

Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонификация менеджмента пациенток

М.Р. Оразов^{✉1}, В.Е. Радзинский¹, М.Б. Хамошина¹, Л.М. Михалева², С.Я. Исмаилзаде¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П. Авцына», Москва, Россия

Аннотация

Спаечный процесс остается актуальной проблемой оперативной гинекологии. С каждым годом число женщин, страдающих от осложнений спаечного процесса, неуклонно растет, не говоря уже о рисках летальных исходов, связанных с данными осложнениями. Многофакторная полигенная этиология, низкая результативность лечения спаечного процесса определяют приоритетность поиска методов предотвращения процесса спайкообразования или по крайней мере уменьшения выраженности послеоперационной адгезии. В обзоре представлены современная парадигма патогенеза формирования послеоперационных спаек и возможности профилактики адгезивных нарушений у гинекологических больных.

Ключевые слова: спаечный процесс малого таза, внутриматочные синехии, спаечная болезнь, Антиадгезин

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Михалева Л.М., Исмаилзаде С.Я. Противоспаечные барьеры в клинической практике: персонификация менеджмента пациенток. Гинекология. 2021;23(6):480–484. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201292

REVIEW

Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management

Mekan R. Orazov^{✉1}, Viktor E. Radzinsky¹, Marina B. Khamoshina¹, Liudmila M. Mikhaleva², Sevinc Ya. Ismailzade¹

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

²Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

Abstract

The adhesive process is an urgent problem of operative gynecology. The number of women suffering from complications of the adhesive process is growing every year, not to mention the deaths associated with this problem. Polygenic etiology, low efficiency of treatment of the adhesion process determined the priority of searching for methods to prevent the process of adhesion formation or, at least, to reduce the severity of postoperative adhesion, at least a decrease in the severity of postoperative adhesion. The review presents the current paradigm of the pathogenesis of the formation of postoperative adhesions and the possibility of preventing adhesive disorders in gynecological patients.

Keywords: adhesions of the pelvis cavity, intrauterine adhesion, adhesive disease, Antiadgezine

For citation: Orazov MR, Radzinsky VE, Khamoshina MB, Mikhaleva LM, Ismailzade SYA. Anti-adhesive barriers in clinical practice: personalized patient management. Gynecology. 2021;23(6):480–484. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201292

Введение

Спаечный процесс органов малого таза по-прежнему остается одной из актуальных проблем оперативной гинекологии. Подавляющее большинство оперативных вмешательств на органах брюшной полости приводит к развитию спаечного процесса, а вероятность рецидива при

отсутствии предотвращающих мер колеблется от 25 до 92% [1]. Высокий уровень встречаемости спаек обуславливает высокую распространенность послеоперационных осложнений, таких как хронический болевой синдром, бесплодие, нарушение анатомо-топографического расположения органов, снижение их функциональной активности, что приводит к снижению качества жизни, а у женщин

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деятель науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Хамошина Марина Борисовна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Михалева Людмила Михайловна – д-р мед. наук, проф., дир. Института морфологии ФГБНУ «НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына». E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы – аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: sevka_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1767-5536

Viktor E. Radzinsky – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4956-0466

Marina B. Khamoshina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: khamoshina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1940-4534

Liudmila M. Mikhaleva – D. Sci. (Med.), Prof., Avtsyn Research Institute of Human Morphology. E-mail: mikhalevam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-2052-914X

Sevinc Ya. Ismailzade – Graduate Student, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: sevka_monika@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7428-0469

становится значимым конфаундером реализации репродуктивной функции [2, 3].

Последствия спаечного процесса экономически весьма нагружены для здравоохранения любой страны. Так, уровень затрат на лечение осложнений, вызванных спайками, в США составляет около 1,3 млрд дол. в год, и с каждым годом эти затраты растут [4]. Поэтому поиск эффективных методов предотвращения развития послеоперационного спаечного процесса является одной из приоритетных задач современного здравоохранения, особенно в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции, существенно изменившей приоритеты бюджета систем здравоохранения всего мира.

