

# Патогенез эндометриоз-ассоциированной тазовой боли с позиции современных канонов алгологии

М.Р.Оразов<sup>1✉</sup>, С. Ш.Исенова<sup>2</sup>, В.Н.Локшин<sup>3</sup>, А.С.Казыбаева<sup>2</sup>, Л.П.Рыльцева<sup>1</sup>, Т.В. Безуглова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>РУДН, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан

<sup>3</sup>Международный клинический центр репродуктологии "PERSONA", Алматы, Республика Казахстан

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека им. акад. А.П.Авцына», Москва, Российская Федерация

✉ ул. Миклухо-Маклая, д. 6, РУДН, г. Москва, 117198. omekan@mail.ru

## Резюме

Эндометриоз является распространённым заболеванием с тяжелым всемирным социально-экономическим бременем. Боль – это один из самых изнурительных симптомов эндометриоза, который неблагоприятно воздействует на качество жизни женщины, ее психологическое состояние и трудоспособность. Патогенез боли, ассоциированной с эндометриозом, остается полностью неизученным, однако известно, что в нем задействовано множество механизмов, включающих увеличение воспалительных медиаторов в перитонеальной жидкости, активацию ионных каналов нервных окончаний, нейроангиогенез, периневральную инвазию очагов эндометриоза, периферическую, центральную и перекрестную сенсibilизацию. В данной статье все вышеперечисленные механизмы сгруппированы в соответствии с новой классификацией боли, принятой в 2018 г. Международной ассоциацией по изучению боли, где были выделены три основные категории: ноцицептивная, невропатическая и ноципластическая боль.

**Ключевые слова:** эндометриоз; ноцицептивная боль; невропатическая боль; ноципластическая боль.

**Для цитирования:** Оразов М. Р., Исенова С. Ш., Локшин В.Н., Казыбаева А.С., Рыльцева Л.П., Безуглова Т.В. Патогенез эндометриоз-ассоциированной тазовой боли с позиции современных канонов алгологии. Трудный пациент. 2022; 20 (1): 11–16. doi: 10.224412/2074-1005-2022-1-11-16

## Pathogenesis of Endometriosis-Associated Pelvic Pain from the Position of Modern Canons of Algology

Mekan R. Orazov<sup>1✉</sup>, Saule Sh. Issenova<sup>2</sup>, Vyacheslav N. Lokshin<sup>3</sup>, Aigul S. Kazybayeva<sup>2</sup>,

Lidia P. Ryltseva<sup>1</sup>, Tatiana V. Bezuglova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>RUDN University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup>PERSONA International Clinical Center for Reproductology, Almaty, Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup>A.P.Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

✉6 Miklukho-Maklaya st., RUDN University, Moscow, 117198 Russian Federation

## Abstract

Endometriosis is a common disease with a heavy socio-economic burden for the countries around the world. Pain is one of the most debilitating symptoms of endometriosis, which adversely affects quality of life, psychological well-being, as well as ability to work. The pathogenesis of endometriosis-associated pain remains completely unexplored, but many mechanisms are known to be involved, including an increase in inflammatory mediators in the peritoneal fluid, activation of ion channels in the nervous system, neuroangiogenesis, perineural invasion of endometriosis foci, peripheral, central, and cross-sensitization. In this article, all of the above mechanisms are grouped according to the new classification of pain adopted in 2018 by the International Association for the Study of Pain, which includes three main categories: nociceptive, neuropathic, and nociplastic pain.

**Keywords:** endometriosis; nociceptive pain; neuropathic pain; nociplastic pain.

**For citation:** Orazov M.R., Isenova S.Sh., Lokshin V.N., Kazybayeva A.S., Ryltseva L.P., Bezuglova T.V. Pathogenesis of endometriosis-associated pelvic pain from the standpoint of modern canons of algology. Trudnyj Pacient = Difficult Patient. 2022; 20 (1): 11–16. doi: 10.224412/2074-1005-2022-1-11-16

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, затрагивающим по статистическим данным около 10–15% женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз – это хроническое заболевание, при котором определяется наличие ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию, вне полости матки. Подавляющее большинство случаев

эндометриоза, как эстрогензависимого заболевания, возникает у женщин в период между менархе и менопаузой, пик приходится на период от 25 до 45 лет [1]. Интересным является факт того, что в мировой литературе также имеются данные о возникновении очагов эндометриоза у плода и единичные случаи у мужчин, которые получали гормональную терапию по поводу рака предстательной железы [2, 3].

