© Коллектив авторов, 2017
УДК 618.145-007.415-07
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12124>
ISSN – 2073-8137

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Г. А. Демяшкин^{1, 2}, М. Р. Оразов³, Я. Р. Закирова³,
Н. В. Жарков¹, М. А. Батов⁴, Я. С. Борисов⁴

¹ Научный клинический центр ОАО «Российские железные дороги», Москва

² Первый Московский государственный медицинский университет
им. И. М. Сеченова, Россия

³ Российский университет дружбы народов, Москва

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Москва

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF NEUROENDOCRINE CELLS IN GENITAL ENDOMETRIOSIS

Demyashkin G. A.^{1, 2}, Orazov M. R.³, Zakirova Ya. R.³,
Zharkov N. V.², Batov M. A.⁴, Borisov Ya. S.⁴

¹ Scientific Clinical Center JSC «Russian Railways», Moscow

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

³ The People's Friendship University of Russia, Moscow

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Изучен нейроэндокринный компонент нейроиммунногенного воспаления при генитальном эндометриозе. В клиническом исследовании проводили анализ фрагментов эндометриоидных кист и биоптатов эндометрия у женщин с генитальным эндометриозом в двух группах: I – без болевого синдрома; II – с болевым синдромом. Использованы методы: световой микроскопии, иммуногистохимии, ПЦР-РВ. Результаты: количество нейроэндокринных клеток (увеличение экспрессии NSE) выше во II группе у пациенток с болевым синдромом почти в 2 раза ($28,7 \pm 3,1$ %) по сравнению с I группой – без болевого синдрома ($15,6 \pm 2,4$ %). Экспрессия S100: I группа – $0,11 \pm 0,09$, II группа – $0,36 \pm 0,11$. Экспрессия PGP 9.5: I группа – $0,8 \pm 0,21$; II группа – $1,26 \pm 0,01$. Экспрессия TAC1, TRPV1, SCN9A, SCN11A в образцах эндометриоидной кисты значительно превышала пороговый уровень ($p < 0,05$). Экспрессия TRPA1 и P2RX3 отличалась незначительно по сравнению с контролем. Заключение: увеличение количества нейроэндокринных клеток в очаге нейроиммунногенного воспаления при эндометриоидных кистах яичника является одним из ключевых триггеров в патогенезе эндометриоз-ассоциированных тазовых болей. NSE следует рассматривать в качестве перспективного маркера генитального эндометриоза.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, NSE, S100, PGP 9.5, хроническая тазовая боль

Objective: to study the neuroendocrine component of neuroimmunogenic inflammation in genital endometriosis. Materials: in the clinical study, fragments of endometrioid cysts and endometrial biopsy specimens were analyzed in women with genital endometriosis in two groups: I group – without pain syndrome; II group – with pain syndrome. Methods: light microscopy, immunohistochemistry, PCR-RT. Results: The number of neuroendocrine cells (increased NSE expression) was higher in the II group in patients with pain syndrome by almost 2 times (28.7 ± 3.1 %) compared to group I without pain syndrome (15.6 ± 2.4 %). Expression of S100: Group I – 0.11 ± 0.09 , Group II – 0.36 ± 0.11 . Expression of PGP 9.5: Group I – 0.8 ± 0.21 ; Group II – 1.26 ± 0.01 . Expression of TAC1, TRPV1, SCN9A, SCN11A in endometrioid cyst samples was significantly higher than the threshold level ($p < 0.05$). Expression of TRPA1 and P2RX3 differed insignificantly compared with the control. Conclusion: an increase in the number of neuroendocrine cells in the focus of neuroimmunogenic inflammation in endometrioid ovarian cysts is one of the key triggers in the pathogenesis of endometriosis-associated pelvic pain. NSE should be considered as a promising marker of genital endometriosis.

