

Инновационный подход в оценке роли нейрогенеза, ангиогенеза и лимфангиогенеза в патогенезе наружного генитального эндометриоза

Т.С. Шевелева¹, В.Ф. Беженарь¹, Э.В. Комличенко¹, А.Г. Ткачук², А.В. Малушко², Е.А. Калинина³, Т.М. Зубарева³

¹ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ²Санкт-Петербургский многопрофильный центр Минздрава России,

³СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова, ⁴СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Эндометриоз – хроническое заболевание, проявляющееся наличием очагов ткани, сходной с эндометрием матки, за пределами ее полости. Эндометриоз был и остается предметом споров: дискуссии ведутся по поводу его этиологии, патогенеза, методов лечения. Он может стать причиной хронических тазовых болей, диспареунии, дисхезии, бесплодия у женщин.

В настоящее время уже ни у кого не вызывает сомнений наличие связи между бесплодием и эндометриозом [15, 22].

Согласно данным современной литературы, от 25% до 50% женщин с бесплодием имеют эндометриоз [31, 32], а 30–50% женщин, страдающих эндометриозом, бесплодны [31]. По данным Guo S.W., частота встречаемости эндометриоза у женщин с синдромом хронических тазовых болей составляет более 33% [18]. С. Meuleman и соавторы в 2009 году проводили оценку встречаемости эндометриоза у женщин с бесплодием, имеющих овуляторный цикл и здорового партнера. Результаты исследования показали, что частота эндометриоза у данной категории женщин составила 47%, при этом в 63% случаев выявлены I и II стадии данного патологического состояния (согласно классификации Американского общества фертильности от 1996 года) [25, 32].

Одним из наиболее частых клинических симптомов эндометриоза является тазовая боль.

Механизмы связанной с эндометриозом боли сложны, как и патогенез самой болезни. Хорошо известно, что не существует четкой корреляции между степенью распространенности эндометриоза, наблюдаемой, например, при лапароскопии, и степенью выраженности болевых симптомов [16]. Однако при эндометриозе ректовагинальной локализации степень интенсивности боли связана с глубиной распространения эндометриоза [11].

Наблюдения подтверждают, что среди женщин, подвергающихся лапароскопии по поводу хронической тазовой боли, эндометриоз обнаруживается в одной трети случаев, по сравнению с 5% встречаемости эндометриоза у оперированных женщин, не имеющих жалоб на бесплодие или хроническую тазовую боль [22].

С другой стороны, по данным некоторых исследователей у 14% женщин, подвергшихся хирургической стерилизации, был обнаружен бессимптомный эндометриоз [34].

Серьезной проблемой эндометриоза является довольно раннее начало менструальных болей (средний возраст пациенток с эндометриозом 25–30 лет) и значительная временная задержка (7–11 лет) между манифестом заболевания и установкой диагноза [14, 34, 42].

У 70% взрослых, жалующихся на дисменорею, в конечном итоге диагностируется эндометриоз, что может являться основанием для более внимательного обследования юных пациенток с соответствующей симптоматикой [9, 48].

В среднем, женщины консультируются у 7 специалистов, прежде чем будет установлен диагноз и начнется лечение. [34, 39].

Провести истинную оценку частоты встречаемости эндометриозной болезни довольно сложно, так как единственным достоверным способом диагностики в настоящее время является визуализация очагов эндометриоза при проведении лапароскопической диагностики с последующим гистологическим подтверждением диагноза.

Таким образом, эндометриоз является заболеванием, которое поражает большую часть женщин репродуктивного возраста, и отрицательно влияя на их физическое, психологическое и социальное состояние, значительно снижает качество жизни данной категории пациенток [35, 45].

Несмотря на обширные исследования, механизмы развития эндометриоза и связанной с ним патологической болевой импульсации до сих пор остаются недостаточно изученными, существует ряд теорий происхождения эндометриоза. Наиболее аргументированной представляется впервые предложенная J.F. Sampson в 1921 г. теория имплантации эндометриальных фрагментов ретроградно забрасываемой в брюшную полость менструальной крови и их роста с формированием эндометриозных гетеротопий, а также их диссеминация в лимфатической и кровеносной сосудистой сети. Процессы ангиогенеза, лимфангиогенеза и нейрогенеза, обеспечивающие формирование и рост кровеносных и лимфатических сосудов и нервных волокон, лежат в основе патогенетических механизмов развития эндометриозных очагов [10, 46].

Нейрогенез, ангиогенез и лимфангиогенез являются важнейшими процессами в эндометрии и, в особенности, при эндометриозе, ввиду их роли в заживлении повреждений, росте и распространении опухолей и в генерации боли. Маточный ангио-, нейро- и лимфангиогенез крайне необходимы для репарации, регенерации, роста и дифференциации эндометрия и контролируются эстрогенами и прогестероном. В отличие от ангио- и лимфангиогенеза, о маточном и эндометриальном нейрогенезе известно мало, однако его значение в генерации эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома представляется чрезвычайно существенным [17].

Развитие боли включает в себя множество механизмов и взаимодействий между периферической и центральной нервной системой [40].