Тяжелое социально-экономическое бремя эндометриоза неоспоримо. Ежегодные расходы на его лечение в Европе варьируют от 0,8 млрд евро до 12,5 млрд евро в зависимости от страны и сопоставимы с таким хроническим заболеванием, как диабет [4].

Эндометриоз оказывает значительное негативное влияние на аспекты социальной жизни, репродуктивной функции и профессиональной деятельности женщины. Его клиническими проявлениями являются бесплодие, дисменорея, хроническая тазовая боль (ХТБ), проявляющаяся триадой симптомов – диспареунией, дизурией и дисхезией [5].

Несвоевременная диагностика является серьезной проблемой для женщин с эндометриозом. Между появлением первых симптомов и подтверждением диагноза может пройти без малого от 4 до 10 лет [4]. Боль является одним из самых изнурительных симптомов, она отрицательно сказывается на качестве жизни женщины, ее трудоспособности, однако возможности анальгетической терапии остаются ограниченными [6]. Во многом это связано с недостатком знаний о звеньях патогенеза болевого синдрома, сопровождающего различные формы эндометриоза. Феномен боли индивидуален для каждого конкретного пациента, а в случае с эндометриозом его неоднородность стоит многократно преумножить, ввиду всевозможных патогенетических контуров влияния эндометриоза на генез, трансдукцию, трансмиссию, модуляцию и перцепцию болевых стимулов. В настоящее время накоплено достаточно много новых данных о механизмах возникновения эндометриоз-ассоциированной боли. Рассматривается роль как местных изменений, наблюдаемых в эктопическом очаге и близлежащих тканях (молекулярно-клеточные взаимодействия между воспалительным микроокружением и нервами, нейроангиогенез и др.), так и изменений со стороны нервной системы (периферическая, центральная и кросс-сенситизация) [7].

В 2018 г. Международная ассоциация по изучению боли (International Association of Study of Pain, IASP) приняла новую классификацию, в которую входит три основных типа боли:

- *ноцицептивная* – связана с повреждением ткани, кроме нервной.
- *невропатическая* – связана с повреждением соматосенсорной нервной системы,
- *ноципластическая* – боль, возникающая из-за измененной ноцицепции, несмотря на отсутствие четких признаков повреждения тканей или поражения соматосенсорной системы [8].

При этом нужно понимать, что это не взаимоисключающие понятия, так как механизмы боли тесно связаны между собой и скорее являются взаимодополняющими этапами течения хронического болевого синдрома в целом.

В данной обзорной статье рассмотрен патогенез тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом, с позиции современной клинико-алгологической классификации [9].

### Ноцицептивная боль в контексте эндометриоза

Ноцицептивная боль – это ощущение, возникающее в ответ на раздражение болевых рецепторов. Ноцицепторы – представляют собой свободные окончания нервных волокон A $\delta$  и C, обладающие специфичностью восприятия физических и химических факторов и влияния ряда аллогенов, в том числе медиаторов воспаления [10]. Воспаление и процессы, сопряженные с ним, являются неотъемлемой

часть течения эндометриоза. Гетеротопические эндометриодные очаги экспрессируют рецепторы эстрогена и подвергаются циклическим менструальным изменениям, подобно нормальному эутопическому эндометрию в полости матки. При гибели клеток эндометрия во время менструации высвобождаются многочисленные вещества и клеточные метаболиты, в том числе железо, активные формы кислорода (АФК), простагландины и молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями (DAMPs – damage-associated molecular patterns), являющийся молекулой, способной инициировать неинфекционный воспалительный ответ. При эндометриозе эти вещества попадают в соответствующую анатомическую область, где инициируют развитие асептического воспаления [11].

Доказательством воспаления служит ряд исследований показывающих, что уровни таких медиаторов, как простагландин E<sub>2</sub>, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), фактор роста нервов (ФРН), хемокин, экспрессируемый и секретиремый Т-клетками при активации (RANTES – Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted) и интерлейкины-8 и 1 $\beta$  повышены в перитонеальной жидкости у пациентов с эндометриозом и жалобами на хронические тазовые боли [12]. Большинство из этих медиаторов являются аллогенами, непосредственно активирующими ноцицепторы [13].

