

© Коллектив авторов, 2019

УДК 618.14-007.44

Оразов М.Р.¹, Радзинский В.Е.¹, Локшин В.Н.², Хамошина М.Б.¹, Гаспаров А.С.¹, Дубинская Е.Д.¹,
Костин И.Н.¹, Демяшкин Г.А.^{3,4}, Токтар Л.Р.¹, Лебедева М.Г.¹, Токаева Э.С.¹, Читанова Ю.С.¹, Минаева А.В.¹

Роль рецепторов к окситоцину и вазопрессину в патогенезе тазовой боли, обусловленной аденомиозом

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»,
117198, г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

² Международный клинический центр репродуктологии «PERSONA»,
050060, г. Алматы, Казахстан, ул. Утепова, д. 32а;

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет),
119991, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8

Механизмы, лежащие в основе развития аденомиоз-ассоциированной тазовой боли, на сегодняшний день до конца не раскрыты. Необходим комплексный подход к решению этой проблемы для разработки наиболее эффективных методов диагностики и персонализированной терапии.

Цель исследования – изучить роль рецепторов к окситоцину и вазопрессину в патогенезе тазовой боли при аденомиозе.

Методика. Изучено 30 образцов ткани после гистерэктомий у женщин с диффузным аденомиозом II-III степени, сопровождающимся болевым синдромом выраженной степени тяжести, и не получавших ранее гормональную терапию. Группа морфологического контроля — 30 биоптатов женщин с аденомиозом, без болевого синдрома, прооперированных по поводу аномальных маточных кровотечений. Эти пациентки также не получали гормональную терапию. Образцы, включавшие эндометрий и миометрий, подвергали стандартным гистологическим процедурам, готовили парафиновые срезы (5 мкм). Общую морфологическую оценку проводили при окраске срезов гематоксилином и эозином. Визуализацию клеточек осуществляли после иммуногистохимического окрашивания с использованием моноклональных антител к рецепторам окситоцина и поликлональные антитела к рецепторам вазопрессина.

Результаты. По данным морфометрического анализа эпителиальной выстилки эндометриоидных гетеротопий статистически значимых различий в высоте клеток железистого эпителия, диаметре желез и их плотности на единицу площади между исследуемыми группами не установлено. Суммарная плотность иммунологически маркированных рецепторов к окситоцину в очагах аденомиотического поражения составила $73.7 \pm 1.8\%$, в группе морфологического контроля — $35.2 \pm 1.4\%$. В цитоплазме гладкомышечных клеток всех слоев миометрия и сосудов обнаруживали умеренную (2 балла), местами выраженную (3 балла) иммуногистохимическую реакцию к рецепторам вазопрессина – $88,4 \pm 2.3\%$. В группе морфологического контроля в цитоплазме гладкомышечных клеток всех слоев миометрия и сосудов также отмечалась умеренная иммуногистохимическая реакция к рецепторам вазопрессина – $43,2 \pm 1.8\%$. Изменение плотности рецепторов к окситоцину и вазопрессину статистически значимы ($p < 0.05$).

Выводы. Патогенетически обоснованным механизмом тазовой боли у женщин с диффузным аденомиозом является изменение рецепторной чувствительности тканей миометрия к действию окситоцина и вазопрессина, что может проявляться спонтанными дисперистальтическими сокращениями миометрия спазматического характера.

Ключевые слова: аденомиоз; синдром тазовой боли; окситоцин; вазопрессин.

Для цитирования: Оразов М. Р., Радзинский В.Е., Локшин В.Н., Хамошина М.Б., Гаспаров А.С., Дубинская Е.Д., Костин И.Н., Демяшкин Г.А., Токтар Л.Р., Лебедева М.Г., Токаева Э.С., Читанова Ю.С., Минаева А.В. Роль рецепторов к окситоцину и вазопрессину в патогенезе тазовой боли, обусловленной аденомиозом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2019; 63(2): 99-107.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02. 99-107

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

Финансирование. Работа не имеет финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.01.2019

Orazov M.R.¹, Radzinskiy V.Y.¹, Lokshin V.N.², Khamoshina M.B.¹, Gasparov A.S.¹, Dubinskaya E.D.¹, Kostin I.N.¹, Demyashkin G.A.^{3,4}, Toktar L.R.¹, Lebedeva M.G.¹, Tokaeva E.S.¹, Chitanava Y.S.¹, Minaeva A.V.¹

OXYTOCIN AND VASOPRESSIN IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC PELVIC PAIN INDUCED BY ADENOMYOSIS

¹ Peoples' Friendship University of Russia,
Miklukho-Maklaya Str. 6, Moscow, 6117198

² International Clinical Reproduction Center "PERSONA",
Utepova Str. 32a, Almaty 050060, Kazakhstan

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Trubetskaya Str. 8. Moscow 119991

⁴ Department of Pathology and Laboratory of Cytology, Scientific Clinical Center of the Russian Railways LLC,
Volokolamskoye Shosse 84, Moscow 123567

Pathogenetic mechanisms underlying the development of adenomyosis-associated pelvic pain are currently not fully understood and require a comprehensive approach in their analysis to determine the most effective diagnosis and individualized therapy.

