

ИННЕРВАЦИОННЫЙ АППАРАТ И НЕЙРО-ТКАНЕВЫЕ ОТНОШЕНИЯ В МИОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, развитие боли реализуется через центральные и периферические механизмы. Тот факт, что хирургическое лечение (гистерэктомия) купирует болевой синдром у женщин с эндометриозом, отражает роль периферического звена в развитии болевого синдрома [13]. Данный факт предусматривает роль маточных нервов в развитии гипералгезии, что стимулирует к их детальному изучению.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ И ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодня существует несколько гипотез, объясняющих развитие боли у женщин с аденомиозом. Согласно одной из них, боль возникает в результате компрессии нервов очагами аденомиоза [4, 10, 11]. Предполагается также роль фактора роста нервов (NGF) в зоне повреждения, поскольку наличие глубоких очагов аденомиоза было ассоциировано с повышением экспрессии данного фактора роста и развитием боли [2]. При этом NGF отводят роль не только в стимуляции роста нервов, но и в повышении чувствительности нервных окончаний, что, собственно, и может вести к усилению ощущения боли [6, 7]. Однако при этом стоит заметить, что усиление роста нервов не всегда сопровождается развитием выраженного болевого синдрома. Так, доказано, что эндометриоз сопровождается появлением нервных волокон в функциональном слое эндометрия, претерпевающим ежемесячную перестройку и десквамацию [5]. Однако при этом не было установлено наличие связи между количеством нервных волокон и выраженностью болевого синдрома. Предположение о том, что боль возникает в результате сдавления нервных окончаний очагами аденомиоза также было опровергнуто в исследованиях [1, 12] с визуализацией белков нейрофиламентов, показавших, что в большинстве случаев нервы обнаруживаются вне очагов аденомиоза. И при этом тазовая боль не коррелирует с количеством нервов в зоне эктопического эндометрия.

Кроме того, без ответа остается вопрос, какие, собственно, клетки и структуры в стенке матки являются продуцентами перечисленных факторов роста, нейротрофинов и биологически активных веществ. Ответ на вопрос

о механизмах изменения иннервационного аппарата матки кроется в анализе нейро-тканевых отношений.

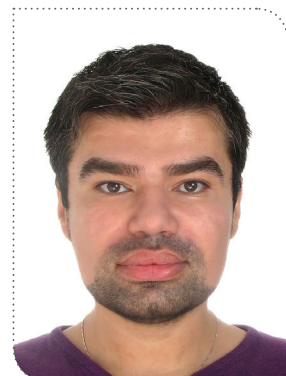
Цель работы – изучить иннервационный аппарат и нейро-тканевые отношения в матке при аденомиозе, сопровождающимся синдромом хронической тазовой боли.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучено 60 маток, полученных после гистерэктомии от пациенток с диффузным аденомиозом II–III степени, сопровождающимся выраженным болевым синдромом. Группу сравнения составили матки 5 пациенток без наличия гиперпролиферативных процессов, погибших в автокатастрофе.

После гистерэктомии участки стенок маток, включающие эндометрий и миометрий, фиксировали в нейтральном забуференном 10% формалине (pH 7,4) в течение 24 часов. После дегидратации материал заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками (Richard-Allan Scientific, США) при температуре не выше 60°C. Общую морфологическую оценку срезов проводили при окраске гематоксилином и эозином. Визуализацию нервных волокон осуществляли после иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания с использованием моноклональных антител (МАТ) к белкам нейрофиламентов (ДАКО, Дания) по инструкциям фирмы.

С целью объективизации морфологического исследования использовали комплексный морфометрический анализ, который проводили с помощью специального программного обеспечения Image Tool v.3.0. и графического редактора Adobe Photoshop CS4 Extended v.11.0.1. Снимки выполнены на микроскопе Olympus BX51 с цифровой камерой DP70 (Olympus, Япония). Для оценки количества нервных волокон использовали квадратно-узловую тест-систему. Среднее количество нервов, ассоциированных с очагами аденомиоза, оценивали следующим образом. Общее количество нервов в поле зрения при увеличении 200 делили на количество квадратов, попадающих на участки расположения эктопического эндометрия. Аналогичным способом оценивали плотность нервных волокон в миометрии пациенток с аденомиозом и лейомиомой. Ре-



