

# Системный и локальный ангиогенез у женщин с бесплодием и спаечным процессом в полости малого таза

В.А.Бурлев<sup>1</sup>, Н.А.Ильцова<sup>1</sup>, Е.Д.Дубинская<sup>2</sup>, А.С.Гаспаров<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва

**Цель.** Изучение системного, локального ангиогенеза и пролиферации клеток эндотелия сосудов в спайках брюшины малого таза в зависимости от стадии их распространения.

**Пациенты и методы.** Обследовано 170 пациенток (кровь, перитонеальная жидкость и образцы тканей) с бесплодием и тазовыми перитонеальными спайками (ТПС), верифицированными при проведении лечебно-диагностической лапароскопии.

**Результаты.** Показано, что у больных 1–2-й стадией наблюдаются начальные признаки изменений как на системном, так и на локальном уровне. У больных 3–4-й стадией эти нарушения достигают существенных значений. Выраженное влияние на стадии образования спаек оказывает перитонеальная жидкость, в которой обнаружены наиболее достоверно значимые ангиогенно-зависимые изменения у больных с 3–4-й стадией распространения. Установленные нарушения сопровождаются снижением антиангиогенной активности.

**Заключение.** Выявленные различия в выраженности процессов ангиогенеза и пролиферации в сосудах спаек малого таза следует учитывать при разработке методов профилактики и лечения спаек.

**Ключевые слова:** ангиогенез, перитонеальная жидкость, перитонеальные спайки, экспрессия ангиогенных факторов роста

## System and local angiogenesis at women with sterility and pelvic adherent process

V.A.Burlev<sup>1</sup>, N.A.Ilyasova<sup>1</sup>, E.D.Dubinskaya<sup>2</sup>, A.S.Gasparov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Academician V.I.Kulakov Scientific Center of Obstetrics,

Gynecology and Perinatology Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow;

<sup>2</sup>People, s Friendship University of Russia, Moscow

**The objective.** To study systemic, local angiogenesis and proliferation of vascular endothelial cells in adhesions of the peritoneum of the small pelvis depending on the stage of their spread.

**Patients and methods.** The examination included 170 female patients (blood, peritoneal fluid and tissue specimens) with infertility and pelvic peritoneal adhesions (PPA) verified by performing therapeutic-diagnostic laparoscopy.

**Results.** As has been shown, in patients with stage 1–2, the initial signs of changes are observed on both systemic and local levels. In patients with stage 3–4, these disorders reach significant values. Peritoneal fluid, in which the most significant angiogenesis-dependent changes in patients with the stage 3–4 of spread are found, has a marked effect on stages of formation of adhesions. The established disorders are associated with decreased antiangiogenic activity.

**Conclusion.** The revealed differences in the intensity of the processes of angiogenesis and proliferation of vessels of the small pelvis adhesions should be taken into account in development of methods of prevention and treatment of adhesions.

**Key words:** angiogenesis, peritoneal fluid, peritoneal adhesions, expression of angiogenic risk factors

У каждой пятой пациентки со спаечным процессом в малом тазу, обратившейся по поводу бесплодия, спайки являются «постинфекционными» [1]. Основная часть исследований, посвященная изучению послеоперационных спаек, связана с гипоксией брюшины как единого механизма, запускающего патологический каскад их формирования через систему гипоксического воспаления.

Наше представление о воспалении как о системном процессе связано с открытием комплекса белков острой фазы и ангиогенных факторов роста. Синтез этих белков, активирующихся под действием провоспалительных цитокинов, представляет собой универсальную защитную реакцию на гипоксию [2].

В 20–50% случаев перитонеальные спайки являются причиной бесплодия, и это связано не только с нарушением анатомии маточных труб. Доказано, что наличие параовариальных и перитубарных спаек ингибирует рост фолликулов [3]. Индукция овуляции в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий в большинстве случаев бывает безуспешной у пациенток с выраженными «послевоспалительными» спайками, что связано с нарушением адекватного кровоснаб-

### Для корреспонденции:

Бурлев Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4  
Телефон: (495) 438-2447

Статья поступила 10.09.2011 г., принята к печати 14.12.2012 г.

жения яичников, а также влиянием паракринных механизмов, изменяющихся под действием перитонеальной жидкости, содержащей избыточное количество цитокинов и факторов ангиогенеза [4, 5]. Перитубарные и интратубарные спайки влияют на подвижность маточных труб и, соответственно, на транспорт яйцеклетки. Данные нарушения приводят не только к бесплодию, но и высокой частоте внематочной беременности. При этом бесплодие может быть связано не только с дисфункцией маточных труб, но и с формированием спаек после хирургического лечения внематочной беременности [6].

Спаечный процесс в малом тазу – это «цена адаптации» организма в ответ на воздействие раздражителя, сила которого превышает зону отличной от нормы (сосудистый трансплантат при воздействии гипоксии). При этом адаптивные возможности организма различные и определяются генетически. Патогенез формирования спаек является универсальным как для формирования спаек при воспалительных заболеваниях, так и при послеоперационных спайках [5, 6].

