber-EP-4 и S100. Иногда обнаруживаются EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) или CA125 (высокомолекулярный гликопротеин присутствующий в норме в эндометрии). В настоящее время *rete ovarii* отводят важную роль в контроле мейоза в созревающем фолликуле [31, 32].

Таким образом, с анатомической точки зрения эндоскопический забор яичника вместе с сосудистой ножкой, состоящей из яичниковых сосудов, не представляет больших технических проблем. Однако, с учетом современных данных о гомологах мужских половых органов, находящихся в близком соседстве с яичниками и играющих важную роль в реализации полноценной репродуктивной функции женщин. Для этого яичник необходимо будет забирать в виде органокомплекса, включающего в себя кроме яичника еще и собственную связку, воронкотазовую связку, брыжейку яичника, часть широкой связки матки вместе с гомологами мужских половых органов. Гомологи, как и сам яичник, кровоснабжаются яичниковыми сосудами. Оптимальной реципиентной зоной для ортотопической аутоотрансплантации яичникового комплекса является *fossa ovarica*. Пересадка будет предполагать сшивание обеих связок яичника (собственной и воронкотазовой), восстановление фиксации яичника по верхнему краю, микрососудистый шов конец-в-конец между культями

яичниковых сосудов. Средняя продолжительность операции составит не более 1,5 ч. Для гетеротопической аутоотрансплантации яичникового органокомплекса реципиентной зоной может стать паховая область, где температура кожи (при комфортной внешней температуре) колеблется в различные фазы менструального цикла от +36,7 до +37,5 °С. Разумеется, в бурой жировой ткани паховой области, т.е. под фасцией Томсона, температура будет выше, чем ее регистрировали на коже этой области.

ВЫВОДЫ

1. Яичники имеют три точки фиксации: собственная связка яичника, воронкотазовая связка и мезоовариум. Вместе с гомологами мужских половых органов они кровоснабжаются, в основном, яичниковыми сосудами.

2. Из всех изученных потенциальных реципиентных зон для микрохирургической аутоотрансплантации яичникового комплекса наиболее подходящими являются *fossa ovarica* и жировая клетчатка (под фасцией Томсона) на передней стенке пахового канала.

3. Технология ортотопической микрохирургической аутоотрансплантации криоконсервированных яичниковых комплексов предполагает использование эндоскопической хирургии либо минилапаротомии для удаления оставшегося афункционального яичника, фиксации размороженного аутоотрансплантата согласно трем точкам фиксации и включения его в кровоток яичниковых сосудов; гетеротопическая – открытая имплантация яичникового комплекса на переднюю стенку пахового канала и включения в кровоток нижних эпигастральных сосудов или сосудов, окружающих крыло подвздошной кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байтингер В.Ф., Цуканов А.И., Волочков И.В. Трансплантация яичника, криоконсервированной и свежей овариальной ткани: состояние вопроса // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2012. – № 2. – С. 45–53.
2. Байтингер В.Ф., Волочков И.В., Цуканов А.И. На пути к аутоотрансплантации криоконсервированных яичников на микрососудистых анастомозах // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2013. – № 3. – С. 43–47.
3. Богораз Н.А. О пересадке щитовидной железы на сосудистой ножке от больной базедовой болезнью кретинке // XVIII съезд российских хирургов (27–30 мая 1926). – М., 1927. – С. 160–172.
4. Войцович А.Б. Возрастная клинко-морфологическая характеристика яичникового придатка: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1998. – 18 с.
5. Гнилорыбов Т.Е. Гомопластическая пересадка желез внутренней секреции на сосудистой ножке // Вестник АМН СССР. – 1956. – № 2. – С. 35–45.
6. Григорьев В.Г. К вопросу о трансплантации яичников: Дис. – СПб., 1897. – 45 с.
7. Ильин Ф.Н. Трансплантация в гинекологии и ее будущее // Журнал акушерства и гинекологических болезней. – 1925. – № 4. – С. 328–339.
8. Киселева М.В., Малинова И.В., Комарова Е.В. и др. Витрификация и трансплантация овариальной ткани как способ сохранения и восстановления фертильности у онкологических пациенток репродуктивного