М.Р. ОРАЗОВ

к. мед. н., Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького

Е.Н. НОСЕНКО

д. мед. н., профессор, врач отделения хирургии с методами малоинвазивной диагностики и лечения Университетской клиники «Центр реконструктивной и восстановительной медицины» Одесского национального медицинского университета

Адрес:

Носенко Е.Н.
65009, Одесса, Тенистая, 8,
Университетская клиника «Центр реконструктивной и восстановительной медицины» Одесского национального медицинского университета
тел.: +38 (050) 638 38 28
e-mail: nosenko.olena@gmail.com

зультаты представляли в виде среднего арифметического количества нервов на миллиметр площади среза в эутопическом и эктопическом эндометрии, а также в миометрии. Процедуру подсчета выполняли дважды двумя независимыми экспертами (двойное слепое исследование), неосведомленными о диагнозе и клинических характеристиках пациенток. Уровень конкордантности морфометрических результатов, полученных от независимых экспертов, составлял более 95%. Плотность нервных волокон при аденомиозе сравнивали с результатами у пациенток контрольной группы, используя тест Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение иннервационного аппарата матки при аденомиозе с помощью моноклональных антител к белкам нейрофиламентов выявил разнообразие волокон по толщине, плотности и интенсивности окраски. При этом использованный иммуногистохимический маркер позволил выделить лишь единичные тонкие нервные волокна в области границы между эутопическим эндометрием и миометрием. Отдельные тонкие волокна визуализировались и вокруг очагов эктопического эндометрия, преимущественно вокруг донышек (конусов роста) маточных желез (рис. 1).

При этом в данном исследовании плотность нервных окончаний, сопряженных непосредственно с очагами аденомиоза, была невелика – в зоне желез $4,1 \pm 0,3$ на мм^2 среза, в строме – $9,2 \pm 0,6$. Тонкие нервные волокна визуализировались преимущественно в строме вокруг кровеносных сосудов, сопровождающих зоны врастания эктопического эндометрия. Хотя прямая иннервация эктопического роста эндометрия сенсорными и симпатическими нервами была показана на модели у крыс [4] и обнаружена в очагах аденомиоза у женщин [3]. С одной стороны, факт прямой иннервации очагов аденомиоза является основой концепции, объясняющей связь между скоростью прогрессирования аденомиоза и болью [3]. В ее основе лежит постулат о том, что рост нервных волокон ассоциирован с NGF, повышающим чувствительность чувствительных нервов [8]. Однако, судя по результатам, полученным в данном исследовании, более типичной является ассоциация нервных волокон с сосудами стромы.

Это согласуется с известными закономерностями иннервации матки, сенсорные и вегетативные нервы которой ассоциированы с сосудами. С другой стороны, данный результат может отражать роль сосудов и ангиогенеза в увеличении плотности нервных волокон при аденомиозе.

Второй интересный факт, касающийся особенностей иннервации стенки матки при аденомиозе, был получен при изучении интрамурального иннервационного аппарата матки. В данной работе у пациенток с аденомиозом было выявлено превалирование нервных волокон в структуре самого миометрия (рис. 2). Максимальное количество нервных волокон в стенке матки пациенток с аденомиозом было выявлено вокруг крупных артерий сосудистого слоя миометрия и в пространствах между ними.

Кроме того, обширные разветвления тонких нервных волокон были выявлены в зонах ремоделирования миометрия – по ходу мелких сосудов, расположенных в прослой-

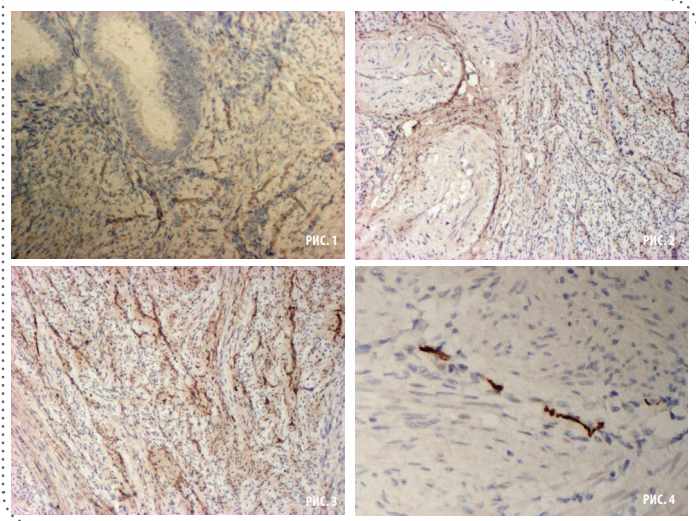


РИСУНОК 1. НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА ВОКРУГ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ ЖЕЛЕЗ В ОЧАГАХ АДЕНОМИОЗА. ИГХ С МАТ К НЕЙРОФИЛАМЕНТАМ. УВЕЛИЧЕНИЕ 400

РИСУНОК 2. УВЕЛИЧЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ПЕРИВАСКУЛЯРНЫХ И ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН У ПАЦИЕНТКИ С АДЕНОМИОЗОМ. ИГХ С МАТ К НЕЙРОФИЛАМЕНТАМ. УВЕЛИЧЕНИЕ 200

РИСУНОК 3. МНОГОЧИСЛЕННЫЕ РАЗВЕТВЛЕННЫЕ НЕРВНЫЕ ВОЛОКНА ПРИ АДЕНОМИОЗЕ В ПРОСЛОЙКАХ СТРОМЫ В ЗОНЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОМЕТРИЯ. ИГХ С МАТ К НЕЙРОФИЛАМЕНТАМ, УВЕЛИЧЕНИЕ 160

РИСУНОК 4. БУЛАВОВИДНЫЕ РАСШИРЕНИЯ НЕРВНЫХ ВОЛОКОН В МИОМЕТРИИ СОПРОВОЖДАЮТСЯ КАРТИНАМИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК ВОКРУГ НИХ. ИГХ С МАТ К НЕЙРОФИЛАМЕНТАМ. УВЕЛИЧЕНИЕ 400

ках стромы между пучками гладких миоцитов (рис. 3). Такие прослойки с мелкими сосудами и нервами были богато инфильтрированы и пронизывали всю толщу миометрия, формируя также обширную нейроваскулярную сеть.

Характерно, что визуально нервные волокна в миометрии имели извилистый ход и многочисленные разветвления, вдоль многих из них определялись картины пролиферации клеток. Тогда как между самими гладкими миоцитами миометрия количество нервных волокон было незначительным. В ряде случаев вдоль этих нервов наблюдались участки извилистости и булавовидных расширений (рис. 4).

Густое сплетение тонких нервных волокон было обнаружено также в субсерозном слое. Причем как в субсерозном, так и в подслизистом слое миометрия превалировали разветвленные тонкие нервные волокна, количество которых статистически значимо ($p < 0,01$) превышало аналогичный показатель в группе сравнения – $17,2 \pm 1,4$ против $11,8 \pm 0,9$ на мм^2 .

Эти результаты расходятся с данными исследования [9], в котором была проведена оценка иннервации матки при аденомиозе на основе визуализации нервов, экспрессирующих белок PGP 9,5. По данным этого исследования, при аденомиозе было зарегистрировано снижение плотности нервных волокон на границе между миометрием и эндометрием. Кроме того, автор отмечал снижение количества нервов в миометрии. Лишь в отдельных участках вокруг очагов аденомиоза было зафиксировано увеличение количества нервных терминалей. На основании этого автор сделал вывод, что аденомиоз ассоциирован со снижением количества нервных волокон.

Однако в ряде других работ, включая исследования [14], показано увеличение количества многочисленных сенсорных A-delta и C-волокон, холинергических и адренергических нервов, экспрессирующих NGF, рецепторы Trk-A и p75 у пациенток с аденомиозом. При этом в изучении механизмов боли при эндометриозе традиционно рассматривают нервные волокна, ассоциированные с очагами эктопического эндометрия [7, 11]. Тогда как, по нашему мнению, акцент стоит перенести на иннервационный аппарат миометрия. На основании установленных в работе фактов логично предположить, что причиной формирования синдрома тазовой боли у пациенток с аденомиозом является не только сдавление нервов в зоне эктопического эндометрия, но и формирование аномально избыточного иннервационного аппарата в самом миометрии. Тем более, что последний характеризовался гиперплазией на фоне ремоделирования сосудистого русла матки. Повышение количества нервов в миометрии у пациенток с аденомиозом может также объяснять гиперперистальтику матки у женщин, страдающих аденомиозом.

В целом, увеличение количества нервных волокон при аденомиозе связано с их ростом в следующих компартментах:

1. Вокруг очагов эктопического эндометрия.
2. В периваскулярном регионе.
3. В строме – между пучками гладких миоцитов, где определялась густая сеть интерстициальных тонких разветвленных нервных волокон.

В отличие от пациенток основной группы, у женщин контрольной группы было выявлено превалирование нервных волокон преимущественно вокруг крупных сосудов миометрия при отсутствии широко разветвленной интрамуральной сети волокон.

Сравнение иннервационного аппарата матки у женщин контрольной группы и у пациенток с аденомиозом позволяет утверждать, что именно расширение иннервационного поля в миометрии является наиболее вероятной причиной формирования тазовой боли у пациенток с аденомиозом.

ВЫВОД

Основным носителем нервов в матке и потенциальной причиной формирования гипералгезии при аденомиозе является миометрий. Учитывая, что мишенями иннервации в стенке матки являются сосуды и гладкие миоциты, а также установленный в работе факт превалирования присутствия нервов не только вокруг очагов аденомиоза, но и их рост вдоль крупных и мелких сосудов миометрия, полученные данные позволяют констатировать тесную ассоциацию между увеличением количества нервов и стимуляцией ангиогенеза. Перспективой дальнейших исследований является изучение механизмов сопряженности роста сосудов и нервов в стенке матки у пациенток с аденомиозом.

INNERVATION APPARATUS AND NEURO-TISSUE RELATIONS IN THE MYOMETRIUM OF PATIENTS WITH ADENOMYOSIS

INTRODUCTION

As is known, the development of pain includes central and peripheral mechanisms. The fact that surgical treatment (hysterectomy) relieves pain in women with endometriosis reflects the role of the peripheral unit in the development of pain [13]. This fact provides the role of uterine nerves in the development of hyperalgesia, which stimulates their detailed study.

ANALYSIS OF PUBLISHED DATA AND PROBLEM STATEMENT

At present, there are several hypotheses to explain the development of pain in women with adenomyosis. According to one of them, the pain results from nerve compression pockets adenomyosis [4, 10, 11]. It is also assumed the role of nerve growth factor (NGF) in the area of damage, since the presence of deep adenomyosis lesions was associated with increased expression of the growth factor and the development of pain. [2] Thus NGF is withdrawn role, not only in stimulating nerve growth, but also in enhancing the sensitivity of nerve endings that can actually lead to increased

pain sensation [6, 7]. However, it should be noted that increased nerve growth is not always accompanied by the development of severe pain syndrome. Thus, we have shown that endometriosis is accompanied by the appearance of the nerve fibers in the functional layer of the endometrium undergoing restructuring monthly and desquamation [5]. However, it has not been established a link between the number of nerve fibers and the severity of pain. The assumption that the pain is the result of compression of the nerve centers of adenomyosis also been refuted in studies [1, 12] to visualize the protein neurofilament, showed that in most cases, the nerves are found outside the foci of adenomyosis. And wherein the pelvic pain is not correlated with the amount of the nerves in the area of ectopic endometrium.

Also, question remains unanswered, any proper cell structure and in the wall of the uterus is the producers of these growth factors, neurotrophins and biologically active substances. Asked about the mechanisms of change innervation apparatus of the uterus lies in the analysis of neural tissue relationships.

M.R. ORAZOV

PhD, Research Institute of Medical Family Problems, Donetsk National Medical University named after Maxim Gorky

O.M. NOSENKO

MD, Professor, doctor of Surgical Department with Minimally Invasive Methods of Diagnosis and Treatment of the University Hospital «Center of Reconstructive and Restorative Medicine», Odessa National Medical University

Purpose – to study the innervation apparatus and neuro-tissue relationship in the uterus at adenomyosis, accompanied by chronic pelvic pain syndrome.

MATERIALS AND METHODS

Studied 60 ewes received after hysterectomy from patients with diffuse adenomyosis II-III degree, accompanied by severe pain. The comparison group consisted of 5 patients uterus without hyperproliferative processes, died in a car crash.

After hysterectomy ewes wall portions including endometrium and myometrium were fixed in neutral buffered 10% formalin (pH 7.4) for 24 hours. After dehydration, the material embedded in paraffin, highly purified with polymer additives (Richard-Allan Scientific, USA) at a temperature not higher than 60 °C. Overall morphological evaluation of sections was performed at H & E stain. Imaging was performed after nerve fibers immunohistochemical (IHC) staining using monoclonal antibodies (MAbs) to neurofilament proteins (DAKO, Denmark) according to the instructions of the firm.

In order to objectification morphological study used a comprehensive morphometric analysis, which was performed using special software ImageTool version 3.0 and graphics editor Adobe Photoshop CS4 Extended v.11.0.1. Pictures were taken on the Olympus BX51 microscope with a digital camera DP70 (Olympus, Japan). To estimate the number of nerve fibers use square-node test system. The average number of nerves associated with foci of adenomyosis was evaluated as follows. The total number of nerves in sight at HC. 200 divided by the number of squares, fall on the location of the ectopic endometrial portions. In a similar manner evaluated the density of nerve fibers in the myometrium of patients with adenomyosis and leiomyoma. Results were expressed as the arithmetic mean of the number of nerves per millimeter square cut in eutopic and ectopic endometrium, as well as in the myometrium. Counting procedure was performed twice by two independent experts (double-blind), unaware of the diagnosis and clinical characteristics of the patients. The level of concordance morphometric results obtained from independent experts, representing more than 95%. The density of the nerve fibers in adenomyosis compared with the results in patients in the control group using the Mann-Whitney test. Differences were considered statistically significant at $P < 0,05$.

RESULTS AND DISCUSSION

Study innervation apparatus uterine adenomyosis using monoclonal antibodies to neurofilament proteins identified by a variety of fiber thickness, density and color intensity. We used immunohistochemical markers allowed to identify only a few thin nerve fibers in the border area between eutopic endometrium and myometrium. Individual fibrils were visualized and around foci of ectopic endometrium, mainly around the bottoms (growth cone) uterine glands (Fig. 1).

In the present study the density of nerve endings, directly conjugated with endometriosis was small – zone glands $4,1 \pm 0,3$ mm² per slice in the stroma – $9,2 \pm 0,6$. Thin nerve fibers were visualized mainly in the stroma around blood vessels that accompany zone ingrowth ectopic endometrium. Although the direct innervation of ectopic endometrial growth, sensory and sympathetic nerves has been shown in the model in rats [4] and is detected in foci of endometriosis in women [3]. On the one hand,

the fact that the direct innervation of endometriosis is the basis for the concept of explaining the relationship between the rate of progression of endometriosis and pain [3]. It is based on the postulate that the growth of nerve fibers associated with NGF, raising sensitivity of sensory nerves [8]. However, judging by the results obtained in this study, the association is more typical of nerve fibers with vessels of the stroma.

This is consistent with the known laws of innervation of the uterus, sensory and autonomic nerves that are associated with blood vessels. On the other hand, this result may reflect the role of angiogenesis in vascular and nerve fiber density increases in adenomyosis.

Another interesting fact about the features of the innervation of the uterine wall with adenomyosis was obtained in the study of intramural innervation apparatus of the uterus. In this study with patients adenomyosis revealed the prevalence of nerve fibers in the structure of the myometrium (Fig. 2). The maximum numbers of nerve fibers in the wall of the uterus patients with adenomyosis were found around the large arteries of the vascular layer of the myometrium and in the spaces between them.

Furthermore, the extensive branching of thin nerve fibers were found in the areas of remodeling myometrium – along the small vessel located in interlayers between the beams stromal smooth muscle cells (Fig. 3). Such layers with small vessels and nerves were richly infiltrated and penetrated the entire thickness of the myometrium, forming an extensive network of neurovascular.

Characteristically, the visual nerve fibers in the myometrium were tortuous course and numerous branches, many of them along the defined pattern of cell proliferation. Then both between smooth muscle cells of the myometrium number of nerve fibers was negligible. In some cases, along portions of the nerve was observed and tortuosity clavate extensions (Fig. 4).

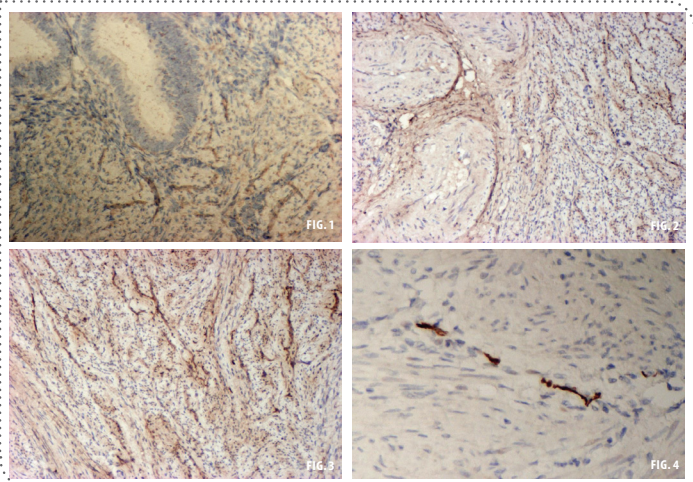


FIGURE 1. THE NERVE FIBERS AROUND THE ENDOMETRIOID GLANDS IN THE FOCI OF ADENOMYOSIS. IHC WITH MAB TO NEUROFILAMENT. MAGNIFICATION 400

FIGURE 2. INCREASING THE NUMBER OF PERIVASCULAR AND INTERSTITIAL NERVE FIBERS IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS. IHC WITH MAB TO NEUROFILAMENT. MAGNIFICATION 200

FIGURE 3. NUMEROUS BRANCHED NERVE FIBERS WITH ADENOMYOSIS IN THE LAYER OF THE STROMA IN THE MYOMETRIUM AREA REMODELING. IHC WITH MAB TO NEUROFILAMENT, MAGNIFICATION 160

FIGURE 4. CLAVATE EXPANSION OF NERVE FIBERS IN THE MYOMETRIUM CELL PROLIFERATION ACCOMPANIED BY PAINTINGS AROUND THEM. IHC WITH MAB TO NEUROFILAMENT. MAGNIFICATION 400

Dense plexus of thin nerve fibers were also found in the subserous layer. And, as in the subserous and in the submucosal layer of the myometrium prevailed branched thin nerve fibers, the number of which is statistically significant ($p < 0,01$) than those in the comparison group – $17,2 \pm 1,4$ vs. $11,8 \pm 0,9$ per mm².

These results are at variance with the findings of [9], which was evaluated innervation of uterine adenomyosis based on the visualization of nerves expressing the protein PGP 9.5. According to this study, with adenomyosis were reported reduction in the density of nerve fibers on the border between myometrium and endometrium. In addition, the authors point decrease in the number of nerves in the myometrium. Only in a few areas around the foci of adenomyosis was recorded increase in the number of nerve terminals. On this basis, the author concluded that adenomyosis is associated with a reduction in the number of nerve fibers.

However, a number of other studies, including studies [14] showed an increase in the number of multiple sensory A-delta and C-fibers, cholinergic and adrenergic nerves expressing NGF, Trk-A and p75, in patients with adenomyosis. In the study of the mechanisms of pain associated with endometriosis is traditionally considered the nerve fibers associated with ectopic endometrium lesions [7, 11]. Whereas, in our view, the focus should shift to the innervation apparatus myometrium. On the basis of established facts in logical to assume that the reason for the formation of pelvic pain syndrome in patients with adenomyosis is not only the compression of nerves in the area of ectopic endometrium, but also the formation of abnormally excessive innervation apparatus in the myometrium. Especially the latter was characterized by hyperplasia in the background remodeling of the vascular bed of the uterus. Increasing the amount of nerves in the myometrium in patients with adeno-

myosis may also explain giperperistaltiku uterus in women with adenomyosis.