На любое повреждающее действие (хирургическая травма, воспаление, эндометриоз) брюшина реагирует воспалительной реакцией, стимулируются процессы ангиогенеза. В процессах заживления брюшины в условиях воспаления наиболее активную роль играют перитонеальные лейкоциты и тканевые клетки репарации (мезотелиальные клетки) [5–7].

В образующихся спайках кровеносные сосуды обнаруживаются уже на 3-и сутки после повреждения [8].

В настоящее время доказано и подтверждено в экспериментах на животных изменение состояния ангиогенеза, точнее его повышение, или проангиогенный сдвиг, при формировании спаек. Максимальная степень активности перитонеального ангиогенеза была зарегистрирована в промежутке между 8-м и 12-м днем после травматизации, параллельно со снижением и перераспределением степени спаечного процесса [9].

Ангиогенные активаторы и ингибиторы были подробно описаны отечественными и зарубежными исследователями в течение последних лет. Наиболее хорошо изученным является сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР-А), экспрессируемый как на эндотелиальных клетках и макрофагах, так и выявляемый в плазме крови [10–13].

До настоящего времени остается нерешенным вопрос о том, почему не у всех женщин после воспалительных заболеваний матки и ее придатков (инфекции, внутриматочные манипуляции) формируется спаечный процесс, и какими факторами обусловлена степень его выраженности [5].

Исследования, представленные в литературе, посвящены преимущественно послеоперационным спайкам и их профилактике. Однако до настоящего времени не изучено состояние системы ангиогенеза у пациенток с различными стадиями распространения спаечного процесса.

Целью исследования явилось изучение состояния системного и локального ангиогенеза у больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием в зависимости от стадии их распространения.

### Пациенты и методы

В исследование было включено 170 пациенток с бесплодием и тазовыми перитонеальными спайками (ТПС), вери-

фицированными при проведении лечебно-диагностической лапароскопии. После рандомизации больных в соответствии с критериями включения и исключения все 170 больных были разделены на 2 группы: основную группу составили 60 пациенток с 1–2-й стадией распространения ТПС, группу сравнения – пациентки с 3–4-й стадией распространения без наличия жидкостных образований в малом тазу – 110 человек.

Возраст обследованных женщин основной группы (1-я) варьировал от 25 до 44 лет ( $33,2 \pm 0,4$  лет), в группе сравнения (2-я группа) – от 22 до 46 лет ( $33 \pm 0,5$  лет). Характер жалоб достоверно не отличался между группами.

Анализ репродуктивного анамнеза показал, что в 1-ю группу были включены 23 (38,3%) пациентки с первичным бесплодием, 37 (61,7%) – с вторичным; во 2-ю группу – 38 (34,5%) женщин с первичным бесплодием и 72 (65,5%) – с вторичным. Обильные и длительные менструации зафиксированы практически у 38 (63,3%) пациенток 2-й группы и лишь у 19 (31,6%) – в 1-й.

Во 2-й группе пациенток с 3–4-й стадиями распространения спаечного процесса преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки) по сравнению с пациентками 1-й группы: 70 (63,6%) и 23 (38,3%) соответственно. В 2,5 раза чаще у пациенток с выраженным спаечным процессом в анамнезе были указания на болезни органов дыхания. Наличие хронического тонзиллита было отмечено у 79 (71,8%) пациенток 2-й группы и у 19 (31,6%) пациенток 1-й группы. Возможно, увеличение количества заболеваний органов желудочно-кишечного тракта и дыхания у пациенток 2-й группы связано с нарушением в системе иммунитета вследствие перенесенных воспалительных заболеваний придатков матки и наличия их хронических форм.

Семейный анамнез отягощен у 9 (15,0%) больных 1-й группы и 32 (29,0%) 2-й группы. Из них: в 1-й группе по онкологическим заболеваниям у 3 (5,0%), по заболеваниям желудочно-кишечного тракта – у 2 (3,3%), по заболеваниям сердечно-сосудистой системы – у 3 (5,0%) и по сахарному диабету – у 1 (1,6%). Во 2-й группе: по онкологическим заболеваниям – у 18 (16,3%), по заболеваниям желудочно-кишечного тракта – у 9 (8,2%), по заболеваниям сердечно-сосудистой системы – у 3 (2,7%) и по сахарному диабету – у 4 (3,6). Следовательно, у каждой третьей пациентки с ТПС 3–4-й стадии соматический семейный анамнез был отягощен преимущественно по онкологическим заболеваниям и патологии желудочно-кишечного тракта.

Все обследованные пациентки (100%) имели указание в анамнезе на воспалительные заболевания органов малого таза. Анализ данных показал, что у 42 (30%) обследованных пациентов диагноз хламидийной инфекции был установлен случайно при проведении обследования по поводу бесплодия. Это совпадает с данными литературы о том, что в большинстве случаев данное заболевание протекает бессимптомно [14]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие ТПС у пациенток с бесплодием наиболее часто сочетается при 3–4-й стадии спаечного процесса с наличием указаний в анамнезе на перенесенную хламидийную инфекцию (39,1%), однако частота хламидийной инфекции достоверно не отличается от частоты воспале-

ния придатков матки неспецифической или неуточненной этиологии (34,5%).