Согласно современным представлениям, спайки представляют собой высококачественные васкуляризованные динамичные тканевые структуры, «фиброзные тяжи», возникающие *de novo* в результате влияния компонентов сигнальной сети персистирующего воспаления и во многом – вследствие разбалансирования процессов заживления [2]. Через 12 ч после нарушения целостности ткани запускается процесс тканевой организации фибринового матрикса, образованного интраперитонеальной экссудацией свободного фибрина [5]. Возможными триггерами образования спаек могут быть стимулы, вызывающие клеточные пролиферацию, миграцию, дифференциацию, ангиогенез, апоптоз и локальную протекцию [3]. По литературным данным, увеличению биосинтеза коллагена и вовлечению лейкоцитов способствуют цитокины, секретируемые макрофагами и фибробластами [6, 7], а именно фактор некроза опухоли α , интерлейкин-1, фактор роста тромбоцитов, эпидермальный фактор роста, моноцитарный хемотаксический протеин 1 [8].

Роль иммунной системы в процессе спайкообразования еще полностью не изучена, однако не вызывает сомнения [9]. Значительные иммунные изменения как на системном, так и на локальном уровне способствуют развитию спаечного процесса. Доказано, что у пациентов, склонных к образованию спаек, снижается количество Т-лимфоцитов (CD3+), а количество натуральных клеток-киллеров – NK-клеток (CD16+) увеличивается [10]. Известно, что популяции Т-хелперов (CD8+) являются основными продуцентами цитокинов, и соотношение между активирующими или подавляющими воспалительную реакцию цитокинами либо трансформирующими рост клеток указывает на наличие связи регуляции экспрессии генов и формирование спаек [11]. Также, по литературным данным, плазматические клетки, несущие на поверхности CD138 (синдекан-1), участвуют в адгезиогенезе [12]. Уже 10 лет назад установлено, что CD138 непосредственно участвует в формировании межклеточных связей и блокирует инвазию клеток в коллаген. Вместе с тем доказано, что выраженность клинических симптомов спаечного процесса напрямую коррелирует с повышенной концентрацией CD138-позитивных клеток, что в дальнейшем приводит к нарушению архитектоники и увеличивает ишемию ткани [3]. Наблюдаемая тенденция к снижению абсолютного количества NK-клеток, несущих на своей поверхности маркеры CD16 и CD56, служит причиной неконтролируемого распространения спаечного процесса [13].

Кроме внутритазовых адгезий одной из ведущих проблем в гинекологии остаются внутриматочные спайки (синехии) – ВМС. В настоящее время комплекс нарушений менструальной и детородной функций женщины репродуктивного возраста, ассоциированных с адгезивным поражением полости матки, дефинирует как синдром Ашермана [14].

Впервые всему миру о посттравматическом генезе ВМС сообщил доктор Н. Fritsch еще в 1894 г. [15]. Впоследствии

доктор J. Asherman опубликовал серию работ, в которых достаточно подробно описал клиническую картину, ассоциированную с ВМС [16]. Выраженность ВМС варьируется от минимальной до полной облитерации полости матки и/или стенок цервикального канала за счет формирования адгезий [17].

Точная распространенность ВМС неизвестна и может быть недооценена отчасти из-за отсутствия симптомов или малосимптомности, а также наличия неясной клинической картины. К факторам риска развития ВМС относят кесарево сечение (2–3%), самопроизвольные выкидыши (5–39%), рассечение внутриматочной перегородки (6%), искусственный аборт (6%), эмболизацию маточных артерий (14%), выскабливание полости матки (38%), гистероскопическую полипэктомию, миомэктомию (31–78%), аблацию эндометрия (36%) [17]. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между повторными внутриматочными вмешательствами и ростом развития ВМС [18].

Современные представления о патогенезе ВМС основаны на том, что в базальном слое, содержащем строму и железы, локальная сосудистая сеть и иммунный баланс поддерживаются за счет различных популяций иммунных клеток (NK), нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов (Т- или В-клетки или тучные клетки), которые в последующем обеспечивают механизмы репарации в ходе менструального цикла [19]. По классическим канонам физиологии менструация служит иллюстрацией процесса, при котором в воспалительной среде одновременно происходят два противоположных процесса – разрушение и репарация тканей. Между тем следует подчеркнуть, что в асептических условиях заживление эндометрия происходит без образования спаек [17]. Однако у некоторых женщин эти механизмы репарации нарушены, что приводит к образованию внутриматочных соединительнотканых изменений. Это связано с гипоксией, снижением неоваскуляризации и изменением экспрессии цитокинов [20].

