

# Нейромодуляция эндометриоидной гетеротопии и окружающих ее тканей — значимый фактор прогрессирования эндометриоза брюшины и ассоциированного с ним болевого синдрома

Р.В. Украинец<sup>2</sup>, Ю.С. Корнева<sup>1,2</sup>, А.Е. Доросевич<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России; Смоленск, Россия;

<sup>2</sup>ОГБУЗ «Смоленский областной институт патологии», Смоленск, Россия

## Резюме

Обзор посвящен особенностям формирования эндометриоидной гетеротопии брюшины и роли нервной системы в патогенезе данного заболевания. Рассмотрена иннервация ткани эндометрия в норме и ее состояние на момент ретроградного заброса фрагмента эндометрия в брюшную полость (она представлена дистальными обрывками отростков нервных клеток, не связанных с их телами и не имеющих анатомической связи с нервной системой организма). Уже на ранних стадиях становления эндометриоидной гетеротопии под влиянием ее аутокринной гормональной активности наблюдаются изменения плотности нервных волокон в области ее адгезии и имплантации (эстроген-зависимая нейромодуляция в тканях области имплантации), что способствует иннервации самой эндометриоидной гетеротопии. Последующий дисбаланс иннервации патологического очага на фоне воспаления, поддерживаемого макрофагами, характеризуется значительным преобладанием сенсорных нервных волокон, а их морфофункциональная незрелость способствует развитию эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома. В свою очередь, большое количество симпатических нервных волокон способствует более активной васкуляризации эндометриоидной гетеротопии. Таким образом, наблюдается формирование порочного круга: боль—хронический стресс—повышенное адренергическое воздействие на ткань гетеротопии—активация ангио- и нейрогенеза и последующий рост эндометриоидного очага. Следовательно, полноценный нейрогенез в эндометриоидной гетеротопии является залогом ее выживания и прогрессирования. Таким образом, попытка разорвать вышеописанный порочный круг путем избирательного влияния на нервные волокна при данном заболевании является перспективным направлением в терапии данной патологии. На сегодняшний день возможность избирательного влияния на иннервацию гетеротопии положена в основу создания нового гипотетически возможного метода лечения, а особенности нейромодуляции эутопического эндометрия при уже сформированном эндометриозе открывают новые малоинвазивные возможности диагностики данной патологии. Все вышеуказанное характеризует нейромодуляцию эндометриоидной гетеротопии и окружающих ее тканей как значимый фактор прогрессирования эндометриоза брюшины и ассоциированного с ним болевого синдрома.

**Ключевые слова:** эндометриоз, эндометриоидная гетеротопия, нейрогенез, симпатические нервные волокна, сенсорные нервные волокна, боль.

**Для цитирования:** Украинец Р.В., Корнева Ю.С., Доросевич А.Е. Нейромодуляция эндометриоидной гетеротопии и окружающих ее тканей — значимый фактор прогрессирования эндометриоза брюшины и ассоциированного с ним болевого синдрома. Российский журнал боли. 2019; 17 (3): 52–57. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.33>

## Информация об авторах:

Украинец Р.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Корнева Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Доросевич А.Е. — <https://orcid.org/0000-0003-2153-6050>

**Автор, ответственный за переписку:** Корнева Ю.С. — e-mail: [ksu1546@yandex.ru](mailto:ksu1546@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

# Neuromodulation of endometrioid heterotopia and surrounding tissue is a significant factor in progression of endometriosis of the peritoneum and associated with it pain syndrome

R.V. Ukrainets<sup>2</sup>, Yu.S. Korneva<sup>1,2</sup>, A.E. Dorosevich<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Smolensk, Russia;