Что касается АФК, они в свою очередь вызывают окислительную модификацию белков в перитонеальной жидкости и способствуют активации ноцицепторов. Прием антиоксидантов, таких как витамин E и витамин C в течение 8 нед., способствовал значительному снижению хронической тазовой боли у женщин с эндометриозом по сравнению с группой-плацебо [14].

Таким образом, в межклеточном пространстве накапливается огромное количество провоспалительных медиаторов, которые приводят к активации ноцицепторов, а также к периферической сенситизации – прогрессирующему снижению порога чувствительности и гиперреактивности ноцицепторов [15]. Молекулярной основой феномена периферической сенситизации является изменение чувствительности ионных каналов нервных окончаний, под действием цитокинов происходит активация ноцицептивного ионного канала TRPV1 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 1), который начинает активно пропускать ионы Ca<sup>2+</sup> внутрь. Схожий эффект был выявлен при активации потенциал-зависимых натриевых каналов под действием ФНО- $\alpha$  и моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) [16, 17]. С другой стороны, нейротрансмиттеры симпатических нервных волокон обладают противовоспалительными свойствами. В очагах эндометриоза отмечается снижение количества симпатических нервных волокон, что может сопутствовать секреции ФНО- $\alpha$  макрофагами, усиливая воспаление и связанную с ним боль (рис. 1, 2) [16].

Таким образом, периферическая сенситизация приводит к снижению порога чувствительности ноцицепторов, затем они приобретают способность воспринимать любые внешние стимулы и становятся полимодальными. Кроме того, активируются так называемые «молчащие» ноцицепторы, которые становятся возбудимыми только после стимуляции провоспалительными медиаторами [18]. В итоге развиваются феномены аллодинии и гипералгезии, что, в частности, составляет основу нейропатологического компонента боли (см. рис.1, 2) [10, 19].

Рис. 1. Влияние воспалительных медиаторов на патогенез эндометриоз-ассоциированной боли  
 Fig. 1. Influence of inflammatory mediators on the pathogenesis of endometriosis-associated pain



### Нейропатическая боль при эндометриозе

В соответствии с определением IASP, в основе возникновения нейропатической боли лежит непосредственное повреждение или заболевание, затрагивающее соматосенсорную нервную систему [20]. Для достоверной диагностики нейропатической боли требуется наличие соответствующих диагностических критериев, включая характерный нейроанатомически привязанный симптомологический паттерн, наличие в анамнезе вероятного причинного заболевания, а также объективные данные соматосенсорного повреждения [21]. По очевидным причинам крайне сложно экстраполировать данные критерии на конкретный тип боли, ассоциированной с эндометриозом. Поэтому в контексте эндометриоза обычно говорят о нейропатоподобном компоненте боли, оцениваемом по субъективным данным. В связи с этим большинство исследований, касающихся распространенности нейропатической боли, ассоциированной с эндометриозом среди женщин, оцениваются с помощью специальных опросников. Так недавнее поперечное исследование с использованием опросника PainDETECT выявило 40% распространенность боли, соответствующей нейропатической, среди 1417 женщин, участвующих в исследовании, к тому же у 35% боль была классифицирована как смешанная [22]. Определение патогенеза такого аллологического феномена несомненно является практически значимым, так как способно модифицировать анальгетическую терапию и значительно повлиять на качество жизни.

Существует множество теорий механизма нейропатоподобного компонента ХТБ при эндометриозе. Можно выделить следующие возможные патогенетические контуры:

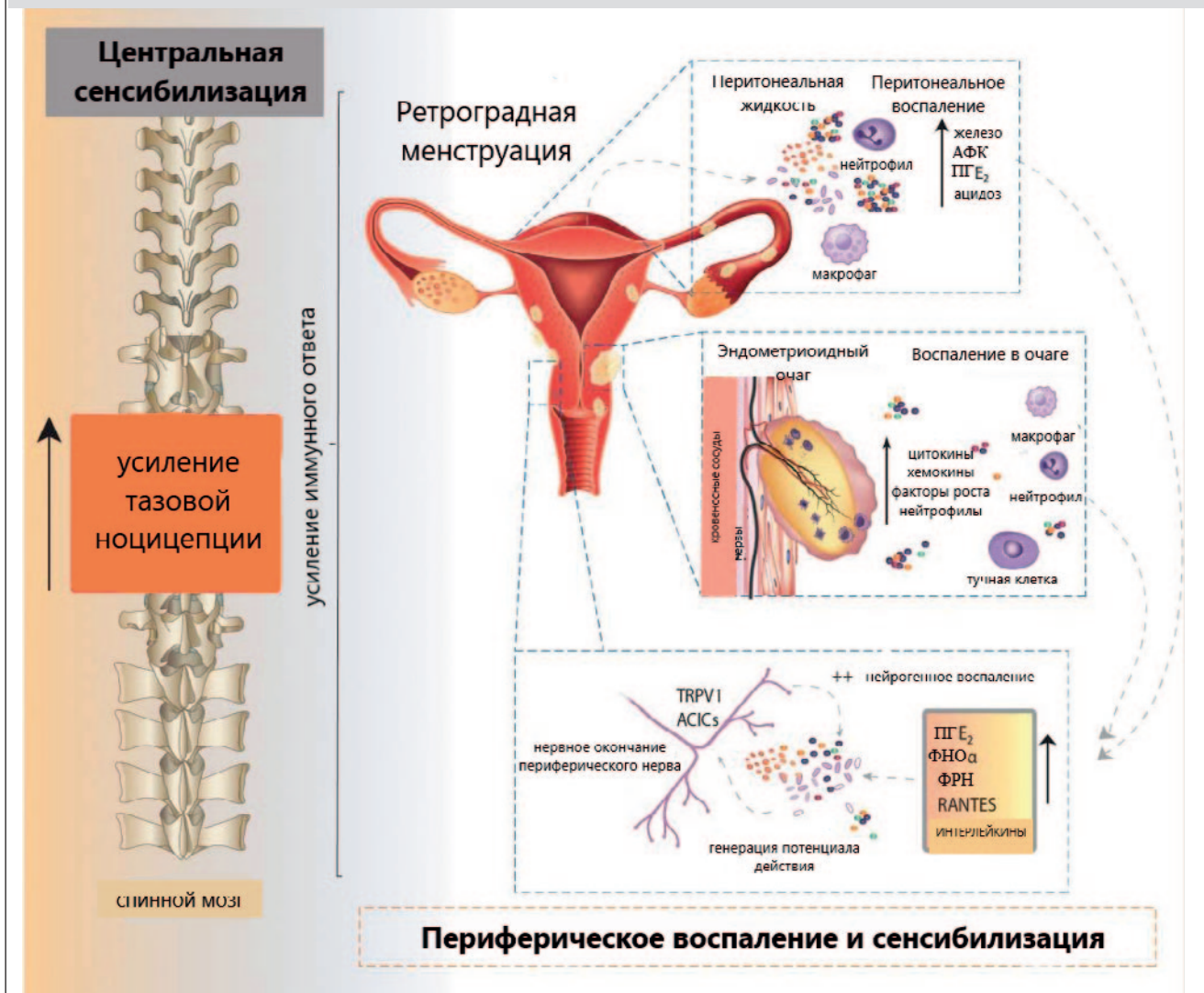
- *Нейрогенное воспаление с плюральным сигналингом* (эстрогены, VEGF, фактор роста нервов, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, нейротрофины, нейропептид Y, субстанции P, пептид, связанный с геном кальцитонина – CGRP и многие другие) и двусторонними положительными связями между клетками воспалительного микроокружения (преимущественно макро-

фагами M2 фенотипа) и ангионевральными структурами приводит к прогрессирующему нейроангиогенезу [10, 12, 16]. Аномальная эндометриодная среда являются источником многочисленных биомолекул, в частности хемоаттрактантов (RANTES, ИЛ-8 и др.) макрофагов, что приводит к инфильтрации ими гетеротопий с последующей гиперпродукцией ангионеврольных факторов роста [16]. Примечательным является и то, что сами вновь образующиеся нервы являются источниками хематаксических факторов для макрофагов и тучных клеток (CSF-1-колониестимулирующий фактор-1, CCL-2- хемокиновый лиганд 2, Sema-3-семафорин 3 и др.), к тому же эти же факторы приводят к преимущественной поляризации макрофагов в сторону M2 фенотипа, который также способствует разрастанию гетеротопий и порочной гипериннервации [16, 17]. В совокупности представленные факторы благоволят неадекватности межклеточного взаимодействия с последующим прогрессирующим заболеванием. С позиции аллологии представленные механизмы могут приводить к нейропатической трансформации болевого синдрома за счет: а) гипериннервация эндометриодного очага мелкими афферентными немиелинизированными волокнами, что создает предпосылки для гиперсенситизации с последующей гипералгезией как за счет количественного фактора (увеличение плотности ноцицептивных окончаний) [10], так и за счет качественных изменений вновь образующихся нервов (аксональное повреждение и демиелинизация за счет действия различных факторов, в частности, M1 макрофагов; модуляция потенциалзависимых натриевых каналов и TRPV1 с усилением трансмембранных ионных токов) [10, 16].