У пациентов с 1–2-й стадиями распространения спаечно-воспалительные заболевания неспецифической или неуточненной этиологии, однако практически у каждой восьмой в анамнезе хламидийная или гонококковая инфекция. Наиболее частое сочетание специфических инфекций выявлено у пациенток с 3–4-й стадией спаечного процесса (10,9%). Достоверных различий в частоте хламидийной инфекции в анамнезе у пациенток с 3–4-й стадией распространения спаечного процесса в малом тазу выявлено не было.

У пациенток с 3–4-й стадией распространения алерго-анамнез был отягощен в 3 раза чаще, чем у пациенток с малыми формами распространения спаечного процесса.

Достоверного различия между давностью перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза и числом эпизодов обострения среди пациенток обследованных групп с ТПС выявлено не было. Давность указаний в анамнезе на воспалительные заболевания колебалась от 3 до 12 лет. Средняя продолжительность ремиссии – 7,5 года.

Особенностью течения воспалительных заболеваний органов дыхания и пищеварения у пациенток группы сравнения с распространенным спаечным процессом являлось быстрое начало заболевания, а также быстрое выздоровление.

Клинический анализ больных обследованных групп показал, что они были сопоставимы по ряду параметров, однако имели существенные отличия по анамнестическим данным. К ним следует отнести:

- особенности экстрагенитальных хронических заболеваний (преобладание экстрагенитальных хронических заболеваний у пациенток с 3–4-й стадией распространения спаечного процесса), более частое выявление отягощенного алергоанамнеза;

- особенности семейного соматического анамнеза (преобладание онкологических заболеваний и заболеваний желудочно-кишечного тракта у ближайших родственников пациенток с 3–4-й стадией распространения спаечного процесса);

- особенности течения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта (у пациенток 2-й группы характер течения заболевания характеризовался быстрым началом заболевания и быстрым выздоровлением).

Обращает на себя внимание отсутствие особенностей репродуктивного анамнеза у пациенток 1-й и 2-й группы. У всех пациенток имелись указания на перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза, однако их частота, характер, а также количество эпизодов обострения не были взаимосвязаны со стадией распространения ТПС.

Оценку стадии распространения проводили согласно классификации аднексальных спаек Американского общества фертильности [15]. Критерии включения: бесплодие и тазовые перитонеальные спайки 1–4-й стадии распространения, подтвержденные при проведении лапароскопии; возраст 20–43 года. Критерии исключения: сопутствующая гинекологическая патология, оперативные вмешательства в анамнезе, соматическая патология (сахарный диабет, патология щитовидной железы, язвенная болезнь желудка, артериальная гипертензия, онкологические заболевания), эндо-

метриоз, наличие пограничных или онкологических заболеваний в анамнезе.

Для контрольной группы использовались нормативные показатели оценки состояния ангиогенеза на системном и локальном уровне у пациенток, которым проводилась стерилизация маточных труб лапароскопическим доступом, как это было описано нами ранее [16].

Лапароскопия проводилась с использованием оборудования фирмы Karl Storz по традиционной методике [7].

Кровь, перитонеальную жидкость и образцы тканей для исследования у всех пациенток получали в стандартных условиях [7]. Информированное согласие на использование крови и спаек малого таза для проведения исследований было получено у всех пациенток.

**Иммуноферментный анализ.** Анализ содержания СЭФР-А (пг/мл), растворимого рецептора 1 к СЭФР (рСЭФР Р1, пг/мл), растворимого рецептора 2 к СЭФР (рСЭФР Р2, пг/мл), фактора роста фибробластов 2 (ФРФ-2, пг/мл), фактора роста гепатоцитов (ФРГ, пг/мл) в сыворотке крови и в перитонеальной жидкости (ПЖ) проводился с помощью иммуноферментного анализа с применением стандартных наборов (R&D systems, США). Проведение реакции и расчет результатов осуществляли в стандартных условиях согласно рекомендациям производителя.

**Иммуногистохимический анализ** образцов спаек брюшины малого таза проводился так же, как было описано нами ранее [7]. Интенсивность иммуногистохимического окрашивания оценивалась в 5 подлежащих областях при 400-кратном увеличении: 0 – сравнима с негативным контролем, 1 – при слабом окрашивании (едва видно, но не более), 2 – между слабым и сильным окрашиванием, 3 – сильное окрашивание. Интенсивность градуировалась полуколичественно с использованием SCORE. Измерения плотности микрососудов были проведены на основе применения первичных моноклональных античеловеческих антител CD31 (DAKO A/S, Glostrup, Дания). Значения плотности микрососудов (ПМС) рассчитывались и выражались как число микрососудов в мм<sup>2</sup>, как это было описано ранее [10, 16–18]. Анализ экспрессии Ki-67 (пролиферативный индекс, %), СЭФР-А и ФРФ-2 в сосудах спаек малого таза проводился с использованием гистохимического метода в условиях стандартного протокола. Для визуализации применялись моноклональные антитела к СЭФР-А и ФРФ-2 [19].