Objective. To expand the understanding of the pathogenesis of pelvic pain associated with adenomyosis.

Methods. The study evaluated 30 ($n = 30$) biopsy samples obtained after hysterectomy from women with grade II-III diffuse adenomyosis accompanied by severe painful syndrome who received no hormonal therapy. The morphological comparison group consisted of 30 ($n = 30$) biopsy samples obtained from women with painless adenomyosis operated for abnormal uterine bleeding who did not receive any hormone therapy either. After hysterectomy, fragments of the uterine wall including the endometrium and myometrium were subjected to standard histological procedures with preparation of 5- μ m paraffin sections. For general morphological assessment the sections were stained with hematoxylin and eosin. Nerve fibers were visualized using immunohistochemical (IHC) staining with monoclonal antibodies (Abcam, UK) to oxytocin receptors (OTR) (Anti-Oxytocin Receptor antibody, Clone ab217212, 1: 300) and polyclonal antibodies to vasopressin receptors (V1aR) (Anti-AVPR1A / V1aR antibody, Clone ab140492, 1: 200). Statistical analysis was performed using the SPSS 7.5 for Windows statistical software package (IBM Analytics, USA). In the absence of normal distribution, the non-parametric Wilcoxon test (Statistical Methods for Research Workers) was used with a significance level at $p < 0.05$.

Results. The morphometric analysis of the epithelial lining of endometrioid heterotopies did not show any significant differences in the height of glandular epithelium cells, gland diameter, and their density per unit area in groups 1 and 2 ($p > 0.05$). The total density of OTR immunological labeling in foci of the adenomyotic lesion was $73.7 \pm 1.8\%$ vs. $35.2 \pm 1.4\%$ in the morphological control group ($p < 0.05$), which indicated a significant effect of oxytocin as a ureterotonic (uterotonic?) peptide enhancing non-peristaltic contractions of the myometrium and local vasoconstriction in adenomyosis. In the cytoplasm of smooth muscle cells (SMC) of all myometrium layers and blood vessels, a moderate (score 2), sometimes pronounced (score 3) IHC response to V1aR ($88.4 \pm 2.3\%$) was found. In contrast, in the morphological control group, a moderate (score 2) IHC response to V1aR ($43.2 \pm 1.8\%$, $p < 0.05$) was observed in SMC cytoplasm in all layers of the myometrium and blood vessels.

Conclusions: As distinct from painless diffuse adenomyosis, the pathogenesis of adenomyosis-associated pelvic pain is based on increased activities of the ureterotonic (uterotonic?) factors, oxytocin (OTR, 2.5 times – $92.2 \pm 2.1\%$ vs. $36.3 \pm 2.4\%$, $p < 0.05$) and vasopressin (V1aR, 2.05 times – $88.4 \pm 2.3\%$ vs. $43.2 \pm 1.8\%$, $p < 0.05$) in the myometrium, which induces spontaneous, non-peristaltic contractions of spastic myometrium associated with increased expression of their receptors in the pattern under study.

Keywords: adenomyosis, pelvic pain syndrome, oxytocin, vasopressin.

For citation: Orazov M.R., Radzinskiy V.Y., Lokshin V.N., Khamoshina M.B., Gasparov A.S., Dubinskaya E.D., Kostin I.N., Demyashkin G.A., Toktar L.R., Lebedeva M.G., Tokaeva E.S., Chitanava Y.S., Minaeva A.V. Oxytocin and vasopressin in the pathogenesis of chronic pelvic pain induced by adenomyosis. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2019; 63 (2): 99-107. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.02. 99-107

For correspondence: Orazov Mekan Rakhimberdyevich, MD, Professor at the Department of obstetrics and gynecology with course of Perinatology of the RUDN-university. E-mail: omekan@mail.ru.

Conflict of interest. The authors declare that there is no potential conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.01.2019

Введение

Механизмы, лежащие в основе развития аденомиоз-ассоциированной тазовой боли (ТБ), на сегодняшний день до конца не раскрыты и требуют комплексного подхода к решению этой проблемы для разработки наиболее эффективных методов диагностики и персонализированной терапии.

Согласно нашим данным, внесшим вклад в развитие современной концепции формирования и персистенции ТБ, выделен ряд ключевых факторов, указывающих на нейроиммунную обусловленность ТБ при эндометриозе вообще, и при аденомиозе в частности [1, 2]. Доказано, что нейрональный компонент ТБ связан с повышением плотности нервных волокон непосредственно в области эндометриоидного поражения ткани. Установлено, что расширение иннервационного поля в миометрии за счет формирования гетеротопических эндометриоидных очагов у женщин с аденомиозом сопровождается клинически выраженным синдромом ТБ [3, 4].

Среди наиболее перспективных маркеров, изменение экспрессии которых указывает на появление патологического нейрогенеза, следует выделить фактор роста нервов (ФРН), который является одной из ведущих нейротрофических субстанций, участвующих в регуляции роста и гомеостаза нервной ткани путем активации пролиферации глиальных клеток, роста и увеличения числа нервных волокон. На уровне периферической сенсорной чувствительности доказано участие ФРН в формировании локальной гиперчувствительности с увеличением плотности нервных волокон и повышением секреции провоспалительных факторов [5–8]. Однако в случае аденомиоза терминальным патофизиологическим субстратом в развитии ТБ выступают спастические сокращения миометрия, возникающие на фоне уже развившейся и/или прогрессирующей локальной гипералгезии, сопряженной с очагами гетеротопий эндометрия. Именно в этой связи выделяют ряд биологически активных триггеров, которые, вероятно, обуславливают не только интенсификацию местного роста нервных волокон, но и могут способствовать прямому или опосредованному повышению спонтанной контрактильности гладких миоцитов миометрия, и лежать в основе болевой перцепции при аденомиозе [9].

Из числа секретлируемых нейрональных маркеров необходимо обозначить вазопрессин и окситоцин, которые являются ключевыми факторами, регулирующими маточную контрактильность. Следует отметить, что вазопрессин и окситоцин напрямую стимулируют сокращение гладкомышечных клеток (ГМК) мио-

метрия и его сосудистого русла, связываясь с одноименными рецепторами — рецептором к вазопрессину (Vasopressin-1a Receptor, V1aR) и рецептором к окситоцину (Oxytocin Receptor, OTR). Роль окситоцина и вазопрессина в развитии ТБ подтверждается отмеченным терапевтическим эффектом антагонистов одноименных рецепторов. Результатами исследований было установлено, что повышение плотности рецепторов к окситоцину и вазопрессину (V1aR и OTR) в миометрии положительно коррелирует с амплитудой маточных сокращений и может приводить к появлению патологических и дискоординированных спазмов миометрия, сопровождающихся выраженной дисменореей и снижением фертильности у женщин репродуктивного возраста [10–12].

Непрямое стимулирование спастического сокращения миометрия может быть обусловлено действием воспалительных и провоспалительных цитокинов (субстанция P, кальцитонин ген-родственный пептид и др.), выступающих в роли нейротрансмиттеров, оказывающих опосредованное влияние на сокращение ГМК и способных увеличивать чувствительность ноцицептивных нейронов путем изменения экспрессии ионных каналов на нервных окончаниях, что в совокупности приводит к развитию локальной гипералгезии с формированием ТБ [9].

Однако количество и разнонаправленность действия биогенных аминов, цитокинов и иных биологически активных пептидов, продуцируемых в эндометрии и участках эндометриоидных гетеротопий, вызывает закономерные сложности в обоснованной оценке влияния тех или иных факторов на развитие ТБ при аденомиозе.

Цель исследования — изучить роль рецепторов к окситоцину и вазопрессину в патогенезе тазовой боли при аденомиозе.

Методика

Настоящее когортное, проспективное, сравнительное морфологическое исследование проведено в период 01.09.2016 — 01.07.2018 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов в рамках основной научно-исследовательской деятельности — «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях». Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004) и письменного добровольного информированного согласия всех

пациентов. Работа одобрена этическим комитетом университета.

Изучены 60 образцов ткани матки после гистерэктомии у женщин, страдающих аденомиозом (МКБ-10: эндометриоз матки (аденомиоз) N80.0). Дизайн исследования предполагал разделение пациенток исследуемой когорты с морфологически верифицированным диагнозом «аденомиоз» на 2 группы. I-ю группу (основная, $n=30$) – составили пациентки с ТБ выраженной интенсивности, обусловленной диффузным аденомиозом II – III степени, не получавших ранее гормональную терапию. II-ю группу – женщины с диффузным аденомиозом II – III степени без болевого синдрома, прооперированные по поводу аномальных маточных кровотечений, также не получавших ранее гормональную терапию.

Диффузная форма аденомиоза до операции была верифицирована на основании сонографического и магнитно-резонансно томографического исследования. В дальнейшем диагноз был подтвержден морфологически. Для объективизации тазовой боли и определения её интенсивности использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ).

Критерии включения: верифицированный диагноз эндометриоз матки – аденомиоз (N80.0 согласно классификации МКБ-10), морфологически подтвержденный диагноз, диффузная форма, наличие или отсутствие тазовой боли (N94.8 согласно классификации МКБ-10).

Критерии исключения: наличие в анамнезе сопутствующих гинекологических заболеваний воспалительной и невоспалительной этиологии, сопровождающихся синдромом ТБ: варикозная болезнь, системные заболевания, спаечная болезнь, интерстициальный цистит, миофасциальный болевой синдром, синдром раздраженного кишечника, наличие ТБ, обусловленной неврологическими расстройствами, психогенная боль.

Материалом для исследования служили образцы ткани после гистерэктомии. Проводили морфологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) исследование и стандартизованную компьютерную морфометрию. Образцы, включавшие эндометрий и миометрий, подвергали стандартным гистологическим процедурам, готовили парафиновые срезы (5 мкм). Общую морфологическую оценку проводили при окраске срезов гематоксилином и эозином. Визуализацию структур осуществляли после иммуногистохимического окрашивания.