- *Механическая компрессия и повреждение нерва.* Инвазия эндометриодных стромальных клеток в нерв, непосредственная близость гетеротопий и сформировавшихся спаек к тазовым нервам может вызвать их компрессию и раздражение, также приводя к гипералгезии и другим компонентам нейропа-



Рис. 2. Периферическая и центральная сенситизация  
Fig. 2. Peripheral and central sensitization



тической боли [11]. Примечательным является то, что сам по себе эндометриоз-гистологический диагноз, требующий оперативного вмешательства для получения материала. Оперативное вмешательство сопряжено с хирургическим повреждением нервных структур и послеоперационной спаечной болезнью. Так, в исследовании Lidya Sohon и соавт., более высокие показатели по шкале PainDETECT определялись у пациенток с большим количеством оперативных вмешательств [22].

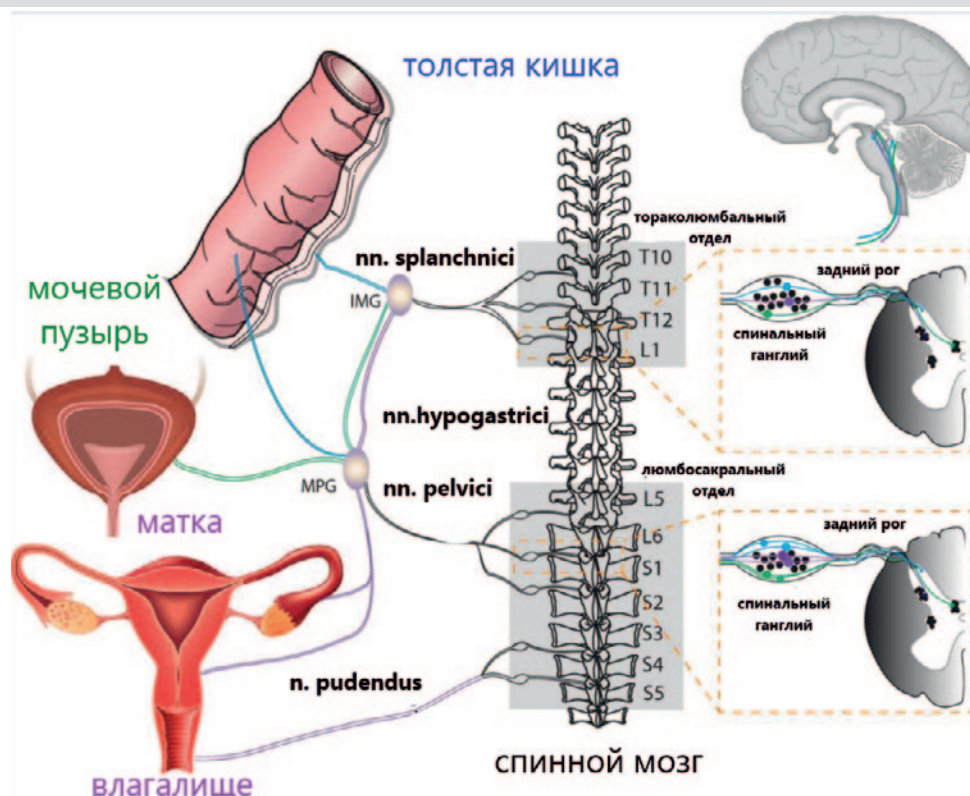
- **Перекрестная сенситизация.** Данный феномен часто наблюдается у женщин с эндометриозом и заключается в поражении смежных здоровых органов, что меняет качественные характеристики и распространенность боли. Не совсем понятен точный механизм возникновения данного феномена, но высказываются предположения о его связи с возбуждением афферентных нервных волокон смежных анатомических областей в спинальных ганглиях и спинном мозге, а также процессами нейрогенеза, в результате чего вновь прорастающие нервные волокна конвергируют на существующих путях иннервации (рис. 3) [11, 23].
- **Центральная сенситизация.** Косвенными подтверждениями этого феномена являются тот факт, что боль у женщин остается и после адекватного лечения и то, что размер и степень инвазии очага не коррелирует с тяжестью болевого синдрома [11]. Женщины с эндометриоз-ассоциированной ХТБ реагируют на болевые стимулы непропорциональ-