<sup>2</sup>OGBUZ "Smolensk Regional Institute of Pathology", Smolensk, Russia

## Abstract

The review is devoted to description of peculiarities of endometrioid heterotopia formation in peritonium and role of nervous system in pathogenesis of this disease. Innervation of endometrium in normal condition and at the time of its retrograde passage to peritoneal cavity (it is represented by distal fragments of processes of nerve cells, which are not connected with their bodies and have no anatomical connection with the nervous system of the organism). Even at the early stages of endometrioid heterotopia formation under the influence of its autocrine hormonal activity changes in the density of nerve fibers in the area of its adhesion and implantation is observed (estrogen-dependent neuromodulation at the implantation area), which contributes to the innervation of the endometrioid heterotopia. The subsequent imbalance of the innervation of the pathological focus on the background of inflammation, supported by macrophages, is characterized by a significant predominance of sensory nerve fibers, and their morphofunctional immaturity contributes to the development of endometriosis-associated pain syndrome. In turn, large number of sympathetic nerve fibers promotes more active vascularization of endometrioid heterotopia. Thus, formation of a vicious circle is observed: pain – chronic stress – increased adrenergic influence on the heterotopia – activation of angio- and neurogenesis and subsequent growth of the endometrioid focus. Therefore, complete neurogenesis in endometrioid heterotopia is the key to its survival and progression. Thus, an attempt to break down the above mentioned vicious circle by selective influence on nerve fibers is a promising approach in the therapy of this pathology. Nowadays the possibility of selective influence on the innervation of heterotopia is the basis for the creation of a new hypothetically possible method of treatment, and the peculiarities of neuromodulation of the eutopic endometrium in advanced endometriosis provides a new minimally invasive opportunities for the diagnosis of this pathology. All above mentioned facts characterize neuromodulation of endometrioid heterotopia and surrounding tissues as a significant factor in the progression of peritoneal endometriosis and associated with it pain syndrome.

**Keywords:** endometriosis, endometrioid heterotopia, neurogenesis, sympathetic nerve fibres, sensory nerve fibers, pain.

**For citation:** Ukrainets R.V., Korneva Yu.S., Dorosevich A.E. Neuromodulation of endometrioid heterotopia and surrounding tissue is a significant factor in progression of endometriosis of the peritoneum and associated with it pain syndrome. Russian journal of pain. 2019; 17 (3): 52–57. <https://doi.org/10.25731/RASP.2019.03.33>

## Information about the authors:

Ukrainets R.V. – <https://orcid.org/0000-0002-0590-1399>

Korneva Yu.S. – <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

Dorosevich A.E. – <https://orcid.org/0000-0003-2153-6050>

**Correspondence author:** Korneva Yu.S. – e-mail: [ksu1546@yandex.ru](mailto:ksu1546@yandex.ru), <https://orcid.org/0000-0002-8080-904X>

## Введение

Боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани [1]. Она является одним из ведущих симптомов эндометриоза брюшины, плохо поддающимся терапии и снижающим качество жизни пациенток на фоне хронически протекающего стресса с последующей социальной дезадаптацией. Симптоматической и патогенетической терапии эндометриоза уделяется большое внимание, однако его профилактики на сегодняшний день затруднительно, ведь до сих пор остаются невыясненными этиология и патогенез. Для более полного понимания возникновения данной патологии, ее патогенеза (в рамках теории ретроградного заброса возникновения эндометриоза) и связанного с ней болевого синдрома необходимо изучить особенности иннервации тканей в области имплантации фрагмента ткани эндометрия и последующего формирования эндометриоидной гетеротопии. Помимо это-

го, особое внимание следует обратить на особенности нейрогенеза в ткани ретроградно заброшенного эндометрия, что может послужить теоретической основой для профилактики, создания новой тактики лечения эндометриоза, а также повышения качества жизни пациенток – уже сформировавшейся эндометриоидной гетеротопией и ассоциированной с ней болью.

## Иннервация ткани эндометрия в норме

В норме матка подвержена влиянию со стороны симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы, представленных типичной рефлекторной дугой. Тела нейронов афферентного и эфферентного звеньев располагаются в спинальных и вегетативных ганглиях соответственно, а тело вставочного нейрона – в одном из боковых рогов спинного мозга. Как известно, интрамуральные вегетативные ганглии располагаются непосредственно в тканях иннервируемого органа вплоть до подслизистой оболочки и от-

сутствуют в слизистой. Таким образом, нервная система эндометрия представлена дендритами афферентных псевдоуниполярных нейронов и аксонами эффекторных мультиполярных нейронов. Во время фазы десквамации отторгнутый, а в последующем ретроградно заброшенный в брюшную полость, эндометрий содержит лишь дистальные обрывки отростков нервных клеток, не связанные с их телами. С этого момента они больше не имеют анатомической связи с нервной системой организма и не способны участвовать в регуляции функций данного рецепторного поля. Исходя из этого, механизм развития эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома может быть основан как на активации ноцицептивных рецепторов брюшины на инвазию эндометриоидной гетеротопии, а также вследствие возникновения новых болевых сигналов от новосформированных нервных волокон при иннервации самой гетеротопии [2].

