

БОЛЬОВИЙ СИНДРОМ ПРИ АДЕНОМІОЗІ. ПОШУК НОВИХ ЛАНОК ПАТОГЕНЕЗУ ТА МОЖЛИВОСТІ НЕГОРМОНАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ



Л.В. КАЛУГІНА

д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-2263-6627

К.С. ПАВЛОВА

лікар акушер-гінеколог, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-2961-456X

Контакти:

Павлова Катерина Сергіївна
ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87

ВСТУП

Аденоміоз як одна з найгостріших проблем сучасної гінекологічної практики характеризується поліморфністю клінічних проявів та за частотою займає третє місце після запальних захворювань і міоми матки. Як захворювання, що характеризується тривалим і прогресуючим перебігом, аденоміоз може призводити до репродуктивних порушень і є основною причиною синдрому хронічного тазового болю (ХТБ), диспареунії, безпліддя, дисменореї та аномальних маткових кровотеч [1].

ХТБ залишається найбільш розповсюдженим больовим синдромом, будучи причиною від 20 до 40% всіх візитів до гінеколога та біля 3,8% всіх первинних звернень по медичну допомогу. ХТБ, асоційований із ендометріозом, зустрічається у 26–80% пацієнток гінекологічних стаціонарів [2, 3], а питома вага аденоміозу в структурі генітального ендометріозу сягає 53–80%, і, безумовно, негативно впливає на фізичний, психічний та соціальний стан жінки.

До основних причин ХТБ при гінекологічній патології відносять насамперед порушення регіонарної та внутрішньоорганної гемодинаміки, порушення тканинного дихання з надмірним утворенням продуктів метаболізму, запальні, дистрофічні та функціональні зміни в периферичній іннервації внутрішніх статевих органів та вегетативних симпатичних гангліях [4].

СУЧАСНІ ЛАНКИ ПАТОГЕНЕЗУ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ АДЕНОМІОЗІ

Серед великої кількості описаних у сучасних літературних джерелах патогенетичних ланок больового синдрому при аденоміозі слід згадати наступні: збільшення щільності нервових закінчень у ділянці ендометріюїдних гетеротопій із гіперіннервацією еутопічного ендометрія, порушення структури нервів та їхньої сенситизації поряд із дисбалансом сенсорної і симпатичної іннервації та відповідних нейротрансмітерів [5–8], локальне запалення та підвищення концентрації медіаторів болю у перитонеальній рідині. Є дані, які свідчать, що інвазивне зростання ектопічного ендометрія при аденоміозі здійснюється за активної участі протеолітичних ферментів і компонентів калікреїн-кінінової

системи. Розвиток больового синдрому при цій патології також пов'язаний із інтенсивністю запального процесу і глибиною ендометріюїдних гетеротопій [9].

Останнім часом з'явилися роботи, в яких вказується на особливу роль порушень ангиогенезу в патогенезі синдрому ХТБ при аденоміозі. Основним тригером ангио- і васкулогенезу при аденоміозі є гіпоксія. Наявність судинного спазму, обумовленого різними факторами (переважання прозапальних цитокінів, симпатичного тону), зареєстрована в більшості досліджень, присвячених вивченню патогенезу аденоміозу [10]. Той факт, що деякі нервові волокна не пов'язані з кровоносними судинами, дає підставу припускати, що їх розростання обумовлене додатковими чинниками, наприклад, медіаторами запалення, а саме прозапальними цитокінами – інтерлейкінами 6 і 8 типів, фактором некрозу пухлин α . Мішенями іннервації в стінці матки є судини і гладенькі м'язи, також при аденоміозі нерви превалюють не тільки навколо вогнищ аденоміозу, але й розростаються вздовж великих і дрібних судин міометрія. Отже, можливо передбачити наявність тісного взаємозв'язку між збільшенням кількості нервів і стимуляцією ангиогенезу [11, 12].

D. Hanahan і J. Folkman описали механізм, за якого оточений підвищеною васкуляризацією ектопічний ендометрій вивільняє фактори, які сигналізують судинній мережі, що перебуває у спокійному стані, ініціювати проростання капілярів. Подібний механізм описаний при онкопухлинах, коли клітини, які зазнали мутації, починають продукувати ангиогенні фактори, що ініціює творення нової судинної мережі. Цей процес отримав назву «ангиогенне перемикання» [13]. Аномальний ангиогенез може також виникати через модуляції експресії генів, що його регулюють, таких як гени, що регулюють фактор росту ендотеліальних судин (vascular endothelial growth factor, VEGF). Надлишкова експресія VEGF веде до посиленого проростання судин, зменшення покриття перичитів і збільшення проникності та витoku судин [14].