Парафиновые срезы для ИГХ исследования помещали на специальные адгезивные предметные стёкла Super Frost Plus («Mainzel Glaser», Polylysine, Германия), и использовали их для ИГХ.

Имуногистохимическое исследование проводили по стандартному протоколу в автоматическом режиме на иммуногистостейнере Bond-Max («Leica», Германия). В качестве первичных антител использовали моноклональные мышиные антитела («Abcam», Великобритания) к рецептору окситоцина OTR (Anti-Oxytocin Receptor antibody, Clone ab217212, 1:300) и поликлональные к рецептору вазопрессина V1aR (Anti-AVPR1A / V1aR antibody, Clone ab140492, 1:200), вторичные антитела – универсальные «Cell Marque» (США). Для каждого маркера выполняли контрольные исследования с целью исключения псевдоположительных и псевдонегативных результатов. Ядра клеток окрашивали гематоксилином Майера.

Полуколичественный метод предусматривал оценку результатов иммуногистохимических реакций с подсчетом количества иммунопозитивных клеток в процентах от общего количества клеток в 10 случайно выбранных полях зрения (увеличение $\times 400$). Интенсивность ИГХ оценивали качественно: «–» – отсутствие, «+» – слабая (5–25% клеток, 1 балл), «++» – умеренная (25 – 50% клеток, 2 балла), «+++» – выраженная ($\geq 51\%$ клеток, 3 балла). Визуализацию материала выполняли на светооптическом микроскопе «Leica DM4500» (Leica Microsystems, Германия), совмещённом с видеокамерой «Leica» (Германия) и штатным программным обеспечением.

Компьютерную морфометрию для оценки результатов иммуногистохимической реакции и определения площади позитивно окрашенных объектов в поле зрения осуществляли при помощи компьютерной системы анализа изображения с открытым кодом Image J 1.51. Для этого проводили микрофотосъемку 10 случайно отобранных полей зрения при увеличении $\times 200$ на микропрепаратах после выполненной ИГХ реакции с соответствующими первичными антителами. Далее полученное изображение автоматически подвергали нормализации и переводили из режима цветного 24-х-битного изображения (RGB) в режим 256 градаций серого (gray scale), выполняли бинаризацию объектов с заданным уровнем чувствительности. При обработке микрофотографий системой анализа изображений отсекались бинарные объекты с уровнем яркости > 150 и выполнялось определение суммарной площади позитивно окрашенных объектов от общей площади микрофотографий (в %).

Полученные в результате подсчета данные статистически обрабатывали с использованием компьютерной программы SPSS 7.5 for Windows statistical software package (IBM Analytics, США). При этом определяли вариационные ряды, выборочное среднее, стандартную ошибку выборочного среднего (SEM) и вероятность раз-

личия. Оценивали соответствие/несоответствие полученных результатов нормальному распределению с применением критерия Колмагорова–Смирнова. При статистической обработке для оценки статистической значимости различий средних значений между группами использовались следующие непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни и H-критерий Краскала-Уоллиса.

Результаты и обсуждение

Результаты общего морфологического исследования показали наличие во всех образцах эндометрия маточных желез в фазах пролиферации менструального цикла с неровным контуром на фоне неоднородного распределения железистых структур и эндометриальной стромы (рис. 1).

Соединительная эндометриально-миометральная зона не имела четких границ и признаков демаркации. Базальный слой эутопического эндометрия на всем протяжении в значительной степени погружался в подлежащий субмукозный, местами отмечалась инвазия в средний и субсерозный слои миометрия с формированием неравномерных участков пролапса маточных желез в миометрий и образованием очагов эктопической локализации эндометриальной ткани, содержащей железы и эндометриальную строму (рис. 2).

Во всех слоях в толще миометрия обнаруживались отдельные очаги эндометриальных гетеротопий пре-

имущественно смешанной морфофункциональной формы с умеренными пролиферативными изменениями эпителия желез и цитогенной стромы. Наблюдались единично расположенные, окруженные плотной эндометриальной стромой маточные железы различной формы и железы, с высоким индексом васкуляризации без признаков атипичности клеточного состава, отмечалась также выраженная перифокальная гиперплазия миоцитов. В строме очагов аденомиоза также выявлялись отдельные участки гиперплазии ГМК, окруженные тонкостенными сосудами (рис. 3).

По данным морфометрического анализа эпителиальной выстилки эндометриальных гетеротопий статистически значимых различий между группами в высоте клеточек железистого эпителия, диаметре желез и их плотности на единицу площади не установлено (табл. 1).

