

# Серотониновый и цитокиновый статус пациенток с хронической тазовой болью при перитонеальном эндометриозе

И. И. Куценко, Р. А. Мусольянц, Е. И. Кравцова, Л. А. Холина

Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Краснодар

**Цель исследования:** изучить состояние серотонинового и цитокинового статуса при хронической тазовой боли (ХТБ) у пациенток с перитонеальным эндометриозом (ПЭ).

**Дизайн:** проспективное сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 195 пациенток с ХТБ при верифицированном ПЭ. У 109 (55,9%) женщин ПЭ был диагностирован впервые, у 86 (44,1%) имел место рецидив ПЭ.

Пациентки были стратифицированы по интенсивности боли и особенностям течения заболевания (впервые выявленный ПЭ или рецидив): 1-я группа (n = 53) — интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) 4–6 баллов, ПЭ выявлен впервые; 2-я группа (n = 56) — ВАШ 7–10 баллов, ПЭ также диагностирован впервые; 3-я группа (n = 45) — ВАШ 4–6 баллов, рецидив ПЭ; 4-я группа (n = 41) — ВАШ 7–10 баллов, рецидив ПЭ; 5-я группа (n = 30) — контроль (практически здоровые женщины, пришедшие на профилактический осмотр к гинекологу). Группы были статистически сопоставимы.

У всех участниц определяли содержание серотонина, а также про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 — РАИЛ-1), провоспалительный индекс.

Статистическую обработку полученных данных производили, используя характеристики описательной статистики: выборочное среднее, медиану. Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициентов корреляции Спирмена. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Цитокиновый профиль обследованных женщин свидетельствовал в пользу воспалительного компонента в патогенезе ХТБ любой интенсивности и при любом течении ПЭ. При этом у больных 1-й и 2-й групп имело место достоверное увеличение концентрации провоспалительных интерлейкинов по сравнению с группой контроля. Значимые различия в интерлейкиновом профиле наблюдали и в группах с разной выраженностью болевого синдрома (между 1-й и 2-й и между 3-й и 4-й группами).

Во всех группах уровень серотонина в периферической крови был снижен по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Во 2-й и 4-й группах он составил  $110,4 \pm 1,4$  нг/мл и  $96,1 \pm 1,7$  нг/мл соответственно, что существенно ниже в сравнении с показателями 1-й и 3-й групп ( $p < 0,05$ ). При этом содержание серотонина у женщин 4-й группы было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у больных 2-й группы.

**Заключение.** В основе ХТБ при ПЭ лежит хроническое иммунное воспаление и гиперактивность ноцицептивной системы. Существенную роль играет невrogenный компонент. Полученные данные расширяют представления о патогенезе развития ХТБ в зависимости от течения ПЭ, что будет способствовать персонализации выбора терапии. Провоспалительный индекс может быть использован как маркер эффективности лечения ХТБ при ПЭ.

**Ключевые слова:** хроническая тазовая боль, перитонеальный эндометриоз, серотонин, цитокины, воспаление.

## Serotonin and Cytokine Status of Patients with Chronic Pelvic Pain Associated with Peritoneal Endometriosis

I. I. Kutsenko, R. A. Musolyants, E. I. Kravtsova, L. A. Kholina

Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar

**Study Objective:** To evaluate the serotonin and cytokine status of patients with peritoneal endometriosis (PE) who have chronic pelvic pain (CPP).

**Study Design:** This was a prospective, comparative study.

**Materials and Methods:** Overall, 195 patients with CPP with verified PE were examined in the study. PE was newly diagnosed in 109 (55.9%) women. 86 (44.1%) patients had recurrent CPP associated with existing PE.