- возраста // Международная научно-практическая конференция «Репродуктивные технологии в онкологии». – Обнинск, 2015. – С. 25.
9. Кох А.И., Злобина И.П. Влияние патологии пареофорона на гормональную функцию яичников // Сборник трудов Томской областной клинической больницы. – Томск, 1995. – Вып. 3. – С. 82–84.
 10. Кох А.И., Кривова Н.А. Сравнительный анализ биохимического состава яичникового придатка, яичника и их производных // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 1999. – Т. 14, № 3. – С. 9–12.
 11. Кох А.И., Ефименко Ю.В. Возрастные особенности патологии пареофорона // Сборник научных трудов, посвященных 15-летию родильного дома № 4 «Современные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии». – Томск, 2000. – С. 4–9.
 12. Крупский А.И. К вопросу о восстановлении способности зачатия путем пересадки яичника в матку // Труды VII Всесоюзного съезда акушеров и гинекологов. – Л., 1927. – С. 250–279.
 13. Лапина Е.Н., Быстрова О.В., Калугина А.С. и др. Сохранение фертильности онкологических больных: первая беременность в России после трансплантации криоконсервированной ткани яичника // Международная научно-практическая конференция «Репродуктивные технологии в онкологии». – Обнинск, 2015. – С. 37.
 14. Лисовская С.Н. К учению о пересадке щитовидной железы. – СПб., 1911. – 115 с.
 15. Наседкин А.Г. Морфология яичникового придатка и клиническая картина при опухолевидных образованиях и доброкачественных опухолях яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2007. – 19 с.
 16. Сердюков М.Г. К вопросу о гетеротрансплантации яичника при различных эндокринопатиях // Труды VII Всесоюзного съезда акушеров и гинекологов. – Л., 1927. – С. 623–630.
 17. Суходоло И.В., Войцович А.Б. Яичниковый придаток – активно секретирующая структура // Актуальные вопросы экспериментальной морфологии. – Томск, 1999. – С. 62–63.
 18. Тардаскина А.В. Роль параовариума в нарушении репродуктивного потенциала яичников при воспалении придатков матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2002. – 21 с.
 19. Хенкин В.Л. Пересадка щитовидной железы: дис. докт. – Ростов н/Д., 1949. – Т. 1. – 267 л.
 20. Хенкин В.Л. Пересадка щитовидной железы: дис. докт. – Ростов н/Д., 1949. – Т. 2. Прил. к дис. Протоколы опытов и истории болезни. – 314 л.
 21. Donnez J., Martinez-Madrid B., Jaboul P. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review // Human Reproduction Update. – 2006. – V. 12 (5). – P. 519–535.
 22. Hilders C.G., Baranski A.G., Peters L. et al. Successful human ovarian autotransplantation to the upper arm // Cancer. – 2004. – V. 101 (12). – P. 2771–2778.
 23. Leporrier M., Theobald P., Roffe J. et al. A new technique to protect ovarian function before pelvic irradiation: heterotopic ovarian transplantation // Cancer. – 1987. – V. 60. – P. 2201–2204.
 24. Manuchehrabadi N., Zhe Gao, Jinjin Zhang et al. Improved tissue cryopreservation using heating of magnetic nanoparticles // Science Translational Medicine. – 2017. – V. 9. – Issue 379. – P. 1/2–2/2.
 25. Martinez-Madrid B., Dolmans M.M., Van Langendonck A. et al. Freeze-thawing intact human ovary with its vascular pedicle with a passive cooling device // Fertil. Steril. – 2004. – V. 82 (5). – P. 1390–1394.
 26. Martinez-Madrid B., Camboni A., Dolmans M.M. et al. Apoptosis and ultrastructural assessment after cryopreservation of whole human ovaries with their vascular pedicle // Fertil. Steril. – 2007. – V. 87 (5). – P. 1153–1165.
 27. O'Brien B.McC., Morrison W.A. Reconstructive Microsurgery. – Churchill Livingstone: Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1987. – 540 p.
 28. Oktay K., Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue // N. Engl. J. Med. – 2000. – V. 342. – P. 1919.
 29. Oktay K., Buyuk E. et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // Lancet. – 2004. – V. 363 (9412). – P. 837–840.
 30. Silber S.J., Grudzinskas G. et al. Successful pregnancy after microsurgical transplantation of an intact ovary // N. Engl. J. Med. – 2008. – V. 359 (24). – P. 2617–2618.
 31. Wenzel J.G., Odend'hal S. The mammalian rete ovarii: a literature review // Cornell Vet. – 1985. – V. 75 (3). – P. 411–425.
 32. Woolnough E., Russo L., Khan M.S. et al. An immunohistochemical study of the rete ovarii and epoophoron // Pathology. – 2000. – V. 32 (2). – P. 77–83.

