

# ЭКСПРЕССИЯ СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (VEGF) В ТКАНЯХ МАТКИ КАК ОДИН ИЗ МЕХАНИЗМОВ АЛЛОГЕНЕЗА ПРИ АДЕНОМИОЗЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛЬЮ

М.Р. Оразов<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, Е.Н. Носенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», РФ

<sup>2</sup>Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины

## Резюме

**Цель исследования.** Изучение особенностей экспрессии VEGF в тканях матки у пациенток с аденомиозом, ассоциированным с хронической тазовой болью.

**Материалы и методы.** Для морфологического исследования использовали фрагменты стенок 60 маток, полученных после гистерэктомии у пациенток с тазовой болью на фоне диффузного аденомиоза II-III степени, и 30 маток от женщин с безболевым вариантом аденомиоза. Определяли экспрессию в тканях эндометрия и миометрия фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) при помощи иммуногистохимического метода.

**Результаты исследования** показали достоверно более высокую экспрессию VEGF у пациенток с болевым фенотипом аденомиоза по сравнению с аналогичным показателем у женщин с безболевым вариантом: в эпителиальных клетках эктопического эндометрия ( $14,7 \pm 1,6$  против  $10,7 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,01$ ), в гладких миоцитах миометрия ( $12,6 \pm 1,4$  против  $9,6 \pm 1,2\%$ ,  $p < 0,01$ ), в клетках стромы миометрия ( $10,1 \pm 1,9$  против  $7,4 \pm 1,8\%$ ,  $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Повышение экспрессии VEGF в тканях матки при аденомиозе, ассоциированном с хронической тазовой болью, по сравнению с безболевым фенотипом заболевания является одним из важнейших патогенетических механизмов аллогенеза при аденомиозе и формирования болевого фенотипа заболевания.

## Ключевые слова

Аденомиоз, тазовая боль, аллогенез, матка, неоваскуляризация, сосудисто-эндотелиальный фактор роста.



Аденомиоз является заболеванием матки, характеризующимся наличием ткани, подобной эндометрию, в миометрии, а также гладкомышечной гиперплазии. Он является частой причиной тазовой боли, аномальных маточных кровотечений и преждевременного прерывания беременности у женщин репродуктивного возраста [1-3]. Активность неоваскуляризации в эндометрии и миометрии больных аденомиозом значительно возрастает [4]. Соответственно, типичной клинической особенностью эндометриозных очагов является их плотная васкуляризация. Особенно в начале поражения регистрируется высокая плотность кровеносных сосудов, расширение сосудистых структур и увеличение количества незрелых сосудов. Кроме того, в районах, прилегающих к эндометриозным гетеротопиям, также регистрируется повышенная васкуляризация [6]. Таким образом, эндометриоз/аденомиоз был отнесен в группу ангиогенных заболеваний, включающих солидные опухоли, ревматоидный артрит, псориаз и диабетическую ретинопатию [7].

Неоваскуляризация осуществляется путем ангиогенеза и васкулогенеза. Ангиогенез определяется как формирование новых микрососудов из уже существующих, происходит с помощью прорастания кровеносных сосудов и инвагинации. Запуск ангиогенеза жестко регулируется многоступенчатым процессом, который включает в себя экспрессию проангиогенных факторов роста, матриксной деградации протеазами, миграции и пролиферации эндотелиальных клеток, прорастания и формирования сети, а также созревание сосудов. В отличие от этого интуссусцепция представляет собой внутреннее расщепление сосудов на две трансламинальные инвагинации и формирование ствола [8], в результате чего происходит быстрое расширение площади поверхности эндотелия для метаболического обмена, что способствует оптимизации локальной геометрии сосудистого разветвления [9].

Васкулогенез характеризуется мобилизацией резидентных тканевых эндотелиальных клеток-предшественников или эндотелиальных клеток-предшественников костно-мозгового происхождения в кровь в ответ на определенные цитокины или тканевую ишемию. Эти циркулирующие эндотелиальные клетки-предшественники затем рекрутируются в места неоваскуляризации, где они включаются в сосудистую эндотелиальную выстилку и дифференцируются на месте в эндотелиальные клетки [10]. Эндотелиальные клетки-предшественники часто характеризуются комбинированной экспрессией различных маркеров на поверхности, в том числе CD34, CD133, антигена стволовых клеток-1 и рецептора VEGF — VEGFR-2 [11]. Некоторые исследова-

ния показали, что эстрадиол вызывает пролиферацию, миграцию и мобилизацию эндотелиальных клеток-предшественников [12]. Учитывая тот факт, что эндометриоз/аденомиоз является эстрогензависимым заболеванием, эти результаты означают, что гормонально регулируемая мобилизация эндотелиальных клеток-предшественников также может играть решающую роль при аденомиозе.

VEGF как митоген является основным промоутором ангиогенеза и васкулогенеза в патологических и физиологических условиях, а также рассматривается как фактор выживания для эндотелиальных клеток [13]. Кроме того, с помощью сосудистой утечки и мобилизации лейкоцитов VEGF как сильный фактор сосудистой проницаемости способствует воспалительному процессу [12].

В последнее время появились работы, в которых указывается на особую роль в патогенезе тазовой боли при аденомиозе неоваскуляризации. Тесная связь нервных волокон с кровеносными сосудами, обнаруженная при дуальной иммунолокализации и ацетилхолинэстеразной гистохимической реакции, предполагает, что неоваскуляризация играет важнейшую роль в развитии хронической тазовой боли [14].

**Цель работы** — изучение особенностей экспрессии VEGF в тканях матки у пациенток с аденомиозом, ассоциированным с хронической тазовой болью.

## Материалы и методы

Для морфологического исследования использовали фрагменты стенок 60 маток, полученных после гистерэктомии у пациенток с диффузным аденомиозом II-III степени, сопровождающимся выраженным болевым синдромом. Пациентки были прооперированы в пролиферативную фазу цикла. Контрольную группу составили матки 30 пациенток с безболевым формом аденомиоза.

После гистерэктомии участки стенки матки, 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. Срезы толщиной 5 мкм получали на ротационном микротоме Microm HM325 с системой переноса срезов STS (Carl Zeiss, Германия). Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Иммуногистохимические (ИГХ) исследования осуществляли авидин-биотин-пероксидазным методом по стандартной методике. Оценивали удельное количество положительно окрашенных клеток с использованием моноклональных антител (MAT) к человеческому VEGF (Clone VG1,

code No. M7273, DakoCytomation, Дания). Положительным контролем с известной иммунореактивностью соответствующих эпитопов при окрашке тканей для VEGF была ткань ангиосаркомы. Пропуск первичного антитела служил в качестве негативного контроля. Неспецифического окрашивания обнаружено не было.

При оценке экспрессии VEGF подсчитывали положительно окрашенные клетки в трех полях зрения и рассчитывали процент положительных клеток по отношению ко всем клеткам стромы или желез. Расчет осуществлялся не менее чем на 1000 клеточных элементов стромы или желез. Оценку количества клеток проводили в 10 разных полях зрения каждого препарата при увеличении  $\times 200$ , соответствующем  $0,785 \text{ мм}^2/\text{поле зрения}$ , с участием двух независимых специалистов.

С целью объективизации морфологического исследования использовали комплексный морфометрический анализ, который проводили с помощью специального программного обеспечения ImageTool version 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).

Статистическую обработку материала выполняли при помощи программы STATISTICA for Windows, 7.0.

## Результаты и их обсуждение

При исследовании маток пациенток, как с болевой, так и с безболевой формами аденомиоза, выявлена сопряженность большей части нервов с сосудами и появление повышенного количества сосудов в миометрии.

Интерес представлял анализ источников продукции ключевого стимулятора неоваскуляризации — VEGF. Как показали результаты ИГХ-исследования, основным источником VEGF при аденомиозе являются эпителиальные структуры эутопического и эктопического эндометрия (рис. 1), хотя значимая реакция на данный фактор роста определялась и в структурах миометрия.

Наиболее значимым продуцентом VEGF в эутопическом эндометрии был покровный и железистый эпителий. В строме эутопического эндометрия экспрессия данного фактора роста была ниже — лишь в 2% клеток определялась позитивная реакция на VEGF.

Более обширной, в сравнении с эндометрием, оказалась экспрессия VEGF в миометрии пациенток с аденомиозом. Здесь большинство клеток имели слабую или умеренную цитоплазматическую реакцию на VEGF (см. рис. 1). Интересно, что в мезометрии экспрессия VEGF была обнаружена как в цитоплазме гладких миоцитов, так и в стенке сосудов, где продуцентами данного

фактора роста чаще всего являлись гладкие миоциты и клетки адвентиции. Характерно, что в периваскулярном компартменте клетки, секретирующие VEGF, имели интенсивную иммунопозитивную реакцию (рис. 2), более интенсивную при болевой форме аденомиоза ( $16,1 \pm 1,2$  против  $10,9 \pm 1,9\%$ ).

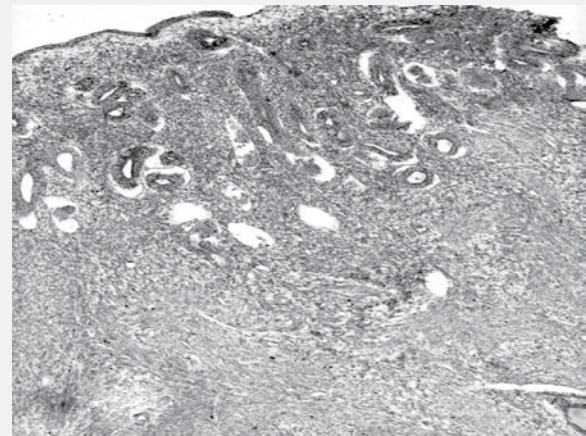
Кроме того, выраженная реакция на VEGF определялась в отдельных клетках между пучками гладких миоцитов. Умеренная экспрессия VEGF определялась также в эндотелии тонкостенных венозных сосудов миометрия в участках его ремоделирования (рис. 3).

Высокой оказалась цитоплазматическая экспрессия VEGF и в железистом эпителии очагов аденомиоза (рис. 4).

При этом экспрессия VEGF определялась не только в эпителиоцитах маточных желез, но

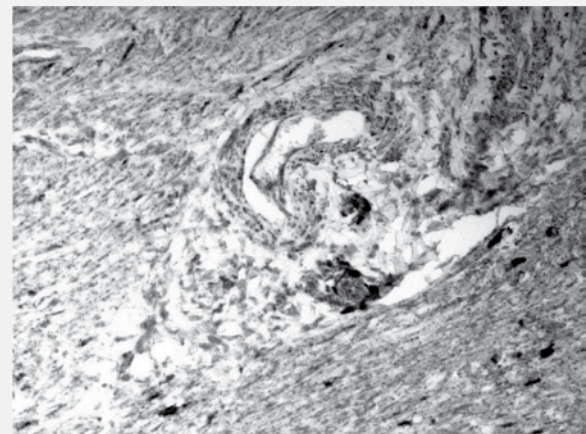
### Рисунок 1

Экспрессия VEGF в эндометрии и миометрии при аденомиозе. ИГХ с МАТ к VEGF, ув.  $\times 80$



### Рисунок 2

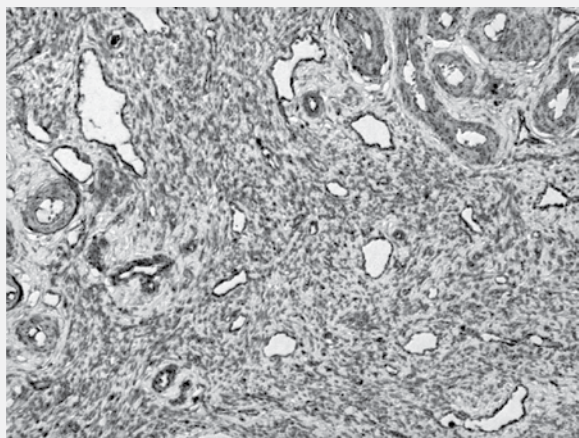
Экспрессия VEGF в миометрии пациенток с аденомиозом. Слабая реакция на МАТ к VEGF в цитоплазме гладких миоцитов и интенсивная реакция в клетках периваскулярного компартмента. ИГХ с МАТ к VEGF, ув.  $\times 200$





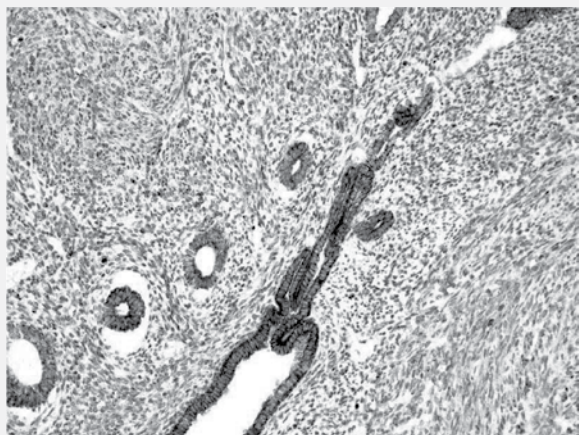
### Рисунок 3

Экспрессия VEGF в стенках венозных сосудов в зонах ремоделирования миометрия у пациенток с аденомиозом. ИГХ с МАТ к VEGF, ув.  $\times 80$



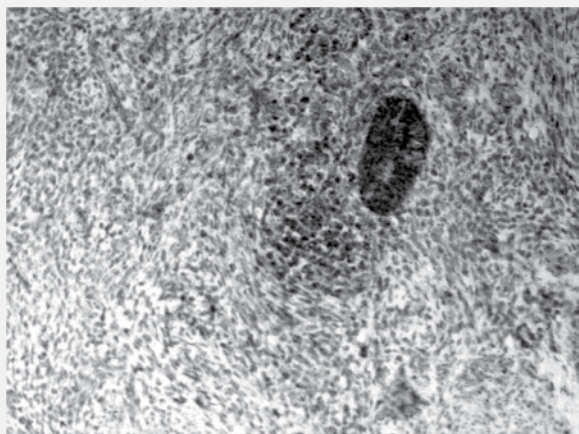
### Рисунок 4

Экспрессия VEGF в очаге аденомиоза, ассоциированная преимущественно с эпителиальными клетками. ИГХ с МАТ к VEGF, ув.  $\times 80$



### Рисунок 5

Экспрессия VEGF в эктопическом эндометрии и окружающей строме миометрия с явлениями инфильтрации. ИГХ с МАТ к VEGF, ув.  $\times 160$



и в стромальных клетках миометрия. Теоретически это может быть связано с наличием вокруг участков инвазии эктопического эндометрия миофибробластов, являющихся продуцентам широкого спектра факторов роста, включая VEGF. Однако, как оказалось, наиболее выраженная экспрессия данного стимулятора ангиогенеза в строме миометрия была ассоциирована преимущественно с участками ремоделирования миометрия, периваскулярными регионами и с участками инфильтрации (рис. 5).

Интересно, что в мезометрии экспрессия VEGF была обнаружена как в цитоплазме гладких миоцитов, так и в стенке сосудов, где продуцентами данного фактора роста чаще всего являлись гладкие миоциты и клетки адвентиции. Кроме того, выраженная реакция на VEGF определялась в отдельных клетках между пучками гладких миоцитов. Умеренная экспрессия VEGF определялась также в эндотелии тонкостенных венозных сосудов миометрия в участках его ремоделирования. Высокой оказалась цитоплазматическая экспрессия VEGF и в эпителии очагов аденомиоза.

Характерно, что экспрессия VEGF у пациенток с болевым фенотипом аденомиоза достоверно превышала аналогичные показатели у больных с безболевым фенотипом: в эпителиальных клетках эктопического эндометрия ( $14,7 \pm 1,6$  против  $10,7 \pm 1,6\%$ ,  $p < 0,01$ ), в гладких миоцитах миометрия ( $12,6 \pm 1,4$  против  $9,6 \pm 1,2\%$ ,  $p < 0,01$ ), в клетках стромы миометрия ( $10,1 \pm 1,9$  против  $7,4 \pm 1,8\%$ ,  $p < 0,01$ ). В группе контроля в некоторых случаях (3,5%) экспрессия VEGF была ассоциирована только с эпителием маточных желез эндометриоидных гетеротопий, а в клетках стромы миометрия было зарегистрировано полное отсутствие экспрессии VEGF.

Полученные данные об избыточной экспрессии VEGF при аденомиозе совпадают с результатами исследования [29], в котором было показано, что экспрессия VEGF имеет диффузный характер как в миометрии, так и в эктопическом эндометрии, относительная площадь экспрессии VEGF при аденомиозе составляет  $11,51 \pm 1,33\%$ , что на 57% больше, чем в группе контроля, где этот показатель был равен  $7,32 \pm 1,03\%$ . Но полученные [29] данные не касались аденомиоза с болевым синдромом.

По данным литературы, VEGF является ключевым медиатором как ангиогенеза, так и нейрогенеза и интенсивно экспрессируется как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии женщин с аденомиозом [16]. Он также является митогеном для астроглии и шванновских клеток *in vitro* [17, 18]. Исследования показали, что экзогенный VEGF-A увеличивает число отростков симпатических ганглиев в эксплантах [19] и спо-

способствует росту симпатических аксонов у хирургически денервированных взрослых крыс [20]. VEGF-A способствует росту аксонов, независимо от его сосудистой роли, через два рецептора: либо VEGFR-2 [21] или нейтрофилин-1 (NRP1) [22]. NRP1 и NRP2, первоначально обнаруженные в качестве нейрональных рецепторов для семафоринов, связывают наиболее распространенный сплайсинг-вариант VEGF-A (VEGF165) и образуют комплекс с VEGFR-2 и VEGFR-1, чтобы регулировать их сигнализацию [23].

Последние данные свидетельствуют о том, что NRP1 в эндотелиальных клетках также может передавать сигналы VEGF независимо от VEGFR-2 [24, 25], а также, что потери NRP1 или NRP2 связаны с отчетливыми сосудистыми и нейронными дефектами [26]. Тем не менее до сих пор не ясно, происходят ли эти процессы непосредственно с помощью ангиогенеза, индуцированного фактором роста нервов (NGF), или косвенно посредством индукции классических ангиогенных факторов, таких как VEGF [27].

Интересно отметить, что эти два плейотропных фактора (VEGF и NGF), а также другие нейротрофины (NT-3, NT-4/5 и BDNF) экспрессируются эктопическими эндометриальными клетками. В последнее время исследования *in vitro* и *in vivo* предоставили первые подсказки о меха-

низмах боли при эндометриозе. У взрослых самок крыс с хирургической индукцией эндометриоза динамические эстральные изменения как VEGF, так и NGF в эндометриоидных кистах происходят параллельно с изменениями в иннервации и васкуляризации кист. Предполагается, что развитие иннервации в модели эндометриоза происходит путем взаимодействия периваскулярных нервных волокон, сопровождающих прорастание кровеносных сосудов, которые васкуляризируют кисту [28].

## Выводы

Таким образом, на основании полученных данных о повышении экспрессии VEGF в эутопическом и эктопическом эндометрии, в зонах ремоделирования миометрия и скопления нервов при аденомиозе, ассоциированном с хронической тазовой болью, по сравнению с безболевым фенотипом заболевания, а также вышеприведенных литературных данных можно говорить о том, что одним из важнейших патогенетических механизмов аллогенеза при аденомиозе и формирования болевого фенотипа заболевания является повышенная экспрессия VEGF и интенсификация неоваскуляризации.