The patients were stratified according to the pain intensity and the disease history (newly diagnosed PE or recurrence): Group 1 (n = 53) — the pain intensity score on the visual analogue scale (VAS) was 4 to 6, newly diagnosed PE; Group 2 (n = 56) — VAS score from 7 to 10, newly diagnosed PE; Group 3 (n = 45) — VAS score from 4 to 6, recurrent PE; Group 4 (n = 41) — VAS score from 7 to 10, recurrent PE; Group 5 (n = 30) — control (apparently healthy women who come for an annual gynecology checkup). Key characteristics of the groups were comparable. Peripheral blood levels of serotonin and pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1 receptor antagonist — IL-1RA), and inflammatory index (II) were measured in all patients.

The reported descriptive statistics included sample average and median. The differences were considered significant when  $p < 0.05$ . Correlation analysis was based on Spearman correlation coefficients.

**Study Results:** Cytokine profile of the examined women indicated an inflammatory component in the pathogenesis of CPP of any intensity and in association with any PE history. The proinflammatory cytokines levels in Groups 1 and 2 were significantly higher than in the control group. Interleukin profile of groups with different pain intensity (comparison of Groups 1 and 2 and Groups 3 and 4) also varied significantly. In all groups, peripheral serotonin levels were lower than in the control group ( $p < 0.05$ ). In Groups 2 and 4, serotonin levels were  $110.4 \pm 1.4$  ng/ml and  $96.1 \pm 1.7$  ng/ml, respectively and were significantly lower than in Groups 1 and 3 ( $p < 0.05$ ). Serotonin levels in Group 4 were significantly lower than ones in Group 2 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** The correlation analysis of the measures of the serotonin and cytokine status confirms the presence of certain trends that make the studied factors significant enough to be responsible for CPP associated with PE.

**Keywords:** chronic pelvic pain, peritoneal endometriosis, serotonin.

Кравцова Елена Иосифовна — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: luzut69@mail.ru (Окончание на с. 11.)

**Х**роническая тазовая боль (ХТБ) при перитонеальном эндометриозе (ПЭ), как правило, обретает статус самостоятельного заболевания, истощая силы организма, снижая сопротивляемость к внешним воздействиям, оказывая выраженное влияние на эмоциональное состояние, что приводит к снижению качества жизни у больных ПЭ. Сложность и многогранность этих взаимосвязанных патологических состояний очевидна, но способы их реальной терапии все еще недостаточно эффективны [17, 18]. В патогенез связанной с ПЭ тазовой боли могут быть вовлечены все три возможных патофизиологических компонента боли, а именно ноцицептивный, невропатический и психогенный.

Появляется все больше доказательств того, что при ПЭ в основе генерации боли на всех этапах ее передачи лежит тесное взаимодействие между периферическими тазовыми нервами, провоспалительным перитонеальным микроокружением и ЦНС [12, 15, 16]. Возникающая ноцицептивная боль за счет иммунного воспаления постепенно приводит к формированию невропатической боли, конечный этап которой — центральная сенситизация — является самым важным механизмом ХТБ. При наличии характерного для эндометриозных поражений персистенции болевого раздражителя в течение длительного времени локальные воспалительные процессы могут вызывать и поддерживать феномен периферического нейровоспаления, взаимосвязанного с активацией клеток микроглии и астроцитов, называемых «иммуноцитами ЦНС» (центральное нейровоспаление) [5, 16, 20].

Значимым фактором формирования ХТБ является несостоятельность эндогенных анальгетических систем, в том числе антиноцицептивной серотонинергической [13]. Серотонин относится к соединениям, воздействующим на ноциогенные зоны и провоцирующим боль. Высвобождаясь тучными клетками, а также тромбоцитами при действии на них активирующего фактора, он вызывает чувство боли в зоне повреждения как непосредственно, так и потенцируя эффект брадикинина (ноцицептивный компонент боли) [19–21]. Причиной наличия невропатической составляющей боли считают нарушение центрального торможения ноцицептивных нейронов. При условии персистенции раздражающего фактора возникают изменения пластичности периферической и центральной нервной системы, что способствует сохранению боли независимо от интенсивности раздражения. Нисходящее супраспинальное торможение также реализуется через серотонин-, норадреналин- и опиоидергические нейротрансмиттерные системы [4]. Серотониновой нейротрансмиттерной системе придают существенное значение и в деятельности антиноцицептивной центральной регуляции болевой чувствительности [6–9] и регуляции эмоций человека. Снижение уровня эндогенного серотонина доказано при депрессиях. Нарушение обмена серотонина является важным биохимическим фактором формирования и поддержания хронического болевого синдрома с развитием эмоциональных нарушений, которые поддерживают болевую доминанту в надсегментарных структурах ЦНС, формируя психогенный компонент боли [1].

По статистике ВОЗ, ХТБ страдают около 15% женщин репродуктивного возраста. Согласно данным Международного общества по тазовой боли (International Pelvic Pain Society), ХТБ является поводом для 10% всех обращений к гинекологу, 20% всех лапароскопий и 10–15% гистерэктомий. Эндометриоз — одна из наиболее частых причин ХТБ: он поражает 10% женщин репродуктивного возраста в целом и до 70% женщин и девочек-подростков с тазовой болью, охватывая период жизни женщины от менархе до постменопаузы. ПЭ остается одной из наиболее распространенных локализаций эндометриоза, ведущим проявлением которого является ХТБ [2, 12, 19, 21].

В литературе имеются единичные исследования по изучению серотонинового статуса у пациенток с ХТБ при генитальном эндометриозе, посвященные исходной гипофункции гуморального звена серотониновой системы у больных эндометриозом и потому о низкой физиологической активности церебрального (нейронального) ее звена [14]. Однако далеко не у всех пациенток манифестация симптоматики ПЭ патогенетически обусловлена функциональной недостаточностью (гипофункцией) серотониновой системы. Возможно, именно наличие болевого синдрома вызывает истощение серотонинергической церебральной системы в условиях ее высокой антиноцицептивной активности при длительном существовании ХТБ. Все вышеизложенное обосновывает актуальность изучения серотонинового и цитокинового статуса у пациенток с различным течением и интенсивностью ХТБ при ПЭ, расширение представлений о котором открывает перспективность совершенствования подходов к терапии данной коморбидной патологии.

**Цель исследования:** изучить состояние серотонинового и цитокинового статуса при ХТБ у пациенток с ПЭ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 195 пациенток с ХТБ (код по МКБ-10: R10.2), обусловленной ПЭ, и 30 практически здоровых женщин (группа контроля) в возрасте от 25 до 42 лет. Исследование проведено на базе Перинатального центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» г. Краснодара и МБУЗ «Родильный дом № 4» г. Краснодара базы кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России (заведующая кафедрой — И. И. Куценко) в 2012–2015 гг.

У всех пациенток ПЭ II или III стадии был диагностирован при лапароскопии, выполненной по поводу синдрома тазовых болей, и подтвержден результатами гистологического исследования. У 109 (55,9%) пациенток ПЭ диагностировали впервые, у 86 (44,1%) имел место рецидив ранее выявленного ПЭ. Интенсивность тазовой боли определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Пациентки были стратифицированы по интенсивности боли и особенностям течения заболевания (впервые выявленный ПЭ или рецидив): 1-я группа (n = 53) — интенсивность боли по ВАШ 4–6 баллов, ПЭ выявлен впервые; 2-я группа (n = 56) — ВАШ 7–10 баллов, ПЭ также диагностирован впервые; 3-я группа (n = 45) — ВАШ 4–6 баллов, рецидив ПЭ; 4-я группа (n = 41) — ВАШ 7–10 баллов, также

*Куценко Ирина Игоревна* — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: iikucenko@mail.ru

*Мусольянц Рузанна Александровна* — старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: musolyants87@mail.ru

*Холина Людмила Алексеевна* — к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России. 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4. E-mail: luzum69@mail.ru  
(Окончание. Начало см. на с. 10.)

наблюдался рецидив ПЭ; 5-я группа (n = 30) — контроль (практически здоровые женщины, пришедшие на профилактический осмотр к гинекологу). Группы были статистически сопоставимы.

Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в периферической крови (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1 — РАИЛ-1) в динамике до лечения и на фоне терапии у всех пациенток определяли методом ИФА (ASCENT, Финляндия) с использованием соответствующей панели моноклональных антител (ЗАО «Вектор-Бест», г. Ростов-на-Дону). Рассчитывали провоспалительный индекс, отражающий баланс цитокинов в семействе ИЛ-1 (отношение ИЛ-1β/РАИЛ-1).

Исследование серотонина в периферической крови проводили с помощью иммуноферментного метода. Для повышения точности и упрощения объективизации интенсивности боли применяли способ регистрации интенсивности хронической невропатической боли, разработанный А. А. Шутовым, Ю. В. Каракуловой, Т. В. Завалиной (патент № 2254574, 2005 г.).

Поскольку изучение патогенетических факторов формирования болевого синдрома необходимо проводить с применением корреляционного анализа, в работе использован подход, направленный на выявление характера и степени взаимосвязей между факторами, участвующими в формировании компонентов болевого синдрома, с применением множественного корреляционного анализа.

Статистическую обработку полученных данных производили, используя характеристики описательной статистики: выборочное среднее, медиану (Me). При статистической обработке применяли статистический программный пакет Statistica v. 8 (StatSoft, США). Корреляционный анализ проводили с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считали различия при p < 0,05.

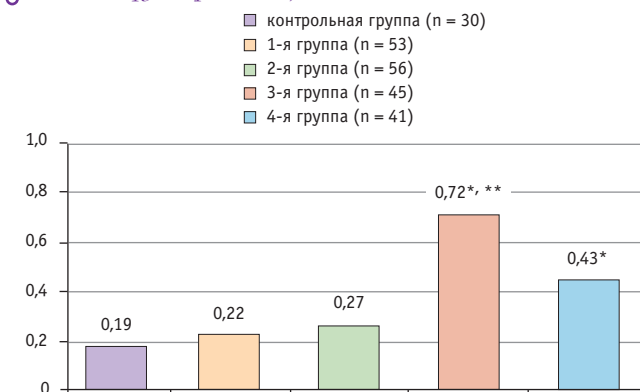
## РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациенток имели место жалобы на тазовую боль. Следует отметить, что интенсивность боли ни у одной пациентки не превышала 9 баллов по ВАШ. В группах обследованных с впервые выявленным ПЭ длительность боли составляла 1–2 года (их доля в выборке — 63,3%). Среди пациенток с рецидивом ПЭ было больше всего женщин с длительностью боли 3–5 лет (52,3%) и 6–8 лет (47,7%).

Цитокиновый профиль обследованных свидетельствовал в пользу воспалительного компонента в патогенезе ХТБ любой интенсивности и при любом течении ПЭ. У больных 1-й и 2-й групп наблюдали достоверное увеличение концентрации провоспалительных интерлейкинов в периферической крови по сравнению с группой контроля (табл.). Это в достаточной мере компенсировалось выражением противовоспалительного профиля, хотя и сопровождалось небольшим отставанием в нарастании последнего. Достоверные различия в интерлейкиновом профиле наблюдали и в группах с разной выраженностью болевого синдрома, т. е. между 1-й и 2-й и между 3-й и 4-й группами (см. табл.).

Выявленные различия наглядно демонстрирует провоспалительный индекс в группах исследования (рис. 1). У пациенток 3-й группы (рецидив, умеренная ХТБ) наблюдали максимально выраженное превалирование провоспалительного цитокинового звена с некоторым угнетением противовоспалительного, что подтверждалось провоспалительным индексом —  $0,72 \pm 0,05$  (p < 0,05) (см. рис. 1).

Рис. 1. Отношение про- и противовоспалительных цитокинов (провоспалительный индекс) периферической крови у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом.  
Примечание. Знаком (\*) отмечены достоверные отличия: (\*) — от группы контроля (p < 0,05); (\*\*) — от 1-й, 2-й и 4-й групп (p < 0,05).