При иммуногистохимическом исследовании установлено, что в цитоплазме ГМК всех слоев миометрия определяется умеренная (2 балла) иммунопозитивная реакция с антителами к рецептору окситоцина (OTR). В то же время в гладких миоцитах, окружающих участки аденомиотического поражения, обнаруживалась более интенсивная (3 балла) ИГХ реакция. Согласно результатам морфометрического анализа диффузная плотность иммуногистохимического маркирования рецепторов OTR в миометриальных ГМК составила $92.2 \pm 2.1\%$, ($p < 0.05$) (рис. 4, а). Значимых изменений интенсивности иммуномечения рецептора OTR в ми-

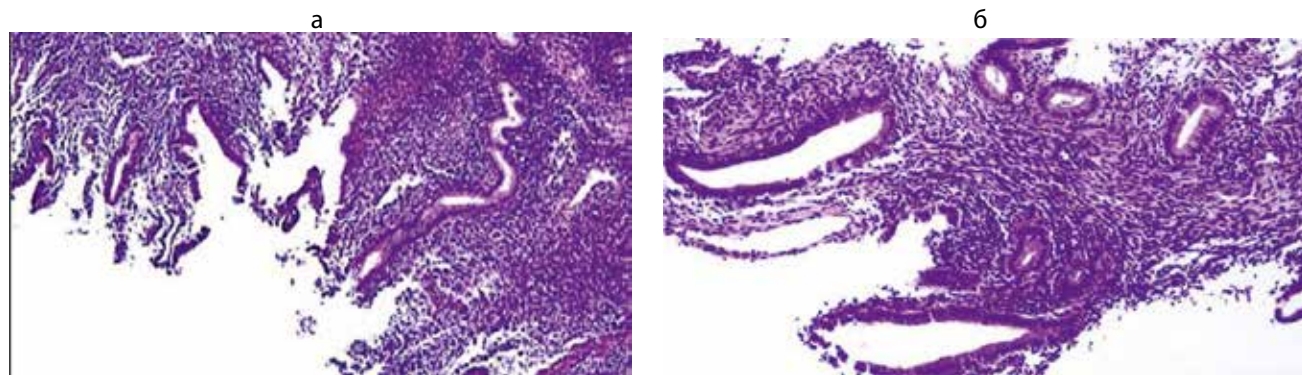


Рис. 1. Эутопический, окраска: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 20$:
а – I-я группа (аденомиоз с ТБ), б – II-я группа (аденомиоз без ТБ).

Таблица 1

Морфометрический анализ эндометриальных гетеротопий миометрия в биоптатах стенки матки у женщин I-й и II-й групп ($p > 0.05$)

Морфометрический параметр	Высота эпителия, μm	Диаметр желез, μm	Плотность желез на mm^2
I-я группа (аденомиоз с ТБ, $n=30$)	15.2 ± 1.4	105.1 ± 5.3	7.2 ± 2.1
II-я группа (аденомиоз без ТБ, $n=30$)	16.1 ± 1.2	103.5 ± 4.7	8.1 ± 1.9

ометрии в зависимости от фазы менструального цикла выявлено не было.

В клетках железистого эпителия эндометриодных гетеротопий, диффузно расположенных в миометрии, выявлялась выраженная (3 балла) цитозольная ИГХ реакция клеток железистого эпителия на OTR, которая также не зависела от фазы менструального цикла. В окружающей эндометриальной строме определялись единичные OTR-положительные клетки, вплотную прилегающие к ГМК миометрия.

Суммарная плотность иммунологического маркирования OTR в очагах аденомиотического поражения составила $73.7 \pm 1.8\%$ ($p < 0.05$), что указывает на значительный эффект окситоцина как утеротонического пептида, направленного на усиление дисперсальти-

ческих сокращений миометрия и местную вазоконстрикцию при аденомиозе. Сочетание этих патогенетических факторов и гиперпластические изменения миометрия вокруг очагов эндометриодных гетеротопий вносят свой вклад в развитие аденомиоз-ассоциированной ТБ (рис. 4, б).

В группе морфологического контроля умеренное (2 балла) положительное иммунологическое маркирование OTR в цитоплазме ГМК определялось во всех слоях миометрия, также и в ГМК, окружающих очаги эндометриодных гетеротопий. Плотность ИГХ маркирования OTR в миометриальных ГМК составляла $36.3 \pm 2.4\%$, ($p < 0.05$).

В клетках железистого эпителия эндометриодных гетеротопий выявлялась умеренная (2 балла) цитозоль-