REFERENCES

1. Baytinger V.F., Tsukanov A.I., Volochkov I.V. Transplantaciya yaichnika, kriokonservirovannoy svezhey ovarial'noy tkani: sostoyanie voprosa [Ovary transplantation, cryopreserved and fresh ovarian tissue: status of the question]. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy hirurgii – Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*, 2012, no. 2, pp. 45–53 (in Russian).

2. Baytinger V.F., Volochkov I.V., Tsukanov A.I. Na puti k autotransplantacii kriokonservirovannyh yaichnikov na mikrososudistyh anastomozah [On the way to autotransplantation of cryopreserved ovaries on microvascular anastomoses]. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy hirurgii – Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*, 2013, no. 3, pp. 43–47 (in Russian).
3. Bogoraz N.A. O peresadke shchitovidnoy zhelezy na sosudistoy nozhke ot bol'noy bazedovoy bolezni [On the transplantation of the thyroid gland on a vascular pedicle from a patient with a congenital disease]. *XVIII s'ezd rossiyskikh hirurгов (27–30 maya 1926)* [XVIII Congress of Russian Surgeons (Moscow, May 27–30, 1926)]. Moscow, 1927. Pp. 160–172 (in Russian).
4. Voytsovich A.B. *Vozrastnaya kliniko-morfologicheskaya harakteristika yaichnikovogo pridatka*. Dis. kand. med. nauk [Age-specific clinical and morphological characteristics of the ovarian appendage. Author Dis. Cand. Med. Sci.]. Tomsk, 1998. 18 p. (in Russian).
5. Gnilorybov T.Ye. Gomoplasticheskaya peresadka zhelez vnutrenney sekrecii na sosudistoy nozhke [Homoplastic transplantation of endocrine glands on the vascular pedicle]. *Vestnik AMN SSSR*, 1956, no. 2, pp. 35–45 (in Russian).
6. Grigor'ev V.G. *K voprosu o transplantacii yaichnikov*. Dis. [To the question of ovarian transplantation]. St. Petersburg, 1897. 45 p. (in Russian).
7. Il'in F.N. Transplantaciya v ginekologii i ee budushhee [Transplantation in gynecology and its future]. *Zhurnal akusherstva i ginekologicheskikh bolezney – Journal of Obstetrics and Gynecological Diseases*, 1925, no. 4, pp. 328–339 (in Russian).
8. Kiseleva M.V., Malinova I.V., Komarova E.V. et al. Vitrifikaciya i transplantaciya ovarial'noy tkani kak sposob sohraneniya i vosstanovleniya fertil'nosti u onkologicheskikh pacientok reproduktivnogo vozrasta [Vitrification and transplantation of ovarian tissue as a way to preserve and restore fertility in cancer patients of reproductive age]. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya “Reproduktivnye tehnologii v onkologii”* [International Scientific and Practical Conference “Reproductive Technologies in Oncology”]. Obninsk, 2015. P. 25. (in Russian).
9. Kokh L.I., Zlobina I.P. Vliyanie patologii parooforona na gormonal'nyuyu funkciyu yaichnikov [Influence of parophoron pathology on ovarian hormonal function]. *Sbornik trudov Tomskoy oblastnoy klinicheskoy bol'nicy* [Proceedings of the Tomsk Regional Clinical Hospital]. Tomsk, 1995. Iss. 3. Pp. 82–84 (in Russian).