### **Эстроген-зависимая нейромодуляция в области имплантации эндометриоидной гетеротопии**

Известно, что ткань эндометрия способна синтезировать стероидные гормоны. Избыток эстрогена в эндометриоидной гетеротопии активирует пролиферацию и обладает противовоспалительным и нейромодуляторными эффектами [3], что способствует росту и прогрессии эндометриоза [4]. Под действием аутокринно выделяемого эстрадиола клетки ткани эндометрия экспрессируют большое количество семафоринов – класса секретируемых и мембранных белков, участвующих в сигнальных процессах аксонального наведения (например, SLIT3/ROBO) [5]. Их концентрация значительно повышается при эндометриозе [6], благодаря чему нервные волокна растут в заданном направлении и далее, посредством молекул адгезии нервных клеток (L1CAM), фиксируются к нуждающейся в иннервации ткани эндометрия. При ингибирующем влиянии на L1CAM наблюдалось снижение пролиферативной активности эндометриоидной гетеротопии [7].

Эстрадиол способен активировать выработку нейронами макрофагальный колоний-стимулирующего фактора (М-КСФ), привлекая для формирования будущей эндометриоидной гетеротопии соответствующие клетки иммунной системы. Исследователи отмечают выраженную инфильтрацию ткани макрофагами и более высокую плотность нервных волокон именно в непосредственной близости от эндометриоидной гетеротопии [8], в том числе и при аденомиозе [9]. Эстрадиол также является триггером для активации синтеза противовоспалительной популяции макрофагов нейротрофических факторов роста [10]. При эндометриозе отмечаются морфологические изменения и со стороны самой брюшины в виде инфильтрации клетками иммунной системы, очаговой гиперплазии мезотелия [11], а также увеличения количества симпатических и сенсорных нервных волокон.

Таким образом, уже с ранних стадий становления эндометриоидной гетеротопии под влиянием ее аутокринной гормональной активности наблюдаются изменения плотности нервных волокон в области ее адгезии и имплантации, что способствует иннервации самого эндометриоидного очага, а преобладание именно сенсорных нервных волокон, по мнению исследователей, может являться непосредственной причиной хронической тазовой боли у пациенток с эндометриозом [12].

### **Роль иннервации в формировании эндометриоидной гетеротопии**

По мере прогрессирования эндометриоза отмечено увеличение плотности нервных волокон в патологическом очаге за счет вставания аксонов и дендритов нейронов ткани области имплантации [13]. Для их роста и созревания ткань эндометрия способна самостоятельно синтезировать нейротрофины – регуляторные белки, стимулирующие и поддерживающие развитие нейронов. В очагах эндометриоидной гетеротопии значительно повышается экспрессия мРНК нейротрофического белка мозга (BDNF), индуцирующего преимущественно сенсорную иннервацию [14]. Рецепторами для данного белка служат NTRK2, NGFR и SORT1. BDNF имеет наиболее сильное сродство к NTRK2 [15], а для их взаимодействия необходимо присутствие эстрадиола, повышение концентрации которого фиксируется у пациенток с эндометриозом [16]. Стоит отметить, что при экспериментальном ингибировании BDNF наблюдали облегчение болевого синдрома, что опосредовано снижением плотности симпатических и сенсорных нервных волокон [17]. Обратным эстрогену эффектом в отношении нейрогенеза обладает прогестерон. Его использование в эксперименте приводило к снижению плотности симпатических, парасимпатических и сенсорных нервных волокон в ткани эндометриоидной гетеротопии со снижением экспрессии фактора роста нервов (NGF) [18]. Аналогичный эффект наблюдается в отношении эутопического эндометрия: гормональная терапия эндометриоза также приводит к снижению плотности нервных волокон в функциональном и базальном слоях эндометрия, а также в миометрии со снижением экспрессии рецептора к фактору роста нервов (NGFRp75) [19].