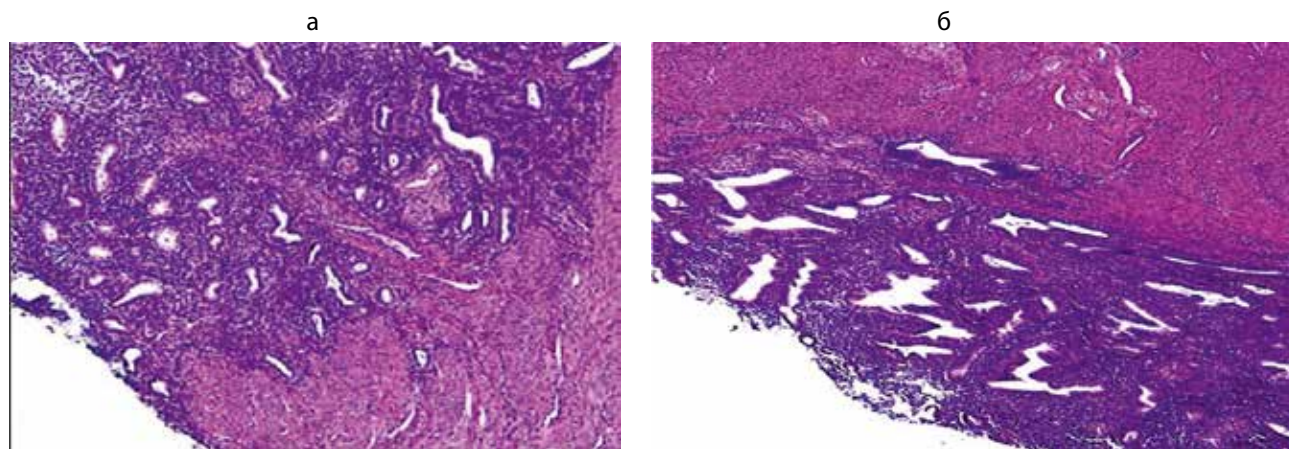


Рис. 2. Соединительная эндометриально-миометральная зона, окраска: гематоксилин и эозин, увелич. $\times 20$:
а – I-я группа (аденомиоз с ТБ), б – II-я группа (аденомиоз без ТБ).

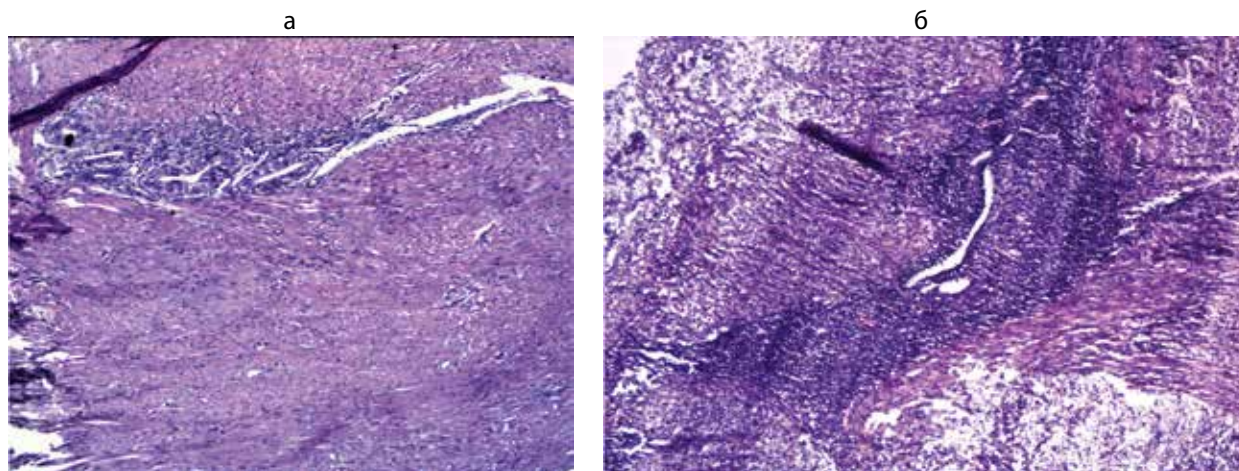


Рис. 3. Миометрий, окраска: гематоксилин и эозин, ув. $\times 20$:
а – I-я группа (аденомиоз с ТБ), б – II-я группа (аденомиоз без ТБ).

ная ИГХ реакция клеток железистого эпителия на OTR, не зависящая от фазы менструального цикла. В окружающей эндометриальной строме определялись единичные OTR-положительные клетки, вплотную прилегающие к ГМК миометрия. Суммарная плотность иммунологического маркирования OTR в очагах аденомиотического поражения составила $35.2 \pm 1.4\%$ ($p < 0.05$). Данный факт свидетельствует о более низкой местной активности окситоцина, что предполагает и более низкую тоническую активность гладкой мускулатуры миометрия.

Для оценки сосудистого компонента и изменений локальной васкуляризации миометрия и аденомиотических очагов анализировали экспрессию рецепторов к вазопрессину (VIAR). В цитоплазме гладких миоцитов всех слоев миометрия и сосудов обнаруживали умеренную (2 балла), местами выраженную (3 балла) им-

муногистохимическую реакцию к рецептору вазопрессина – $88,4 \pm 2.3\%$, ($p < 0.05$) (рис. 5, а).

В цитоплазме клеток железистого эпителия экстракорпоральных эндометриальных желез и в сосудистом русле окружающей стромы иммунологическое маркирование рецептора VIAR отсутствовало (рис. 5, б).