10. Kokh L.I., Krivova N.A. Sravnitel'nyi analiz biohimicheskogo sostava yaichnikovogo pridatka, yaichnika i ih proizvodnykh [Comparative analysis of the biochemical composition of the ovarian appendage, ovary and their derivatives]. *Sibirskiy medicinskiy zhurnal (Tomsk) – Siberian Medical Journal (Tomsk)*, 1999, vol. 14, no. 3, pp. 9–12 (in Russian).
11. Kokh L.I., Yefimenko Yu.V. Vozrastnye osobennosti patologii parooforona [Age features of the pathophone pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov, posvyashhennykh 15-letiyu roditel'nogo doma № 4 “Sovremennyye problemy akusherstva, ginekologii i perinatologii”* [Collection of scientific proceedings dedicated to the 15th anniversary of the maternity hospital no. 4 “Modern problems of obstetrics, gynecology and perinatology”]. Tomsk, 2000. Pp. 4–9 (in Russian).
12. Krupskiy A.I. K voprosu o vosstanovlenii sposobnosti zachatiya putem peresadki yaichnika v matku [To the question of restoring the ability of conception by transplanting the ovary into the uterus Trudy VII]. *Vsesoyuznogo s'ezda akusherov i ginekologov* [Proceedings of the VII All-Union Congress of Obstetricians and Gynecologists]. Leningrad, 1927. Pp. 250–279 (in Russian).
13. Lapina Ye.N., Bystrova O.V., Kalugina A.S. et al. Sohranenie fertil'nosti onkologicheskikh bol'nykh: pervaya beremennost' v Rossii posle transplantacii kriokonservirovannoy tkani yaichnika [Preservation of fertility of cancer patients: the first pregnancy in Russia after transplantation of cryopreserved ovarian tissue]. *Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferenciya “Reproduktivnye tehnologii v onkologii”* [International Scientific and Practical Conference “Reproductive Technologies in Oncology”]. Obninsk, 2015. Pp. 37 (in Russian).
14. Lisovskaya S.N. *K ucheniyu o peresadke shchitovidnoy zhelezy* [To the doctrine of thyroid transplantation]. St. Petersburg, 1911. 115 p. (in Russian).
15. Nasedkin A.G. *Morfologiya yaichnikovogo pridatka i klinicheskaya kartina pri opuholevidnykh obrazovaniyakh i dobrokachestvennykh opuholyah yaichnikov*. Avtoref. dis. cand. med. nauk. [Morphology of the ovarian appendage and clinical picture in tumorous formations and benign ovarian tumors. Author Dis. Cand. Med. Sci.]. Tomsk, 2007. 19 p. (in Russian).
16. Serdyukov M.G. K voprosu o geterotransplantacii yaichnika pri razlichnykh endokrinopatiyakh [To the question of oestrus heterotransplantation with various endocrinopathies]. *Trudy VII Vsesoyuznogo s'ezda akusherov i ginekologov* [Proceedings of the VII All-Union Congress of Obstetricians and Gynecologists]. Leningrad, 1927. Pp. 623–630 (in Russian).
17. Suhodolo I.V., Voytsovich A.B. Yaichnikovyi pridatok – aktivno sekretirujushhaya struktura [Ovary appendage – actively secreting structure]. *Aktual'nye voprosy eksperimental'noy morfologii* [Actual questions of experimental morphology]. Tomsk, 1999. Pp. 62–63 (in Russian).