Key words: genital endometriosis, NSE, S100, PGP 9.5, chronic pelvic pain

Эндометриоз – хроническое, доброкачественное, эстроген-зависимое, мультифакториальное гинекологическое заболевание, при котором за пределами матки происходит разрастание элементов дифференцированного эндометрия, в частности клеток железистого эпителия, образующего маточные железы, и соответствующих клеток стромы [1, 3, 4, 11, 18]. Эндометриоз обнаруживают у 10–15 % женщин репродуктивного возраста с пиком в интервале от 25 до 35 лет [2, 3, 11, 18].

В зависимости от локализации различают генитальный (внутренний и наружный) и экстрагенитальный типы эндометриоза [1, 4]. Первый тип характеризуется наличием очагов поражения в пределах половых органов, в частности в яичниках с образованием эндометриоидных кист – наиболее часто встречающаяся форма генитального эндометриоза, также называемая «шоколадная киста» [1, 3, 4]. При этом самым распространенным и в то же время специфическим симптомом является эндометриоз-ассоциированная хроническая тазовая боль (ХТБ), патогенез которой, как и механизм развития овариального эндометриоза в целом, остается неясным и требует дальнейшего изучения. При этом одним из ключевых механизмов развития ХТБ являются регенерация и миелинизация нервных волокон в очаге эндометриоидного поражения [6, 10, 11, 16] со специфическими провоспалительными изменениями [9, 15].

Несмотря на то что достоверно установлена взаимосвязь между плотностью нервных волокон и нейрогенным воспалением, остаются малоизученными специфические регуляторы активации роста этих волокон в зоне эндометриоидного поражения при действии воспалительных факторов [9, 13].

Детальное изучение типовых процессов иннервации в местах эндометриоидных очагов стало возможным с применением некоторых специфических функциональных маркеров. Белок Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5) является высокоспецифичным пан-нейрональным маркером. Так, обнаружение этого белка указывает на наличие миелиновых и безмиелиновых нервных волокон [16]. Выявление группы кальций-связывающих белков S100 нейроэктодермальной природы необходимо для верификации отдельных миелиновых волокон, в том числе леммоцитов [9, 13].

Рост нервных волокон напрямую связан с изменением экспрессии ключевых генов, ответственных за ноцицептивную чувствительность [12]. К таким продуктам экспрессии относятся катионные каналы с транзитным рецепторным потенциалом (TRP channels), в частности *TRPA1* (анкириновые) и *TRPV1* (ванилоидные). Эти каналы необходимы для формирования гиперчувствительности к тепловым и механическим раздражителям в условиях хронического воспаления. Выявленное повышение уровня иммунореактивности *TRPV1* в эндометриоидных очагах сопровождается синдромом ХТБ [7]. Другие гены, кодирующие потенциал-зависимые натриевые каналы *SCN9A*, *SCN11A*, также влияют на ноцицепцию, обеспечивая более активный ответ на раздражитель при ряде болевых состояний воспалительного характера [12]. Считается, что развитие механической гипералгезии путем метаболитного ответа на выделяющийся из окружающих клеток АТФ в условиях воспаления связано с семейством потенциал-зависимых пури-

нергических рецепторов *P2X* [17]. Не менее важным геном-регулятором ноцицепции является *TAC1*, который кодирует субстанцию Р и осуществляет передачу болевого сигнала в центральной нервной системе (ЦНС) [12].

Несмотря на наличие множества белков-участников ХТБ, остается малоизученной роль нейроэндокринного компонента. Существует предположение, что выделяемые нейроэндокринными клетками биогенные амины и пептидные гормоны участвуют в патогенезе ХТБ. Для обнаружения нейроэндокринов используют специфический маркер – нейрон-специфическая енолаза (NSE) [20].

Цель исследования: изучение нейроэндокринного компонента воспаления при генитальном эндометриозе, сопровождаемого болевым синдромом.

Материал и методы. Выборочную совокупность составили женщины в возрасте 35±5 лет (n=42). Критерием включения в исследование было наличие эндометриоидной кисты яичника. Пациентки были рандомизированы на 2 группы. Первая группа включила 11 человек с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом (НГЭ) без тазовой боли. Вторая группа – 31 пациентку с наружным генитальным эндометриозом, выраженным тазовым болевым синдромом, не получавших предварительно гормональной терапии.