Деякі дослідники пояснюють роль ангиогенезу в патогенезі аденоміозу через процес запуску пошкодження і відновлення тканин (triggered by tissue injury and repair, TIAR), що

викликає реактивний епітеліально-мезенхімальний перехід у відповідь на гіпоксичні і гормональні стимуляції [15]. Згідно з цією теорією патогенезу аденоміозу, клітини ендометрія проникають у міометрій в тих ділянках перехідної зони, які ослаблені або через генетичну схильність, або в результаті аутоотравматизації матки, що індукована гіпоксією. Внаслідок таких фізіологічних процесів, як менструація або транспорт сперматозоїдів, гіперсинхронізована і несинхронізована перистальтика матки викликає хронічне пошкодження перехідної зони, де ендометрій прилягає до міометрія [16].

Інвагінація базального ендометрія до міометрія також обумовлена пошкодженням останнього та ендоміометріальної зони з відповідною реактивною гіперплазією базального ендометрія та її проникненням до пошкодженого міометрія. [17]. Процесу інвагінації сприяють порушення молекулярних механізмів апоптозу, проліферації, неоангіогенезу та експресії матриксних металопротеїназ [18].

З іншого боку, саме естрогени викликають мобілізацію і включення в мікросудини ендотеліальних клітин-попередників, що призводить до ангіогенезу [19]. Вплив естрогенів яєчників, а також місцеве вироблення естрогену через локальну активність естроген-сульфатази і ароматази в аденоміотичній тканині може грати додаткову роль. Згадані події безпосередньо пов'язані з посиленням ангіогенезу в цих тканинах, оскільки вони призводять до продукції VEGF, викликаючи таким чином ангіогенез [20]. Передбачається, що гіпоксія є основним фактором фізіологічного ангіогенезу, що обумовлює відновлення ендометрія під час менструації [21]. Створюється хибне коло, коли естрогени знову підсилюють перистальтику матки, що призводить до посилення аутоотравматизації [22].

Теорія TIAR також дає уявлення про роль імунної системи і запалення при аденоміозі. З одного боку відомо, що ангіогенез може регулюватися імунними клітинами і цитокінами, які вони продукують [23]. З іншого боку, імунітет значною мірою регулюється ангіогенезом [24]. Це ускладнює поділ між ангіогенезом та імунітетом, що також супроводжується підвищенням продукції цитокінів і пов'язано зі збільшенням кількості макрофагів в ендометріюдних гетеротопіях [25]. Більшість лейкоцитів продукують ряд ангіогенних факторів, включаючи VEGF, трансформуючий фактор росту $\beta 1$ та інтерлейкіни, а нейтрофіли і природні клітини-кілери були визнані ініціаторами аномального ангіогенезу при ендометріозі [26].

Роль окисного стресу (ОС) у патогенезі різних форм ендометріозу відноситься до актуальних і недостатньо вивчених проблем. ОС активується, коли відбувається зміна балансу окисдант/антиоксидант в бік переважання окисдантів; різко зростає продукція радикалів-ініціаторів і спостерігається зниження антиоксидантного захисту [27]. ОС чинить негативний вплив на фертильність жінки, овуляцію, запліднення й імплантацію, та є важливою причиною жіночого безпліддя при аденоміозі [28]. Дисбаланс процесів вільнорадикального окислення і механізмів антиоксидантного захисту при аденоміозі продемонстрований безліччю робіт, частина з яких навіть позиціонує ОС як маркер активності аденоміозу [29, 30]. Також як причини ОС при аденоміозі розглядаються поліморфізм генів систем детоксикації і виснаження механізмів антиоксидантного захисту [31, 32].

Отже, формування больового синдрому при аденоміозі може бути обумовлено комбінацією наступних механізмів:

- зміною нейрогуморальної регуляції;
- стимуляцією росту нервів і судин;
- запальним ремоделюванням міометрія на фоні порушення кровообігу і склерозування судин.

Наслідком цих процесів є порушення нейроімунних відносин, які зумовлюють підвищення кількості та чутливості ноцицепторів на фоні хронічного імунзапального процесу в ендометрії і міометрії [33].

РОЛЬ ДОНАТОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ В МОДУЛЯЦІЇ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ПРИ АДЕНОМІОЗІ

Враховуючи мультифакторність патогенезу больового синдрому при аденоміозі і доведену роль гіпоксії та ОС у розвитку болю, в ряді досліджень звертається увага на доцільність застосування L-аргініну з метою лікування ХТБ [34].