Проведенные исследования указывают на существование прямой иннервации эндометриозных гетеротопий [5], а также на наличие изменений в периферической и центральной нервной системе у женщин с эндометриоз-ассоциированной болью [2].

Ангиогенез

Процессы ангиогенеза – важнейшие механизмы, участвующие в росте и ремоделировании эндометрия. Сосуды эндометрия подвергаются циклическому росту и регрессу в течение менструального цикла под воздействием эстрогенов и прогестерона [17, 21]. Регуляция процессов ангиогенеза осуществляется большим числом различных молекул промоуторов [20, 49] и ингибиторов [50]. В эндометриозных гетеротопиях синтезируется целый ряд факторов, стимулирующих ангиогенез. Среди них фактор VEGF-A и его рецептор (VEGFR-2), ангиопоэтины 1 и 2. По данным одних исследований, экспрессия VEGF-A и его рецептора в эндометриозных очагах значительно выше по сравнению с эндометрием [37, 43]. По мнению авторов, различные типы эндометриозных гетеротопий могут демонстрировать разную степень экспрессии проангиогенных факторов. Например, в красных очагах эндометриоза в большей степени выражены процессы васкуляризации и пролиферативной активности клеток [13, 29]. Получены данные о повышении концентрации рас-



творимого VEGF-A в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом [7, 8]. По данным Lee и соавторов (2010), экспрессия проангиогенного фактора прокинетицина-1 (PK-1) значительно повышается в эндометриоидных очагах по сравнению с эндометрием [26]. Отмечено также снижение экспрессии факторов, ингибирующих ангиогенез, таких как тромбоспондин-1 (TSP-1) [13, 19, 38]. В присутствии эстрадиола, мощного ангиогенного фактора, активированные иммунные и нейроэндокринные клетки также способствуют ангиогенезу. Секретируется целый ряд проангиогенных и провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) [41, 42], эндометриоидные клетки секретируют матриксные металлопротеиназы 1 и 2. Происходит адгезия путем активации молекулы межклеточной адгезии sICAM-1, развития окислительного стресса и процессов воспаления, поддерживаемых активированными иммунными клетками [23].

Лимфангиогенез

О лимфангиогенезе известно относительно мало, но ряд исследователей отмечают увеличение экспрессии в эндометриоидных очагах таких стимулирующих лимфангиогенез факторов, как VEGF-C и D [41], причем в более значимой степени в очагах глубокого инфильтративного эндометриоза по сравнению с гетеротопиями, локализованными в брюшине и яичниках [24]. Было обнаружено увеличение в эндометриоидных очагах [27, 36, 50] и перитонеальной жидкости [44, 49] других факторов роста, таких как IGF-1 и IGF-2, у пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом, при этом отмечалась корреляция между их концентрацией и пролиферативной активностью эндометриоидных гетеротопий [7, 8]. Было выявлено значительное увеличение плотности лимфатических сосудов в строме эндометриоидных очагов.

Нейрогенез

По данным исследований, процессы нейрогенеза участвуют в росте и развитии эндометриоидных гетеротопий. Нарушения локального воспалительного ответа, местного гормонального профиля и ангиогенеза способствуют росту нервных волокон. Наличие функциональных нервных волокон в зоне эндометриоидных поражений играет ключевую роль в формировании и восприятии болевой импульсации, однако точные механизмы развития эндометриоз-ассоциированной боли до сих пор остаются неясными.

Нервная ткань в эндометриоидных очагах представлена чувствительными адренергическими и холинергическими волокнами. Данные волокна участвуют в проведении боли и могут быть связаны с формированием болевого синдрома при эндометриозе. Повышение плотности нервных волокон тазовой брюшины вызывает ее гипериннервацию. Полученные нервные волокна приобретают потенциально аномально повышенную функциональность. Таким образом, не только увеличение количества нервных волокон, но и процессы их возбуждения могут нарушаться в результате патологического нейрогенеза [30, 47]. Были выполнены модельные исследования на животных, отражающие взаимное перекрестное влияние друг на друга эндометриоидных очагов и эутопического эндометрия при эндометриозе [36]. Нейротрофины, их рецепторы и другие нейронально активные молекулы экспрессируются в эндометриоидных очагах. Нейротрофины – семейство регуляторных белков нервной ткани, которые синтезируются нейронами, а также клетками окружения, и способствуют пролиферации, дифференцировке и поддержанию жизнеспособности и функционирования периферических и центральных нейронов. Нейротрофины действуют локально в месте высвобождения и особенно интенсивно индуцируют ветвление дендритов (арборизацию) и рост аксонов (спрутинг) в направлении клеток-мишеней.

На сегодняшний день получены результаты, свидетельствующие о важной роли в процессах нейрогенеза ряда молекул, включающих фактор роста нервов (NGF), нейротрофины 3, 4/5, фактор роста, выделенный из головного мозга (BDNF), нейротрофины 1Б, фактор стимуляции клеток-3 (NNT-1/BSF-3), нейротрофические факторы глиальных клеток (GDNF). NGF, нейротрофин-3 и их рецепторы TrkA и p75 обнаруживаются в эндометриоидных железах и строме пери-

тонеальных и овариальных эндометриоидных очагов, а также при глубоком инфильтративном эндометриозе [18, 47].