Таблица

### Цитокиновый профиль периферической крови у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с перитонеальным эндометриозом, пкг/мл (M ± m)

Группы	ИЛ-1β	Рецепторный антагонист ИЛ-1	ИЛ-8	ИЛ-6	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-10
Контрольная (n = 30)	68,32 ± 2,43	358,13 ± 21,11	30,15 ± 1,83	45,00 ± 6,00	2,80 ± 0,06	13,02 ± 0,87	13,70 ± 0,80
1-я (n = 53)	81,35 ± 5,67*	368,64 ± 18,25	37,92 ± 3,39*	59,92 ± 4,38*	4,87 ± 0,60*	15,81 ± 1,70	14,08 ± 2,67
2-я (n = 56)	98,45 ± 6,37*, **	369,12 ± 18,14	49,95 ± 3,16*, **	71,51 ± 3,26*, **	6,47 ± 0,39*, **	16,94 ± 1,75*	18,35 ± 2,09*
3-я (n = 45)	119,11 ± 10,22*	165,21 ± 14,40*	63,11 ± 4,33*	83,05 ± 7,23*	9,05 ± 1,33*	10,05 ± 1,10*	10,16 ± 2,86*
4-я (n = 41)	64,85 ± 5,03***	121,50 ± 15,10*, ***	27,02 ± 2,91***	45,55 ± 3,44***	2,19 ± 0,47***	9,92 ± 1,21*	9,56 ± 2,32*

Примечание. Знаком (\*) отмечены достоверные отличия: (\*) — от группы контроля (p < 0,01); (\*\*) — от 1-й группы (p > 0,05); (\*\*\*) — от 3-й группы (p < 0,05).

В 4-й группе (рецидив, сильная ХТБ) отмечено выраженное снижение уровней про- и противовоспалительных цитокинов с уменьшением абсолютных показателей интерлейкинов, что трактуется как «ложная стабилизация» и указывает на срыв адаптивных возможностей. Однако даже в условиях срыва адаптации провоспалительный индекс свидетельствовал о превалировании провоспалительного компонента в цитокиновом профиле:  $0,43 \pm 0,02$  против  $0,19 \pm 0,03$  в группе контроля ( $p < 0,05$ ) (см. рис. 1).

Полученные данные позволяют использовать провоспалительный индекс как адекватный маркер эффективности проводимой терапии ХТБ при ПЭ.

Анализ серотонинового статуса во всех группах исследования показал достоверное снижение содержания серотонина в периферической крови по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Уровни серотонина у пациенток 1-й и 3-й групп соответствовали градациям данного показателя при объективной регистрации хронической невропатической боли умеренной степени ( $4,9 \pm 0,1$  и  $5,0 \pm 0,1$  балла соответственно;  $p > 0,05$ ), а во 2-й и 4-й группах находились в пределах показателей при регистрации выраженной хронической невропатической боли ( $7,7 \pm 0,1$  и  $7,9 \pm 0,1$  балла;  $p > 0,05$ ), что соответствовало субъективной оценке боли по ВАШ.

Во 2-й и 4-й группах уровни серотонина периферической крови составили соответственно  $110,4 \pm 1,4$  нг/мл (Me = 109) и  $96,1 \pm 1,7$  нг/мл (Me = 95), что существенно ниже в сравнении с показателями у пациенток 1-й и 3-й групп ( $p < 0,05$ ). При этом содержание серотонина у женщин 4-й группы было достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у больных 2-й группы. Однако субъективно по ВАШ пациентки 2-й и 4-й групп оценивали боль идентично — как выраженную ( $7,7 \pm 0,1$  и  $7,9 \pm 0,1$  балла соответственно) (рис. 2, 3).

Патогенез ХТБ при ПЭ является сложно организованным и многокомпонентным. При этом в полном объеме определить и охарактеризовать факторы, формирующие компоненты боли, при раздельном изучении каждого элемента не представляется возможным, поскольку длительность и сте-

пень выраженности болевого синдрома тесно связаны с их уровнем сопряженности.

Проведенный корреляционный анализ показателей цитокинового и серотонинового статуса подтвердил существование определенных закономерностей, позволяющих считать взаимовлияние изучаемых факторов значимым для формирования ХТБ при ПЭ.

Особый интерес представляют результаты корреляционного анализа взаимосвязи между уровнями регуляторного ИЛ-2 и серотонина, значениями провоспалительного индекса при ХТБ, обусловленной ПЭ различной интенсивности и разного течения.

При впервые выявленном ПЭ, сопровождавшемся умеренной и выраженной ХТБ, а также при умеренно выраженной ХТБ при рецидиве ПЭ коэффициент корреляции указывал на сильную положительную связь между уровнем ИЛ-2 и про-

Рис. 3. Выраженность хронической тазовой боли по визуальной аналоговой шкале у обследованных пациенток, баллы

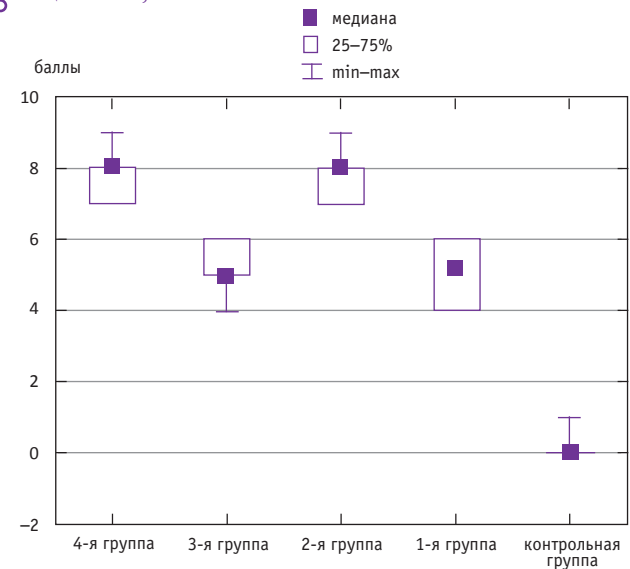


Рис. 4. Значения коэффициента корреляции уровня интерлейкина 2 с показателями провоспалительного индекса и серотонина в группах исследования

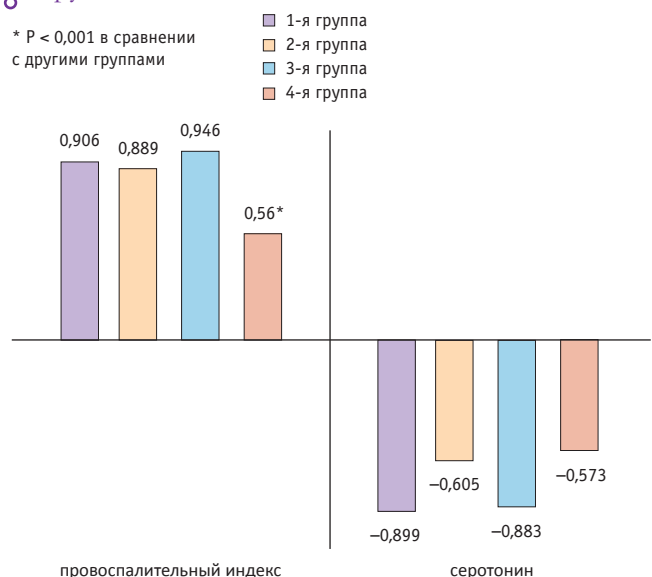
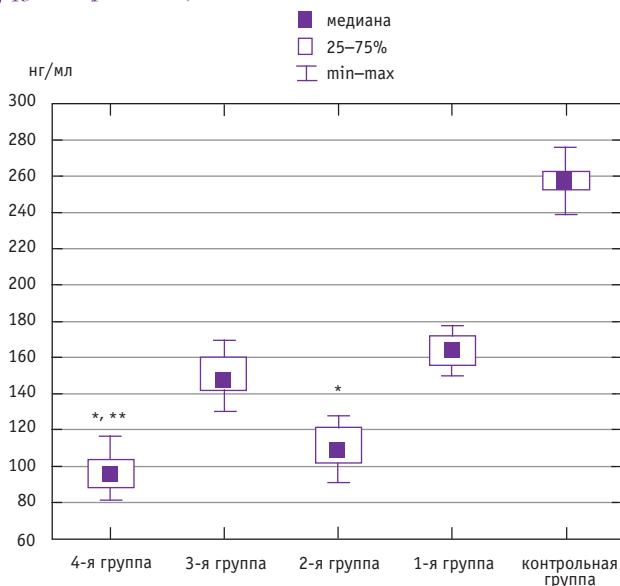


Рис. 2. Содержание серотонина в периферической крови у обследованных пациенток, нг/мл.

Примечание. Знаком (\*) отмечены достоверные отличия: (\*) — от 1-й и 3-й групп ( $p < 0,05$ ); (\*\*) — от 2-й группы ( $p < 0,05$ )



воспалительным индексом, которая снижалась до средней степени ( $r = 0,56$ ) в 4-й группе. Коэффициент корреляции 4-й группы достоверно отличался от таковых во всех остальных группах ( $p < 0,001$ ) (рис. 4), что косвенно подтверждало процессы дисрегуляции в цитокиновом статусе у пациенток с длительно текущим ПЭ, сопровождавшимся выраженной ХТБ.

Умеренная ХТБ при впервые выявленном заболевании и при рецидиве характеризовалась сильной отрицательной взаимосвязью между содержанием ИЛ-2 и уровнем серотонина. Напротив, при выраженной ХТБ независимо от характера течения ПЭ мы обнаружили ослабление корреляционных связей между уровнями серотонина и ИЛ-2 до средних значений, коэффициенты корреляции во 2-й и 4-й группах достоверно не различались ( $p > 0,05$ ) (см. рис. 4). Вероятно, это свидетельствует о снижении активности антиноцицептивных механизмов формирования боли и об отрыве процессов формирования болевого синдрома от первичного (ноцицептивного) компонента на фоне дефицитарности нейротрансмиттерной (серотониновой) системы.


## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показывает, что наличие иммунного воспаления с хронизацией воспалительного процесса

вызывает персистенцию боли и способствует длительной гипервозбудимости ноцицептивной системы, приводящей к снижению уровня серотонина при любой интенсивности болевого синдрома и независимо от характера течения заболевания. При нарастании интенсивности хронической тазовой боли (ХТБ) имеющиеся дисфункции достоверно усиливаются. Однако при ХТБ при перитонеальном эндометриозе (ПЭ) при идентичной интенсивности боли на фоне достоверно более длительного иммунного воспаления, наряду с ноцицептивным механизмом возникновения тазовой боли, наиболее значимо усугубляется неврогенный компонент.