In general, increasing the number of nerve fibers associated with adenomyosis their growth in the following compartments:

- 1) around ectopic endometrial lesions;
- 2) in the perivascular region;
- 3) in the stroma – between the bundles of smooth muscle cells, which was determined by a dense network of interstitial thin branched nerve fibers.

In contrast to the patients of the main group, women in the control group were revealed the prevalence of nerve fibers mainly around the large vessels of the myometrium in the absence of a far-flung network of intramural fibers.

Comparison of innervation apparatus of the uterus in women in the control group and in patients with adenomyosis suggests that it is the expansion of the field of innervation in the myometrium is the most likely cause of the formation of pelvic pain in women with adenomyosis.

CONCLUSIONS

The main carrier of the nerves in the uterus and a potential cause of the formation of hyperalgesia with adenomyosis is myometrium. Given that the target innervation in the wall of the uterus are the blood vessels and smooth muscle cells, as well as established fact in the prevalence of the presence of nerves, not only around the foci of adenomyosis, but their growth along the large and small blood vessels of the myometrium, the data obtained allow to ascertain the close association between the increase in the number of nerve and stimulation of angiogenesis. Prospects for further research is to study the mechanisms of coupling the growth of blood vessels and nerves in the wall of the uterus in women with adenomyosis.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al-Fozan, H., Bakare, S., Chen, M.F., Tulandi, T.
"Nerve fibers in ovarian dermoid cysts and endometriomas." *Fertil Steril*, 82(2004): 230-31.
2. Anaf, V., Simon, P., ElNakadi, I., Fayt, I., Buxant, F., Simonart, T., Peny, M.O., Noel, J.C.
"Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules." *Hum Reprod*, 15(2000): 1744-1750.
3. Berkley, K.J., Rapkin, A.J., Papka, R.E.
"The pains of endometriosis." *Science*, 308(2005): 1587-89.
4. Berkley, K.J., Dmitrieva, N., Curtis, K.S., Papka, R.E.
"Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis." *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(2004): 11094-98.
5. Cetin, C., Serdaroglu, H., Tuzlali, S.
"The importance of endometrial nerve fibers and macrophage cell count in the diagnosis of endometriosis." *Iran J Reprod Med.*, 11(5) (2013): 405-14.
6. Cheng, J.K., Ji, R.R.
"Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain." *Neurochem Res.*, 33(2008): 1970-78.
7. Li, Y., Zhang, S.F., Zou, S.E., Xia, X., Bao, L.
"Accumulation of nerve growth factor and its receptors in the uterus and dorsal root ganglia in a mouse model of adenomyosis." *Reprod Biol Endocrinol*, 8,9 (2011): 30. doi: 10.1186/1477-7827-9-30.
8. Mendell, L.M., Albers, K.M., Davis, B.M.
"Neurotrophins, nociceptors, and pain." *Microsc Res Tech.*, 45(1999): 252-61.
9. Quinn, M.
"Uterine innervation in adenomyosis." *J Obstet Gynaecol.*, 27(3) (2007): 287-91.
10. Ramer, M.S., Bisby, M.A.
"Adrenergic innervation of rat sensory ganglia following proximal or distal painful sciatic neuropathy: distinct mechanisms revealed by anti-NGF treatment." *Eur J Neurosci*, 11(1999): 837-46.
11. Triolo, O., Laganà, A.S., Sturlese, E.
"Chronic pelvic pain in endometriosis: an overview." *J Clin Med Res.*, 5(3) (2013): 153-63. doi: 10.4021/jocmr1288w.16
12. Tulandi, T., Felemban, A., Chen, M.F.
"Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum." *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 8(2001): 95-8.
13. Vercellini, P., Somigliana, E., Viganò, P., Abbiati, A., Barbara, G., Fedele, L.
"Chronic pelvic pain in women: etiology, pathogenesis and diagnostic approach." *Gynecol Endocrinol.*, 25(3) (2009): 149-58. doi: 10.1080/09513590802549858.
14. Wang, G., Tokushige, N., Markham, R., Fraser, I.S.
"Rich innervation of deep infiltrating endometriosis." *Hum Reprod.*, 24(2009): 827-34.
15. Woolf, C.J.
"Phenotypic modification of primary sensory neurons: the role of nerve growth factor in the production of persistent pain." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 351(1996): 441-48.