По данным различных авторов, при эндометриозе яичников обнаружена экспрессия BDNF, NT-3, NT-4/5, slit ligand и его Robo рецепторы [4, 33, 48].

Эндометриоз-ассоциированная боль

Формирование болевой импульсации в процессе развития эндометриоза обусловлено воспалительным ответом с вовлечением макрофагов, повышением секреции эстрогенов, цитокинов, факторов роста и ремоделирования тканей, нейротрофинов, стимулирующих рост и активацию чувствительных, симпатических и парасимпатических нервных волокон в очагах и формирование стойкого болевого синдрома [6, 33].

Ангиогенез в эндометрии

Сосуды эндометрия подвергаются циклическому росту и регрессу в течение менструального цикла под воздействием эстрогенов и прогестерона. Регуляция процессов ангиогенеза осуществляется большим числом различных молекул промоуторов и ингибиторов [3, 42]. Исследования, сравнивавшие эндометрий здоровых женщин и женщин, пораженных эндометриозом, показали существенные различия в процессах ангиогенеза, проявившиеся в повышении экспрессии проангиогенных факторов роста, среди которых сосудисто-эндотелиальный фактор роста – А (VEGF-A), ангиопоэтины 1 и 2, а также рецепторы к этим молекулам [13]. При этом было отмечено снижение экспрессии таких ингибирующих ангиогенез факторов, как тромбоспондин и прокинетицин [43]. Полученные данные позволяют думать о более высоком ангиогенном потенциале эндометриальной ткани у женщин, страдающих эндометриозом, и предполагать повышение способности эндометрия к эктопической инвазии и выживанию в брюшной полости [4, 28]. Некоторыми авторами было отмечено также повышение плотности сосудистой сети в подслизистом слое эндометрия за счет вновь образующихся так называемых неоангиогенных микрососудов [4].

Лимфангиогенез в эндометрии

Относительно мало известно о лимфангиогенезе эндометрия. Как и ангиогенез, он играет важную роль в регенерации слизистой оболочки полости матки. Как и в других тканях, существует значительное совпадение между механизмами, контролирующими ангио- и лимфангиогенез, с участием молекул промоуторов и ингибиторов, таких как ангиопоэтины, интегрины, фактор роста фибробластов, фактор роста гепатоцитов, сосудистые факторы роста С и Д (VEGF-C, VEGF-D), инсулиноподобные факторы роста [1, 40]. Относительно мало исследовано природных ингибиторов лимфангиогенеза. Показано, что тормозящее влияние на него оказывают вазоин-1, интерферон-альфа, бета-трансформирующий фактор роста, семафорин 3F и неостатин. В дополнение к увеличению активности ангиогенеза есть свидетельства об изменении в местном лимфангиогенезе у женщин с эндометриозом. Так, например, уменьшается экспрессия сосудистого фактора роста С; увеличивается экспрессия рецептора сосудистого фактора роста-2, семафорина Е, матриксной металлопротеиназы 7 [12, 44].

Наряду с этим отмечается значительное увеличение плотности лимфатических сосудов базального слоя эндометрия, а также их тесная связь со спиральными артериолами эндометрия в пролиферативной фазе цикла. Изучение процессов лимфангиогенеза особенно актуально в связи с теорией распространения эндометриоидных гетеротопий по лимфатической сосудистой сети. Есть наблюдения эктопического распространения эндометриоидной ткани в лимфатических сосудах и лимфатических узлах за пределами эндометрия полости матки [8, 22].

Нейрогенез в эндометрии

По данным различных авторов, у женщин с эндометриозом экспрессия нейротрофинов, их рецепторов и других нейронально активных молекул в матке в эутопическом эндометрии была повышена по



сравнению с этим показателем у здоровых женщин. Так, экспрессия NGF и его рецепторов TrkA и p75 [22, 45], а также экспрессия BDNF и NT-4 была значительно повышена [4]. Другие нарушения в аутопическом эндометрии при эндометриозе, связанные с нейрогенезом, включали в себя увеличение количества нейроэндокринных и иммунных клеток, продуцирующих нейротрофины (включая Т-клетки, В-клетки, макрофаги, НК-клетки, дендритные клетки, тучные клетки [33, 42]. Помимо обнаружения повышения экспрессии промоуторов нейрогенеза, в аутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом были обнаружены малые немиелинизированные нервные волокна (сенсорные С волокна) в функциональном слое, которые не выявляются в здоровом эндометрии [2, 13, 43].

Лечение

Лечение эндометриоза предусматривает три основные цели: а) уменьшение интенсивности болей; б) профилактика рецидивов заболевания; в) повышение вероятности наступления беременности.