Всем пациенткам было выполнено оперативное лечение в объеме лапароскопической цистэктомии и/или резекции яичника, а также аспирационная биопсия эндометрия. Материалом для исследования были капсула эндометриоидной кисты, прилежащие к ней ткани яичника и аспират эндометрия. Исследование проводилось методами световой микроскопии, иммуногистохимии и ПЦР-диагностики.

Морфологическое исследование. Для гистологического исследования фрагментов стенок эндометриоидных кист использовали стандартный метод (фиксация формалином, заливка в парафин, окраска гематоксилином и эозином).

ИГХ-исследование проводили по стандартному протоколу в автоматическом режиме в иммуногисто-стейнере Bond-Max («Leica», Германия). Первичные антитела (в готовом к использованию разведении), их классы Ig и клоны приведены в таблице. Вторичные антитела (антимышиные) – кроличьи *Cell Marque*. Для каждого маркера выполнялись контрольные исследования с целью исключения псевдоположительных и псевдонегативных результатов. Ядра клеток докрашивали гематоксилином Mayer. Интенсивность окрашивания срезов оценивали согласно рекомендациям [4, 8] (ve): «–» – отсутствие экспрессии; «+» – слабая экспрессия (1–10 % клеток); «++» – умеренная экспрессия (11–50 % клеток); «+++» – выраженная экспрессия (высокоинтенсивная иммунопероксидазная реакция, ≥51 % клеток).

Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Исследование фрагментов эндометриоидных кист и биоптатов эндометрия проводили согласно стандартному протоколу (стабилизация, гомогенизация, экстракция РНК, синтез и выделение кДНК). Нормирование выполнено относительно референсных генов домашнего хозяйства *18S*, *B2M*, *GAPDH*. Гены и последовательность праймеров: *TRPA1*, forward, 5'-tggacaccttcttcttgcat-3', reverse, 5'-tcatccatttcatgcagcac-3'; *TRPV1*, forward, 5'-agagtcacgctggcaacc-3', reverse, 5'-ggcagagactctccatcacac-3'; *SCN9A*, forward, 5'-caactttaagggatggagca-3', reverse,

5'-tcattttgggctgctgtct-3'; *SCN11A*, forward, 5'-acctgagcctgaacaacagg-3', reverse, 5'-tttgaactctctgctcgtg-3'; *P2RX3*, forward, 5'-ggcctttactctgtgggagt-3', reverse, 5'-aaacttcttgcttggtggtc-3'; *TAC1*, forward, 5'-gcctcagcagttcttggat-3', reverse, 5'-agccttaacaggccactt-3'.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программного пакета SPSS

7.5 for Windows (IBM Analytics, США). Рассчитывали среднеарифметические и среднеквадратичные отклонения. 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 $p < 0,05$.

Таблица

Иммуногистохимическая реакция (используемые антитела)