В основе патогенеза спаечного процесса в полости матки лежит гиперактивный репаративный процесс с формированием эндометриальных фибротических изменений. Гипоксия приводит к усилению пролиферативной активности фибробластов [21]. В настоящее время доказана связь ненормальной экспрессии провоспалительных цитокинов и разрастания соединительной ткани [22]. Центральным медиатором соединительнотканых изменений является трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), который контролирует пролиферацию и дифференцировку клеток, также способствует синтезу фибробластов и снижает экстрацеллюлярный матрикс. ТФР- β 1 может секретироваться фибробластами и макрофагами и играет регулируемую роль в росте клеток, дифференцировке, миграции и апоптозе. Важную роль в формировании внутриматочных спаек играет сигнальный путь ТФР- β 1/SMAD3: отмечаются значительное повышение экспрессии в плазме крови ТФР- β 1 и SMAD3, снижение уровня SMAD7 [23]. Повышенный уровень ТФР- β 1 регистрируется в тканях, в которых происходит неконтролируемый фиброзный процесс [24].

Целостность ультратонких морфофункциональных характеристик эндометрия может быть нарушена многими факторами, такими как хирургические вмешательства, инфекции и генетическая предрасположенность к патологическому фиброзированию [25].

Вопрос профилактики ВМС занимает одно из важных мест в современной гинекологии. В современной научной периодике представлен целый ряд публикаций, посвященных вопросам эффективности использования различных

противоспаечных барьеров с целью снижения распространенности и степени тяжести спаечной болезни [22, 23].

Барьерные методы

Барьер является одним из часто используемых методов для предотвращения формирования адгезий, поскольку теоретически разделение двух противоположных сторон шероховатой поверхностью может предотвратить контакт и впоследствии снизить риск развития спайки между ними. Барьерная цель может быть достигнута с помощью двух стратегий: первая – с использованием специальных агентов, вторая – при помощи физической или механической среды.

Агенты, действующие как барьер, могут быть в твердой форме, жидкой форме или в форме геля, а компоненты включают полиэтиленоксид–натрий, экстракт на основе карбоксиметилцеллюлозы и гиалуроновой кислоты – ГК [25–29]. Самыми перспективными с точки зрения противорецидивной эффективности и безопасности в настоящее время являются антиадгезивные барьеры на основе ГК.

Известно, что на поверхности стромальных и эпителиальных клеток париетальной брюшины и эндометрия имеются рецепторы к ГК CD44 [30]. CD44 – это рецептор для ГК, интегральный клеточный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях, клеточной адгезии и миграции. ГК, взаимодействуя с одноименными рецепторами CD44, может ингибировать функцию ТФР-β1. Активность ТФР-β1 оценивают как наиболее сильную, он признан в качестве основного стимулирующего фиброз медиатора [31]. Механизм действия ГК реализуется за счет подавления адгезии фибробластов и тромбоцитов, активности макрофагов, ингибируя образование фибрина. Помимо этого, ГК инициирует процессы репарации [31].

В нашей стране с успехом применяется противоспаечный гель на основе натриевой соли ГК и карбоксиметилцеллюлозы под торговым названием Антиадгезин.

Карбоксиметилцеллюлоза, входящая в состав геля, является производной целлюлозы, обладает устойчивым и смягчающим эффектами, не оказывает токсического, канцерогенного, эмбриотоксического эффектов*. Гель служит в качестве субстрата для фиксирования и пролонгирования действия ГК на поверхности ткани. Использование противоспаечного барьера на основе ГК способствует профилактике образований адгезий после полостных и внутриматочных операций, эффективность ГК доказана в многочисленных исследованиях [28, 32].

Персонализация менеджмента пациенток с использованием противоспаечного барьера геля Антиадгезин

Важнейшим направлением современной медицины являются персонализация и предикция. Определенным группам пациенток, имеющих высокие риски по реализации спаечной болезни, показана персонализированная профилактика адгезивных нарушений, если им производятся:

- оперативные вмешательства на придатках матки вне зависимости от доступа (лапароскопия/лапаротомия – LS/LT);
- хирургическое лечение инфильтративных форм эндометриоза LS/LT-доступом;
- миомэктомия LS/LT-доступом;
- внутриматочные манипуляции (рассечение адгезий, полипэктомия, миомэктомия гистероскопическим путем, резекции кистозных форм аденомиоза, диагностическое

выскабливание стенок полости матки с целью биопсии эндометрия).