В лечении эндометриоза должен использоваться индивидуальный подход – разработка оптимальной диагностической и лечебной индивидуальной программы [22]. Цель лечения должна определяться основными проблемами пациентки (устранение болевого симптома и/или кровотечений, восстановление фертильности или просто улучшение качества жизни). Для диагностики и ликвидации анатомического субстрата эндометриоза нередко первым же этапом проводится лечебно-диагностическая лапароскопия, которая является «золотым» стандартом [28]. Однако во время оперативного вмешательства удаляются лишь видимые очаги эндометриоза, и в дальнейшем пациентки продолжают страдать от тазовых болей. Эндометриоз – тяжелое заболевание, и успех лечения во многом определяется опытом хирурга. Лапароскопия должна выполняться только врачом, который может при необходимости осуществить адекватное хирургическое лечение в полном объеме [4, 27]. Необходима профилактика рецидивов (в случае оперативного лечения). Согласно рекомендациям Американской ассоциации репродуктивной медицины (ASRM), эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее разработки долгосрочного плана ведения пациентки с максимальным использованием медикаментозной терапии во избежание повторных хирургических вмешательств [22].

В большинстве международных рекомендаций к медикаментозным методам лечения первой линии длительное время относили комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестины. Лишь в случае безуспешного их применения в течение 3 месяцев рекомендовали средства второй линии терапии, включающей агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) с «возвратной» («add-back») терапией/терапией прикрытия или левоноргестрелвыделяющую систему («Мирена»), хотя и не имеющую официально зарегистрированного показания для лечения эндометриоза. Лечение другими средствами является или паллиативным (анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП), вызывает большое число побочных эффектов (даназол, гестризон), или экспериментальным (ингибиторы ароматазы, селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ), агонисты эстрогеновых рецепторов-β (ЭР-β), ангиогенные препараты и др.). При проведении гормонального лечения эндометриоза следует руководствоваться основным принципом: ни один препарат не ликвидирует морфологического субстрата эндометриоза, а лишь оказывает опосредованное влияние на него, чем и объясняется симптоматический и клинический эффект [42]. КОК широко применяются для лечения симптомов эндометриоза, однако, судя по данным исследований, эффект незначительный. P. Verchellini и соавторы полагают, что действие препаратов заключается в подавлении имплантации гетеротопий, но имеется и протективный эффект против их некроза [6]. В состав большинства КОК входит этинилэстрадиол, значительно более активный, чем эстрадиол. В настоящее время высказываются опасения, что этинилэстрадиол может поддерживать локальную гиперэстрогению в гетеротопиях, таким образом «подстегивая» эндометрий [41]. Метаанализ позволяет предположить, что, хотя КОК подавляют овуляцию, что снижает риск

эндометриоза, эстрогенный компонент в их составе может фактически стимулировать развитие этого заболевания [22].

Согласно гипотезе, предложенной Barbieri, концентрация эстрогена в сыворотке, позволяющая предотвращать появление признаков гипоестрогении и не стимулировать рост эндометриоза, должна находиться в интервале 30–60 пг/мл, однако для большинства препаратов эти критерии не установлены [4].

Наличие эстрогенного компонента в составе КОК для лечения эндометриоза – безусловно, эстрогензависимого заболевания – также обсуждается, что заставляет обратить внимание на другие медикаментозные средства, эффективность которых подкреплена доказательными данными.

«Даназол» – это андрогенный стероидный препарат, достаточно эффективный при лечении эндометриоза. По данным исследования, более 80% пациенток отмечают исчезновение или значительное ослабление боли [24], но его применение ограничено частыми побочными эффектами.

Агонисты ГнРГ считаются золотым стандартом лечения эндометриоза в связи с их высокой эффективностью для облегчения боли, однако их использование сопровождается симптомами дефицита эстрогенов: приливами жара, сухостью во влагалище, снижением либидо. Особенно тревожно для врача то, что прием агонистов ГнРГ может привести к ятрогенному снижению минеральной плотности костной ткани в связи с дефицитом эстрогенов, что повышает риск остеопороза, ограничивает срок применения аГнРГ до 6 месяцев, требует «терапии прикрытия» эстрогенами и у большинства препаратов исключает возможность проведения повторных курсов лечения. К сожалению, надежды, возлагаемые на агонисты гонадотропин-рилизинг гормона и антигонадотропины, полностью не оправдались.

Отдельного внимания заслуживает препарат «Диеногест», который рекомендован в качестве монотерапии эндометриоза в Европе, Японии и др. Он представляет собой синтетический пероральный прогестин с выраженным прогестагенным и умеренным антигонадотропным эффектами, но без андрогенной, глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. Механизм действия на эндометриоидные гетеротопии многофакторный. Диеногест снижает секрецию гонадотропинов, что приводит к значительному снижению синтеза эстрадиола. При продолжительном применении вызывает гипоестрогению, повышение уровня прогестерона, что приводит к децидуализации, а затем атрофии эндометриальной ткани [27]. В эксперименте на животных также показано, что диеногест вызывает апоптоз гранулезных клеток яичников [5, 42]. В исследованиях на животных показано, что диеногест подавляет пролиферацию и ангиогенез, а также обладает противовоспалительным эффектом [13]. Диеногест – единственный прогестин, который в низкой дозе продемонстрировал сходную эффективность с аГнРГ. Препарат эффективно купирует вызванную эндометриозом боль: дисменорею, диспареунию, хроническую тазовую боль за счет атрофии эндометриоидных очагов [28].