Антитела (фирменное название)	Клон, Ig класс, фирма, разведение	Специфичность и характеристика
БЕЛКИ КОМПОНЕНТОВ НЕРВНОЙ ТКАНИ		
<i>Mouse Monoclonal Antibody Neurospecific Enolase (NSE)</i>	Clone MRQ-55, IgG2b <i>Cell Marque</i>	Цитоплазматический маркер. В норме: тело нейрона, нейроэндокринные клетки
<i>Mouse Monoclonal Antibody S100 Protein</i>	Clone EP186, IgG1 <i>Bio SB</i>	Цитоплазматический маркер. В норме: клетки, производные ганглиозной пластинки (шванновские клетки, меланоциты и т. д.)
<i>Mouse Monoclonal Antibody Protein Gene Product 9.5 (PGP 9.5)</i>	Clone BSB-46, Ig2b <i>Bio SB</i>	Цитоплазматический маркер. В норме: нейроны, миелиновые и безмиелиновые нервные волокна ЦНС и ПНС
ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ		
<i>Mouse Monoclonal Antibody CD10</i>	Clone 56C6, IgG1 <i>Novocastra™</i>	Трансмембранный маркер. В норме: предшественники В-лимфоцитов; миеоэпителиоциты протоков молочных желез и желчных канальцев, микроворсинки эпителия проксимального отдела нефрона
<i>Mouse Monoclonal Antibody IL-1β</i>	Clone E7-2-hIL1β, IgG2b <i>Santa Cruz Biotechnology, Inc</i>	Цитоплазматический маркер. Продуцируется активированными макрофагами. Провоспалительный цитокин способствует активации лимфоцитов и их делению
РЕЦЕПТОРЫ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ		
<i>Mouse Monoclonal Antibody Estrogen receptor (ER)</i>	Clone 6F11, IgG1 <i>Novocastra™</i>	Ядерный маркер. В норме: клетки эндометрия, яичника и миометрия, а также клетки протоков молочных желез. Клетки-мишени: матка, влагалище, мочеиспускательный канал, молочные железы, печень, гипоталамус, гипофиз
<i>Mouse Monoclonal Antibody Progesterone receptor (PRG)</i>	Clone 16, SAN27, IgG1 <i>Novocastra™</i>	Ядерный маркер. В норме: клетки эндометрия, яичника и миометрия, а также клетки протоков молочных желез. Клетки-мишени: матка, влагалище, мочеиспускательный канал, молочные железы, печень, гипоталамус, гипофиз

Примечание. ПНС – периферическая нервная система.

Результаты. Микроскопическое описание эндометриоидных кист яичников I и II групп. Кисты выстланы кубическим эпителием с единичными реснитчатыми клетками; имеются частицы сплюснутых эндометриоидных желез, а также отложения гематина и гемосидерина (локальный экстравазальный гемосидероз). Индекс васкуляризации высокий (рис. 1).

Данные иммуногистохимического исследования. В группе пациенток с болевым синдромом отмечается стабильно высокая («ve+/3») положительная реакция на антитела к NSE в эпителиальной выстилке эндометриоидных желез, а также в нейроэндокринных клетках, которые лежат маленькими группами, сопровождая аденоматозный компонент и кровеносные сосуды. Мелкодисперсные гранулы визуализируются в нейроэндокринных клетках, образующих островки в

интерстициальной ткани («ve+/2»). Средний уровень цитоплазматической иммунной реакции с антителами на NSE присутствует в эпителии эндометриоидных желез и нейроэндокринных клеток в группе с безболевым синдромом (рис. 1). S100 в биоптатах II группы демонстрирует положительную реакцию в леммоцитах миелиновых нервных волокон («ve+/3»), тогда как в леммоцитах и мантийных клетках нервных волокон I группы уровень иммунной реакции снижен («ve+/2»). Следует отметить разницу в плотности занимаемого волокнами ареала (в разных полях зрения при одинаковом увеличении микроскопа), а также в толщине нервных волокон: у пациенток II группы в эндометриоидных кистах эти показатели в два раза выше по сравнению с аналогичными показателями у пациенток I группы. На увеличение плотности на единицу площади, занимаемой миелиновыми и

Окрас- ка	ГРУППЫ		Аспират из полости матки (контроль)
	I (Безболевой синдром)	II (Болевой синдром)	
Гематоксилин-эозин	 ×20	 ×20	 ×20
NSE	 ×20	 ×40	 ×20
S100	 ×20	 ×20	 ×40
PGP 9.5	 ×20	 ×40	 ×20
CD10	 ×20	 ×20	 ×20

Рис. 1. Эндометриоидные кисты яичников (n=42). Окраска: гематоксилин и эозин; иммуногистохимические реакции с антителами к NSE, S100, PGP 9.5 и CD10, докрасивание – гематоксилином