Отмечено, что интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), влияя на стромальные клетки эндометрия, повышает синтез BDNF [20]. Напомним, что IL-1 $\beta$  является медиатором воспаления и активно вырабатывается макрофагами, которые в большом количестве инфильтрируют ткань эндометриоидной гетеротопии и зоны ее имплантации [21]. Макрофаги, имеющие M2 фенотип, участвуют в процессе нейрогенеза эндометриоидной гетеротопии, а аномальное расположение нервных волокон способствует поддержанию воспалительной реакции [22], формируя порочный круг. Помимо этого, при экспериментальном воздействии на ткань эндометрия фактором некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) возрастает синтез NGF, а также белка, ассоциированного с микротрубочками-2 (MAP-2) и синаптофизина (SYP) [23]. Следовательно, макрофаги принимают как прямое участие в нейрогенезе посредством синтеза нейротрофинов, так и опосредованное, участвуя в реализации воспалительной реакции [10]. Важно отметить, что протекающий в условиях воспаления нейрогенез в конечном итоге приводит к дисбалансу соотношения нервных волокон в ткани эндометриоидной гетеротопии [24] с преобладанием сенсорных нервных волокон на фоне уменьшения количества адренергических и холинергических нервных терминалей [25], что положительно коррелирует с интенсивностью и частотой возникновения болевого синдрома при эндометриозе [26].

Рост нервных волокон направлен преимущественно по ходу сосудов микроциркуляторного русла, вблизи

которых отмечается высокая экспрессия NGFRp75 [25]. В ткани эндометриоидной гетеротопии вокруг сосудов преобладают симпатические нервные волокна, что необходимо для протекающего параллельно ангиогенеза [27]. Исследователи считают, что, несмотря на большое количество нейротрофических факторов, созревание как нервных волокон, так и сосудов микроциркуляторного русла в очаге эндометриоза не является полноценным; при этом нарушение нейрогенеза приводит к патологии развития кровеносных и лимфатических сосудов [28]. Аксоны в ткани очага эндометриоза, но не предсуществующие в брюшине, экспрессируют белок, связанный с ростом 43 (GAP43), который экспрессируется в нейронах во время их развития и регенерации (аксоногенеза) и является маркером незрелости нервного волокна [29]. Однако эти же структуры положительно окрашиваются на наличие субстанции Р, которой отведена одна из главных ролей в сенситизации ноцицепторов при повреждении тканей. Субстанция Р способствует дегрануляции тучных клеток, которые в большом количестве располагаются в непосредственной близости от нервных волокон, активируя болевые ощущения [30]. Имеются данные, что на протяжении менструального цикла плотность нервных волокон в ткани эндометриоидной гетеротопии не изменяется [31]. Однако при экспериментальном эндометриозе у крыс в проэстерус нарастала плотность симпатических нервных волокон, а также экспрессия NGF; при этом количество сенсорных нервных волокон оставалось неизменным. Исследователи сходятся во мнении, что стабильно функционирующая сенсорная иннервация очага эндометриоза поддерживает хроническое течение болевого синдрома [32]. Помимо этого, в очаге эндометриоза в течение менструального цикла наблюдается изменения функционирования нейропептинов – трансмембранных рецепторов, которые играют важную роль при нейрональном развитии, регулируя рост аксонов. Таким образом, симпатическая иннервация эндометриоидной гетеротопии способствует ее прогрессии посредством регуляции лимфангиогенеза, а сенсорные функционально незрелые нервные волокна способны к проведению болевого импульса и формированию эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома [33, 34].