Надійшла до редакції 04.03.2016 р.

## Список использованной литературы

- Huang T.S., Chen Y.J., Chou T.Y., Chen C.Y., Li H.Y., Huang B.S. et. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells // J. Cell. Mol. Med. — 2014. — V. 18(7). — P. 1358-71. doi: 10.1111/jcmm.12300.
- Brosens I., Pijnenborg R., Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis // Placenta. — 2013. — V. 34 (2). — P. 100-5. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.017.
- Benagiano G., Brosens I., Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis // Hum. Reprod. Update. — 2014. — V. 20. — P. 386-402.
- Mu Y., Hu X., He J., Liu H., Zhang L., Liu H. et al. Serum levels of vascular endothelial growth factor and cancer antigen 125 are related to the prognosis of adenomyosis patients after interventional therapy // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2015. — V. 8 (6). — P. 9549-54.
- Giudice L.C. Clinical practice. Endometriosis // N. Engl. J. Med. 2010. — V. 362 (25). — P. 2389-98. doi: 10.1056/NEJMcpr1000274.
- Laschke M.W., Giebels C., Menger M.D. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle // Hum. Reprod. Update. — 2011. — V. 17 (5). — P. 628-36. doi: 10.1093/humupd/dmr023.
- Demir R., Yaba A., Huppertz B. Vasculogenesis and angiogenesis in the endometrium during menstrual cycle and implantation // Acta Histochem. — 2010. — V. 112. — P. 203-14. doi:10.1016/j.acthis.2009.04.004.
- Makanya A.N., Hlushchuk R., Djonov V.G. Intussusceptive angiogenesis and its role in vascular morphogenesis, patterning, and remodeling // Angiogenesis. — 2009. — 12. — P. 113-23. doi:10.1007/s10456-009-9129-5.
- Murasawa S., Asahara T. Endothelial progenitor cells for vasculogenesis // Physiology (Bethesda). — 2005. — V. 20. — P. 36-42.
- Bogoslovsky T., Spatz M., Chaudhry A., Maric D., Luby M., Frank J. et al. Stromal-derived factor-1[alpha] correlates with circulating endothelial progenitor cells and with acute lesion volume in stroke patients // NINDS Natural History of Stroke Investigators. — 2011. — V. 42 (3). — P. 618-25. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596007.
- Vodolazkaia A., Yesilyurt B.T., Kyama C.M., Bokor A., Schols D., Huskens D. et al. Vascular endothelial growth factor pathway in endometriosis: genetic variants and plasma biomarkers // Fertil. Steril. — 2016; Jan 7. pii: S0015-0282(15)02185-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.016.
- Nagy J.A., Benjamin L., Zeng H., Dvorak A.M., Dvorak H.F. Vascular permeability, vascular hyperpermeability and angiogenesis // Angiogenesis. — 2008. — V. 11 (2). — P. 109-19. doi: 10.1007/s10456-008-9099-z.
- Barcena de Arellano M.L., Arnold J., Lang H., Vercellano G.F., Chiantera V., Schneider A. et al. Evidence of neurotrophic events due to peritoneal endometriotic lesions // Cytokine. — 2013. — V. 62 (2). — P. 253-61. doi: 10.1016/j.cyto.2013.03.003.
- Popov Je.N., Oparina T.I., Prokopenko V.M., Stepanov M.G. Kliniko-patogeneticheskoe obosnovanie kombinirovannogo lecheniya giperplasticheskikh processov matki // Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej. — 2010. — V. 4. — P. 71-5. (in Russian)
- Mackenzie F., Ruhrberg C. Diverse roles for VEGF-A in the nervous system // Development. — 2012. — V. 139. — P. 1371-80. doi:10.1242/dev.072348.