Полученные данные свидетельствуют о тождественной роли вазопрессина и одноименного рецептора в регуляции сократительности миометрия на фоне аденомиоза. Отсутствие экспрессии VIAR в сосудах стромы эндометриальных гетеротопий указывает на усиление неоваскулогенеза в очагах аденомиоза и отсутствие местного вазоконстрикторного эффекта в ответ на действие эндогенного вазопрессина. Это представляется важным не только для понимания патогенеза развития аденомиоза и поддержания метаболизма в аденомиотических очагах, но

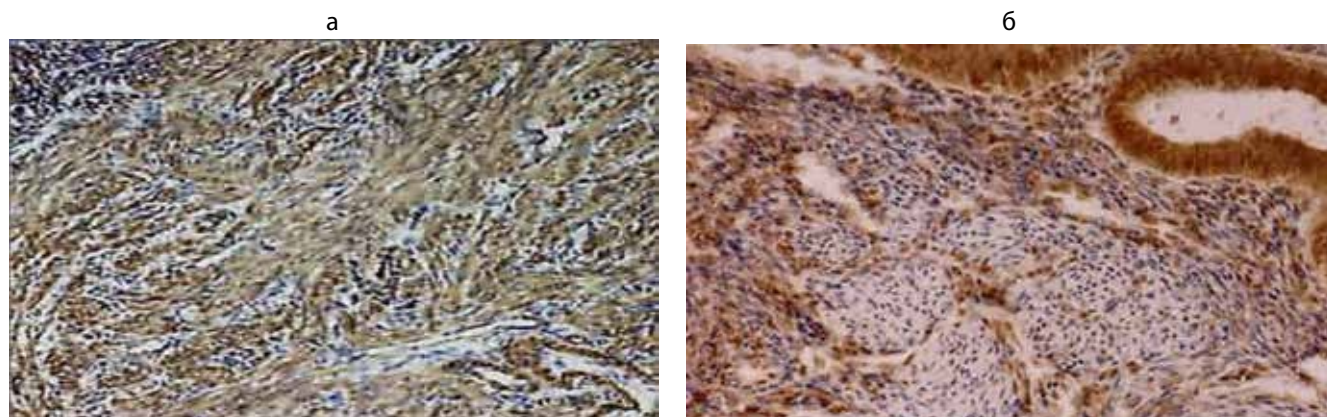


Рис. 4. Аденомиоз с тазовой болью. Миометрий (метод ИГХ: антитела к OTR, докрасивание ядер – гематоксилином Майера, ув. $\times 40$): а – участок миометрия, б – аденомиотический очаг.

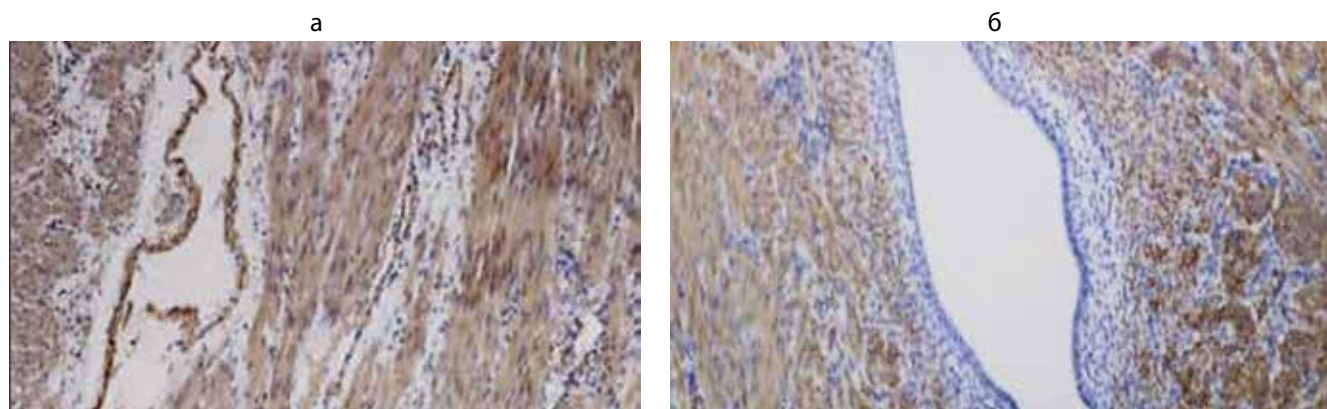


Рис. 5. Аденомиоз с тазовой болью. Миометрий (метод ИГХ: антитела к VIAR, докрасивание – гематоксилином Майера, ув. $\times 40$): а – участок миометрия, б – аденомиотический очаг.

также может принимать участие в формировании болевого синдрома.

В группе морфологического контроля в цитоплазме ГМК во всех слоях миометрия и сосудах визуализировалась умеренная (2 балла) ИГХ реакцию на VIAR — $43,2 \pm 1.8\%$, ($p < 0.05$). В эпителиальной выстилке эктопических эндометриальных желез и в сосудистом русле окружающей стромы ИГХ реакция с VIAR отсутствовала. Полученные данные указывают на отсутствие процессов активного неоваскулогенеза и снижение потенциальной сократимости гладких миоцитов в образцах морфологического контроля, что предрасполагает к снижению активных спастических сокращений миометрия и тем самым, уменьшению раздражения локальных ноцицептивных рецепторов в отличие от болевой формы аденомиоза.