#### ***Автономность эндометриоидной гетеротопии за счет ее влияния на половую и нервную системы организма***

При исследовании эндометриоидных гетеротопий отмечено нарастание экспрессии NGF в зависимости от длительности ее существования. Исследователи показывают, что через 1 год после имплантации концентрат NGF выше, чем через 6 месяцев [35]. На протяжении своего существования и прогрессирования эндометриоидная гетеротопия способна самостоятельно поддерживать нейрогенез, выделяя эндометриоидные экзосомы [36]. Их появление в перитонеальной жидкости приводит к повышению содержания в ней NGF [24, 37]. При эндометриозе активация нейро-

генеза наблюдается также в тканях эутопического эндометрия и миометрия с повышением плотности преимущественно сенсорных и симпатических нервных волокон [38]. Исследования показывают, что плотность тонких нервных волокон в эндометрии пациенток с эндометриозом возрастает в 14 раз [39]. Взяв эту особенность за основу диагностической методики и проанализировав результаты, исследователи приравнивают ее точность к диагностической лапароскопии [40]. Однако чувствительность и специфичность данного метода на сегодняшний день оспариваются [41, 42]. Экспериментально показано, что активация  $\alpha$ -7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) ингибирует экспрессию IL-1 $\beta$ , подавляя рост эндометриоидного очага [43]. Сформированный эндометриоз-ассоциированный болевой синдром приводит к хроническому стрессу и последующему усугублению соматического и психологического состояния здоровья. Стресс способствует активации симпатической нервной системы и адренергической стимуляции посредством катехоламинов  $\beta$ 2-адренорецепторов эндометриоидного очага. Эффектом данного влияния является более интенсивный ангиогенез, активация пролиферации клеток эндометрия [44, 45], а также повышенный синтез NGF [46]. В результате все вышеперечисленные эффекты хронического стресса способствуют к прогрессированию эндометриоидной гетеротопии [47].

Таким образом, попытка разорвать вышеописанный порочный круг путем избирательного влияния на нервные волокна при данном заболевании является основой для нового гипотетически возможного метода лечения.

#### **Выводы**

Полноценный нейрогенез в эндометриоидной гетеротопии является залогом ее выживания и прогрессирования, начало которому дает эстроген-зависимая нейромодуляция в тканях области имплантации. Последующий дисбаланс иннервации патологического очага на фоне воспаления, поддерживаемого макрофагами, характеризуется значительным преобладанием сенсорных нервных волокон, а их морфофункциональная незрелость способствует развитию эндометриоз-ассоциированного болевого синдрома и формированию порочного круга: боль–хронический стресс–повышенное адренергическое воздействие на ткань гетеротопии–активация ангио- и нейрогенеза и последующий рост эндометриоидного очага. На сегодняшний день возможность избирательного влияния на его иннервацию положена в основу создания нового гипотетически возможного метода лечения, а особенности нейромодуляции эутопического эндометрия при уже сформированном эндометриозе открывают новые малоинвазивные возможности диагностики данной патологии.

***Конфликт интересов отсутствует.***



## Список литературы / References

- 1 Williams A.C., Craig K.D. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016; 157(11): 2420–2423.
- 2 Anaf V., Simon P., El Nakadi I., Fayt I. et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod*. 2000; 15(8): 1744–50.
- 3 Liang Y., Yao S. Potential role of estrogen in maintaining the imbalanced sympathetic and sensory innervation in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 424: 42–9. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.01.012>.
- 4 Signorile P.G., Campioni M., Vincenzi B., D'Avino A. et al. Rectovaginal septum endometriosis: an immunohistochemical analysis of 62 cases. *In Vivo*. 2009; 23(3): 459–64.
- 5 Greaves E., Collins F., Esnal-Zufiaurre A., et al. Estrogen receptor (ER) agonists differentially regulate neuroangiogenesis in peritoneal endometriosis via the repellent factor SLIT3. *Endocrinology*. 2014; 155(10): 4015–26. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1086>.
- 6 Scheerer C., Frangini S., Chiantera V., Mechsner S. Reduced Sympathetic Innervation in Endometriosis is Associated to Semaphorin 3C and 3F Expression. *Mol Neurobiol*. 2017; 54(7): 5131–5141. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0058-1>.
- 7 Silveira C.G., Finas D., Hunold P., et al. L1 cell adhesion molecule as a potential therapeutic target in murine models of endometriosis using a monoclonal antibody approach // *PLoS One*. 2013; 8(12): e82512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082512>.
- 8 Tran L.V., Tokushige N., Berbic M., et al. Macrophages and nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod*. 2009; 24(4): 835–41. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep483>.
- 9 Quinn M. Uterine innervation in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol*. 2007; 27(3): 287–91.
- 10 Greaves E., Temp J., Esnal-Zufiaurre A., et al. Estradiol is a critical mediator of macrophage-nerve cross talk in peritoneal endometriosis. *Am J Pathol*. 2015; 185(8): 2286–97. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.04.012>.
- 11 Tulandi T., Felemban A., Chen M.F. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001; 8(1): 95–8.
- 12 Arnold J., Vercellino G.F., Chiantera V., et al. Neuroimmunomodulatory alterations in non-lesional peritoneum close to peritoneal endometriosis. *Neuroimmunomodulation*. 2013; 20(1): 9–18. <https://doi.org/10.1159/000342163>.
- 13 Miller E.J., Fraser I.S. The importance of pelvic nerve fibers in endometriosis. *Womens Health (Lond)*. 2015; 11(5): 611–8. <https://doi.org/10.2217/whe.15.47>.
- 14 Browne A.S., Yu J., Huang R.P., et al. Proteomic identification of neurotrophins in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2012; 98(3): 713–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.05.027>.
- 15 Dewanto A., Dudas J., Glueckert R., et al. Localization of TrkB and p75 receptors in peritoneal and deep infiltrating endometriosis: an immunohistochemical study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14(1): 43. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0178-5>.
- 16 Wessels J.M., Leyland N.A., Agarwal S.K., Foster W.G. Estrogen induced changes in uterine brain-derived neurotrophic factor and its receptors. *Hum Reprod*. 2015; 30(4): 925–36. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev018>.
- 17 Chen Y., Li D., Zhang Z., et al. Effect of siRNA against  $\beta$ -NGF on nerve fibers of a rat model with endometriosis. *Reprod Sci*. 2014; 21(3): 329–39. <https://doi.org/10.1177/1933719113497279>.
- 18 Tarjanne S., Ng C.H.M., Manconi F., et al. Use of hormonal therapy is associated with reduced nerve fiber density in deep infiltrating, rectovaginal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94(7): 693–700. <https://doi.org/10.1111/aogs.12652>.
- 19 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): 1589–98.
- 20 Yu J., Francisco A.M.C., Patel B.G., et al. IL-1 $\beta$  Stimulates Brain-Derived Neurotrophic Factor Production in Eutopic Endometriosis Stromal Cell Cultures: A Model for Cytokine Regulation of Neuroangiogenesis. *Am J Pathol*. 2018; 188(10): 2281–2292. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.06.011>.
- 21 Smith K.A., Pearson C.B., Hachey A.M., et al. Alternative activation of macrophages in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with endometriosis. *Comp Med*. 2012; 62(4): 303–10.
- 22 Wu J., Xie H., Yao S., Liang Y. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1): 53. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0828-3>.
- 23 Gori M., Luddi A., Belmonte G., et al. Expression of microtubule associated protein 2 and synaptophysin in endometrium: high levels in deep infiltrating endometriosis lesions. *Fertil Steril*. 2016; 105(2): 435–43. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.024>.
- 24 Arnold J., Barcena de Arellano M.L., Rüster C., et al. Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis. *Brain Behav Immun*. 2012; 26(1): 132–41. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.08.004>.
- 25 Tokushige N., Markham R., Russell P., Fraser I.S. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod*. 2006; 21(11): 3001–7.