L-аргінін – умовно незамінна амінокислота, яка є клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. L-аргінін є субстратом для синтаз оксиду азоту (NOS), які продукують оксид азоту (NO). NO, що утворюється в ендотелії судин ендотеліальною NOS (eNOS), відповідає за релаксацію клітин гладеньких м'язів, які регулюють таким чином діаметр судин відносно тканинних потреб. L-аргінін також використовується клітинами імунної системи, де NOS продукує NO для клітинного сигналіngu або окислювальної бактерицидної дії [35].

Механізм впливу NO на судинне русло починається з його утворення в ендотелії, де він зв'язується тривалентним залізом гема, регулюючи певні транскрипційні фактори, наприклад, індукований гіпоксією фактор-1, або швидко дифундує в кров. В просвіті судини NO швидко поглинається еритроцитами, вступаючи в реакцію з двовалентним залізом гемової частини оксигемоглобіну з формуванням метгемоглобіну і NO_3^- . Дифундуючи в прилеглі до ендотелії клітини гладенької мускулатури судин, NO модулює активність гемовмісної гуанілатциклази. Цей фермент дефосфорилується гуанозинтрифосфатом з утворенням циклічного гуанозинмонофосфату, який в свою чергу активує K^+ -канали і пригнічує вхід іонів кальцію в клітини гладенької мускулатури шляхом безпосереднього пригнічення кальцієвих каналів [36].

J.M. Green довів, що ендометрій має здатність катаболізувати L-аргінін у багатьох видів тварин, включаючи овець, свиней, мишей, щурів та людей, завдяки наявності NOS та/або ферменту аргінази. Таким чином у жінок NO також виробляється безпосередньо в ендометрії та бере участь в імплантації та розвитку ембріонів [37]. Jingjie Li та ін. (2018) у своїх дослідженнях біоптатів еутопічного ендометрія у хворих на аденоміоз ідентифікували локальне підвищення рівня 11 метаболітів, включаючи L-аргінін [38]. Також існують поодинокі дослідження про зростання експресії eNOS в ендометріюдних гетеротопіях, що може бути пояснено наявністю функціонально дефектної форми ферменту або вторинним характером явища [39]. Локальна доступність L-аргініну як субстрату для eNOS може бути знижена внаслідок активності аргінази, що утилізує L-аргінін для синтезу сечовини та орнітину, і таким чином конкурує з eNOS за доступність субстрату. Крім того, утворення NO також порушує акумуляцію при

різних патологічних станах ендogenous інгібітора eNOS – асиметричного диметиларгініну [40].

Однак з урахуванням неоднозначності вищенаведених досліджень, на наш погляд, важливими стають дані, що підтверджують вплив L-аргініну на біль. Адже при аденоміозі ключовим чинником, що знижує якість життя жінок, є саме важка дисменорея. З іншого боку, хронічний біль знижує стресостійкість і запускає каскад вироблення прозапальних цитокінів, які обумовлюють загострення ендометріозу.

Отримані дані експериментальних досліджень показали, що супраспинальна роль NO полягає в опосередкуванні механічних ноцицептивних рефлексів. Також був показаний дозозалежний вплив L-аргініну на формування больового синдрому, зокрема встановлено, що малі дози L-аргініну приводять до активації нейрональної NOS та аналгетичного ефекту. Великі дози активують кіаторфін-синтазу з утворенням дипептиду кіаторфіну (L-тирозин-L-аргініну), що індукуює виділення метенкефаліну та зумовлює аналгетичний ефект [41].

В останні роки зустрічаються також докази ролі NO в ноцицепції в людини. Зокрема, електрофізіологічні дослідження дозволили переконатися в тому, що NO має сильний вплив на фонову активність нейронів дорзальних рогів спинного мозку, відповідальних за наявність парастезії або спонтанного болю у хворих. Для перевірки гіпотези про можливу селективну дію NO або його нестачі на окремі функціональні класи нейронів, у анестезованих шурів до і під час спінальної перфузії з додаванням інгібітора NOS досліджували фонову активність нейронів задніх рогів поперекового відділу хребта. Це дало можливість виділити 5 класів нейронів, три з яких вважаються ноцицептивними: високопорогові механочутливі клітини, клітини шкірної чутливості і мультурецепторні клітини шкірної чутливості. Показано, що NO має тонічний депресивний ефект на фонову активність нейронів задніх рогів, і цей ефект великою мірою відноситься до ноцицептивних нейронів. Тому зниження синтезу NO в спинному мозку, яке часто зустрічається після тривалого периферичного пошкодження, ймовірно, викликає фонову активність ноцицептивних нейронів і може сприяти виникненню спонтанного болю у хворих [26]. Тривають перспективні дослідження впливу L-аргініну на больовий синдром при ішемічних цереброваскулярних порушеннях [29]. Однак, незважаючи на досить велику кількість експериментальних і клінічних даних, проблема розкриття механізмів впливу L-аргініну на функції мозку, зокрема ноцицептивну систему, знаходиться лише на початку вирішення.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Andreev, T.S., Kleimenova, A.O., Drobotnitsa, V.O., Polyakova, I.M. "Signal molecules involved in the formation of new nerve endings in endometriosis (literature review)." *Swing scientific results of biomedical research* 5.1 (2019): 94–107.
- Van den Bosch, T., de Buijn, A.M., de Leeuw, R.A., et al. "A sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis." *Ultrasound Obstet Gynecol* (2018). DOI: 10.1002/uog.19096
- Buijn, A.M., Smink, M., Hehenkamp, W.J.K., et al. "Uterine artery embolization for symptomatic adenomyosis: 7-year clinical follow-up using UFS-Qol questionnaire." *Cardiovasc Intervent Radiol* 40 (2017): 1344–50.
- Zekavat, O.R., Karimi, M.Y., Amanat, A., Alipour, F. "A randomised controlled trial of oral zinc sulphate for primary dysmenorrhea in adolescent females." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 55.4 (2015): 369–73.

- Bobritskaya, V.V., Chernyak, O.L. "Elimination of endothelial dysfunction in the pathogenetic mechanism of infertility." *Obstetrics, Gynecology, Genetics* 4.2 (2018): 31–8.
- Cuevas, M., et al.
- "Stress During Development of Experimental Endometriosis Influences Nerve Growth and Disease Progression." *Reprod Sci* 25.3 (2018): 347–57.
- Harmse, M.J., Wong, C.F.C., Mijatovic, V., et al.
- "Huirne Role of angiogenesis in adenomyosis-associated abnormal uterine bleeding and subfertility: a systematic review." *Human Reproduction Update* 25.5 (2019): 646–70.
- Yang, B., Wang, L., Wan, X., et al.
- "Elevated plasma levels of lysophosphatidic acid and aberrant expression of lysophosphatidic acid receptors in adenomyosis." *BMC Womens Health* 17 (2017): 118.
- Buijn, A.M., Lohle, P.N., Huirne, J.A., et al.
- "Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic adenomyosis: protocol for the randomized QUESTA Trial." *JMIR Res Protoc* 7 (2018): e47.

- Pontis, A., D'Alterio, M.N., Pirarba, S., et al.
- "Adenomyosis: a systematic review of medical treatment." *Gynecol Endocrinol* 32 (2016): 696–700.
- Marianna, S., Alessia P Susan C, et al.
- Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients. *Mol BioSyst*. 2017;13:1213–22.
- Iacovides, S., Avidon, I., Baker, F.C.
- "What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review." *Hum Reprod Update* 21.6 (2015): 762–78.
- Vannuccini, S., Tosti, C., Carmona, F., et al.
- "Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms." *Reprod Biomed Online* 35 (2017): 592–601.
- Soliman, A.M., Yang, H., Du, E.X., et al.
- "The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review." *Hum Reprod* 31.4 (2016): 712–22.
- Ibrahim, M.G., Sillem, M., Plendl, J., et al.
- "Myofibroblasts are evidence of chronic tissue microtrauma at the

Результати окремих досліджень показали зменшення симптомів сечоміхурового больового синдрому під час терапії препаратами L-аргініну, що дозволило включити його у 2017 р. до рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology, EAU) щодо терапії ХТБ [34].

Опубліковані нами в 2013 р. [27] результати клінічного порівняльного дослідження ефективності донатора NO (L-аргінін, препарат Тівортін) в лікуванні ендометріоз-асоційованого міжменструального тазового болю і дисменореї показали високу ефективність 3-місячного курсу комбінованої терапії (дієногест 2 мг + Тівортін 4,2 г). Зокрема, вдалося досягти швидшого та максимального зниження рівня показників міжменструального тазового болю за візуально-аналоговою шкалою вже після другого місяця лікування (з $64,2 \pm 2,8$ до $22,4 \pm 2,1$ мм) порівняно з показниками монотерапії дієногестом 2 мг (з $61,2 \pm 3,2$ до $28,1 \pm 2,8$ мм, $p < 0,05$). Крім того, після закінчення терапії клінічний ефект зберігався довше саме в пацієнток групи комбінованої терапії, на відміну від групи базового лікування. Аналогічна ефективність в динаміці лікування була отримана стосовно проявів альгодисменореї. Вірогідне зниження середнього рангового індексу болю за опитувальником Мак-Гілла після закінчення терапії було зареєстровано в обох дослідних групах (з $42,4 \pm 3,8$ і $39,6 \pm 3,2$ бала відповідно). Однак через три місяці після закінчення терапії показник середнього рангового індексу болю в групі монотерапії достовірно перевищував показник групи комбінованого лікування за рахунок саме сенсорної характеристики болю, а також характеристики його сили ($36,4 \pm 3,1$ проти $24,8 \pm 2,8$ бала відповідно, $p < 0,05$). Отже, доповнення базової терапії (гестаген) донатором NO (L-аргінін, препарат Тівортін) показало швидше досягнення клінічного ефекту щодо зниження рівня ендометріоз-асоційованих симптомів, а також стійке збереження досягнутого результату.

З іншого боку, враховуючи останні наукові дані про роль ангіогенезу в підтримці активності аденоміозу, можна припустити, що саме пригнічення цього процесу за рахунок усунення вазоспазму і гіпоксії може сприяти досягненню позитивного терапевтичного ефекту при використанні L-аргініну.

ВИСНОВОК

Багатогранні фармакологічні ефекти L-аргініну безпосередньо впливають на ряд есенціальних факторів розвитку та прогресування аденоміозу, що дозволяє застосування цього засобу (препарати Тівортін та Тівортін аспартат) у клінічній практиці.

ДОНАТОР ОКСИДУ АЗОТУ - L-АРГІНІН -
В ЛІКУВАННІ МІЖМЕНСТРУАЛЬНИХ
ТАЗОВИХ БОЛЕЙ ТА ДИСМЕНОРЕЇ
ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ*

ТІВОРТІН®

— незамінний донатор оксиду азоту

10 РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



**L-аргінін впливає на
есенціальні патогенетичні
ланки розвитку і перси-
стенції ендометріюїдних
гетеротопій - гіпоксію і
окислювальний стрес.**

ГРУПА I – стандартна терапія болю,
пов'язаних з ендометріозом:
• діеногест 2 мг в день безперервно протягом 3 міс.

ГРУПА II – стандартна терапія болю,
пов'язаних з ендометріозом +
донатор оксиду азоту (L-аргінін):
• діеногест 2 мг в день безперервно протягом 3 міс.
• Тівортін 4,2% р-р (100 мл) №5,
• Тівортін аспартат по 3 г (15 мл) 3 р.д.
по 14 днів протягом 3 міс.

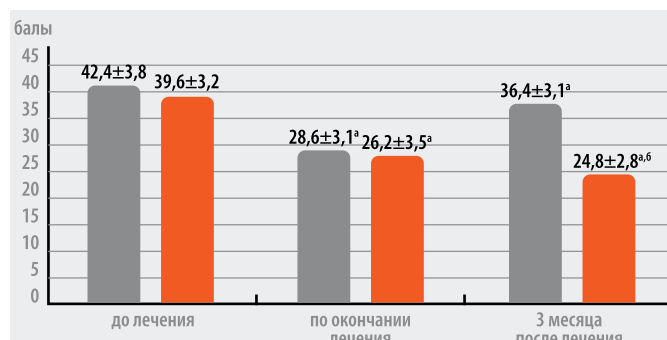
**ДИНАМІКА ІНТЕНСИВНОСТІ МЕНСТРУАЛЬНОГО
БОЛЮ ДО І ПІСЛЯ ЗАКІНЧЕННЯ ЛІКУВАННЯ, М ± m**



■ — ГРУПА I ■ — ГРУПА I + ТІВОРТІН

а – різниця достовірна відносно показника до лікування, $p < 0,05$;
б – різниця достовірна відносно показника групи II, $p < 0,05$;
в – різниця достовірна відносно показника групи I після закінчення терапії, $p < 0,05$.

Мак-Гілловський больовий опитувальник (MPQ)



■ — ГРУПА I ■ — ГРУПА I + ТІВОРТІН

а – різниця достовірна відносно показника до лікування, $p < 0,05$;
б – різниця достовірна відносно показника групи II, $p < 0,05$.



Література: Татарчук Т. Ф. Новые подходы к проблемным вопросам лечения генитального эндометриоза / Т. Ф. Татарчук, Н. Ф. Захаренко, Т. Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. - 2013. - № 3. - С. 36-45. - Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/repe_2013_3_5.

Коротка інформація про лікарський засіб: Тівортін, р-н для інфузій. РП МОЗ України UA/8954/01/01. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду. Амінокислоти. Код АТХ B05X B01. Тівортін аспартат. РП МОЗ України UA/9941/01/01. Склад: 5 мл розчину містять L-аргінину аспартату 1 г. Амінокислоти. Код АТХ C01E. Фарм. властивості. Чинить антигіпоксичну, цитопротекторну, антиоксидантну, дезінтоксикаційну, мембраностабілізуючу дію. Показання: затримка розвитку плода і прееклампсія - в складі комплексної терапії, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія та ін. Побічні реакції. Біль у суглобах, відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, реакції гіперчутливості, включаючи бронхоспазми, гіперкаліємія та ін. Повний перелік див. в інструкції для мед. застосування.

Даний матеріал призначений для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів.

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua | www.tivortin.com

ТОВ «Юрія-Фарм»
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.
Тел.: 044-275-01-08



ГІНЕКОЛОГІЯ

endothelial–hypoxia in Endometrial zone in women with adenomyosis." *Reprod Sci* 24 (2017): 1440–18.

16. Bentur, O.S., Schwartz, D., Chernichovski, T., et al.
"Estradiol augments while progesterone inhibits arginine transport in human endothelial cells through modulation of cationic amino acid transporter." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309 (2016): R421–R427.
17. Zondervan, K.T., Becker, C.M., Missmer, S.A.
"Endometriosis. Review." *N Engl J Med* 382 (2020): 1244–56.
18. Zhou, C., Zhang, T., Liu, F., et al.
"The differential expression of mRNAs and long noncoding RNAs between ectopic and eutopic endometria provides new insights into adenomyosis." *Mol Biosyst* 12.2 (2016): 362–70.
19. Santonastaso, M., Pucciarelli, A., Costantini, S., et al.
"Metabolomic profiling and biochemical evaluation of the follicular fluid of endometriosis patients." *Mol BioSyst* 13 (2017): 1213–22.
20. Ma, H., Hong, M., Duan, J., et al.
"Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study." *PLoS One* 8.2 (2013): e55200.
21. Ramjiawan, R.R., Griffioen, A.W., Duda, D.G.
"Anti-angiogenesis for cancer revisited: Is there a role for combinations with immunotherapy?" *Angiogenesis* 20 (2017): 185–204.
22. McRae, M.P.
"Therapeutic benefits of L-Arginine: an umbrella review of meta-analyses." *J Chiropr Med* 15.3 (2016): 184–9.
23. Rudzitis-Auth, J., Nenicu, A., Nickels, R.M., et al.
"Estrogen stimulates homing of endothelial progenitor cells to endometriotic lesions." *Am J Pathol* 186 (2016): 2129–42.

24. Vannuccini, S., Luisi, S., Tosti, C., et al.
"Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis." *Fertil Steril* 109 (2018): 398–405.
25. Leyendecker, G., Bilgicildirim, A., Inacker, M., et al.
"Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study." *Arch Gynecol Obstet* 291 (2015): 917–32.
26. Orazov, M.R., Bikmaeva, Y.R., Novgin, D.S., et al.
"Modern concept of pathogenesis of chronic pelvic pain induced by adenomyosis." *Bulletin RUDN. Series: Medicine* 2 (2016): 127–32.
27. Tatarchuk, T.F., Zakharenko N.F., Tutchenko, T.N.
"New approaches to problematic treatment of genital endometriosis." *Reproductive endocrinology* 3.11 (2013): 36–42.
28. Abbott, J.A.
"Adenomyosis and abnormal uterine bleeding (AUB-A) – pathogenesis, diagnosis, and management." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 40 (2017): 68–81.
29. Maybin, J.A., Murray, A.A., Saunders, P.T.K., et al.
"Hypoxia and hypoxia inducible factor-1alpha are required for normal endometrial repair during menstruation." *Nat Commun* 9 (2018): 295.
30. Vicente-Munoz, S., Morcillo, I., Puchades-Carrasco, L., et al.
"Pathophysiological processes have an impact on the plasma metabolomic signature of endometriosis patients." *Fertil Steril* 106 (2016): 1733–41.
31. Nie, J., Liu, X.
"Immunoreactivity of CD68, granulocyte-macrophage colony-stimulating factors receptor and von willebrand factor and its association with dysmenorrhea severity and the amount of menses in adenomyosis." *Int J Clin Exp Med* 9 (2016): 20856–65.
32. Hmel, I.I., et al.
"Antioxidant therapy in women with infertility against the background of brilliant endometriosis." *Bulletin of social hygiene and organization of health care of Ukraine* 4.74 (2017): 104–6.
33. Linde, V.A., Reznik, M.V., Tarasenko, V.A., Dogian, D.A.
"Adenomyosis as an independent disease (literature review)." *Obstetrics and gynecology of St. Petersburg* 3–4 (2018): 70–2.
34. European Association of Urology.
Chronic Pelvic Pain. Guideline. Available from: [https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/#5], last accessed Apr 5, 2021.
35. Verma, N., Singh, A.K., Singh, M.
"L-arginine biosensors: A comprehensive review." *Biochem Biophys Rep* 12 (2017): 228–39.
36. Sokolova, L.K., Pushkarev, V.M., Tronko, M.D.
"L-arginine in norm and pathology." *Endokrynologia* 24.4 (2019): 373.
37. Karlsson, W.K., Sørensen, C.G., Kruse, C.
"L-arginine and l-NMMA for assessing cerebral endothelial dysfunction in ischaemic cerebrovascular disease: A systematic review." *Clin Exp Pharmacol Physiol* 44.1 (2017): 13–20.
38. Jingjie Li, Lihuan Guan, Huizhen Zhang, et al.
"Endometrium metabolomic profiling reveals potential biomarkers for diagnosis of endometriosis at minimal-mild stages." *Reproductive Biology and Endocrinology* 16 (2018): 42.
39. Morris, S.M., Jr.
"Arginine metabolism revisited." *J Nutr* 146.12 (2016): 2579S–86S.
40. Ahn, S.H., Singh, V., Tayade, C.
"Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities." *Fertil Steril* 107 (2017): 523–32.
41. Szeffel, J., Daniellak, A., Kruszewski, W.J.
"Metabolic pathways of L-arginine and therapeutic consequences in tumors." *Adv Med Sci* 64.1 (2019): 104–10.