Заключение

Несмотря на интенсивный прогресс малоинвазивных технологий, позволивших минимизировать травматичность оперативных вмешательств, использование в рутинной практике современных средств и способов, направленных на профилактику спаечного процесса, нельзя считать достаточным. В этой связи особое значение приобретают исследования прикладного характера, направленные на оценку эффективности патогенетически обоснованной терапии и профилактики рецидивов внутритазовых и внутриматочных адгезий. Несмотря на многочисленные разноплановые исследования, проблема профилактики спаечного процесса органов малого таза далека от окончательного решения, остается открытой и требует дальнейших исследований. Использование противоспаечных барьеров на основе ГК является одним из обоснованных путей снижения риска образования послеоперационных спаек в гинекологической практике.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Okabayashi K, Ashrafian H, Zacharakis E, et al. Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity. *Surg Today*. 2014;44:405-20. DOI:10.1007/s00595-013-0591-8
2. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "gnored iceberg" of medicine and surgery. *World J Emerg Surg*. 2013;8(1):6. DOI:10.1186/1749-7922-8-6
3. De Wilde RL, Brölmann H, Koninckx PR, et al. Prevention of adhesions in gynaecological surgery: the 2012 European field guideline. *Gynecol Surg*. 2012;9(4):365-8. DOI:10.1007/s10397-012-0764-2
4. Ray NF, Denton WG, Thamer M, et al. Abdominal adhesiolysis: inpatient care and expenditures in the United States in 1994. *J Am Coll Surg*. 1998;186(1):1-9. DOI:10.1016/s1072-7515(97)00127-0
5. Lutsevich OE, Akimov VP, Shirinsky VG, Bichev AA. Adhesive disease of the peritoneum: a modern view of pathogenesis and treatment. *Khirurgiia (Mosk)*. 2017;10:100-8. DOI:10.17116/hirurgia201710100-108

*Справочник лекарств РЛС. Антиадгезин гель противоспаечный рассасывающийся стерильный. 2021. Режим доступа: http://www.rlsnet.ru/pcr_tn_id_81752.htm. Ссылка активна на 29.10.2021.