**Статистический анализ.** Для анализа результатов использовали статистические компьютерные программы PASW Statistics 18. Результаты исследования представлены как средние ± стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). В зависимости от конкретных условий применялись: ANOVA, критерий Вилкоксона, *U*-критерий Манна–Уитни, критерий Крускала–Уоллиса. Различия между группами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

В табл. 1 представлена системная ангиогенная активность в сыворотке крови у больных со спаечным процессом в малом тазу. Содержание СЭФР-А в сыворотке крови было достоверно выше у больных 2-й группы, а наименьшим –

Таблица 1. Системная и локальная ангиогенная активность в сыворотке крови (с) и перитонеальной жидкости (пж) у больных со спаечным процессом в малом тазу различных стадий распространения ( $M \pm SD$ )

Исследуемый параметр		Контрольная группа 1	1-я группа (стадия спаек 1–2) (n = 60) 2	2-я группа (стадия спаек 3–4) (n = 110) 3	p
СЭФР-А, пг/мл	с	97,8 ± 11,5	171,3 ± 36,3	346,5 ± 45,7	1–2,3; 2–3
	пж	139 ± 36	289 ± 37	473 ± 163	1–2,3; 2–3
p		<0,05	<0,05	<0,05	
pСЭФР P1, пг/мл	с	38,2 ± 8,9	44,5 ± 7,3	85 ± 16,8	1–3; 2–3
	пж	127 ± 46	168 ± 32	231 ± 71	1–3; 2–3
p		<0,05	<0,05	<0,05	
pСЭФР P2, пг/мл	с	1890 ± 997	2132 ± 612	3357 ± 525	1–3; 2–3
	пж	2775 ± 438	3356 ± 359	4634 ± 832	1–3; 2–3
p		>0,05	>0,05	<0,05	
ФРФ-2, пг/мл	с	4,1 ± 1,1	5,6 ± 3,1	9,7 ± 2,3	1–3
	пж	54 ± 8,3	46,7 ± 7,8	88,2 ± 11,7	1–3; 2–3
p		<0,05	<0,05	<0,05	
ФРГ, пг/мл	с	621 ± 151	638 ± 154	969,4 ± 210	1–3; 2–3
	пж	1020 ± 77	1234 ± 85	1637 ± 91	1–3; 2–3
p		<0,05	<0,05	<0,05	

Расчет статистических различий осуществлялся с помощью ANOVA.

в контрольной группе. У больных в 1-й группе содержание СЭФР-А было достоверно больше, чем в контроле, но меньше, чем во 2-й группе. Максимальные значения содержания ангиогенных факторов во 2-й группе отмечены для pСЭФР P1, pСЭФР P2, ФРФ-2, ФРГ. Отмечается факт непропорционального увеличения содержания pСЭФР P1 и pСЭФР P2 по отношению к СЭФР-А. Так, если концентрация СЭФР-А увеличена у больных 2-й группы по отношению к контрольной в 3,5 раза, то pСЭФР P1 – в 2,2 раза и pСЭФР P2 – в 1,8 раза. Возможно, это связано с несоответствием между ангиогенной и антиангиогенной активностью крови.

Локальная ангиогенная активность в ПЖ у больных со спаечным процессом в малом тазу различных стадий распространения представлена в табл. 1. Содержание СЭФР-А в ПЖ было достоверно больше у больных 2-й группы, а наименьшим – в контрольной группе. У больных в группе 1 содержание СЭФР-А было достоверно больше, чем в контроле, но меньше чем во 2-й группе. Максимальные значения содержания ангиогенных факторов во 2-й группе отмечены для pСЭФР P1, pСЭФР P2, ФРФ-2, ФРГ. Обращает на себя внимание факт непропорционального увеличения содержания pСЭФР P1 и pСЭФР P2 по отношению к СЭФР-А. Так, если концентрация СЭФР-А увеличена у больных 2-й группы по отношению к контрольной в 3,4 раза, то pСЭФР P1 – в 1,8 раза и pСЭФР P2 – в 1,6 раза. Эти отличия, несомненно, связаны с различными коэффициентами связывания pСЭФР P1 и pСЭФР P2 с СЭФР-А и, как следствие, – дисбалансом между про- и антиангиогенными факторами ПЖ. Отличия в содержании СЭФР-А, pСЭФР P1, ФРФ-2, ФРГ между сывороткой и ПЖ были значимыми во всех группах в сторону увеличения в ПЖ, а для pСЭФР P2 – только для больных 2-й группы.

Пролиферативный индекс и ангиогенная активность в сосудах спаек тазовой брюшины у больных со спаечным процессом в малом тазу различных стадий распространения приведены в табл. 2. Пролиферативный индекс в сосудах и плотность микрососудов в спайках малого таза достоверно выше у больных 2-й группы с 3–4-й стадией распространения относительно 1-й группы с 1–2-й стадией. Подобные изменения зарегистрированы при анализе экспрессии СЭФР-А в сосудах и ФРФ-2 в сосудах в спайках тазовой брюшины. Эти показатели также были достоверно выше у больных 2-й группы.

Известно, что формирование перитонеальных спаек включает активацию и пролиферацию клеток крови, матриксных компонентов, а также активацию ангиогенеза, играющего основную роль в формировании спаек, поскольку степень ранней неоваскуляризации устойчиво связана с формированием спаек [20]. Клетки мезотелия брюшины и клетки эндотелия сосудов брюшины экспрессируют как СЭФР, так и ФРФ-2. СЭФР-А также является митогеном, специфичным для эндотелиальных клеток сосудов.

Нарушение процессов ангиогенеза изучено при хроническом эндометрите [21]. Согласно опубликованным данным, ангиогенез на фоне воспаления, а, следовательно, и репаративные процессы на фоне хронического воспаления приобретают черты патологической регенерации. При распространенном повреждении сосудистых терминалей при хроническом эндометрите происходит нарушение баланса капилляров и мелких сосудов, что приводит к тканевой гипоксии, дисбалансу ангиогенных факторов и возникновению гипоксического воспаления.

СЭФР-А участвует также в процессах перестройки в условиях гипоксии, включающих воспалительный ответ при заживлении ран, и ремоделирование посредством изменения функции фибробластов [22].

Эффективность рекомбинантных человеческих моноклональных антител, связывающих все биологические активные изоформы СЭФР и его рецепторов, для профилактики формирования спаек доказывает наличие описанных биологических эффектов семейства СЭФР при формировании спаек [23].

Таблица 2. Пролиферативный индекс и ангиогенная активность в сосудах спаек тазовой брюшины у больных со спаечным процессом в малом тазу различных стадий распространения ( $M \pm SD$ )

Исследуемый параметр	1-я группа (стадия спаек 1–2) (n = 60)	2-я группа (стадия спаек 3–4) (n = 110)	p
Пролиферативный индекс в сосудах (Ki-67), %	0,49 ± 0,08	0,71 ± 0,2	<0,05
Плотность микрососудов (MVD, CD-31)	78,2 ± 8,2	145,8 ± 11,9	<0,05
Экспрессия СЭФР-А в сосудах, SCORE	1,3 ± 0,02	1,8 ± 0,04	<0,05
Экспрессия ФРФ-2 в сосудах, SCORE	0,88 ± 0,1	1,5 ± 0,11	<0,05

Расчет статистических различий осуществлялся с помощью ANOVA.

Установлено, что СЭФР повреждает выработку мРНК значимых факторов воспаления, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-1, участвующих в физиологическом антиинфламматорном ответе [24].

В последнее время в литературе появились сообщения о наличии особенностей полиморфизма генов СЭФР, являющихся прогностическими маркерами развития онкологических заболеваний [25]. Аналогичные данные были представлены и для ряда хронических заболеваний [26, 27]. Подобные исследования полиморфизма генов ФРГ и ФРФ также представлены в литературе [28, 29].

До настоящего времени остается не объясненным наличие выраженного спаечного процесса у одних больных и малых форм распространения у других. При этом его выраженность, согласно нашим данным, не определяется ни давностью перенесенного воспалительного процесса, ни количеством эпизодов обострения. Описанные возможные варианты полиморфизма генов, кодирующих выработку изучаемых факторов роста, определяющих описанные варианты течения онкологических и хронических заболеваний, согласно данным литературы, возможно, имеют место и при формировании различной выраженности спаечного процесса. В проведенном исследовании выявлены различия у больных в оценке состоянии системного, локального и тканевого ангиогенеза, а также пролиферации клеток эндотелия сосудов в зависимости от стадии распространения спаечного процесса. Установлены важнейшие факты, указывающие на наличие градиента содержания ангиогенных факторов роста в сыворотке крови и в ПЖ относительно показателей группы контроля у пациенток со спаечным процессом в малом тазу 3–4-й стадии распространения.

Как было показано, к немедленным эффектам СЭФР *in vivo* относится фосфорилирование СЭФР P1 и СЭФР P2, а к поздним – репрограммирование экспрессии генов, ангиогенез, ангиогенез, лимфогенез, мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников [30, 31]. Учитывая полученные в ходе исследования данные, следует предположить, что при 1–2-й стадии распространения спаек наблюдаются немедленные эффекты СЭФР. Эти изменения проявляются в достоверной и значимой активации ангиогенеза на системном, локальном и тканевом уровнях. При 3–4-й стадии распространения эти преобразования более выражены по отношению к 1–2-й и, следовательно, проявляются поздние эффекты СЭФР. Существенным патологическим звеном, связывающим распространенность спаек и их преобразование, является ПЖ как естественный резервуар факторов, поддерживающих патологический процесс. Все это свидетельствует о том, что спайки не являются инертной фиброзной тканью, а представляют собой различные варианты активной сосудистой ткани, которая преобразуется во времени в условиях гипоксического воспаления [2, 5, 6].

Полученные результаты не противоречат и поддерживают предложенную нами гипотезу о том, что схожесть строения базальной мембраны брюшины и сосудов позволяет предложить объединенную модель повреждения сосудов и брюшины. Известно, что все базальные мембраны (БМ) в организме человека являются двухслойными (БМ 1-го типа), за исключением капилляров почечного клубочка, где БМ трехслойная, и клетки располагаются по обе стороны

(БМ 2-го типа). Ответная реакция брюшины и сосудов на повреждение может быть одинаковой или близкой по своим проявлениям. Наблюдаемое усиление ангиогенной и пролиферативной активности в сосудах спаек брюшины в зависимости от стадий свидетельствует о возможности объединения этих процессов в один за счет универсальности строения БМ брюшины и сосудов. Базальные мембраны 1-го типа под действием повреждения, связанного с воспалением, у больных с 1–2-й стадией распространения спаек начинают преобразовываться в базальную мембрану, имеющую признаки 1-го и/или 2-го типа, достигая максимума при 3–4-й стадии. Следовательно, спайки имеют «эволюционный» признак, проявляющийся во времени от начала заболевания до его реализации [16]. Подобие БМ сосудов и брюшины объясняет рост и развитие спаек как ангиогенных образований, являясь основой для динамических процессов заживления и ремоделирования, а не представляют собой инертную фиброзную ткань. Полученные в ходе исследования данные подтверждают такое предположение, опубликованное нами в научной литературе [5, 18]. Несомненно, существенную роль в образовании спаек играет и патологическая активность поврежденных органов и тканей (эндометрит, сальпингит, оофорит, пиосальпинкс, гидросальпинкс, сальпингоофорит) непосредственно или опосредованно через ПЖ.

## Заключение

Таким образом, анализ результатов исследования системного, локального ангиогенеза и пролиферации клеток эндотелия сосудов в спайках брюшины малого таза в зависимости от стадии их распространения показал, что у больных 1–2-й стадией наблюдаются начальные признаки изменений как на системном, так и на локальном уровне. У больных 3–4-й стадией эти нарушения достигают существенных значений. Выраженное влияние на стадии образования спаек оказывает ПЖ, в которой обнаружены наиболее достоверно значимые ангиогенно-зависимые изменения у больных с 3–4-й стадией распространения. Установленные нарушения сопровождаются снижением антиангиогенной активности. Выявленные различия в выраженности процессов ангиогенеза и пролиферации в сосудах спаек малого таза следует, несомненно, учитывать как при разработке методов профилактики и лечения спаек, так и при выборе способов воздействия в зависимости от клинической ситуации с обращением особого внимания на применение по показаниям антиангиогенной терапии. Совершенствование знаний о процессах, связанных с образованием спаек, позволяет осуществлять таргетный поиск методов и технологий для предотвращения их образования и тем самым повышать эффективность лечения больных.

Работа выполнена на основе инициативного, добровольного и двустороннего международного научного сотрудничества между professor Vladimir Bourlev (Владимир Бурлев) (Russian Federation) и professor Matts Olovsson (Маттс Оловссон) (Sweden). Выражаем благодарность professor Matts Olovsson и сотрудникам Department of Women's and Children's Health, Uppsala University, Uppsala, Sweden за участие в обсуждениях и поддержку. Финансовая, научная, правовая и политическая помощь осуществлялась Шведской

Королевской Академией наук, Шведского медицинского Исследовательского Совета (проект №8683), Университета Упсалы, Швеция, Российской Академией медицинских наук, ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова».

## Литература

1. Дубинская ЕД, Гаспаров АС, Назаров СК, Дорфман МФ. Состояние репродуктивной системы больных с тазовыми перитонеальными спайками и бесплодием. *Врач*. 2010;7:43-6.
2. Бурлев ВА Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных с хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом. *Проблемы репродукции*. 2011;5:25-32.
3. Mahadevan MM, Wiseman D, Leader A, Taylor PJ. The effects of ovarian adhesive disease upon follicular development in cycles of controlled stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1985;44:489-92.
4. Molloy D., Martin M., Speirs A, Lopata A, Clarke G, McBain J, et al. Performance of patients with a 'frozen pelvis' in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1987;47:450-5.
5. Бурлев ВА, Дубинская ЕД, Гаспаров АС. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. *Проблемы репродукции*. 2009;3:36-44.
6. Бурлев ВА, Дубинская ЕД, Ильясова НА, Гаспаров АС. Воспалительно-ангиогенный стресс: молекулярная и биологическая характеристика спаек малого таза. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2011; 10(3):64-71.
7. Бурлев ВА, Дубинская ЕД, Ильясова НА, Гаспаров АС, Бурлев АВ. Ангиогенез и пролиферация в спайках брюшины малого таза у больных с перитонеальной формой эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2011;4(17):10-8.
8. Milligan DW, Raftery AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. *Br J Surg*. 1974;61:274-80.
9. Bigatti G, Boeckx W, Gruff L, Segers N, Brosens I. Experimental model for neoangiogenesis in adhesion formation. *Hum Reprod*. 1995 Sep; 10(9):2290-4.
10. Бурлев ВА, Ильясова НА, Дубинская ЕД. Ангиогенез эктопического эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2005;1:7-13.
11. Бурлев ВА, Дубинская ЕД, Ильясова НА. Антиангиогенная терапия в гинекологии: настоящее и будущее (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2005;6:14-20.
12. Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;979:80-93.
13. Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, Angelillo-Scherrer A, Liao F, et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. *Nat Med*. 2002; 8:831-40.
14. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh P-A, et al., eds. Sexually transmitted diseases. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999:407-22.
15. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. American Fertility Society. *Fertil Steril*. 1988;49(6):944-55.
16. Бурлев ВА. Проллиферативная и ангиогенная активность эутопического и эктопического эндометрия у больных с перитонеальной формой эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2006;1:78-87.
17. Бурлев ВА, Ильясова НА, Волков НИ, Гаспаров АС, Дубинская ЕД. Плотность микрососудов и ангиогенная активность в эутопическом эндометрии у больных с перитонеальной формой эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2004;6:51-6.

18. Бурлев ВА, Ильясова НА, Бурлев АВ, Дубинская ЕД. Тазовая и внетазовая брюшина: ангиогенная активность и апоптоз у больных с перитонеальной формой генитального эндометриоза. *Проблемы репродукции*. 2010;4:7-15.
19. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, Lets N, Larsson A, Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. *Reproduction*. 2006;132:501-9.
20. Basbug M, Bulbul N, Camci C. The effect of antivascular endothelial growth factor on the development of adhesion formation in laparotomized rats: experimental study. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:578-691.
21. Бурлев ВА, Шишканова ОЛ, Серов ВН. Системный ангиогенез у больных с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции на фоне импульсной электротерапии. *Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии*. 2010;9(3):10-5.
22. Diamond MP, El-Hammady E, Munkarah A, Bieber EJ, Saed G. Modulation of the expression of vascular endothelial growth factor in human fibroblasts. *Fertil Steril*. 2005;83(2):405-9.
23. Pavlidis ET, Ballas KD, Symeonidis NG, Psarras K, Koliakos G, Kouzi-Koliakos K, et al. The effect of bevacizumab on colon anastomotic healing in rats. *Int J Colorectal Dis*. 2010;25(12):1465-73.
24. Mowa CN, Li T, Jesmin S, Folkesson HG. Delineation of VEGF-regulated genes and functions in the cervix of pregnant rodents by DNA microarray analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2008; Dec 16;6:64.
25. Diaz-Padilla I, Amir E, Marsh S, Liu G, Mackay H. Genetic polymorphisms as predictive and prognostic biomarkers in gynecological cancers: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2012 Feb;124(2):354-65.
26. Safránková H, Merta M, Reiterová J. The influence of vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism on the progression of chronic glomerulonephritides. *Folia Biol (Praha)*. 2011;57(4):145-50.
27. Onkelinx S, Cornelissen V, Defoor J. The CAREGENE study: genetic variants of the endothelium and aerobic power in patients with coronary artery disease. *Acta Cardiol*. 2011 Aug;66(4):407-14.
28. Hoshino K, Satoh T, Kawaguchi Y, Kuwana M. Association of hepatocyte growth factor promoter polymorphism with severity of interstitial lung disease in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2011 Aug; 63(8):2465-72.
29. Wesche J, Haglund K, Haugsten EM. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. *Biochem J*. 2011 Jul 15;437(2):199-213.
30. Бурлев ВА, Ильясова НА, Саркисов СЭ. Содержание ангиогенных факторов в крови у больных с эндометриальной гиперплазией. *Проблемы репродукции*. 2011;6:18-25.
31. Бурлев ВА, Ильясова НА, Саркисов СЭ. Ангиогенные факторы роста в структурных компонентах эндометрия: роль СЭФР-А125 при эндометриальной гиперплазии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2012;1(11):11-9.

## References

1. Dubinskaya YeD, Gasparov AS, Nazarov SK, Dorfman MF. *Vrach*. 2010;7:43-6. Russian.
2. Burlev VA *Problemy reproduktivnoy funktsii*. 2011;5:25-32. Russian.
3. Mahadevan MM, Wiseman D, Leader A, Taylor PJ. The effects of ovarian adhesive disease upon follicular development in cycles of controlled stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1985;44:489-92.
4. Molloy D., Martin M., Speirs A, Lopata A, Clarke G, McBain J, et al. Performance of patients with a 'frozen pelvis' in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril*. 1987;47:450-5.
5. Burlev VA, Dubinskaya, YeD, Gasparov AS. *Problemy reproduktivnoy funktsii*. 2009;3:36-44. Russian.



6. Burlev VA, Dubinskaya YeD, Ilyasova NA, Gasparov AS. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2011;10(3):64-71. Russian.
7. Burlev VA, Dubinskaya YeD, Ilyasova NA, Gasparov AS, Burlev AV. Problemy reproduksii. 2011;4(17):10-8. Russian.
8. Milligan DW, Rafferty AT. Observations on the pathogenesis of peritoneal adhesions: a light and electron microscopical study. Br J Surg. 1974;61:274-80.
9. Bigatti G, Boeckx W, Gruft L, Segers N, Brosens I. Experimental model for neoangiogenesis in adhesion formation. Hum Reprod. 1995 Sep; 10(9):2290-4.
10. Burlev VA, Ilyasova NA, Dubinskaya YeD. Problemy reproduksii. 2005;1:7-13. Russian.
11. Burlev VA, Dubinskaya YeD, Ilyasova NA. Problemy reproduksii. 2005;6:14-20. Russian.
12. Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor (PlGF) and its receptor Flt-1 (VEGFR-1): novel therapeutic targets for angiogenic disorders. Ann N Y Acad Sci. 2002;979:80-93.
13. Luttun A, Tjwa M, Moons L, Wu Y, Angelillo-Scherrer A, Liao F, et al. Revascularization of ischemic tissues by PlGF treatment, and inhibition of tumor angiogenesis, arthritis and atherosclerosis by anti-Flt1. Nat Med. 2002;8:831-40.
14. Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections of the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh P-A, et al., eds. Sexually transmitted diseases. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999:407-22.
15. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. American Fertility Society. Fertil Steril. 1988;49(6):944-55.
16. Burlev VA. Problemy reproduksii. 2006;1:78-87. Russian.
17. Burlev VA, Ilyasova NA, Volkov NI, Gasparov AS, Dubinskaya YeD. Problemy reproduksii. 2004;6:51-6. Russian.
18. Burlev VA, Ilyasova NA, Burlev AV, Dubinskaya YeD. Problemy reproduksii. 2010;4:7-15. Russian.
19. Bourlev V, Volkov N, Pavlovitch S, Lets N, Larsson A, Olovsson M. The relationship between microvessel density, proliferative activity and expression of vascular endothelial growth factor-A and its receptors in eutopic endometrium and endometriotic lesions. Reproduction. 2006;132:501-9.
20. Basbug M, Bulbul N, Camci C. The effect of antivasular endothelial growth factor on the development of adhesion formation in laparotomized rats: experimental study. Gastroenterol Res Pract. 2011;2011:578-691.
21. Burlev VA, Shishkanova OL, Serov VN. Voprosy akusherstva, ginekologii i perinatologii. 2010;9(3):10-5. Russian.
22. Diamond MP, El-Hammady E, Munkarah A, Bieber EJ, Saed G. Modulation of the expression of vascular endothelial growth factor in human fibroblasts. Fertil Steril. 2005;83(2):405-9.
23. Pavlidis ET, Ballas KD, Symeonidis NG, Psarras K, Koliakos G, Kouzi-Koliakos K, et al. The effect of bevacizumab on colon anastomotic healing in rats. Int J Colorectal Dis. 2010;25(12):1465-73.
24. Mowa CN, Li T, Jesmin S, Folkesson HG. Delineation of VEGF-regulated genes and functions in the cervix of pregnant rodents by DNA microarray analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2008; Dec 16;6:64.
25. Diaz-Padilla I, Amir E, Marsh S, Liu G, Mackay H. Genetic polymorphisms as predictive and prognostic biomarkers in gynecological cancers: a systematic review. Gynecol Oncol. 2012 Feb;124(2):354-65.
26. Safránková H, Merta M, Reiterová J. The influence of vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism on the progression of chronic glomerulonephritides. Folia Biol (Praha). 2011;57(4):145-50.
27. Onkelinx S, Cornelissen V, Defoor J. The CAREGENE study: genetic variants of the endothelium and aerobic power in patients with coronary artery disease. Acta Cardiol. 2011 Aug;66(4):407-14.
28. Hoshino K, Satoh T, Kawaguchi Y, Kuwana M. Association of hepatocyte growth factor promoter polymorphism with severity of interstitial lung disease in Japanese patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2011 Aug; 63(8):2465-72.
29. Wesche J, Haglund K, Haugsten EM. Fibroblast growth factors and their receptors in cancer. Biochem J. 2011 Jul 15;437(2):199-213.
30. Burlev VA, Ilyasova NA, Sarkisov SE. Problemy reproduksii. 2011;6:18-25. Russian.
31. Burlev VA, Ilyasova NA, Sarkisov SE. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2012;1(11):11-9. Russian.

#### Информация о соавторах:

Ильасова Наталья Александровна, научный сотрудник  
Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии  
им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, 4  
Телефон: (495) 438-2447

Дубинская Екатерина Дмитриевна, кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры акушерства, гинекологии с курсом перинатологии  
Российского университета дружбы народов  
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
Телефон: (495) 211-7178

Гаспаров Александр Сергеевич, доктор медицинских наук,  
профессор кафедры акушерства, гинекологии с курсом перинатологии  
Российского университета дружбы народов  
Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6  
Телефон: (495) 211-7178

## Издательство «Династия»

выпускает научно-практический журнал Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов

### «Вопросы диетологии»

#### Главный редактор

академик РАМН, главный ученый секретарь РАМН, профессор **В.А.Тутелья**  
директор НИИ питания РАМН

#### Заместитель главного редактора

член-корреспондент РАМН, профессор **Б.С.Каганов**

заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ питания РАМН,

руководитель отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии НИИ питания РАМН,  
заведующий кафедрой диетологии Российской медицинской академии последипломного образования

Журнал ориентирован на широкую аудиторию специалистов в области здравоохранения – диетологов, нутрициологов, терапевтов, педиатров, семейных врачей, гастроэнтерологов, кардиологов, эндокринологов, реаниматологов, гигиенистов, реабилитологов, спортивных врачей, организаторов здравоохранения, преподавателей ВУЗов и научных работников.

В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры, лекции, клинические наблюдения, посвященные современным аспектам клинической диетологии – здоровому, лечебному и профилактическому питанию, рациональной модификации рационов для различных групп населения (лиц, занимающихся спортом и профессиональных спортсменов, пожилых людей и др.), организации питания в стационарах, нутритивной поддержке лиц, находящихся в критическом состоянии.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@mm-agency.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@mm-agency.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@mm-agency.ru



www.phdynasty.ru