БОЛЬВІЙ СИНДРОМ ПРИ АДЕНОМІОЗІ. ПОШУК НОВИХ ЛАНОК ПАТОГЕНЕЗУ ТА МОЖЛИВОСТІ НЕГОРМОНАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ Огляд літератури

Л.В. Калугіна, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
К.С. Павлова, лікар акушер-гінеколог, аспірант відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Аденоміоз характеризується поліморфністю клінічних проявів та є причиною хронічного тазового болю, асоційованого з ендометріозом у 53–80% випадків. Ключовим чинником, що знижує якість життя пацієнток при аденоміозі, є саме важка дисменорея. З іншого боку, хронічний біль знижує стресостійкість і запускає каскад вироблення прозапальних цитокінів, які обумовлюють загострення ендометріозу. Формування больового синдрому при аденоміозі може бути обумовлено наступними чинниками: зміною нейрогуморальної регуляції, стимуляцією розростання нервів і судин та запальним ремоделюванням міометрія на фоні порушення кровообігу і склерозування судин. Наслідком цих процесів є порушення нейроімунних відносин, які зумовлюють підвищення кількості та чутливості ноцицепторів на фоні хронічного імунізапального процесу в ендометрії та міометрії.

Отримані дані експериментальних досліджень показали, що супраспинальна роль оксиду азоту (NO) полягає в опосередкуванні механічних ноцицептивних рефлексів. Також був показаний дозозалежний вплив L-аргініну на формування больового синдрому, зокрема встановлено, що малі дози L-аргініну приводять до активації нейрональної NO-синтази та анальгетичного ефекту. Великі дози активують кіторфін-синтазу із утворенням дипептиду кіторфіну (L-тирозин-L-аргініну), що індукує виділення мет-енкефаліну і розвиток анальгетичного ефекту. Результати окремих досліджень продемонстрували зменшення симптомів сечоміхурового больового синдрому під час терапії препаратами L-аргініну, що дозволило включити його у 2017 р. до рекомендацій Європейської асоціації урологів стосовно терапії хронічного тазового болю. Результати клінічного порівняльного дослідження (2013) ефективності донатора NO (L-аргінін) в лікуванні ендометріоз-асоційованого міжменструального тазового болю і дисменореї показали високу ефективність 3-місячного курсу комбінованої терапії (дінеогест 2 мг + Тівортин 4,2 г). Доповнення базової терапії донатором NO (L-аргінін) показало швидше досягнення клінічного ефекту щодо зниження рівня ендометріоз-асоційованих симптомів, а також стійке збереження досягнутого результату. Багатогранні фармакологічні ефекти L-аргініну безпосередньо впливають на ряд есенціальних факторів розвитку і прогресування аденоміозу, що дозволяє застосовувати цей препарат у клінічній практиці.

Ключові слова: аденоміоз, больовий синдром, нейрогенез, ангиогенез, оксид азоту, донатори NO, L-аргінін.

PAIN SYNDROME IN ADENOMYOSIS. FINDING NEW PATHOGENESIS LINKS AND NON-HORMONAL CORRECTION OPPORTUNITIES Literature review

L.V. Kalugina, MD, leading researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv
K.S. Pavlova, obstetrician gynecologist, postgraduate student, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

Adenomyosis is characterized by polymorphism of clinical manifestations and is the cause of chronic pelvic pain associated with endometriosis in 53–80% of cases. Heavy dysmenorrhea in adenomyosis is a key factor that reduces the quality of life and, moreover, chronic pain reduces stress resistance and launches the rehabilitation cytokines cascade, which causes exacerbation of endometriosis. Formation of painful syndrome with adenomyosis may be due to: changes in neurohumoral regulation, stimulation of nerves and blood vessels growth and myometrium inflammatory remodeling against the background of circulatory disorders and vascular sclerosis. These processes lead to violation of neuroimmune relationships that determine the increase in the number and sensitivity of nociceptors against the background of the chronic immuno-inflammatory process in endometrials and myometry.

