

# Патофизиологические аспекты болевого синдрома при эндометриозе

И.В. Сахаутдинова, А.У. Хамадянова✉, Л.Р. Гимазетдинова, Э.Р. Баширова, Б.С. Фаткуллин, Р.Р. Хамидуллина

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

## Аннотация

Эндометриоз – хроническое заболевание, которое сопровождается хронической тазовой болью и бесплодием. Данная патология поражает 1 из 10 женщин во всем мире. Хроническая тазовая боль – основная жалоба пациенток с эндометриозом, которая доставляет наибольший дискомфорт и оказывает сильное влияние на качество жизни. На сегодняшний день основным общепринятым критерием тяжести болевого синдрома является объем пораженной ткани, но наиболее часто он не соответствует реальным болевым ощущениям пациенток. В данном обзоре литературы мы выделили и сопоставили основные патофизиологические механизмы развития болевого синдрома при эндометриозе, которые помогают ответить на некоторые актуальные вопросы. Мы определили 6 механизмов, которые последовательно активируют и усиливают действие друг друга, приводя к формированию стойкого болевого синдрома. В описанных нами патофизиологических механизмах по-прежнему имеются пробелы, что требует проведения дополнительных клинических исследований. Лучшее понимание патофизиологии боли при эндометриозе поможет улучшить диагностические возможности, а также лечение, которое будет направлено на каждое звено патологического процесса.

**Ключевые слова:** эндометриоз, болевой синдром, хроническая тазовая боль, патофизиология, механизмы

**Для цитирования:** Сахаутдинова И.В., Хамадянова А.У., Гимазетдинова Л.Р., Баширова Э.Р., Фаткуллин Б.С., Хамидуллина Р.Р. Патофизиологические аспекты болевого синдрома при эндометриозе. Гинекология. 2022;24(1):18–23. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201361

REVIEW

## Pathophysiological aspects of pain syndrome in endometriosis: A review

Indira V. Sahautdinova, Aida U. Hamadyanova✉, Liliana R. Gimazetdinova, Elvina R. Bashirova, Batyrhan S. Fatkullin, Radmila R. Hamidullina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

## Abstract

Endometriosis is a chronic and debilitating disease with chronic pelvic pain and infertility. This pathology affects 1 in 10 women worldwide. Chronic pelvic pain is the main complaint of patients with endometriosis, which causes the most discomfort and has a strong impact on the quality of life. Today, the main generally accepted criterion for the severity of pain is the volume of the affected tissue, but most often it does not correspond to the real pain sensations of the patients. In this review of the literature, we have identified and compared the main pathophysiological mechanisms of the development of pain in endometriosis, which help to answer some urgent questions. We have identified 6 mechanisms that sequentially activate and reinforce each other's action, leading to the formation of persistent pain syndrome. There are still gaps in the pathophysiological mechanisms described by us, which requires additional clinical studies. A better understanding of the pathophysiology of pain in endometriosis will help improve diagnostic capabilities, as well as treatment that will be directed at each link in the pathological process.

**Keywords:** endometriosis, pain syndrome, chronic pelvic pain, pathophysiology, mechanisms

**For citation:** Sahautdinova IV, Hamadyanova AU, Gimazetdinova LR, Bashirova ER, Fatkullin BS, Hamidullina RR. Pathophysiological aspects of pain syndrome in endometriosis: A review. Gynecology. 2022;24(1):18–23. DOI: 10.26442/20795696.2022.1.201361

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Хамадянова Аида Ульфатовна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: sagidullin12@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6197-195X

✉Aida U. Hamadyanova – Cand. Sci. (Med.), Bashkir State Medical University. E-mail: sagidullin12@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6197-195X

Сахаутдинова Индира Венеровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: akgin1@bashgmu.ru; ORCID: 0000-0002-2908-8275

Indira V. Sahautdinova – D. Sci. (Med.), Prof., Bashkir State Medical University. E-mail: akgin1@bashgmu.ru; ORCID: 0000-0002-2908-8275

Гимазетдинова Лилиана Радиковна – студентка 6-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО «БГМУ». E-mail: lilianka-98@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1029-8157

Liliana R. Gimazetdinova – student, Bashkir State Medical University. E-mail: lilianka-98@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1029-8157

Баширова Эльвина Рафисовна – студентка 6-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: bashirova.elvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9358-6263

Elvina R. Bashirova – student, Bashkir State Medical University. E-mail: bashirova.elvin@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9358-6263

Фаткуллин Батырхан Салаватович – студент 6-го курса лечебного фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: batyr-1998@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2344-5606

Batyrhan S. Fatkullin – student, Bashkir State Medical University. E-mail: batyr-1998@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2344-5606

Хамидуллина Радмила Рафитовна – студентка 3-го курса педиатрического фак-та ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: khamidullina\_radmila@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0345-3489

Radmila R. Hamidullina – student, Bashkir State Medical University. E-mail: khamidullina\_radmila@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0345-3489

## Введение

Эндометриоз является хроническим заболеванием, проявляющимся хронической тазовой болью (ХТБ) и бесплодием. Эта патология зафиксирована у 1 из 10 женщин во всем мире [1]. По данным А.М. Герасимова и соавт., общее число пациенток с диагнозом «эндометриоз» составляет 17% от общего числа пациенток гинекологического профиля [2]. Удельный вес госпитализированных с эндометриозом за последние 20 лет увеличился в 2 раза. Таким образом, эндометриоз связан со значительными социальными и экономическими потерями, которые сказываются на экономике государства в виде прямых и косвенных затрат. Несмотря на это, этиология и патогенез эндометриоза до сих пор остаются плохо изученными, а терапевтические вмешательства малоэффективными.

Более 60% женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на ХТБ, причем пациентки с эндометриозом в 13 раз чаще испытывают боль в животе в отличие от здоровых женщин [3]. Хирургическое удаление очагов эндометриоза может быть эффективным вмешательством для облегчения болевого синдрома, но хроническая боль наиболее часто сохраняется. На сегодняшний день механизмы возникновения болевого синдрома при эндометриозе малоизучены, имеются данные об отсутствии корреляции между объемом пораженной ткани и болевым синдромом [4]. Кроме того, болевой синдром часто рецидивирует в течение 12 мес после хирургического лечения, даже при отсутствии морфологических признаков заболевания [5, 6]. Таким образом, существует явное несоответствие между предположением, что боль при эндометриозе зависит исключительно от объема пораженных тканей с реальным состоянием проблемы. Пациентки с эндометриозом часто страдают сопутствующими заболеваниями, такими как синдром гиперактивного мочевого пузыря и синдром раздраженного кишечника [7]. Все эти данные наводят на мысль, что патофизиология боли при эндометриозе имеет более сложную структуру и не может быть объяснена только объемом пораженной ткани.

## Этиология и патогенез эндометриоза

Эндометриоз – это патологический процесс, который характеризуется миграцией клеток эндометрия за его пределы, наиболее часто в полость таза, где они образуют участки поражения, затрагивая несколько органов. Эндометриоз является эстрогензависимым состоянием и поэтому касается женщин репродуктивного возраста [8]. Общепринятым механизмом развития эндометриоза на сегодняшний день признана теория ретроградной менструации, которая была впервые предложена в 1927 г. [9]. Она предполагает, что фрагменты эндометрия мигрируют из фаллопиевых труб в брюшную полость во время менструации. Однако ретроградная менструация встречается у 90% женщин, и лишь у 10% развивается эндометриоз [10]. Более поздние исследования также сообщают, что распространенность ретроградных менструаций не связана с наличием эндометриоза, что свидетельствует о более сложной этиологии заболевания [11, 12]. У пациенток с эндометриозом обычно наблюдаются более частые менструации, увеличение объема выделяемой крови, короткие интервалы между циклами, а также большое количество фрагментов эндометрия в брюшной полости [13]. После того как эндометрий становится эктопическим, он должен прикрепиться к ткани или органу, чтобы инициировать развитие эндометриоза. Механизмы, лежащие в основе данного процесса, остаются неясными, но считается, что иммунная дисфункция способствует формированию очагов поражения в брюшной полости [14].

При нормальной менструации клетки иммунной системы обеспечивают циклический распад клеток эндометрия в матке [15]. По такому же механизму происходит разрушение клеток эндометрия в брюшной полости у здоровых женщин, иммунный ответ характеризуется местным увеличением количества нейтрофилов, макрофагов, естественных киллеров и дендритных клеток [12, 16]. Нарушение в регуляции врожденного иммунного ответа на эктопическую ткань эндометрия играет ведущую роль в патогенезе эндометриоза.

Несмотря на то, что теория ретроградной менструации является общепринятой и широко используемой, были и другие предположения о патогенезе эндометриоза: метастазия клеток перитонеальной ткани в эндометрий-подобные клетки, гормональный дисбаланс, резистентность к прогестерону. Понимание патогенеза эндометриоза и роли каждого механизма в нем является важной областью для дальнейших научных исследований, что позволит улучшить имеющиеся на сегодняшний день методы профилактики и лечения.

## Проблемы диагностики эндометриоза

Клиническая диагностика эндометриоза представляет определенные трудности, наиболее часто пациентки жалуются на дисменорею, боль в спине и ХТБ, которая связана с заполнением мочевого пузыря или дефекацией, что может имитировать симптомы других заболеваний и приводить к ошибочному диагнозу [17]. Было проведено большое количество исследований, направленных на поиск биохимических маркеров, которые могли бы облегчить неинвазивную диагностику эндометриоза, но эти попытки не увенчались успехом [18–20]. Трансвагинальное ультразвуковое исследование рекомендуется выполнять в качестве первичной инструментальной диагностики эндометриоза, его чувствительность в среднем составляет 91% [21]. Лучшими из неинвазивных методов исследования диагностическими способностями обладает магнитно-резонансная томография (МРТ), однако обнаружение поверхностных перитонеальных очагов эндометриоза не представляется возможным ввиду недостаточной визуализирующей способности [19, 22, 23]. МРТ с чувствительностью 95% удовлетворяет критериям для вагинального и ректосигмоидного эндометриоза. МРТ малого таза не рекомендуется для рутинной диагностики эндометриоза и должна проводиться с целью оценки степени глубокого инфильтративного эндометриоза с вовлечением кишечника, мочевого пузыря или мочеочника [21]. «Золотым стандартом» диагностики эндометриоза по-прежнему остается лапароскопия, которая позволяет визуально обнаружить очаг поражения и взять материал для прижизненного гистологического исследования [17]. Лапароскопия должна быть предложена в следующих ситуациях: когда для пациентки приоритетным является наступление беременности; при наличии болевого синдрома и отсутствии эффекта от консервативного лечения [21].

После подтверждения диагноза стадия и степень эндометриоза устанавливаются на основании всемирно принятой классификации, предложенной в 1979 г. Американским обществом фертильности, которая включает 4 стадии и основывается на подсчете общей площади поражения в баллах [23, 24]. Однако отмечается слабая корреляция между морфологической стадией заболевания и выраженностью болевого синдрома [25]. Расположение эктопических очагов эндометрия может сильно варьировать у разных пациенток, в основном они располагаются на брюшине, но также нередко встречаются поражения органов, включая яичники, влагалище, тонкую и толстую кишку [26]. Пациентки

наиболее часто испытывают болевой синдром со стороны репродуктивных органов, но также он может исходить от органов, которые находятся в непосредственной близости, таких как кишечник и мочевого пузыря. Таким образом, у пациенток с эндометриозом может наблюдаться обширная клиническая картина, включая симптомы поражения всех органов малого таза. Важно вовремя диагностировать заболевание и не допустить устойчивой хронизации процесса.

### **Механизмы, лежащие в основе болевого синдрома при эндометриозе**

Большинство исследований механизмов, лежащих в основе болевого синдрома при эндометриозе, были сосредоточены на морфологическом компоненте, который вызывал механическое раздражение. Морфологический компонент определенно имеет значение в механизме болевого синдрома, однако удаление участков эндометрия не во всех случаях обеспечивает его исчезновение [5]. Кроме того, практически отсутствует связь между стадией эндометриоза и силой болевых ощущений [27]. Это указывает на наличие дополнительных механизмов возникновения болевого синдрома. По данным наиболее современных исследований предполагается, что патогенез боли при эндометриозе заключается в наличии циклического кровотечения из экстралинейных участков эндометрия с последующим воспалением, а в дальнейшем провоспалительные реакции приводят к патологическому изменению ноцицептивных путей [28–30].

#### **Воспаление**

Распад и удаление эндометрия из матки во время менструации является гормонально регулируемым процессом, который запускается в ответ на падение концентрации эстрогена и прогестерона, данный механизм необходим для развития нового эндометрия [31]. В процесс распада вовлечено большое количество иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги и естественные киллеры, которые обеспечивают апоптоз клеток эндометрия. Во время апоптоза высвобождается большое количество продуктов распада, включая железо, активные формы кислорода, простагландины, а также молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждением [32]. При ретроградной менструации фрагменты эндометрия присоединяются к брюшине, где они сохраняют свою функцию, экспрессируют эстрогенные рецепторы и подвергаются циклическим воздействиям [33]. Циклическое кровотечение, которое в норме возникает в матке во время менструации, может обнаруживаться в брюшной полости, в месте локализации очагов эндометриоза [34]. Это приводит к активации иммунных реакций [32]. Иммунный ответ проявляется в виде повышения количества воспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, нейтрофилов и простагландинов [35]. Из них простагландин E<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>), фактор некроза опухоли  $\alpha$ , фактор роста нервов, интерлейкины 8 и 1 $\beta$  были обнаружены в больших количествах в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом, которые предъявляли жалобы на ХТБ [36, 37]. Необходимо отметить, что все вышеуказанные медиаторы способны раздражать нервные окончания и являться одной из причин формирования болевого синдрома [38].

Активные формы кислорода индуцируют окислительную модификацию белков и поэтому в перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом были обнаружены повышенные концентрации маркеров белкового окислительного стресса [39]. Было установлено, что включение антиоксидантов (витамины E и C) в терапию больных эндометриозом уменьшало выраженность болевых ощущение

ний по сравнению с плацебо после 8 нед терапии, а также было зарегистрировано снижение концентрации воспалительных маркеров в перитонеальной жидкости [40]. K. Ray и соавт., а затем и K. Wright и соавт. высказали предположение, что продукты окисления белков вызывают активацию ноцицепторов и тем самым способствуют возникновению болевого синдрома при эндометриозе, однако основной механизм остается неясным [41, 42].

Таким образом, длительное воздействие провоспалительных медиаторов активирует и сенсibiliзирует чувствительные нервные окончания, присутствующие в очагах эндометриоза. Циклический характер воспаления, обусловленный менструальным циклом, может усилить болевые ощущения во время менструации, однако боль, которая не связана с циклом, также сохраняется, что говорит о вовлечении иных механизмов.

#### **Нейроангиогенез**

Болевой синдром напрямую связан с наличием сенсорных путей, а очаги эндометриоза обычно не имеют иннервации. Чтобы очаги эндометриоза могли индуцировать болевой синдром, они должны пройти процесс нейроангиогенеза. Ряд исследований показал, что, как только фрагменты эндометрия присоединяются к брюшине, они сразу же подвергаются процессу нейроангиогенеза [43]. Нейроангиогенез регулируется эстрогенами и иммунокомпетентными клетками, включая макрофаги, которые являются важным источником фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста нервов, экспрессия которых увеличивается при эндометриозе [44]. Макрофаги усугубляют местное воспаление, способствуя росту внематочных очагов эндометрия, так как принимают непосредственное участие в ангиогенезе, высвобождая хемокины и цитокины.

N. Tokushige и соавт. обнаружили повышенную плотность мелких немиелинизированных нервных волокон (сенсорных афферентов, симпатических и парасимпатических эфферентов) у пациенток с эндометриозом [45]. Подавляющее большинство этих волокон были идентифицированы как сенсорные афференты, которые обычно берут на себя функцию ноцицепторов и могут принимать непосредственное участие в формировании ХТБ при эндометриозе. S. McAllister и соавт. провели исследование на мышах, в котором осуществили раннее удаление очагов эндометриоза (до формирования нервных волокон) и получили регресс гиперчувствительности, что еще раз доказывает важность нейроангиогенеза в формировании ХТБ [46].

Также было высказано предположение, что дисбаланс между активацией антиноцицептивных и проноцицептивных ионных каналов в нейронах очагов эндометриоза является возможным механизмом патофизиологии болевого синдрома [47]. Такой дисбаланс ионов также может лежать в основе другой висцеральной боли [48].

#### **Нейрогенное воспаление**

Воспаление брюшины в очагах локализации эндометриоза вызывает высвобождение продуктов деградации тканей, включая активные формы кислорода, ПГЕ<sub>2</sub>, а также вызывает снижение pH, что приводит к непосредственному раздражению ноцицепторов, расположенных в очагах поражения. Возбуждение ноцицепторов приводит к дальнейшему высвобождению провоспалительных веществ, тем самым формируя «порочный круг», называемый нейрогенным воспалением [49]. Хроническую форму такое воспаление приобретает за счет постоянного вовлечения тучных клеток при активации сенсорных афферентных нервов, которые в

свою очередь высвобождают фактор некроза опухоли, фактор роста нервов, ПГЕ<sub>2</sub>, а также различные интерлейкины. В ряде других хронических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника и интерстициальный цистит, нейрогенное воспаление также рассматривается как один из ведущих механизмов формирования болевого синдрома [50].

### **Сенсibilизация периферических нейронов**

Периферические сенсорные нейроны обладают высокой пластичностью, что позволяет им переходить в более сенсibilизированное состояние. В норме сенсibilизация периферических нейронов приводит к снижению болевого порога при наличии какого-либо повреждения, данный механизм обеспечивает защиту от дальнейшей травматизации тканей [51]. Однако если воспалительный процесс сохраняется длительно, как в случае эндометриоза, происходит дезадаптация к исходным сенсibilизирующим стимулам, после чего ноцицепторы могут стать хронически гиперчувствительными и болевые ощущения будут сохраняться даже после морфологического разрешения воспаления [28]. Таким образом, сенсibilизацию периферических нейронов можно рассматривать как важный компонент хронического болевого синдрома при эндометриозе.

### **Центральная сенсibilизация**

Имеются данные о том, что хроническая гиперчувствительность периферических афферентов индуцирует изменения в сигналах центральной нервной системы, вызывая долгосрочные дефекты в процессе обработки боли [52]. Центральная сенсibilизация индуцируется и поддерживается периферической сенсibilизацией, в результате чего боль длительно сохраняется даже после разрешения патологического процесса. Этот механизм является особенно важным для эндометриоза, так как многие женщины испытывают болевые ощущения, несмотря на лечение и удаление очагов поражения [6]. Соответственно, нарушение обработки боли в центральной нервной системе может объяснить сохранение болевого синдрома у женщин после лечения эндометриоза, а также несоответствие болевых ощущений морфологическим проявлениям заболевания [53], поскольку задержка между началом болевого синдрома и диагностикой эндометриоза составляет от 8 до 12 лет [49]. Этого времени может быть достаточно для индукции центральной сенсibilизации. В эксперименте было подтверждено, что раннее удаление очагов поражения вызывает регресс боли [46]. Однако мы не нашли похожих данных, полученных при участии реальных пациентов, что требует проведения дальнейших исследований.

### **Межорганная сенсibilизация**

Женщины с эндометриозом имеют высокий уровень коморбидности с другими хроническими заболеваниями, связанными с периферическими и центральными дефектами в обработке боли, к ним относятся фибромиалгия, головная боль, синдром гиперактивного мочевого пузыря и синдром раздраженного кишечника [7]. Имеется множество экспериментальных данных, посвященных изучению межорганной сенсibilизации органов малого таза: мочевого пузыря и толстой кишки, влагалища и толстой кишки, мочевого пузыря и матки. Есть исследования, касаемые напрямую эндометриоза, в которых показано, что аномальный рост тканей эндометрия вызывал гипералгезию влагалища у крысы, а также усиление боли в модели мочекаменной болезни и учащение мочеиспускания [54–59].