безмиелиновыми волокнами, также указывает паннейрональный маркер PGP 9.5. Тем не менее иммуногемечение в исследуемых группах определяется как «ve+/3». Положительная реакция на CD10 в обеих группах («ve+/3») доказывает эндометриозную природу происхождения кист яичника, а также указывает на миграции лимфоидных элементов в очаг локального воспаления. Провоспалительный цитокин IL-1 β демонстрирует высокую реакцию в эпителии эндометриозных кист у пациенток II группы по сравнению с I группой. Эндокринная функция в обеих группах в пределах возрастной физиологической нормы, что подтверждается положительной нуклеарной реакцией с антителами к рецепторам эстрогенов и прогестеронов («ve+/3»).

Статистические данные позволяют утверждать, что количество нейроэндокринных клеток с положительной реакцией с антителами к NSE выше у пациенток с болевым синдромом почти в 2 раза ($28,7 \pm 3,1$ %) по сравнению с I группой ($15,6 \pm 2,4$ %). Анализ уровня экспрессии S100 в миелиновых нервных волокнах (леммоцитах) и их плотности (волокна/мм²) в выборочной совокупности указывает на неоднородность по данному признаку ($p < 0,05$) в исследуемых группах: I группа – $0,11 \pm 0,09$; II группа – $0,36 \pm 0,11$. При этом общая плотность миелиновых и безмиелиновых нервных волокон (ИГХ-реакция с PGP 9.5) в группах имеет следующие значения: I группа – $0,8 \pm 0,21$; II группа – $1,26 \pm 0,01$.

Анализ экспрессии генов посредством ПЦР-РВ. В ходе оценки уровня экспрессии генов ионизирующих каналов и *TAC1* с помощью измерения количества мРНК соответствующих генов во фрагментах эндометриозных кист и эндометриозного (контроль) эндометрия были выявлены существенные статистические различия между исследуемыми образцами. Экспрессия *TAC1*, *TRPV1*, *SCN9A*, *SCN11A* в образцах эндометриозной кисты значительно и достоверно превышала пороговый уровень контроля ($p < 0,05$). В это же время экспрессия *TRPA1* и *P2RX3* отличалась незначительно по сравнению с контролем.

Обсуждение. Результаты данного исследования позволили определить новую патогенетическую концепцию формирования тазового болевого синдрома у женщин с НГЭ (с эндометриозными кистами яичников). Учитывая тот факт, что нейроэндокринные клетки являются многофункциональными медиаторами, регулирующими функциональную активность различных органов [4, 5, 13, 19], локальное увеличение количества нейроэндокриноцитов в участке эндометриозного поражения (высокий уровень экспрессии NSE) при ХТБ способствует секреции большего количества биологически активных веществ, в том числе различных провоспалительных медиаторов, нейротрофинов, нейропептидов и др. [2, 5]. Опосредованно, через активные хемоаттрактанты нейроэндокринные клетки способствуют повышению миграции макрофагов и других элементов воспаления. Наряду с этим происходит стимуляция

роста и ветвления нервных волокон. Тем самым усиливается нейроиммунное воспаление в очаге эндометриозного поражения с развитием гиперчувствительности и гипералгезии, что в итоге приводит к появлению болевого синдрома. Таким образом, нейроэндокринные клетки являются одним из триггеров в патогенезе ХТБ при эндометриозных кистах яичника.

Обнаруженные PGP 9.5- и S100-ИГХ-положительные нервные волокна в интерстициальной ткани яичника с эндометриозным поражением свидетельствуют о выраженном разрастании миелиновых и безмиелиновых нервных волокон у женщин, страдающих эндометриозом, и их способности иннервировать не только здоровые ткани яичника, но и ткани эндометриозной кисты [9, 10]. Результаты статистического анализа также показывают высокую степень корреляции между плотностью выявленных нервных волокон и присутствием болевого синдрома у женщин с эндометриозными кистами яичников. В эпителии эктопического эндометрия наблюдается стабильно высокий уровень провоспалительного цитокина IL-1 β и CD10 с присутствием прогестероновых и эстрогеновых рецепторов в клетках покровного эпителия и маточных желез, что свидетельствует о нейрогенном воспалении в очагах поражения.