Применение ингибиторов ароматазы – это новый многообещающий метод лечения эндометриоза. Эти препараты снижают локальный синтез эстрогенов в эндометриоидных гетеротопиях, к тому же ингибируют образование эстрогенов в яичниках, головном мозге и жировой ткани [2, 40]. При систематическом обзоре этих исследований выяснилось, что ингибиторы ароматазы статистически значимо более выражено снижают боль в сравнении с агонистами ГнРГ [19, 28]. Важно знать, что ингибиторы ароматазы вызывают значительную потерю костной плотности при длительном применении и не могут назначаться в виде монотерапии у пременопаузальных женщин, так как вызывают мультифолликулярные изменения в яичниках за счет стимуляции ФСГ. В этом случае целесообразно сочетание с агонистами ГнРГ или эстроген-прогестиновыми контрацептивами [1, 23].

В настоящее время проводится большое количество модельных исследований на животных, направленных на изучение механизмов, подавляющих патологический ангио-, лимфангио- и нейрогенез, а также разработку лекарственных препаратов, направленных на ключевые патогенетические звенья развития эндометриоза. Препараты разделяются на группу эксклюзивных препаратов, единствен-



ной известной функцией является подавление ангиогенеза, и инклюзивных препаратов, ангиогенная активность которых связана с другими функциями. Первая группа включает в себя средства с прямыми (эндогенные и синтетические ингибиторы ангиогенеза: эндостатин, Short synthetic endostatin peptides, Caplostatin, Lodamin) и с непрямым действием (Pro-angiogenic signaling blockers: Anti-VEGF-A antibodies, Soluble truncated VEGF-R1, VEGF-targeted gene therapy, Bevacizumab, 2-Methoxyestradiol, SU5416, SU6668, Sorafenib). Во вторую группу можно включить Hormones and functionally related substances: Progesterone, Dydrogesterone, Dihydrodydrogesterone, Dienogest, Danazol, Leuprolide acetate; Dopamine agonists; Anti-inflammatory drugs; Immunomodulators; Statins; Phytochemical agents and other compounds; PPAR ligands [8]. При этом перед исследователями стоят 3 основных вопроса: эффективность лечения, риск развития резистентности к препарату и возможность возникновения побочных эффектов. Желаемый эффект может быть достигнут путем одновременного ингибирующего воздействия на несколько проангиогенных сигнальных путей [28]. По данным различных авторов, однако, существует риск возникновения кумулятивных побочных эффектов при сочетании сразу нескольких препаратов, ингибирующих процессы ангиогенеза [45]. Тем не менее, концепция сочетания различных ингибиторов открывает нам новые перспективы в терапии эндометриоза.

Таким образом, методы лечения эндометриоза – медикаментозный и хирургический – должны рассматриваться как дополняющие друг друга. Персонализированный выбор оптимального медикаментозного и хирургического компонента повышает эффективность лечения и улучшает прогноз.

Выводы

Эндометриоз – заболевание, вызывающее выраженный болевой синдром у женщин репродуктивного возраста. Нейрогенез возрастает как в эутопическом эндометрии, так и в эндометриоидных гетеротопиях, что показано экспрессией ряда нейротрофинов, их рецепторов и повышением плотности нервных волокон по сравнению с контрольными тканями. Увеличение плотности нервных волокон и повышение экспрессии различных нейротрофинов играют значительную роль в формировании эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома. Требуется дальнейшее изучение патогенетических основ ангиогенеза, лимфангиогенеза и нейрогенеза, что позволит разработать новые эффективные методы диагностики, профилактики и лечения заболевания.