Точные механизмы возникновения межорганной сенсibilизации до сих пор остаются малоизученными, однако считается, что она становится возможной, когда висцеральные афференты сходятся в близкорасположенные участки спинного мозга, тем самым обеспечивая передачу болевых импульсов соседним клеткам [55].

### **Заключение**

Эндометриоз по-прежнему является важной и актуальной проблемой в гинекологии, так как имеет широкую распространенность среди популяции и представляет значительные трудности для диагностики и лечения. ХТБ – основная жалоба пациенток с эндометриозом, которая доставляет наибольший дискомфорт и оказывает сильное влияние на качество жизни. На сегодняшний день основным общепринятым критерием тяжести болевого синдрома является объем пораженной ткани, но наиболее часто он не соответствует реальным болевым ощущениям пациенток. В данном обзоре литературы мы выделили и сопоставили основные патофизиологические механизмы развития болевого синдрома при эндометриозе, которые помогают ответить на некоторые актуальные вопросы. Нами были отмечены 6 механизмов, которые последовательно активируют и усиливают действие друг друга, приводя к формированию стойкого болевого синдрома. В описанных нами патофизиологических механизмах по-прежнему имеются пробелы, что требует проведения дополнительных клинических исследований. Понимание патофизиологии боли при эндометриозе поможет расширить спектр лечебных мероприятий, которые будут направлены на каждое звено патологического процесса.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют об отсутствии внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Исследование и публикации статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива. Оставлять ли данную формулировку авторов?

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work. The research and publication of the article were carried out at the personal expense of the team of authors.

### **Литература/References**

1. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update*. 2007;13(4):395-404. DOI:10.1093/humupd/dmm010
2. Герасимов А.М., Малышкина А.И., Кулигина М.В., и др. Частота встречаемости и структура наружного генитального эндометриоза у госпитализированных больных. *Гинекология*. 2021;23(2):184-9 [Gerasimov AM, Malyskhina AI, Kuligina MV, et al. Incidence rate and structure of external genital endometriosis in hospital patients. *Gynecology*. 2021;23(2):184-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.2.200783



3. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study. *Part 1. BJOG*. 2008;115(11):1382-91. DOI:10.1111/j.1471-0528.2008.01878.x
4. Carranco RC, Zomer MT, Berg CF, et al. Peritoneal retraction pocket defects and their important relationship with pelvic pain and endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(2):168-9. DOI:10.1016/j.jmig.2020.05.020
5. Abbott J, Hawe J, Hunter D, et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2004;82(4):878-84. DOI:10.1016/j.fertnstert.2004.03.046
6. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, et al. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1285-92. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181758ec6
7. Surrey ES, Soliman AM, Johnson SJ, et al. Risk of Developing Comorbidities Among Women with Endometriosis: A Retrospective Matched Cohort Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(9):1114-23. DOI:10.1089/jwh.2017.6432
8. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М., Бекулова М.А. Грани проблемы инфильтративного эндометриоза: от патогенеза к эффективной терапии. *Гинекология*. 2021. 23(2):117-24 [Radzinskii VE, Orazov MR, Mihaleva LM, Bekulova MA. Facets of the problem of infiltrative endometriosis: from pathogenesis to effective therapy. *Gynecology*. 2021.23(2):117-24 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2021.2.200741
9. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927;3(2):93-110.
10. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;64(2):151-4.
11. Короткова Т.Д., Адамян Л.В., Степанян А.А., и др. Клеточные и молекулярные факторы врожденного иммунитета в патогенезе наружного генитального эндометриоза у женщин (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2018;24(6):22-31 [Korotkova TD, Adamyan LV, Stepanian AA, et al. Cellular and molecular factors of innate immunity in the pathogenesis of external genital endometriosis in women (a review). *Problemy Reproduktsii*. 2018;24(6):22-31 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20182406122
12. O DF, Roskams T, Van den Eynde K, et al. The presence of endometrial cells in peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Reprod Sci*. 2017;24(2):242-51. DOI:10.1177/1933719116653677
13. Tal A, Tal R, Pluchino N, Taylor HS. Endometrial cells contribute to preexisting endometriosis lesions in a mouse model of retrograde menstruation. *Biol Reprod*. 2019;100(6):1453-60. DOI:10.1093/biolre/iox039
14. Dai Y, Li X, Shi J, Leng J. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. *Reprod Health*. 2018;15(1):82. DOI:10.1186/s12978-018-0506-7
15. Critchley HOD, Maybin JA, Armstrong GM, Williams ARW. Physiology of the endometrium and regulation of menstruation. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1149-79. DOI:10.1152/physrev.00031.2019
16. Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med*. 2018;24(9):748-62. DOI:10.1016/j.molmed.2018.07.004
17. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014;348:g1752. DOI:10.1136/bmj.g1752
18. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, et al. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD012281. DOI:10.1002/14651858.CD012281
19. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(11):666-82. DOI:10.1038/s41574-019-0245-z
20. Балан В.Е., Орлова С.А., Титченко Ю.П., Федоров А.А. Неинвазивные маркеры эндометриоза и динамика их уровня на фоне гормональной терапии. *Проблемы репродукции*. 2018;24(5):77-81 [Belan VE, Orlova SA, Titchenko YuP, Fedorov AA. Noninvasive markers of endometriosis and their dynamics during hormone therapy. *Problemy Reproduktsii*. 2018;24(5):77-81 (in Russian)]. DOI:10.17116/repro20182405177
21. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С. и др. Эндометриоз. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М., 2020 [Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YS, et al. Endometriosis. Federal clinical guidelines for the management of patients. Moscow, 2020 (in Russian)].
22. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):586-95. DOI:10.1002/uog.18961
23. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-12. DOI:10.1093/humrep/det457
24. Classification of endometriosis. The American Fertility Society. *Fertil Steril*. 1979;32(6):633-4.
25. Hsu AL, Sinaai N, Segars J, et al. Relating pelvic pain location to surgical findings of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2 Pt 1):223-30. DOI:10.1097/AOG.0b013e318223fed0
26. Stegmann BJ, Sinaai N, Liu S, et al. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1632-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.05.042
27. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, et al. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007;22(1):266-71. DOI:10.1093/humrep/del339
28. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 209:8-13. DOI:10.1016/j.ejogrb.2016.07.497
29. Patel BG, Lenk EE, Lebovic DI, et al. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;50:50-60. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2018.01.006
30. Zheng P, Zhang W, Leng J, Lang J. Research on central sensitization of endometriosis-associated pain: a systematic review of the literature. *J Pain Res*. 2019; 12:1447-56. DOI:10.2147/JPR.S197667
31. Berbic M, Fraser IS. Immunology of normal and abnormal menstruation. *Womens Health (Lond)*. 2013;9(4):387-95. DOI:10.2217/whe.13.32
32. Laux-Biehlmann A, d'Hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):270-6. DOI:10.1016/j.tips.2015.03.004
33. Burney RO, Lathi RB. Menstrual bleeding from an endometriotic lesion. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1926-7. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.08.125
34. Masuda H, Schwab KE, Filby CE, et al. Endometrial stem/progenitor cells in menstrual blood and peritoneal fluid of women with and without endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2021;43(1):3-13. DOI:10.1016/j.rbmo.2021.04.008
35. Králičková M, Vetricka V. Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med*. 2015;3(11):153. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.08
36. Scholl B, Bersinger NA, Kuhn A, Mueller MD. Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(11):701-6. DOI:10.3109/09513590903159680
37. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod*. 2002;17(2):426-31. DOI:10.1093/humrep/17.2.426
38. Liang Y, Xie H, Wu J, et al. Villainous role of estrogen in macrophage-nerve interaction in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):122. DOI:10.1186/s12958-018-0441-z
39. Santulli P, Chouzenoux S, Fiorese M, et al. Protein oxidative stress markers in peritoneal fluids of women with deep infiltrating endometriosis are increased. *Hum Reprod*. 2015;30(1):49-60. DOI:10.1093/humrep/deu290

40. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, et al. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl Res*. 2013;161(3):189-95. DOI:10.1016/j.trsl.2012.05.001
41. Ray K, Fahrman J, Mitchell B, et al. Oxidation-sensitive nociception involved in endometriosis-associated pain. *Pain*. 2015;156(3):528-39. DOI:10.1097/01.j.pain.0000460321.72396.88
42. Wright KR, Mitchell B, Santanam N. Redox regulation of microRNAs in endometriosis-associated pain. *Redox Biol*. 2017;12:956-66. DOI:10.1016/j.redox.2017.04.037
43. Asante A, Taylor RN. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol*. 2011;73:163-82. DOI:10.1146/annurev-physiol-012110-142158
44. 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. DOI:10.1210/en.2014-1086
45. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. High density of small nerve fibres in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2006;21(3):782-7. DOI:10.1093/humrep/dei368
46. McAllister SL, Dmitrieva N, Berkley KJ. Sprouted innervation into uterine transplants contributes to the development of hyperalgesia in a rat model of endometriosis. *PLoS One*. 2012;7(2):e31758. DOI:10.1371/journal.pone.0031758
47. Arnold J, Barcena de Arellano ML, Rüster C, et al. Imbalance between sympathetic and sensory innervation in peritoneal endometriosis. *Brain Behav Immun*. 2012;26(1):132-41. DOI:10.1016/j.bbi.2011.08.004
48. Sadeghi M, Erickson A, Castro J, et al. Contribution of membrane receptor signalling to chronic visceral pain. *Int J Biochem Cell Biol*. 2018;98:10-23. DOI:10.1016/j.biocel.2018.02.017
49. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:590823. DOI:10.3389/fncel.2020.590823
50. Straub RH, Schradin C. Chronic inflammatory systemic diseases: An evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. *Evol Med Public Health*. 2016;2016(1):37-51. DOI:10.1093/emph/eow001
51. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017;158(4):543-59. DOI:10.1097/j.pain.0000000000000831
52. Grundy L, Erickson A, Brierley SM. Visceral Pain. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:261-84. DOI:10.1146/annurev-physiol-020518-114525
53. Li T, Mamillapalli R, Ding S, et al. Endometriosis alters brain electrophysiology, gene expression and increases pain sensitization, anxiety, and depression in female mice. *Biol Reprod*. 2018;99(2):349-59. DOI:10.1093/biolre/i0y035
54. Grundy L, Harrington AM, Castro J, et al. Chronic linacotide treatment reduces colitis-induced neuroplasticity and reverses persistent bladder dysfunction. *JCI Insight*. 2018;3(19):e121841. DOI:10.1172/jci.insight.121841
55. Ge P, Ren J, Harrington AM, et al. Linacotide treatment reduces endometriosis-associated vaginal hyperalgesia and mechanical allodynia through viscerovisceral cross-talk. *Pain*. 2019;160(11):2566-79. DOI:10.1097/j.pain.0000000000001657
56. Winnard KP, Dmitrieva N, Berkley KJ. Cross-organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: modulation by estrous stage and involvement of the hypogastric nerve. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006;291(6):1592-601. DOI:10.1152/ajpregu.00455.2006
57. Berkley KJ, McAllister SL, Accius BE, Winnard KP. Endometriosis-induced vaginal hyperalgesia in the rat: effect of ovariectomy, ovariectomy, and estradiol replacement. *Pain*. 2007;132(1):150-9. DOI:10.1016/j.pain.2007.09.022
58. Giamberardino MA, Berkley KJ, Affaitati G, et al. Influence of endometriosis on pain behaviors and muscle hyperalgesia induced by a ureteral calculus in female rats. *Pain*. 2002;95(3):247-57. DOI:10.1016/S0304-3959(01)00405-5
59. Berkley KJ. A life of pelvic pain. *Physiol Behav*. 2005;86(3):272-80. DOI:10.1016/j.physbeh.2005.08.013

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.02.2022