На основании проведенного ретроспективного исследования можно утверждать, что выраженный рост нервных волокон в очагах эндометриоза у женщин, страдающих ХТБ, зависит от активности цитокинов и факторов роста, обуславливающих локальное воспаление на фоне гормонального статуса пациенток.

Так, на основании проведенного анализа (ПЦР-РВ) экспрессии генов [19], ответственных за ионизацию и проведение сигнала в ЦНС, можно считать, что патогенез ХТБ связан с развитием гиперчувствительности и гипералгезии на фоне развившегося нейроиммунного воспаления (рис. 2).

Рис. 2. Роль нейроэндокринных клеток в патогенезе хронических тазовых болей при наружном генитальном эндометриозе

Заключение. Увеличение количества нейроэндокринных клеток в очаге нейроиммунного воспаления при эндометриозных кистах яичника является одним из ключевых триггеров в патогенезе эндометриоз-ассоциированных тазовых болей.

Литература

1. Адамян, Л. В. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему / Л. В. Адамян, С. А. Гаспарян. – Ставрополь, 2004. – С. 228.
2. Боровая, Т. Г. Источники и возрастные особенности эндометриодных кист / Т. Г. Боровая // *Морфология*. – 2016. – № 3. – С. 41.
3. Демьяшин, Г. А. Иммуногистохимическая характеристика эндометриоза стенки кишки / Г. А. Демьяшин, И. М. Терлоев, М. Н. Касанова, Я. С. Борисов // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. – 2017. – № 7 (4). – С. 40–45.
4. Борисова, А. В. Сравнительный анализ липидного состава перитонеальной жидкости и плазмы крови у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и миомой матки / А. В. Борисова, В. В. Чаговец, А. В. Козаченко [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2017. – № 6 – С. 74–82.
5. Телегина, И. В. Особенности репарации раны на матке после операции кесарева сечения / И. В. Телегина, И. Г. Нежданов, Р. В. Павлов [и др.] // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 89–92.
6. Arnold, J. Neuroimmunomodulatory alterations in non-lesional peritoneum close to peritoneal endometriosis / J. Arnold, G. F. Vercellino, V. Chiantera [et al.] // *Neuroimmunomodulation*. – 2013. – 20(1). – P. 9–18.
7. Basbaum, A. I. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain / A. I. Basbaum, D. M. Bautista, G. Scherrer, D. Julius // *Cell*. – 2009. – Vol. 139. – P. 267–284.
8. Dabbs, D. J. Diagnostic immunohistochemistry. Forth edition / D. J. Dabbs. – Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2014. – 960 p.
9. Donato, R. Functions of S100 Proteins / R. Donato, B. Cannon, G. Sorci, F. Riuzzi [et al.] // *Curr. Mol. Med.* – 2012. – Vol. 13. – P. 24–57.
10. Greaves, E. Elevated peritoneal expression and estrogen regulation of nociceptive ion channels in endometriosis / E. Greaves, K. Grieve, A. W. Horne, P. T. Saunders // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99. – P. E1738–1743.
11. Joseph, E. K. Vascular Endothelial Cells Mediate Mechanical Stimulation-Induced Enhancement of Endothelin Hyperalgesia via Activation of P2X2/3 Receptors on Nociceptors / E. K. Joseph, P. G. Green, O. Bogen [et al.] // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33. – P. 2849–2859.
12. Markham, S. M. Extrapelvic endometriosis / S. M. Markham, S. E. Carpenter, J. A. Rock // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 1989. – Vol. 16. – P. 193–219.
13. Miller, E. J. The importance of pelvic nerve fibers in endometriosis / E. J. Miller, I. S. Fraser // *Women's health*. – 2015. – Vol. 11, № 5. – P. 611–618.