- 26 Yao H.J., Huang X.F., Lu B.C., et al. Protein gene product 9.5-immunoactive nerve fibers and its clinical significance in endometriotic peritoneal lesions. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2010; 45(4): 256–9.
- 27 Possover M., Tersiev P., Angelov D.N. Comparative study of the neuropeptide-Y sympathetic nerves in endometriotic involved and non-involved sacrouterine ligaments in women with pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009; 16(3): 340–3. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.02.012>.
- 28 Hey-Cunningham A.J., Markham R., Fraser I.S., Berbic M. Dysregulation of vascular endothelial growth factors and their neuropilin receptors in the eutopic endometrium of women with endometriosis. *Reprod Sci*. 2013; 20(11): 1382–9. <https://doi.org/10.1177/1933719113485299>.
- 29 Mechsner S., Schwarz J., Thode J., et al. Growth-associated protein 43-positive sensory nerve fibers accompanied by immature vessels are located in or near peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 2007; 88(3): 581–7.
- 30 Anaf V., Chapron C., El Nakadi I., et al. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2006; 86(5): 1336–43.
- 31 Wang G., Tokushige N., Fraser I.S. Nerve fibers and menstrual cycle in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2011; 95(8): 2772–4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.150>.
- 32 Zhang G., Dmitrieva N., Liu Y., et al. Endometriosis as a neurovascular condition: estrous variations in innervation, vascularization, and growth factor content of ectopic endometrial cysts in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 294(1): R162–71.
- 33 Asante A., Taylor R.N. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol*. 2011; 73: 163–82. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142158>.
- 34 Yan D., Liu X., Guo S.W. Nerve fibers and endometriotic lesions: partners in crime in inflicting pains in women with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209: 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.06.017>.
- 35 Orellana R., Garcia-Solares J., Donnez J., et al. Important role of collective cell migration and nerve fiber density in the development of deep nodular endometriosis. *Fertil Steril*. 2017; 107(4): 987–995.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.005>.
- 36 Sun H., Li D., Yuan M., et al. Eutopic stromal cells of endometriosis promote neuroangiogenesis via exosome pathway. *Biol Reprod*. 2018. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox212>.
- 37 Barcena de Arellano M.L., Arnold J., Vercellino F., et al. Overexpression of nerve growth factor in peritoneal fluid from women with endometriosis may promote neurite outgrowth in endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 2011; 95(3): 1123–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.023>.
- 38 Tokushige N., Markham R., Russell P., Fraser I.S. Different types of small nerve fibers in eutopic endometrium and myometrium in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2007; 88(4): 795–803.
- 39 Bokor A., Kyama C.M., Vercruysse L., et al. Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semi-invasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis. *Hum Reprod*. 2009; 24(12): 3025–32. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep283>.
- 40 Al-Jefout M., Dezarnaulds G., Cooper M., et al. Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod*. 2009; 24(12): 3019–24. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep275>.
- 41 Ellett L., Readman E., Newman M., et al. Are endometrial nerve fibres unique to endometriosis? A prospective case-control study of endometrial biopsy as a diagnostic test for endometriosis in women with pelvic pain. *Hum Reprod*. 2015; 30(12): 2808–15. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev259>.
- 42 Leslie C., Ma T., McElhinney B., et al. Is the detection of endometrial nerve fibers useful in the diagnosis of endometriosis? *Int J Gynecol Pathol*. 2013; 32(2): 149–55. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e31825b0585>.
- 43 Yamada-Nomoto K., Yoshino O., Akiyama I. et al. Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) agonist inhibits the development of endometriosis by regulating inflammation. *Am J Reprod Immunol*. 2016; 76(6): 491–498. <https://doi.org/10.1111/aji.12592>.
- 44 Abo T., Kawamura T., Kawamura H., et al. Relationship between diseases accompanied by tissue destruction and granulocytes with surface adrenergic receptors. *Immunol Res*. 2007; 37(3): 201–10.

Нейромодуляция при эндометриозе  
и развитии связанного с ним болевого синдрома

Neuromodulation in endometriosis  
and the development of associated pain syndrome

45 Long Q., Liu X., Qi Q., Guo S.W. Chronic stress accelerates the development of endometriosis in mouse through adrenergic receptor  $\beta_2$ . Hum Reprod. 2016; 31(11): 2506–2519.

46 Cuevas M., Cruz M.L., Ramirez A.E., Flores I. et al. Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and Disease Progression. Reprod Sci. 2018; 25(3): 347–357. <https://doi.org/10.1177/1933719117737846>.

47 Guo S.W., Zhang Q., Liu X. Social psychogenic stress promotes the

development of endometriosis in mouse. Reprod Biomed Online. 2017; 34(3): 225–239. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.11.012>.

**Поступила: 19.05.19**

**Принята в печать: 08.09.19**

**Received: 19.05.19**

**Accepted: 08.09.19**