Вопрос о дифференцированной медикаментозной терапии ПЭ должен решаться с учетом этих патогенетических особенностей. Поскольку обычно необходимо долгосрочное лечение, по возможности следует применять наиболее безопасные из существующих препаратов. В связи с ключевой ролью иммунной системы в патогенезе ХТБ при ПЭ большой интерес представляют иммуномодулирующие эффекты лекарственных средств, используемых в комплексном лечении болевого синдрома, что созвучно мнению большинства авторов [3, 10, 11]. Важным условием успешной терапии ХТБ при ПЭ является способность препаратов купировать иммунное воспаление как фактор, формирующий ХТБ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вейн А. М. Лекции по неврологии неспецифических систем мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 112 с.
2. Герасимов А. М. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие: патогенез, ранняя диагностика, прогноз и эффективность лечения: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 40 с.
3. Гус А. И., Хамошина М. Б., Бачурина С. М., Семедьяев А. А., Черепанова М. А. и др. Эффективность иммунокорректирующей терапии при варикозной болезни вен малого таза у женщин // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 6 (94). С. 19–23.
4. Данилов А. Б., Давыдов О. С. Нейропатическая боль. М.: Боргес, 2007. 198 с.
5. Ермолова Н. В. Патогенетические механизмы формирования наружного генитального эндометриоза и его стадий у пациенток репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2009. 26 с.
6. Калужный Л. В. Физиологические механизмы регуляции болевой чувствительности. М.: Медицина, 1984. 215 с.
7. Каракулова Ю. В., Шутов А. А. Характеристика болевого статуса и количественного содержания сывороточного и тромбоцитарного серотонина крови у больных с головной болью напряжения // Междунар. неврол. журн. 2008. Т. 1. № 17. С. 43.
8. Качалина Т. С., Семериков Л. П., Стронгин Л. Г. Современные представления о патогенезе наружного генитального эндометриоза // Совр. технологии в медицине. 2011. № 1. С. 117–119.
9. Крыжановский Г. Н. Генераторные механизмы боли // Наука в СССР. 1986. № 4. С. 51–57.
10. Хамошина М. Б., Вахабова М. И., Калинина Е. А. Медикаментозная терапия эндометриоза: возможности и перспективы // Мед. совет. 2013. № 8. С. 23–27.
11. Хамошина М. Б., Сорокина А. В., Вахабова М. И., Калинина Е. А. Ведение пациенток с эндометриозом с позиций мировых и отечественных клинических рекомендаций // StatusPraesens. 2014. № 2 (19). С. 53–58.
12. Чернуха Г. Е. Хроническая тазовая боль: причины и последствия // Пробл. репродукции. 2011. № 5. С. 83–89.
13. Чернышова И. В. Серотонинтранспортная система при генитальном эндометриозе: Дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2013. 109 с.
14. Чернышова И. В., Сандакова Е. А., Шутов А. А. Состояние серотонинтранспортной системы у больных генитальным эндометриозом // Урал. мед. журн. 2013. № 4. С. 70–75.
15. Ярмолинская М. И. Цитокиновый профиль перитонеальной жидкости и периферической крови больных с наружным генитальным эндометриозом // Журн. акушерства и женских болезней. 2008. Т. LVII. Вып. 3. С. 30–34.
16. Ярмолинская М. И., Швед Н. Ю., Иващенко Т. Э., Баранов В. С. и др. Значение генетических и иммунологических факторов в патогенезе лечения генитального эндометриоза // Мать и дитя. Мат-лы XI Всероссийского научного форума. М.: МВЦ «Крокус Экспо», 2010. С. 573–574.
17. Яроцкая Е. Л. Современные подходы к лечению больных с тазовыми болями в клинике оперативной гинекологии: Дис. ... докт. мед. наук. М., 2004.
18. Attal N. Pharmacological treatment of neuropathic pain in primary care // Rev. Prat. 2013. Vol. 63. N 6. P. 795–802.
19. Check J. H. Chronic pelvic pain syndromes — traditional and novel therapies: part I surgical therapy // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2011. Vol. 38. N 1. P. 10–13.
20. Driul L., Bertozzi S., Londero A. P., Fruscalzo A. et al. Risk factors for chronic pelvic pain in a cohort of primipara and secundipara at one year after delivery: association of chronic pelvic pain with autoimmune pathologies // Minerva Ginecol. 2011. Vol. 63. N 2. P. 181–187.
21. Fauconnier A., Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications // Hum. Reprod. Update. 2005. Vol. 11. N 6. P. 595–606. 

Библиографическая ссылка:

Кутенко И. И., Мусольянц Р. А., Кравцова Е. И., Холина Л. А. Серотониновый и цитокиновый статус пациенток с хронической тазовой болью при перитонеальном эндометриозе // Доктор.Ру. 2016. № 7 (124). С. 10–14.