но его величине и сильнее, чем здоровые (см. рис. 1) [24]. Причины центральной сенситизации кроются на стыке структурных и функциональных изменений в ЦНС. У женщин с эндометриоз-ассоциированными ХТБ было выявлено уменьшение объема серого вещества в областях мозга, задействованных в модуляции и восприятии боли (таламус, островковая доля и скорлупа) [25]. Методом протонной магнитно-резонансной спектроскопии также удалось определить, что у женщин с эндометриозом уровень возбуждающих нейротрансмиттеров в передней части островковой доли повышен по сравнению со здоровыми [26]. На животных моделях было продемонстрировано увеличенная экспрессия генов в областях мозга, ассоциированных с восприятием боли [25]. Наконец, высказываются предположения о влиянии изменений в гипоталамо-гипофизарной оси на генез центральной сенситизации при эндометриозе [27]

### Ноципластическая боль при эндометриозе

Ноципластическая боль — это семантический термин, предложенный IASP для описания третьей категории боли, вызванной изменением ноцицепции, но отличающийся от явной ноцицептивной и невропатической боли [8]. Хотя предлагаемое определение идентифицирует ноципластическую боль как уникальную категорию, однако существуют доказательства сосуществования всех трех типов боли, указывающие на то, что ноципластиче-

Рис. 3. Перекрестная сенсibilизация  
Fig. 3. Cross sensitization



ская боль является не только отдельно существующей категорией, но и частью континуума хронической боли [28]. Механизмы, лежащие в основе этого типа боли, не совсем понятны, но считается, что периферическая и центральная сенситизация играют важную роль. Симптомы, наблюдаемые при ноципластической боли, включают более распространенную или интенсивную боль, чем можно было бы ожидать, учитывая количество пораженной ткани или нервов, а также сопутствующие психогенные симптомы, такие как усталость, нарушение сна, когнитивные расстройства, тревожность и депрессия [28, 29]. Этот тип боли может возникать изолированно или как часть состояния смешанной боли, как это вероятнее всего происходит при ХТБ, ассоциированной с эндометриозом [30].

Существует корреляция между длительностью эндометриоз-ассоциированной болью и возникновением реактивной депрессии, поскольку больные все больше отчаиваются, часто сталкиваются с непониманием и не получают эффекта от проведенной терапии [31].

### Заключение

Социально-экономическое бремя эндометриоз-ассоциированной ХТБ неопределимо. Основополагающие механизмы боли при эндометриозе находятся в сложном континууме, дополняя друг друга. Элементы всех трех типов боли по IASP можно встретить у пациенток с эндометриозом, поэтому крайне важен индивидуальный подход и проведение дифференцированной диагностики для идентификации компонентов каждой из них с целью подбора эффективного патогенетического лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Литература/References

1. Endometriosis: diagnosis and management. NICE guideline 2017. [www.nice.org.uk/guidance/ng73](http://www.nice.org.uk/guidance/ng73)
2. Signorile P.G., Baldi F., Bussani R., D'Armiento M., De Falco M., Boccellino M., Quagliuolo L., Baldi A. New evidence of the presence of endometriosis in the human fetus. *Reprod. Biomed. Online*. 2010; 21, 142-147. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.04.002.
3. Martin J.D., Hauck A.E. Endometriosis in the male. *Am. Surg.* 1985; 51: 426-430.
4. Smolarz B., SzyHo, K., Romanowicz, H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 10554. doi: 10.3390/ijms221910554.
5. Оразов М.Р., Бикмаева Я.Р., Новгинов Д.С., Бабаева Э.И., Арютин Д.Г. Современная концепция патогенеза синдрома хронической тазовой боли, индуцированной аденомиозом. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2016; 2: 127-32. [Orazov M.R., Bikmaeva Ya.R., Novginov D.S., Babaeva E.I., Aryutin D.G. Sovremennaya kontseptsiya patogeneza sindroma khronicheskoi tazovoi boli, indutsirovannoi adenomiozom. *Vestnik RUDN. Seriya: Meditsina*. 2016; 2: 127-32. (in Russian)]
6. Токаева Э.С., Оразов М.Р., Барсебян Л.К. Качество жизни пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью. *Московский хирургический журнал*. 2016; 5 (51). [Tokaeva Je.S., Orazov M.R., Barsegian L.K. Kachestvo zhizni pacientok s jendometrioz-associrovannoj tazovoj bolju. *Moskovskij hirurgicheskij zhurnal*. 2016; 5 (51). (in Russian)]
7. Maddern J., Grundy L., Castro J., Brierley S.M. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 2020; 14:590823. doi:10.3389/fncel.2020.590823.
8. Treede R.D. The International Association for the Study of Pain definition of pain: as valid in 2018 as in 1979, but in need of regularly updated footnotes. *Pain Rep.* 2018;3 (2): e643. doi: 10.1097/PR9.0000000000000643.
9. Баринов А.Н., Плужникова М.Н. Диагностический триумвират боли: от понимания – к действию. *РМЖ*. 2021; 4: 54-58. [Barinov A.N., Pluzhnikova M.N. Diagnostic triumvirate of pain: from understanding to action. *RMJ*. 2021; 4: 54-58. (in Russian)]
10. Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. *Научно-практическая ревматология*. 2016; 54 (6): 693-704. doi: 10.14412/1995-4484-2016-693-704. [Karateev A.E., Karateev D.E., Davydov O.S. Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic ASPECTS. *Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54 (6): 693-704. doi: 10.14412/1995-4484-2016-693-704. (in Russian)]
11. Maddern J., Grundy L., Castro J., Brierley S.M. Pain in Endometriosis. *Front Cell Neurosci.* 2020; 14: 590823. doi:10.3389/fncel.2020.590823.

12. Machairiotis N., Vasilakaki S., Thomakos N. Inflammatory Mediators and Pain in Endometriosis: A Systematic Review. *Biomedicines*. 2021; 9 (1): 54. doi:10.3390/biomedicines9010054.
13. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Михалева Л.М., Хамошина М.Б., Арютин Д.Г., Бекулова М.А. Патогенез и патогенетическая терапия тазовой боли, обусловленной инфилтративным эндометриозом. *Трудный пациент*. 2021; 19 (2): 35–41. doi: 10.224412/2074-1005-2021-2-35-41. [Orazov M.B., Radzinsky V.E., Mihaleva L.M., Khamoshina M.B., Aryutin D.G., Bekulova M.A. Pathogenesis and pathogenetic therapy of pelvic pain caused by infiltrating endometriosis. *Difficult Patient*. 2021; 19 (2): 35–41. doi: 10.224412/2074-1005-2021-2-35-41. (in Russian)]
14. Santanam N., Kavtaradze N., Murphy A., Dominguez C., Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Transl. Res*. 2013; 161: 189–195. doi: 10.1016/j.trsl.2012.05.001.
15. Оразов М.Р. К вопросу о некоторых серологических маркерах при тазовой боли, обусловленной аденомиозом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 7 (4): 6–10. [Orazov M.R. To the question of some serological markers for pelvic pain caused by adenomyosis. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 7 (4): 6–10. (in Russian)]
16. Wu J., Xie H., Yao S. et al. Macrophage and nerve interaction in endometriosis. *J Neuroinflammation*. 2017; 14: 53. doi: 10.1186/s12974-017-0828-311.
17. Velho R.V., Taube E., Sehouli J., Mechsner S. Neurogenic Inflammation in the Context of Endometriosis-What Do We Know? *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 3; 22 (23): 13102. doi: 10.3390/ijms222313102.
18. Namer B., Schick M., Kleggetveit I.P. et al. Differential sensitization of silent nociceptors to low pH stimulation by prostaglandin E2 in human volunteers. *Eur J Pain*. 2015 Feb; 19 (2): 159–66. doi: 10.1002/ejp.532.
19. Gold M.S., Gebhart G.F. Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med*. 2010 Nov; 16 (11): 1248–57. doi: 10.1038/nm.2235.
20. International Association for the Study of Pain. IASP Taxonomy. Pain terms. Neuropathic pain. [www.iasp-pain.org/Taxonomy#Neuropathicpain](http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Neuropathicpain)
21. Scholz J., Finnerup N.B., Attal N. et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160 (1): 53–59. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
22. Coxon L., Wiech K., Vincent K. Is There a neuropathic-like component to endometriosis-associated pain? Results from a large cohort questionnaire study. *Frontiers in Pain Research*. 2021; 2: 743812. doi: 10.3389/fpain.2021.743812.
23. Fung J.N., Rogers P.A.W., Montgomery G.W. Identifying the biological basis of GWAS hits for endometriosis. *Biol Reprod*. 2015; 92: 87. doi: 10.1095/biolreprod.114.126458.
24. Stratton P., Khachikyan I., Sinaii N., Ortiz R., Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstet Gynecol*. 2015 Mar; 125 (3): 719–728. doi: 10.1097/AOG.0000000000000663.
25. Li T., Mamilapalli R., Ding S., Chang H., Liu Z. W., Gao X. B., et al. Endometriosis alters brain electrophysiology, gene expression and increases pain sensitization, anxiety, and depression in female mice. *Biol. Reprod*. 2018; 99: 349–359. doi: 10.1093/biolre/i0y035.
26. Fitzcharles M.-A., Cohen S. P., Clauw D. J., Littlejohn G., Usui C., Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*, 2021; 397 (10289): 2098–2110. doi:10.1016/S0140-6736(21)00392-5.
27. Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Костин И.Н. Хроническая тазовая боль в гинекологической практике. *Доктор.Ру*. 2019; 7 (162): 30–35. doi: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35. [Radzinsky V.E., Orazov M.R., Kostin I.N. Chronic pelvic pain in gynecological practice. *Doctor.Ru*. 2019; 7 (162): 30–35. doi: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-30-35. (in Russian)]
28. As-Sanie S., Kim J., Schmidt-Wilcke T., Sundgren P.C., Clauw D.J., Napadow V., Harris R.E. Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain. *J Pain*. 2016 Jan; 17 (1): 1–13. doi: 10.1016/j.jpain.2015.09.008. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26456676; PMCID: PMC4698023.
29. Оразов М.Р., Носенко Е.Н., Хамошина М.Б., Барсегян Л.К., Токаева Э.С., Закирова Я.Р. Оценка болевого синдрома пациенток с эндометриоз-ассоциированной тазовой болью, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017; 11 (2): 18–22. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.018-022. [Orazov M.R., Nosenko E.N., Khamoshina M.B., Barssegyan L.K., Tokaeva E.S., Zakirova Ya.R. Evaluation of pain syndrome in patients with endometriosis-associated pelvic pain caused by external genital endometriosis. *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2017; 11 (2): 18–22. doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.2.018-022. (in Russian)]
30. Mechsner S. Endometrioseschmerz beherrschen: Stufenschema und klinische Erfahrungen [Management of endometriosis pain : Stage-based treatment strategies and clinical experience]. *Schmerz*. 2021 Jun; 35 (3): 159–171. German. doi: 10.1007/s00482-021-00543-8.
31. Ng N., Wahl K., Orr N.L. et al. Endometriosis and negative perception of the medical profession. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020; 42: 248–255.