14. Missmer, S. A. The epidemiology of endometriosis / S. A. Missmer, D. W. Cramer // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2003. – Vol. 30. – P. 1–19.
15. Morotti, M. Peripheral changes in endometriosis-associated pain / M. Morotti, K. Vincent, J. Brawn [et al.] // *Hum. Reprod. Update*. – 2014. – Vol. 20. – P. 717–736.
16. Poli-Neto, O. B. Increased capsaicin receptor TRPV1 in the peritoneum of women with chronic pelvic pain / O. B. Poli-Neto, A. A. Filho, J. C. Rosa e Silva [et al.] // *Clin. J. Pain*. – 2009. – Vol. 25. – P. 218–222.
17. Tokushige, N. Nerve fibers in ovarian endometriomas / N. Tokushige, R. Markham, P. Russell, I. S. Fraser // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94 (5). – P. 1944–1947.
18. Vercellini, P. Endometriosis: pathogenesis and treatment / P. Vercellini, P. Viganò, E. Somigliana, L. Fedele // *Nature Rev. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 10 (5). – P. 261–275.
19. Viganò, P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors / P. Viganò, F. Parazzini, E. Somigliana, P. Vercellini // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 177–200.
20. Wang, G. Neuroendocrine cells in eutopic endometrium of women with endometriosis / G. Wang, N. Tokushige, P. Russell [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25. – P. 287–291.
21. Zhang, X. Nerve fibres in ovarian endometriotic lesions in women with ovarian endometriosis / X. Zhang, H. Yao, X. Huang [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2010. – Vol. 25. – P. 392–397.
10. Greaves E., Grieve K., Horne A. W., Saunders P. T. J. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:E1738–1743.
11. Joseph E. K., Green P. G., Bogen O., Alvarez P., Levine J. D. *J. Neuroscience*. 2013;33:2849–2859.
12. Markham S. M., Carpenter S. E., Rock J. A. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1989;16:193–219.
13. Miller E. J., Fraser I. S. *Women's health*. 2015;11(5):611–618.
14. Missmer S. A., Cramer D. W. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2003;30:1–19.
15. Morotti M., Vincent K., Brawn J., Zondervan K. T., Becker C. M. *Hum. Reprod. Update*. 2014;20:717–736.
16. Poli-Neto O. B., Filho A. A., Rosa e Silva J. C., Barbosa H. F., Candido Dos Reis F. J., Nogueira A. A. *Clin. J. Pain*. 2009;25:218–222.
17. Tokushige N., Markham R., Russell P., Fraser I. S. *Fertil. Steril.* 2010; 94(5):1944–1947.
18. Vercellini P., Viganò P., Somigliana E., Fedele L. *Nature Rev. Endocrinol.* 2014;10(5):261–275.
19. Viganò P., Parazzini F., Somigliana E., Vercellini P. *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004;18:177–200.
20. Wang G., Tokushige N., Russell P., Dubinovskiy S., Markham R., Fraser I. S. *Hum. Reprod.* 2010;25:287–291.
21. Zhang X., Yao H., Huang X., Lu B., Xu H., Zhou C. *Hum. Reprod.* 2010;25:392–397.

References

Сведения об авторах:

Демьяшин Григорий Александрович, врач-патологоанатом, старший преподаватель кафедры патологической анатомии; тел.: 89262755302; e-mail: dr.dga@mail.ru

Оразов Мекан Рахимбердыевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; тел.: 89152375292; e-mail: omekan@mail.ru

Закирова Яна Рывхатевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии; тел.: 89060931028; e-mail: bikmaeva90@mail.ru

Жарков Николай Владимирович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник; тел.: 89653368683; e-mail: nickzharkov@mail.ru

Батов Максим Александрович, студент 6 курса; тел.: 89261024871; e-mail: m.batov112@gmail.com

Борисов Ярослав Сергеевич, студент 6 курса; тел.: 89175500946; e-mail: yarik_si_94@mail.ru