ИННЕРВАЦИОННЫЙ АППАРАТ И НЕЙРО-ТКАНЕВЫЕ ОТНОШЕНИЯ В МИОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ

М.Р. Оразов, к. мед. н., Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького
Е.Н. Носенко, д. мед. н., профессор, врач отделения хирургии с методами малоинвазивной диагностики и лечения Университетской клиники «Центр реконструктивной и восстановительной медицины» Одесского национального медицинского университета

Целью представленной работы являлась иммуногистохимическая оценка состояния иннервационного аппарата и нейро-тканевых отношений в 60 матках, полученных после гистерэктомии от пациенток с диффузным аденомиозом II–III степени, сопровождающимся выраженным болевым синдромом. Визуализацию нервных волокон проводили с использованием моноклональных антител к белкам нейрофиламентов. На основании полученных результатов авторы делают вывод о том, что основным носителем нервов в матке и потенциальной причиной формирования гипералгезии при аденомиозе является миометрий с формированием аномально избыточного иннервационного аппарата вокруг очагов эктопического эндометрия, в периваскулярных регионах и в строме между пучками гладких миоцитов.

Ключевые слова: аденомиоз, хроническая тазовая боль, миометрий, иннервационный аппарат, нейро-тканевые отношения, нейрофиламенты.

ИННЕРВАЦІЙНИЙ АПАРАТ І НЕЙРО-ТКАНИННІ ВІДНОСИНИ В МІОМЕТРІЇ У ПАЦІЄНТОК З АДЕНОМІОЗОМ

М.Р. Оразов, к. мед. н., Науково-дослідний інститут медичних проблем сім'ї Донецького національного медичного університету ім. Максима Горького

О.М. Носенко, д. мед. н., професор, лікар відділення хірургії з методами малоінвазивної діагностики та лікування, Університетська клініка «Центр реконструктивної та відновної медицини» Одеського національного медичного університету

Метою представленої роботи стала імуногістохімічна оцінка стану іннерваційного апарату та нейро-тканинних відносин в 60 матках, отриманих після гістеректомії від пацієнток із дифузним аденоміозом II–III ступеня, що супроводжувався вираженим больовим синдромом. Візуалізацію нервових волокон проводили з використанням моноклональних антитіл до білків нейрофіламентів. На підставі отриманих результатів автори роблять висновок про те, що основним носієм нервів у матці і потенційною причиною формування гіпералгезії при аденоміозі є міометрій з формуванням аномально надлишкового іннерваційного апарату навколо вогнищ ектопічного ендометрію, у периваскулярних регіонах і в стромі між пучками гладких міоцитів.

Ключові слова: аденоміоз, хронічний тазовий біль, міометрій, іннерваційний апарат, нейро-тканинні відносини, нейрофіламенти.

INNERVATION APPARATUS AND NEURO-TISSUE RELATIONS IN THE MYOMETRIUM OF PATIENTS WITH ADENOMYOSIS

M.R. Orazov, PhD, Research Institute of Medical Family Problems, Donetsk National Medical University named after Maxim Gorky

O.M. Nosenko, MD, Professor, doctor of Surgical Department with Minimally Invasive Methods of Diagnosis and Treatment of the University Hospital «Center of Reconstructive and Restorative Medicine», Odessa National Medical University

The aim of the present work was the immunohistochemical assessment of innervation apparatus and neuro-tissue relationship in the 60 uterus, which received after hysterectomy from patients with diffuse adenomyosis II–III degree, accompanied by severe pain. Visualization of nerve fibers was performed using mAb to neurofilament proteins. Based on these results the authors conclude that the main carrier of the nerves in the uterus and a potential cause of the formation of hyperalgesia at adenomyosis is myometrium with the formation of abnormally excessive innervation apparatus around foci of ectopic endometrium, in perivascular regions and in the stroma between the bundles of smooth muscle cells.

Keywords: adenomyosis, chronic pelvic pain, myometrium, innervation apparatus, neuro-tissue relationship, neurofilaments.