6. Kovacs EJ, DiPietro LA. Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *FASEB J*. 1994;8(11):854-61. DOI:10.1096/fasebj.8.11.7520879
7. Zeyneloglu HB, Senturk LM, Seli E, et al. The role of monocyte chemotactic protein-1 in intraperitoneal adhesion formation. *Hum Reprod*. 1998;13(5):1194-9. DOI:10.1093/humrep/13.5.1194
8. Kovacs EJ. Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol Today*. 1991;12(1):17-23. DOI:10.1016/0167-5699(91)90107-5
9. Fernandez H, Benifla JL, Fritel X, et al. Post-curettage and aspiration synechiae: is there value in an anti-adhesion agent? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012;41(2):8-12. DOI:10.1016/S0368-2315(12)70004-2
10. Снимщицова И.А., Медведев А.И., Халилов М.А., и др. Теоретические и клинические аспекты избыточного адгезиогенеза. *Вестник РГМУ*. 2008;4:99-102 [Snimshchikova IA, Medvedev AI, Khalilov MA, et al. Teoreticheskie i klinicheskie aspekty izbytochnogo adgeziogeneza. *Vestnik RGMU*. 2008;4:99-102 (in Russian)].
11. Oosterlynck DJ, Lacquet FA, Waer M, Koninckx PR. Lymphokinactivated killer activity in women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*. 1994;37(3):185-90. DOI:10.1159/000292556
12. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С., Ильясова Н.А. Антиангиогенная терапия и спаечный процесс в малом тазу: перспективы профилактики и лечения. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010;10(4):25-31 [Burlev VA, Dubinskaia ED, Gasparov AS, Iliasova NA. Antiangiogenic therapy and a commissural process in the small pelvis: prospects for prevention and treatment. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;10(4):25-31 (in Russian)].
13. Tabibian N, Swehli E, Boyd A, et al. Abdominal adhesions: A practical review of an often overlooked entity. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;15:9-13. DOI:10.1016/j.amsu.2017.01.021
14. Sabry D, Mostafa A, Mekawey D, et al. An experimental model: intrauterine adhesion versus subendometrial fibrosis. *Biomedical Research*. 2018;29(17):3311-8. DOI:10.4066/biomedicalresearch.29-18-849
15. Fritsch H. Ein Fall von volligen Schwund der Gebaarmutterhohle nach Auskratzung. *Zentralbl Gynaekol*. 1894;18:1337-42.
16. Asherman JG. Traumatic intra-uterine adhesions. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1948;57(6):892-6. DOI:10.1111/j.1471-0528.1950.tb06053.x
17. Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome – one century later. *Fertil Steril*. 2008;89:759-79. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.02.096
18. Lin S, Xie X, Guo Y, et al. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of infertile patients with endometriosis and endometrial polyps: A retrospective cohort study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59:916-21. DOI:10.1016/j.tjog.2020.09.020
19. Owusu-Akyaw A, Krishnamoorthy K, Goldsmith LT, Morelli SS. The role of mesenchymal-epithelial transition in endometrial function. *Hum Reprod Update*. 2019;25:114-33. DOI:10.1093/humupd/dmy035
20. March CM. Asherman's syndrome. *Semin Reprod Med*. 2011;29(2):83-94. DOI:10.1055/s-0031-1272470
21. Diegelmann RF, Evans MC. Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci*. 2004;9(1):283-9. DOI:10.2741/1184
22. Chen JX, Yi XJ, Gu PL, Gao SX. The role of KDR in intrauterine adhesions may involve the TGF- β 1/Smads signaling pathway. *Braz J Med Biol Res*. 2019;52(10):e8324. DOI:10.1590/1414-431X20198324
23. Li J, Cen B, Chen S, He Y. MicroRNA-29b inhibits TGF- β 1-induced fibrosis via regulation of the TGF- β 1/Smad pathway in primary human endometrial stromal cells. *Mol Med Rep*. 2016;13(5):4229-37. DOI:10.3892/mmr.2016.5062
24. Van Beek JP, Kennedy L, Rockel JS, et al. The induction of CCN2 by TGF β 1 involves Ets-1. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(2):R36. DOI:10.1186/ar1890
25. Evans J, Salamonsen LA, Winship A, et al. Fertile ground: Human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2016;12:654-67. DOI:10.1038/nrendo.2016.116
26. Zhou Q, Shi X, Saravelos S, et al. Auto-cross-linked hyaluronic acid gel for prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis: A randomized controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28:307-13. DOI:10.1016/j.jmig.2020.06.030
27. Lin X, Wei M, Li TC, et al. A comparison of intrauterine balloon, intrauterine contraceptive device and hyaluronic acid gel in the prevention of adhesion reformation following hysteroscopic surgery for Asherman syndrome: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170:512-6. DOI:10.1016/j.ejogrb.2013.07.018
28. Zhu R, Duan H, Gan L, Wang S. Comparison of Intrauterine Suitable Balloon and Foley Balloon in the Prevention of Adhesion after Hysteroscopic Adhesiolysis. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9494101. DOI:10.1155/2018/9494101
29. Lee WL, Lee FK, Wang PH. Application of hyaluronic acid in patients with interstitial cystitis. *J Chin Med Assoc*. 2021;84:341-3. DOI:10.1097/JCMA.0000000000000489
30. Friedman JA, Wong JMK, Chaudhari A, et al. Hysteroscopic myomectomy: A comparison of techniques and review of current evidence in the management of abnormal uterine bleeding. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30:243-51. DOI:10.1097/GCO.0000000000000475
31. Annes JP, Munger JS, Rifkin DB. Making sense of latent TGF β activation. *J Cell Sci*. 2003;116(2):217-24. DOI:10.1242/jcs.00229
32. Kim T, Ahn KH, Choi DS, et al. A randomized, multi-center, clinical trial to assess the efficacy and safety of alginate carboxymethylcellulose hyaluronic acid compared to carboxymethylcellulose hyaluronic acid to prevent postoperative intrauterine adhesion. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19:731-6. DOI:10.1016/j.jmig.2012.08.003

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU