

УДК 618.145-007.415-07

Поступила 27.11.2017

Экспрессия ноцицептивных генов в патогенезе тазовой боли, обусловленной овариальным эндометриозом

М.Р. Оразов¹, В.Е. Радзинский¹, М.Б. Хамошина¹, Г.А. Демяшкин², Л.Р. Токтар¹, Л.В. Покуль¹, Я.Р. Закирова¹¹Российский университет дружбы народов; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Актуальность проблемы

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), распространенность хронической тазовой боли у женщин фертильного возраста составляет от 15% до 20% и тенденций к снижению не имеет [1]. Согласно данным Международного общества по тазовой боли (International Pelvic Pain Society), ХТБ является поводом 10% всех обращений к гинекологу, 20% всех лапароскопий и 10–15% гистерэктомий [2]. Безусловно, тазовые боли – непереносимая жалоба больных с эндометриозом.

Следует констатировать, что эндометриоз поражает 10% женщин репродуктивного возраста. У 50–60% женщин и девочек-подростков, включая возрастной промежуток периода с менархе вплоть до постменопаузы, причиной тазовой боли становится именно эндометриоз [1].

Справедливости ради необходимо отметить тот факт, что овариальный эндометриоз как одна из наиболее распространенных локализаций эндометриоза также является излюбленным местом для реализации болевой перцепции.

Сегодня рассматривают несколько патогенетических механизмов развития тазовой боли, основные из них – ноцицептивная, нейропатическая и центрального генеза [2, 3]. Но следует помнить, что патогенетические механизмы формирования болевого синдрома, как и механизм развития овариального эндометриоза в целом, остаются неясными и требует дальнейшего изучения.

Сегодня в новых канонах нейрофизиологии реализации хронических тазовых болей (ХТБ) лежит генетически детерминированная предрасположенность к ноцицептивным генам [4]. Генетическую детерминированность подтверждает тот факт, что одно и то же заболевание с одинаковыми аллологическими дискрипторами модальности боли у разных пациенток протекает по-разному: у одних боль переходит в хроническую форму, а других нет.

Установлены с позиции полиморфизма ряда генов:

- кодирующих более 50 нейротрансмиттеров, их рецепторов и переносчиков;

- 8 ионных каналов и их субъединиц;

- более 15 провоспалительных цитокинов и их рецепторов;

- более 15 нейротрофических факторов роста и их рецепторов;

- более 15 внутриклеточных мессенджеров с развитием отдельных аллологических фенотипов хронической и нейропатической боли, а также с резистентностью болевых синдромов к терапии [4, 5].

Наравне с увеличением количества и плотности региональных нервных волокон значимым компонентом в реализации болевого синдрома является изменение экспрессии ключевых регуляторных генов, ответственных за ноцицептивную чувствительность [6]. Интересно, что к провиантам экспрессии данных генов принадлежит семейство катионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP channels), в частности TRPA1 (анкириновые) и TRPV1 (ванилоидные). Подразумевается, что эти каналы представляют весомую значимость в формировании гиперчувствительности и гипералгезии к термическим и механическим раздражителям в условиях хронического воспаления [7]. Так, при иммуногистохимическом исследова-

нии отмечено повышение уровня иммунореактивности TRPV1 в местах, пораженных эндометриозом, сопровождающиеся синдромом ХТБ [7]. Принципиально важно отметить, что увеличение экспрессии генов натриевых каналов (SCN9A, SCN11A) также влияет на ноцицепцию, обеспечивая более активный ответ на раздражитель при ряде болевых состояний воспалительного характера [8].

Считается, что семейство потенциально зависимых пуринергических рецепторов P2X ассоциировано с развитием механической гипералгезии путем метаболитного ответа на выделяющийся из окружающих клеток АТФ в условиях воспаления [9].

И, наконец, ген TAC1, нейропептид из семейства тахикининов является одним из триггеров нейрогенного воспаления и главным нейротрансмиттером, осуществляющим передачу болевого сигнала в ЦНС [10].

Таким образом, актуальность настоящего исследования обусловлена поиском новых регуляторных и ноцицепторных генов, участвующих в реализации болевого синдрома при овариальном эндометриозе, что и определило выбор темы к цели.

Цель исследования: расширить представления о патогенезе тазовой боли, обусловленной овариальным эндометриозом.

Материал и методы исследования

Проспективное, морфологическое, сравнительное исследование проводилось на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИРУДН в период с октября 2016 года по май 2017 года (ГКБ № 29 им. Баумана ДЗМ и НУЗ ЦКБ № 6 ОАО «РЖД»).

В исследование включены 64 (n=64) пациентки репродуктивного возраста (возраст 35±5 лет), обратившиеся для оперативного лечения с диагнозом НГЭ (эндометриоидная киста яичника). В качестве материала для исследования в работе использовались биоптаты из капсулы эндометриоидной кисты, а также пораженные эндометриозом ткани яичников, которые были изучены с помощью методов световой микроскопии и иммуногистохимии, а также ПЦР-диагностики. Кроме того, у всех пациенток исследовали аспираты полости матки.

Морфологическая работа выполнена в двух группах. I группа – основная, биоптаты капсул эндометриоидных кист яичников от прооперированных пациенток (n=51) с тазовым болевым синдромом выраженной интенсивности, обусловленной овариальным эндометриозом, не получавших и отказавшихся от гормональной терапии. II группа – морфологического контроля, биоптаты капсул эндометриоидных кист яичников от прооперированных пациенток с бесплодием на фоне овариального эндометриоза, без тазовой боли (n=13).

Всем пациенткам под общим эндотрахеальным наркозом была выполнена лапароскопическая энуклеация капсулы эндометриоидной кисты, коагуляция эндометриоидных очагов. Размеры стенок эндометриоидных кист варьировали от 2 до 7 см в длину, на разрезе – местами вкрапления «шоколадной стружки». Фрагменты стенок эндометриоидной кисты (1,0×1,0 см) фиксировали в забуференном HCl 10% формалине (pH=7,2, от 5 до 24 часов), дегидратировали в батарее спиртов восходящей концентрации и заливали в парафин.

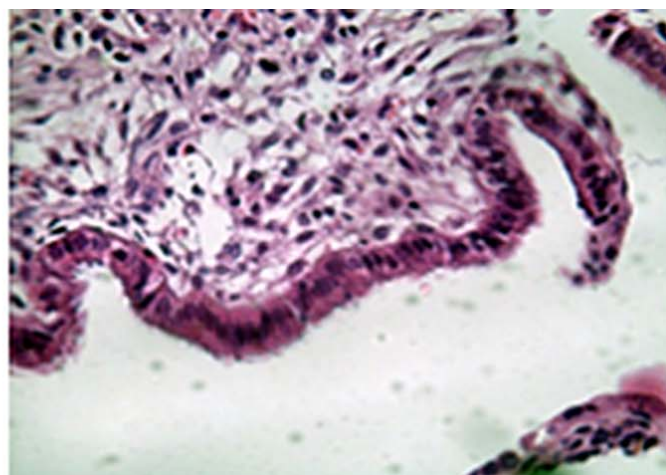
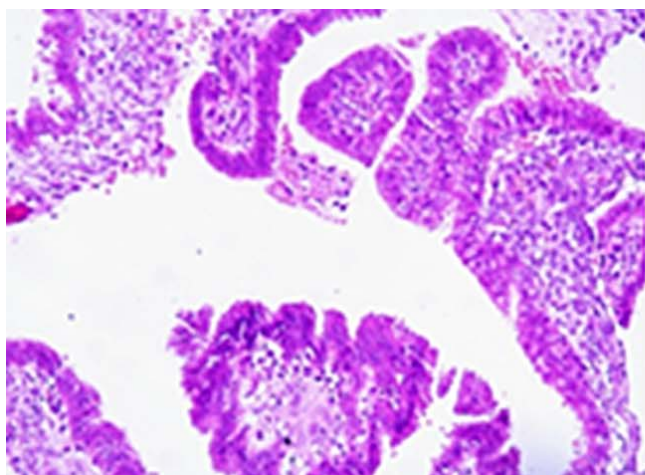


Рис. Морфологическая картина эндометриоидных пациенток первой и второй группы. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. $\times 200$.

Для проведения полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) фрагменты эндометриоидных кист и биоптатов эндометрия были помещены в стабилизирующий раствор RNAlater (QIAGEN, Нидерланды) и хранились при -70°C . Впоследствии образцы подвергли гомогенизации согласно стандартному протоколу. Экстракцию тотальной РНК производили с использованием набора готовых реактивов RNeasy Plus Mini Kit (QIAGEN, Нидерланды). Синтез кДНК с матрицы полученной РНК осуществляли с помощью набора SuperScript™ VILO™ Master Mix (Invitrogen). Выделенные кДНК подверглись ПЦР-РВ с использованием готовой смеси реагентов Absolute Blue QPCR Mix (Thermo Scientific, США) с интеркалирующим флуоресцентным красителем SYBR Green I.

Исследование проводилось с помощью детектирующего амплификатора DTrime и штатного программного обеспечения производства фирмы ЗАО «НПФ ДНК-Технология». Количественный анализ уровня экспрессии генов был проведен по методу сравнения индикаторных циклов ($\Delta\Delta\text{Cq}$). Нормирование выполнено относительно референсных генов домашнего хозяйства 18S, B2M, GAPDH.

Подбор зондов и праймеров осуществляли на основании общедоступных материалов о последовательностях ДНК и мРНК генов в базе данных NCBI. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программного пакета SPSS 7.5 for Windows (IBM Analytics, США). Рассчитывали средние арифметические и среднеквадратические отклонения. Соответствие данных нормальному распределению подтвердили с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные, полученные в ходе ПЦР-РВ, были проанализированы с использованием рангового дисперсионного анализа ANOVA. Для сравнения двух выборок использовали t-критерий с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Морфологическая характеристика эндометриоидных кист яичников пациенток I и II групп была идентичной. Капсула кисты

выстлана кубическим эпителием с единичными реснитчатыми клетками, частицы сплюснутых эндометриоидных желез, а также отложения гематина и гемосидерина с признаками локального экстравазального гемосидероза. Индекс васкуляризации был высоким (рис.).

Анализ экспрессии генов, изученных посредством ПЦР-РВ, показал интересные данные. В ходе оценки уровня экспрессии генов ноцицептивных ионных каналов и TAC1 с помощью измерения количества мРНК соответствующих генов во фрагментах эктопического (эндометриоидная киста) были выявлены достоверные статистические различия между исследуемыми морфологическими образцами.

Итак, экспрессия TAC1, TRPV1, SCN9A, SCN11A в образцах эндометриоидной кисты статистически значимо превышала пороговый уровень в группе морфологического контроля ($p < 0,05$). В это же время экспрессия TRPA1 и P2RX3 отличались незначительно по сравнению с контролем.

Учитывая функциональную активность продуктов экспрессии исследуемых генов [8], следует заключить, что генез ХТБ при НГЭ связан с формированием гиперчувствительности и гипералгезии на фоне развившегося нейроиммунного воспаления, что было подтверждено оценкой уровня экспрессии генов, ответственных за ноцицепцию и проведение сигнала в ЦНС, с помощью ПЦР-РВ.

Вывод

В основе патогенеза хронической тазовой боли, обусловленной овариальным эндометриозом, в сравнении с безболевым вариантом лежит достоверно повышенная экспрессия генов-кандидатов, ответственных за ноцицептивную чувствительность в эктопическом эндометрии в отличие от такового в эутопическом: **SCN9A** ($3,77 \pm 0,31$ против $1,17 \pm 0,11$ усл. ед $p < 0,05$); **TRPV1** ($2,46 \pm 0,23$ против $1,15 \pm 0,12$ усл. ед $p < 0,05$); **SCN11A** ($2,56 \pm 0,24$ против $1,54 \pm 0,14$ усл. ед $p < 0,05$), что в совокупности является одним из ключевых триггеров генерации болевого синдрома.

Таблица

Сравнение уровня экспрессии ноцицептивных генов в группах пациенток, страдающих овариальным эндометриозом

| Ноцицептивные гены | Болевая форма овариального эндометриоза (I группа) у.е. \pm SEM | Безболевая форма овариального эндометриоза (II группа) у.е. \pm SEM |
|--------------------|---|---|
| TAC1 | $4,25 \pm 0,36$ | $1,57 \pm 0,15$ |
| P2RX3 | $2,57 \pm 0,27$ | $2,54 \pm 0,21$ |
| SCN9A | $3,77 \pm 0,31$ | $1,17 \pm 0,11$ |
| SCN11A | $2,56 \pm 0,24$ | $1,54 \pm 0,14$ |
| TRPA1 | $2,25 \pm 0,21$ | $2,11 \pm 0,19$ |
| TRPV1 | $2,46 \pm 0,23$ | $1,15 \pm 0,12$ |

у.е. – условные единицы

ЛИТЕРАТУРА

1. Овакимян А.С. Клиническая иммуноморфологическая характеристика хронической тазовой боли при различных формах наружного генитального эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016: 27.
2. Оразов М.Р., Демяшкин Г.А., Хамошина М.Б., Закирова Я.Р., Жарков Н.В., Батов М.А. Патогенез тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе: варианты лечения. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2017; 17 (3): 117–125.
3. Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Nosenko E.N. Proangiogenic features in chronic pelvic pain caused by adenomyosis. Gynecol Endocrinol. 2016; (32): 7–10.
4. Баринов А.Н. Невропатическая боль: клинические рекомендации и алгоритмы. Врач. 2012; (9): 17–23.
5. Баринов А.Н. Тоннельные невропатии: обоснование патогенетической терапии. Врач. 2012; (4): 31–37.
6. Greaves E., Grieve K., Horne A.W. et al. Elevated peritoneal expression and estrogen regulation of nociceptive ion channels in endometriosis. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 1738–1743.
7. Poli-Neto O.B., Filho A.A., Rosa e Silva J.C., Barbosa H. de F., Candido Dos Reis F.J., Nogueira A.A. Increased capsaicin receptor TRPV1 in the peritoneum of women with chronic pelvic pain. Clin J Pain. 2009; 25: 218–222.
8. Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. Cell. 2009; 139: 267–284.
9. Joseph E.K., Green P.G., Bogen O., Alvarez P., Levine J.D. Vascular Endothelial Cells Mediate Mechanical Stimulation-Induced Enhancement of Endothelin Hyperalgesia via Activation of P2X2/3 Receptors on Nociceptors. Journal of Neuroscience. 2013; 33: 2849–2859.
10. Arnold J. et al. Neuroimmunomodulatory alterations in non-lesional peritoneum close to peritoneal endometriosis. Neuroimmunomodulation. 2013; 20 (1): 9–18.

Аннотация

Патогенетические механизмы формирования болевого синдрома при овариальном эндометриозе остаются дискуссионными и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: расширить представления о патогенезе тазовой боли, обусловленной овариальным эндометриозом.

Материал и методы исследования: В исследование включены 64 (n=64) пациентки репродуктивного возраста (средний возраст 35±5 лет), обратившиеся для оперативного лечения с диагнозом эндометриозная киста яичников.

Пациентки были стратифицированы. I группа – основная, биоптаты капсул эндометриозных кист яичников от прооперированных пациенток (n=51) с тазовым болевым синдромом выраженной интенсивности, обусловленной овариальным эндометриозом. II группа – морфологического контроля, биоптаты капсул эндометриозных кист яичников от прооперированных пациенток с бесплодием на фоне овариального эндометриоза, без тазовой боли (n=13). Количественный анализ уровня экспрессии генов был проведен методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени при сравнении индикаторных циклов ($\Delta\Delta Cq$).