18. Tardaskina A.V. *Rol' paraovariuma v narushenii reproduktivnogo potentsiala yaichnikov pri vospalenii pridatkov matki*. Avtoref. dis. cand. med. nauk [The role of the paraovarium in the violation of the reproductive potential of the ovaries in inflammation of the uterine appendages. Author Dis. Cand. Med. Sci.]. Tomsk, 2002. 21 p. (in Russian).
19. Henkin V.L. *Peresadka shchitovidnoy zhelezy*. Dis. dokt. T. 1 [Thyroid Transplantation. Dis. Dr. Vol. 1]. Rostov on Don, 1949. 267 p. (in Russian).
20. Henkin V.L. *Peresadka shchitovidnoy zhelezy*. Dis. dokt. T. 2. *Pril. k dis. Protokoly opytov i istorii bolezni* [Thyroid Transplantation. Dis. Dr. Vol. 2. Ad. to dis. Protocols of experiments and medical history]. Rostov on Don, 1949. 314 p. (in Russian).
21. Donnez J., Martinez-Madrid B., Jaboul P. et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Human Reproduction Update*, 2006, vol. 12 (5), pp. 519–535.
22. Hilders C.G., Baranski A.G., Peters L. et al. Successful human ovarian autotransplantation to the upper arm. *Cancer*, 2004, vol. 101 (12), pp. 2771–2778.
23. Leporrier M., Theobald P., Roffe J. et al. A new technique to protect ovarian function before pelvic irradiation: heterotopic ovarian transplantation. *Cancer*, 1987, vol. 60, pp. 2201–2204.
24. Manuchehrabadi N., Zhe Gao, Jinjin Zhang et al. Improved tissue cryopreservation using heating of magnetic nanoparticles. *Science Translational Medicine*, 2017, vol. 9, issue 379, pp. 1/2–2/2.
25. Martinez-Madrid B., Dolmans M.M., Van Langendonck A. et al. Freeze-thawing intact human ovary with its vascular pedicle with a passive cooling device. *Fertil. Steril.*, 2004, vol. 82 (5), pp. 1390–1394.
26. Martinez-Madrid B., Camboni A., Dolmans M.M. et al. Apoptosis and ultrastructural assessment after cryopreservation of whole human ovaries with their vascular pedicle. *Fertil. Steril.*, 2007, vol. 87 (5), pp. 1153–1165.
27. O'Brien B.McC., Morrison W.A. *Reconstructive Microsurgery*. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1987. 540 p.
28. Oktay K., Karlikaya G. Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 342, pp. 1919.
29. Oktay K., Buyuk E. et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet*, 2004, vol. 363 (9412), pp. 837–840.
30. Silber S.J., Grudzinskas G. et al. Successful pregnancy after microsurgical transplantation of an intact ovary. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359 (24), pp. 2617–2618.
31. Wenzel J.G., Odend'hal S. The mammalian rete ovarii: a literature review. *Cornell Vet.*, 1985, vol. 75 (3), pp. 411–425.
32. Woolnough E., Russo L., Khan M.S. et al. An immunohistochemical study of the rete ovarii and epoophoron. *Pathology*, 2000, vol. 32 (2), pp. 77–83.

Поступила в редакцию 06.09.2017

Утверждена к печати 28.11.2017

Авторы:

Байтингер Владимир Фёдорович – д-р мед. наук., профессор, президент АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск), профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (г. Красноярск).

Фимушкина Наталья Юрьевна – ординатор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (г. Томск).

Байтингер Андрей Владимирович – врач-хирург АНО «НИИ микрохирургии» (г. Томск).

Контакты:

Байтингер Владимир Фёдорович

тел.: +7-913-803-32-86

e-mail: baitinger@mail.tomsknet.ru