Многие исследователи полагают, что изучение процессов ангиогенеза, лимфангиогенеза и нейрогенеза позволит найти инновационный подход в диагностике эндометриоза. Основанная на принципе трансляционной медицины терапия эндометриоза позволит эффективно бороться с болезнью, улучшить качество жизни пациенток, восстановить эндокринную и репродуктивную функции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aghajanova L., Hamilton A., Kwintkiewicz J., Vo K.C., Giudice L.C. Steroidogenic enzyme and key decidualization marker dysregulation in endometrial stromal cells from women with versus without endometriosis. *Biol. Reprod.* 2009; 80 (1): 105–114. DOI: 10.1095/biolreprod.108.070300.
2. As-Sanie S., Harris R.E., Napadow V., Kim J., Neshewat G., Kairys A. et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain.* 2012; 153 (3): 1006–1014. DOI: 10.1016/j.pain.2012.01.032.
3. Attar E., Bulun S.E. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil. Steril.* 2006; 85 (5): 1307–1318.
4. Berbic M., Hey-Cunningham A.J., Ng C., Tokushige N., Ganewatta S., Markham R. et al. The role of FoxP3+ regulatory T-cells in endometriosis: A potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (4): 900–907. DOI: 10.1093/humrep/deq020.
5. Berkley K.J., Rapkin A.J., Papka R.E. The pains of endometriosis. *Science.* 2005; 308 (5728): 1587–1589. DOI: 10.1126/science.1111445.
6. Bjorn Dahl M., Cao R., Nissen L.J., Clasper S., Johnson L.A., Xue Y. et al. Insulin-like growth factors 1 and 2 induce lymphangiogenesis in vivo. *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102 (43): 15593–15598. DOI: 10.1073/pnas.0507865102.
7. Bourlev V., Larsson A., Olovsson M. Elevated levels of fibroblast growth factor-2 in serum from women with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194 (3): 755–759. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.08.064.
8. 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 (3): 501–509. DOI: 10.1530/rep.1.01110.
9. Browne A.S., Yu J., Sidell N., Huang R.P., Taylor R.N. Proteomic identification of neurotrophic proteins in eutopic endometrium. *Reprod. Sci.* 2010; 17: 350A.
10. Carmeliet P., Tessier-Lavigne M. Common mechanisms of nerve and blood vessel wiring. *Nature.* 2005; 436 (7048): 193–200. DOI: 10.1038/nature03875.
11. Dai Y., Leng J.H., Lang J.H., Li X.Y., Zhang J.J. Anatomical distribution of pelvic deep infiltrating endometriosis and its relationship with pain symptoms. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2012; 125 (2): 209–213.
12. Djokovic D., Calhaz-Jorge C. Endometriosis and angiogenesis. *Acta Med. Port.* 2014, Jul-Aug; 27 (4): 489–497.
13. Donnez J., Smoes P., Gillerot S., Casanas-Roux F., Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum. Reprod.* 1998; 13 (6): 1686–1690.
14. Edwards A.K., Nakamura D.S., Virani S., Wessels J.M., Tayade C. Animal models for anti-angiogenic therapy in endometriosis. *J. Reprod. Immunol.* 2013; 97: 85–94. DOI: 10.1016/j.jri.2012.10.012.
15. Ellis A., Bennett D.L. Neuroinflammation and the generation of neuropathic pain. *Br. J. Anaesth.* 2013; 111 (1): 26–37. DOI: 10.1093/bja/aet128.
16. Fauconnier A., Chapron C., Dubuisson J.B., Vieira M., Dousset B., Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil. Steril.* 2002; 78 (4): 719–726.
17. Girling J.E., Rogers P.A.W. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005; 8 (2): 89–99. DOI: 10.1007/s10456-005-9006-9.
18. Guo S.W., Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2006; 62 (3): 121–130. DOI: 10.1159/000093019.
19. Hapangama D.K., Turner M.A., Drury J.A., Quenby S., Hart A., Maddick M. et al. Sustained replication in endometrium of women with endometriosis occurs without evoking a DNA damage response. *Hum. Reprod.* 2009; 24 (3): 687–696. DOI: 10.1093/humrep/den416.
20. Heishi T., Hosaka T., Suzuki Y., Miyashita H., Oike Y., Takahashi T. et al. Endogenous angiogenesis inhibitor vasohibin1 exhibits broad-spectrum antilymphangiogenic activity and suppresses lymph node metastasis. *Am. J. Pathol.* 2010; 176 (4): 1950–1958. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090829.
21. Hey-Cunningham A.J., Ng F.W., Busard M.P.H., Berbic M., Manconi F., Young L. et al. Uterine lymphatic and blood micro-vessels in women with endometriosis through the menstrual cycle. *J. Endo.* 2010; 2: 197–204.
22. Howard F.M. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2009; 16 (5): 540–550. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.06.017.
23. Kalu E., Sumar N., Giannopoulos T., Patel P., Croucher C., Sherriff E. et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Re.* 2007; 33 (4): 490–495. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2007.00569.x.
24. Keichel S., Barcena De Arellano M.L., Reichelt U., Riedlinger W.F.J., Schneider A., Khler C. et al. Lymphangiogenesis in deep infiltrating endometriosis. *Hum. Reprod.* 2011; 26 (10): 2713–2720. DOI: 10.1093/humrep/der230.
25. Kyama C.M., Overbergh L., Debrock S., Valckx D., Vander Perre S., Meuleman C. et al. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 1667–1675.
26. Lee K.F., Lee Y.L., Chan R.W.S., Cheong A.W.Y., Ng E.H.Y., Ho P.C. et al. Up-regulation of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor but not vascular endothelial growth factor in human ectopic endometriotic tissue. *Fertil. Steril.* 2010; 93 (4): 1052–1060. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.001.
27. Loverro G., Maiorano E., Napoli A., Selvaggi L., Marra E., Perlino E. Transforming growth factor-beta 1 and insulin-like growth factor-1 expression in ovarian endometriotic cysts: a preliminary study. 2001; 7 (4): 423–429.
28. Polak G., Barczyński B., Kwaśniewski W., Bednarek W., Wertel I., Derewianka-Polak M. et al. Low-Density Lipoproteins Oxidation and Endometriosis. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 624540. DOI: 10.1155/2013/624540.
29. Ma W., Tan J., Matsumoto H., Robert B., Abrahamson D.R., Das S.K. et al. Adult tissue angiogenesis: Evidence for negative regulation by estrogen in the uterus. *Mol. Endocrinol.* 2001; 15 (11): 1983–1992. DOI: 10.1210/mend.15.11.0734.
30. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D.S., Millican S.A., Muller K.H., Sharkey A.M. et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J. Clin. Invest.* 1996; 98 (2): 482–489. DOI: 10.1172/JCI118815.
31. Mechsner S., Weichbrodt M., Riedlinger W.F.J., Bartley J., Kaufmann A.M., Schneider A. et al. Estrogen and progesterone receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep

- infiltrating rectovaginal endometriosis: A pilot study. *Hum. Reprod.* 2008; 23 (10): 2202–2209. DOI: 10.1093/humrep/den259.
32. Meuleman C., Vandenabeele B., Fleuws S., Spiessens C., Timmerman D., D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil. Steril.* 2009; 92 (1): 68–74. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056.
 33. Nawathe A., Patwardhan S., Yates D., Harrison G.R., Khan K.S. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG.* 2008; 115 (7): 818–822. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01740.x.
 34. Nnoaham K.E., Hummelshoj L., Webster P., D'Hooghe T., De Cicco Nardone F., De Cicco Nardone C. et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.* 2011; 96 (2): 366–373 e8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090.
 35. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (5 Suppl.): S260–269. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.057.
 36. Santamaria X., Massasa E.E., Taylor H.S. Migration of cells from experimental endometriosis to the uterine endometrium. *Endocrinology.* 2012; 153 (11): 5566–5574. DOI: 10.1210/en.2012-1202.
 37. Sasagawa S., Shimizu Y., Nagaoka T., Tokado H., Imada K., Mizuguchi K. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J. Endocrinol. Invest.* 2008; 31 (7): 636–641. DOI: 10.1007/BF03345616.
 38. Selak V., Farquhar C., Prentice A., Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 4: CD000068. DOI: 10.1002/14651858.CD000068.pub2.
 39. Leyland N., Casper R., Laberge P., Singh S.S. SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2010; 32 (7, Suppl 2): S1–32.
 40. Szymanowski K. Apoptosis pattern in human endometrium in women with pelvic endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2007; 132 (1): 107–110. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.04.008.
 41. Takehara M., Ueda M., Yamashita Y., Terai Y., Hung Y.C., Ueki M. Vascular endothelial growth factor A and C gene expression in endometriosis. *Hum. Pathol.* 2004; 35 (11): 1369–1375. DOI: 10.1016/j.humpath.2004.07.020.
 42. Tariverdian N., Theoharides T.C., Siedentopf F., Gutierrez G., Jeschke U., Rabinovich G.A. et al. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: An interdisciplinary approach. *Semin. Immunopathol.* 2007; 29 (2): 193–210. DOI: 10.1007/s00281-007-0077-0.
 43. Tiberi F., Tropea A., Apa R., Romani F., Lanzone A., Marana R. Prokineticin 1 mRNA expression in the endometrium of healthy women and in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2010; 93 (7): 2145–2149. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.105.
 44. Tokushige N., Russell P., Black K., Barrera H., Dubinovsky S., Markham R. et al. Nerve fibers in ovarian endometriomas. *Fertil. Steril.* 2010; 94 (5): 1944–1947. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.12.074.
 45. Tokushige N., Markham R., Russell P., Fraser I.S. Effects of hormonal treatment on nerve fibers in endometrium and myometrium in women with endometriosis. *Fertil. Steril.* 2008; 90 (5): 1589–1598. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.08.074.
 46. Vercellini P., Eskenazi B., Consonni D., Somigliana E., Parazzini F., Abbiati A. et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2011; 17 (2): 159–170. DOI: 10.1093/humupd/dmq042.
 47. Wang G., Tokushige N., Russell P., Dubinovsky S., Markham R., Fraser I.S. Neuroendocrine cells in eutopic endometrium of women with endometriosis. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (5): 387–391. DOI: 10.1093/humrep/dep379.
 48. Yeung P.Jr., Sinervo K., Winer W., Albee R.B.Jr. Complete laparoscopic excision of endometriosis in teenagers: is postoperative hormonal suppression necessary? *Fertil. Steril.* 2011; 95 (6): 1909–1912. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.02.037.
 49. Yoshida S., Harada T., Mitsunari M., Iwabe T., Sakamoto Y., Tsukihara S. et al. Hepatocyte growth factor/Met system promotes endometrial and endometriotic stromal cell invasion via autocrine and paracrine pathways. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2004; 89 (2): 823–832. DOI: 10.1210/jc.2003-030874.
 50. Yuan C.L., Wang Y.S., Sheng H., Li H.L., Ma N., Wang X.L. et al. Expressions of insulin-like growth factor I and its receptor in endometriosis. *J. Jilin Univ. Med. Ed.* 2007; 33: 567–569.

Аннотация

Эндометриоз – хроническое, прогрессирующее, рецидивирующее эстрогензависимое заболевание, характеризующееся ростом ткани, по структуре и функции подобной эндометрию, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки полости матки. Эндометриоз встречается у 10–15% женщин репродуктивного возраста и является одной из основных причин развития синдрома тазовых болей и бесплодия. Механизмы развития эндометриоза и связанной с ним патологической болевой импульсации до сих пор остаются недостаточно изученными, терапевтические подходы не всегда имеют достаточный эффект, в связи с чем в настоящее время перспективным является изучение различных звеньев патогенеза – ангиогенеза, лимфангиогенеза, нейрогенеза и эндометриоз-ассоциированной тазовой боли. Выявление значимых факторов ангиогенеза, лимфангиогенеза и нейрогенеза при наружном генитальном эндометриозе будет способствовать развитию ранних неинвазивных методов диагностики и патогенетической терапии эндометриоза.