Результаты исследования. Анализ экспрессии ноцицепторных генов TAC1, TRPV1, SCN9A, SCN11A в образцах эндометриозной кисты в группе с болевым синдромом овариального эндометриоза показал статистически значимое превышение порогового уровня в группе морфологического контроля ($p<0,05$). В это же время экспрессия TRPA1 и P2RX3 отличались незначительно по сравнению с контролем.

Вывод. В основе патогенеза хронической тазовой боли, обусловленной овариальным эндометриозом, в сравнении с безболевым формой лежит достоверно повышенная экспрессия генов-кандидатов, ответственных за ноцицептивную чувствительность в эктопическом эндометрии в отличие от такового в эутопическом: SCN9A (3,77±0,31 против 1,17±0,11 усл. ед $p<0,05$); TRPV1 (2,46±0,23 против 1,15±0,12 усл. ед $p<0,05$); SCN11A (2,56±0,24 против 1,54±0,14 усл. ед $p<0,05$), что в совокупности является одним из ключевых триггеров генерации болевого синдрома.

Ключевые слова: овариальный эндометриоз, тазовая боль, ноцицепторные гены.

Сведения об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, отрасль специализации – акушерство и гинекология; ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия; e-mail: omekan@mail.ru;

Радзинский Виктор Евсеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, отрасль специализации – акушерство и гинекология; ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия, e-mail: radzinsky@mail.ru;

Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов; отрасль специализации – акушерство и гинекология; ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия; e-mail: khamoshina@mail.ru;

Демяшкин Григорий Александрович, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); ул. Трубцкая, д. 8, Москва, 119048, Россия; e-mail: dr.dga@mail.ru;

Токтар Лилия Равильевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов; ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия; e-mail: toktarly@yandex.ru;

Покуль Лилиана Викторовна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета Медицинского института Российского университета дружбы народов; ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия; e-mail: liliana_v_p@mail.ru;

Закирова Яна Рывхатевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов; ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия; e-mail: bikmaeva90@mail.ru.

Для контактов:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, e-mail: omekan@mail.ru.

Как цитировать:

Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Демяшкин Г.А., Токтар Л.Р., Покуль Л.В., Закирова Я.Р. Экспрессия ноцицептивных генов в патогенезе тазовой боли, обусловленной овариальным эндометриозом. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018; (2):40–43.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Received 27.11.2017

The expression of nociceptive genes in the pathogenesis of pelvic pain caused by ovarian endometriosis

M.R. Orazov¹, V.E. Radzinsky¹, M.B. Khamoshina¹, G.A. Demyashkin², L.P. Toktar¹, L.B. Pokul¹, R.Y. Zakirov¹¹Russian peoples friendship University; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Pathogenetic mechanisms of the pain syndrome, with ovarian endometriosis remain controversial and require further study.

The aim of the study was to expand understanding of the pathogenesis of pelvic pain caused by ovarian endometriosis.

Material and methods: the study included 64 (n=64), patients of reproductive age (mean age 35±5 years) applied for surgical treatment with a diagnosis of endometrioid ovarian cysts. The patients were stratified: group I – basic capsules biopsies of endometrioid ovarian cysts from the operated patients (n=51), with pelvic pain of severe intensity due to ovarian endometriosis; group II – morphological control capsules biopsies of endometrioid ovarian cysts from operated patients with infertility on the background of ovarian endometriosis without pelvic pain (n=13). Quantitative analysis of the level of gene expression was performed using the method of polymerase chain reaction in real time, when comparing the indicator cycles ($\Delta\Delta Cq$).

The results of the study. Expression analysis of genes TAC1 nociceptors, TRPV1, SCN9A, SCN11 a samples of endometriotic cysts in the group with pain syndrome ovarian endometriosis, significantly exceeded the threshold in the group of morphological control. At the same time, the expression of TRPA1 and P2RX3 differed slightly compared to the control.

Conclusion. The pathogenesis of chronic pelvic pain due to ovarian endometriosis, compared to the silent shape, lies significantly increased expression of candidate genes responsible for nociceptive sensitivity in ectopic endometrium in contrast to such in eutopic, which together is one of the key triggers the generation of pain.

Key words: ovarian endometriosis, pelvic pain, nociceptive genes.

REFERENCES

1. *Ovakimyan A.S.* Clinical immunomorphological characteristics of chronic pelvic pain in various forms of external genital endometriosis: Author's abstract. PhD. M., 2016: 27. Russian.
2. *Orazov M.R., Demyashkin G.A., Khamoshina M.B., Zakirova Ya.R., Zharkov N.V., Batov M.A.* Pathogenesis of pelvic pain in external genital endometriosis: treatment options. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2017; 17 (3): 117–125. Russian.
3. *Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Nosenko E.N.* Proangiogenic features in chronic pelvic pain caused by adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2016; (32): 7–10.
4. *Barinov A.N.* Neuropathic pain: clinical recommendations and algorithms. *Vrach.* 2012; (9): 17–23. Russian.
5. *Barinov A.N.* Tunneling neuropathies: substantiation of pathogenetic therapy. *Vrach.* 2012; (4): 31–37. Russian.
6. *Greaves E., Grieve K., Horne A.W. et al.* Elevated peritoneal expression and estrogen regulation of nociceptive ion channels in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 1738–1743.
7. *Poli-Neto O.B., Filho A.A., Rosa e Silva J.C., Barbosa H. de F., Candido Dos Reis F.J., Nogueira A.A.* Increased capsaicin receptor TRPV1 in the peritoneum of women with chronic pelvic pain. *Clin J Pain.* 2009; 25: 218–222.

8. *Basbaum A.I., Bautista D.M., Scherrer G., Julius D.* Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell.* 2009; 139: 267–284.
9. *Joseph E.K., Green P.G., Bogen O., Alvarez P., Levine J.D.* Vascular Endothelial Cells Mediate Mechanical Stimulation-Induced Enhancement of Endothelin Hyperalgesia via Activation of P2X2/3 Receptors on Nociceptors. *Journal of Neuroscience.* 2013; 33: 2849–2859.
10. *Arnold J. et al.* Neuroimmunomodulatory alterations in non-lesional peritoneum close to peritoneal endometriosis. *Neuroimmunomodulation.* 2013; 20 (1): 9–18.

Authors:

Orazov Mekan R., MDSc, Professor in the Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology the Medical Faculty, Medical Institute of the Russian University of People's Friendship; the Branch of Specialization is Obstetrics and Gynecology; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; e-mail: omekan@mail.ru;

Radzinsky Victor Y., MDSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Honored Scientist of Russia, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with Course of Perinatology of the Russian University of People's Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; e-mail: radzinsky@mail.ru;

Khamoshina Marina B., MDSc, Professor in the Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology the Medical Faculty, Medical Institute of the Russian University of People's Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; e-mail: khamoshina@mail.ru;

Demyashkin Grigori A., PhD, associate Professor in the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8-2 Trubetskaya st., Moscow 119991, Russia; e-mail: dr.dga@mail.ru;

Toktar Liliya R., PhD, associate Professor in the Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology the Medical Faculty, Medical Institute of the Russian University of People's Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; e-mail: toktarly@yandex.ru;

Pokul Liliana V., MDSc, associate Professor in the Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology the medical faculty, Medical Institute of the Russian University of People's Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia; e-mail: liliana_v_p@mail.ru;

Zakirova Yana R., postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology, of the Russian University of People's Friendship; 6, Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia; e-mail: bikmaeva90@mail.ru.

Corresponding author:

Orazov Mekan R., e-mail: omekan@mail.ru.

Suggested citation for this article:

Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Demyashkin G.A., Toktar L.P., Pokul L.B., Zakirov R.Y. The expression of nociceptive genes in the pathogenesis of pelvic pain caused by ovarian endometriosis. *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga.* 2018; (2):40-43.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.