Experimental studies have shown that the supraspinal role of the nitric oxide (NO) is to indirect mechanical nociceptive reflexes. The dose-dependent L-arginine role in the pain syndrome formation also was shown; it was found that small doses of L-arginine lead to the activation of nNO-synthase and analgesic effect. Large doses are activated by cotorphine synthase to form a dipeptide of cortorphine (L-tyrosine-L-arginine), which induces the met-enkephalin release and analgesic effect. Individual studies have demonstrated a decrease in the symptoms of urinary pain syndrome during L-arginine treatment, which made it possible to include it into the European Association of Urologists recommendations on the chronic pelvic pain treatment in 2017.

Clinical comparative study (2013) of the NO donor (L-arginine) effectiveness in the treatment of endometriosis-associated intermenstrual pelvic pain and dysmenorrhea showed a high efficiency of a 3-month course of combination therapy (dienogest 2 mg + Tivortin 4.2 g). Supplement of basic therapy by NO donor (L-arginine) has shown a faster reaching the clinical effect on reducing endometriosis-associated symptoms and sustainable maintenance of the result achieved. The multifaceted pharmacological effects of L-arginine directly affect a number of essential factors for the adenomyosis development and progression, which allows using this drug in clinical practice.

Keywords: adenomyosis, pain syndrome, neurogenesis, angiogenesis, nitric oxide, NO donors, L-arginine.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ АДЕНОМИОЗЕ. ПОИСК НОВЫХ ЗВЕНЬЕВ ПАТОГЕНЕЗА И ВОЗМОЖНОСТИ НЕГОРМОНАЛЬНОЙ КОРЕКЦИИ Обзор литературы

Л.В. Калугина, д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев
К.С. Павлова, врач акушер-гинеколог, аспирант отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. акад. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев

Аденомиоз характеризуется полиморфизмом клинических проявлений и является причиной хронической тазовой боли, ассоциированной с эндометриозом в 53–80% случаев. Ключевым фактором, снижающим качество жизни пациенток, при аденомиозе является именно тяжелая дисменорея. С другой стороны, хроническая боль снижает стрессоустойчивость и запускает каскад выработки провоспалительных цитокінов, которые обуславливают обострение эндометриоза. Формирование больового синдрома при аденомиозе может быть обусловлено следующими факторами: изменением нейрогуморальной регуляции, стимулирующей разрастания нервов и сосудов и воспалительным ремоделюванием миометрия на фоне нарушения кровообращения и склерозирования сосудов. Следствием этих процессов является нарушение нейроиммунных отношений, которые обуславливают повышение количества и чувствительности ноцицепторов на фоне хронического иммуновоспалительного процесса в эндометрии и миометрии.

Полученные данные экспериментальных исследований показали, что супраспинальная роль оксида азота (NO) состоит в опосредовании механических ноцицептивных рефлексів. Также было показано дозозависимое влияние L-аргинина на формирование больового синдрома, в частности установлено, что малые дозы L-аргинина приводят к активации нейрональной NO-синтазы и анальгетического эффекта. Большие дозы активуют кіторфін-синтазу с образованием дипептида кіторфіна (L-тирозин-L-аргинина), что индуцирует выделение мет-енкефаліна и развитие анальгетического эффекта. Результаты отдельных исследований продемонстрировали уменьшение симптомов мочепузырного больового синдрома во время терапии препаратами L-аргинина, что позволило включить его в 2017 г. в рекомендации Европейской ассоциации урологов по терапии хронической тазовой боли.

Результаты клинического сравнительного исследования (2013) эффективности донатора NO (L-аргинин) в лечении эндометриоз-ассоциированной межменструальной тазовой боли и дисменореи показали высокую эффективность 3-месячного курса комбинированной терапии (дінеогест 2 мг + Тівортин 4,2 г). Дополнение базовой терапии донатором NO (L-аргинин) показало более быстрое достижение клинического эффекта по снижению уровня эндометриоз-ассоциированных симптомов, а также устойчивое сохранение достигнутого результата. Многогранные фармакологические эффекты L-аргинина непосредственно влияют на ряд эссенциальных факторов развития и прогрессирования аденомиоза, что позволяет применять это препарата в клинической практике.

Ключевые слова: аденомиоз, больовой синдром, нейрогенез, ангиогенез, оксид азота, донаторы NO, L-аргинин.