Ключевые слова: эндометриоз, ангиогенез, лимфангиогенез, нейрогенез, инновации, тазовая боль.

Сведения об авторах:

Шевелева Татьяна Сергеевна, заведующая отделением оперативной гинекологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Россия, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: sheveleva.t@bk.ru;

Беженарь Виталий Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии, заведующий клиникой акушерства и гинекологии ФГБУ ВО "ПСПбГМУ имени академика И.П.Павлова" Министерства здравоохранения РФ; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: bez-vitaly@yandex.ru;

Комличенко Эдуард Владимирович, д.м.н., профессор, заместитель руководителя клиники акушерства и гинекологии ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Россия, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: e_komlichenko@mail.ru;

Ткачук Анна Геннадьевна, к.м.н., врач отделения репродуктологии ФГБУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Россия, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: deag@list.ru;

Малушко Антон Викторович, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии Университетской клиники СПбГУ (ФГБУ «Санкт-Петербургский многопрофильный центр» Минздрава России), Санкт-Петербург, 198103, наб. р. Фонтанки, д. 154; e-mail: allegator4@bk.ru;

Калинина Евгения Александровна, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, 197341, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: evgenia_kalinina@list.ru;

Зубарева Татьяна Михайловна, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии ФГБУ «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: tamizu@yandex.ru.

Для контактов:

Малушко Антон Викторович, e-mail: allegator4@bk.ru.

Как цитировать:

Шевелева Т.С., Беженарь В.Ф., Комличенко Э.В., Ткачук А.Г., Малушко А.В., Калинина Е.А., Зубарева Т.М. Инновационный подход в оценке роли нейрогенеза, ангиогенеза и лимфангиогенеза в патогенезе наружного генитального эндометриоза. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга.* 2016; (1):40-45.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Received 08.07.2016

Innovative approaches in assessing the role of neurogenesis, angiogenesis and lymphangiogenesis in the pathogenesis of external genital endometriosis

T.S. Sheveleva¹, V.F. Bezhenar¹, E.V. Komlichenko¹, A.G. Tkachuk², A.V. Maluchko², E.A. Kalinina³, T.M. Zubareva³¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ²University Hospital of Saint-Petersburg State University,³Almazov Federal North-West Medical Research Centre

Abstract

Endometriosis – is a chronic, progressive, relapsing estrogen-dependent disorder characterized by the growth of tissue structure and function similar endometrium outside the normal mucosa of the uterine cavity localization. Endometriosis is found in 10-15% of women in reproductive age and it is one of the main causes of pelvic pain syndrome and infertility. Mechanisms of development of endometriosis and related pathological pain impulses are still poorly understood, therapeutic approaches do not always have a sufficient effect, in this connection the study of the pathogenesis of endometriosis and endometriosis-associated pain currently is perspective. Identification of significant factors of angiogenesis, lymphangiogenesis and neurogenesis in the external genital endometriosis will promote the development of non-invasive early diagnosis and pathogenetic therapy.

Keywords: endometriosis, angiogenesis, lymphangiogenesis, neurogenesis, innovation, pelvic pain.

References

above

Authors:

Sheveleva Tatiana S., Head of the Department of Operative Gynecology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: sheveleva.t@bk.ru;

Bezhenar Vitaly F., DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Neonatology; the Chief of Obstetrics and Gynecology Clinic of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: bez-vitaly@yandex.ru;

Komlichenko Eduard V., DSc, Professor in the Department of Obstetrics, Gynecology and neonatologii, Deputy Head of the Clinic of

Obstetrics and Gynecology of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail: e_komlichenko@mail.ru;

Tkachuk Anna G., PhD, Associate Professor in the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, L'va Tolstogo street, Saint Petersburg, 197022, Russia; e-mail deag@list.ru;

Maluchko Anton V., obstetrician-gynecologist of the Department of Gynecology of the University Hospital of Saint-Petersburg State University, 154, Fontanka Embankment, Saint Petersburg, 190103, Russia; e-mail: allegator4@bk.ru;

Kalinina Evgenia A., obstetrician-gynecologist of the Department of Gynecology of Perinatology and Pediatrics of Almazov Federal North-West Medical Research Centre, 2, Akkuratova street Saint Petersburg, 197341, Russia; e-mail: evgenia_kalinina@list.ru;

Zubareva Tatiana M., obstetrician-gynecologist of the Department of Gynecology of Perinatology and Pediatrics of Almazov Federal North-West Medical Research Centre, 2, Akkuratova street Saint Petersburg, 197341, Russia; e-mail: tamizu@yandex.ru.

Corresponding author:

Maluchko Anton V., e-mail: allegator4@bk.ru.

Suggested citation for this article:

Sheveleva T.S., Bezhenar V.F., Komlichenko E.V., Tkachuk A.G., Maluchko A.V., Kalinina E.A., Zubareva T.M., Innovative approaches in assessing the role of neurogenesis, angiogenesis and lymphangiogenesis in the pathogenesis of external genital endometriosis. *Akusherstvo i ginecologia Sankt-Peterburga*. 2016; (1):40-45.

Conflicts of Interest:

The authors declare no conflict of interest.