#### Информация об авторах / About the authors

**Оразов Мекан Рахимбердыевич** – д.м.н., профессор; профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-1767-5536

**Исенова Сауле Шайкеновна** – д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан. ORCID: 0000-0003-1869-746X

**Локшин Вячеслав Нотанович** – д.м.н., профессор, директор международного клинического центра репродуктологии «PERSONA», Алматы, Республика Казахстан. ORCID: 0000-0002-4792-5380

**Казыбаева Айгуль Сметовна** – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Казахского национального медицинского университета имени С.Д.Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан. ORCID: 0000-0002-7121-6808

**Рыльцева Лидия Павловна** – студентка 6 курса Российского университета дружбы народов, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6153-360X

**Безуглова Татьяна Васильевна** – к.б.н., старший научный сотрудник, ФГБНУ НИИ Морфологии человека акад. А.П.Авцына, Москва, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-7792-1594

**Mekan R. Orazov** – D.Sc. in medicine, Professor, RUDN University (Peoples' Friendship University of Russia), Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-5342-8129

**Saule Sh. Issenova** – D. Sc. in medicine, Professor, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan. ORCID: 0000-0003-1869-746X

**Vyacheslav N. Lokshin** – D. Sc. in medicine, Professor, PERSONA International Clinical Center for Reproductology, Almaty, Republic of Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-4792-5380

**Aigul S. Kazybayeva** – Ph. D. in medicine, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan. ORCID: 0000-0002-7121-6808

**Lidia P. Ryltseva** – 6th year student, RUDN University, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6153-360X

**Tatiana V. Bezuglova** – Ph. D. in biology, A.P.Avtyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-7792-1594

Статья поступила / The article received: 21.02.2022

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