Заключение

В основе патогенеза тазовой боли у женщин с диффузным аденомиозом лежит изменение рецепторной чувствительности тканей миометрия к действию окситоцина и вазопрессина, что проявляется спонтанными дисперистальтическими сокращениями миометрия спастического характера. На это указывает статистически значимое увеличение плотности рецепторов к окситоцину (в 2,5 раза) и вазопрессину (в 2,9 раза) в сравнении с безболевым формой болезни.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ИГХ — иммуногистохимическое исследование
- ТБ — тазовая боль
- ГМК — гладкие мышечные клетки
- ФРН (NGF) — Фактор Роста Нервов (Nerve Growth Factor)
- OTR — рецептор к окситоцину (Oxytocin Receptor)
- VIAR — рецептор к вазопрессину (Vasopressin Receptor 1A)

Литература

3. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. и др. Патологический нейрогенез — ключевое звено патогенеза тазовой боли, обусловленной аденомиозом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2018; 62(1): 59-64.

8. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Носенко Е.Н. Экспрессия сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в тканях матки как один из механизмов аллогенеза при аденомиозе, ассоциированном с хронической тазовой болью. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2016; 60(1): 32-5.

References

1. Orazov M.R., Demyashkin G.A., Hamoshina M.B., Zakirova YA.R., Zharkov N.V., Batov M.A. Pathogenesis of pelvic pain in external genital endometriosis: treatment options. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*. 2017; 17, 3.
2. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014; 10(5): 261–75.
3. Neurogenesis - the key pathogenesis of pelvic pain caused by adenomyosis/ M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, M.B. Hamoshina, E.N. Nosenko, T.V. Galina, A.O. Duhin, A.A. et al. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2018; 62(1): 59 – 64. (In Russian)
4. Innervation of endometrium and myometrium in women with painful adenomyosis and uterine fibroids. Zhang, Xinmei et al. *Fertil Steril*. 2010; Vol. 94: 730 –7.
5. Barcena de Arellano, M.L., Arnold, J., Vercellino, G.F., Chiantera, V., Ebert, A.D., Schneider, A. et al. Influence of nerve growth factor in endometriosis-associated symptoms. *Reprod Sci*. 2011; 18: 1202–10.
6. Mita S, Shimizu Y, Sato A, et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β . *Fertil Steril* 2016; 101: 595–601.
7. Goteri G, Lucarini G, Montik N, Zizzi A, Stramazotti D, Fabris G, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), hypoxia inducible factor-1alpha (HIF-1alpha), and microvessel density in endometrial tissue in women with adenomyosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2009; 28: 157–63.
8. Radzinskiy V.E., Orazov M.R., Nosenko E.N. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in uterine tissues as one of the mechanisms of algogenesis in adenomyosis associated with chronic pelvic pain. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2016; 60(1): 32-5. (in Russian)
9. Jiang C, Cheng Z. Update of recent studies of adenomyosis-associated dysmenorrhea. *Gynecology & Minimally Invasive Therapy*. 2016; 5(4): 137–40.
10. Mechsner S, Grum B, Gericke C, et al. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1 α receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertil Steril*. 2010; 94: 2541-6.
11. Guo SW, Mao X, Ma Q, Liu X. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertil Steril*. 2013; 99: 231–40.
12. Zhang Y., Yu P., Sun F., et al. Expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with adenomyosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94: 412-8.

Сведения об авторах:

Оразов Мекан Рахимбердыевич, доктор мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, e-mail: omekan@mail.ru;

Радзинский Виктор Евсеевич, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ, зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, отрасль специализации — акушерство и гинекология, e-mail: radzinsky@mail.ru;

Локшин Вячеслав Нотанович, доктор мед. наук, проф., чл.- корр. НАН РК, акад. РАМТ, президент Казахстанской Ассоциации репродуктивной медицины, генеральный директор Международного клинического центра репродуктологии «PERSONA», ректор Международной академии репродуктологии, e-mail: v_lokshin@persona-ivf;

Хамошина Марина Борисовна, доктор мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, e-mail: mba999@yandex.ru;

Гаспаров Александр Сергеевич, доктор мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, e-mail: 5044334@mail.ru;

Дубинская Екатерина Дмитриевна, доктор мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, e-mail: dubinskaya@mail.ru;

Костин Игорь Николаевич, доктор мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, e-mail: kostin_i@mail.ru;

Демяшкин Григорий Александрович, канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ФГА-ОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; врач-патологоанатом НУЗ Научный клинический центр ОАО «РЖД», Москва. e-mail: dr.dga@mail.ru;

Токтар Лилия Равильевна, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета, Медицинского института РУДН, отрасль специализации — акушерство и гинекология, e-mail: toktarly@yandex.ru;

Лебедева Марина Георгиевна, канд. мед. наук, доцент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского факультета, Медицинского института РУДН, отрасль специализации, акушерство и гинекология, e-mail: lebedeva1108@rambler.ru;

Токаева Эльвира Сериковна, аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, e-mail: tokaeva.e@yandex.ru;

Читанова Юрий Сергеевич, аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, e-mail: 4itanava@gmail.com;

Минаева Анастасия Вадимовна, аспирант каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН, e-mail- miniminaeva@mail.ru