16. Mani N., Khaibullina A., Krum J.M., Rosenstein J.M. Astrocyte growth effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) application to perinatal neocortical explants: receptor mediation and signal transduction pathways // *Exp. Neurol.* — 2005. — V. 192. — P. 394-406. doi:10.1016/j.expneurol.2004.12.022.
17. Kuruvilla R., Zweifel L.S., Glebova N.O., Lonze B.E., Valdez G., Ye H. et al. A neurotrophin signalling cascade coordinates sympathetic neuron development through differential control of TrkA trafficking and retrograde signaling // *Cell.* — 2004. — V. 118. — P. 243-55. doi:10.1016/j.cell.2004.06.021.
18. Long H., Sabatier C., Ma L., Plump A., Yuan W., Ornitz D.M. et al. VEGF-A and Semaphorin3A: modulators of vascular sympathetic innervations // *Dev. Biol.* — 2009. — V. 334. — P. 119-32. doi:10.1016/j.ydbio.2009.07.023.
19. Marko S.B., Damon D.H. VEGF promotes vascular sympathetic innervations // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* — 2008. — V. 294. — P. 2646-52. doi:10.1152/ajpheart.00291.2008.
20. Ruiz de Almodovar C., Fabre P.J., Knevels E., Coulon C., Segura I., Haddick P.C. et al. VEGF mediates commissural axon chemoattraction through its receptor Flk1 // *Neuron.* — 2011. — V. 70. — P. 966-78. doi:10.1016/j.neuron.2011.04.014.
21. Erskine L., Reijntjes S., Pratt T., Denti L., Schwarz Q., Vieira J.M. et al. VEGF signaling through neuropilin 1 guides commissural axon crossing at the optic chiasm // *Neuron.* — 2011. — V. 70. — P. 951-65. doi:10.1016/j.neuron.2011.02.052.
22. Fuh G., Garcia K.C., de Vos A.M. The interaction of neuropilin-1 with vascular endothelial growth factor and its receptor flt-1 // *J. Biol. Chem.* — 2000. — V. 275. — P. 26690-26695.
23. Wang L., Zeng H., Wang P., Soker S., Mukhopadhyay D. Neuropilin-1-mediated vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-dependent endothelial cell migration // *J. Biol. Chem.* — 2003. — V. 278. — P. 48848-60. doi:10.1074/jbc.M310047200.
24. Wang L., Dutta S.K., Kojima T., Xu X., Khosravi-Far R., Ekker S.C. et al. Neuropilin-1 modulates p53/caspases axis to promote endothelial cell survival // *PLoS One.* — 2007. — V. 2. — P. e1161. doi:10.1371/journal.pone.0001161.
25. Geretti E., Shimizu A., Klagsbrun M. Neuropilin structure governs VEGF and semaphorin binding and regulates angiogenesis // *Angiogenesis.* — 2008. — V. 11. — P. 31-9. doi:10.1007/s10456-008-9097-1.
26. Hansen-Algenstaedt N., Algenstaedt P., Schaefer C., Hamann A., Wolfram L., Cingöz G. et al. Neural driven angiogenesis by overexpression of nerve growth factor // *Histochem. Cell Biol.* — 2006. — V. 125. — P. 637-49. doi:10.1007/s00418-005-0111-z.
27. Zhang G., Dmitrieva N., Liu Y., McGinty K.A., Berkley K.J. Endometriosis as a neurovascular condition: estrous variations in innervation, vascularization, and growth factor content of ectopic endometrial cysts in the rat // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2008. — V. 294. — P. 162-11.

### Благодарность

Автори виражають огромну благодарність в проведенні морфологічних і імуногістохімічних досліджень д. мед. н., професору кафедри гістології і ембріології Запорозького національного медичного університету МЗ України Сулаєвої Оксане Николаєвні та заведуючому патологоанатомічним відділенням ФГБУНІІ урології МЗРФ Ефремову Геннадію Дмитрієвичу.

## Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in uterine tissues as one of the mechanisms of algogenesis in adenomyosis, associated with chronic pelvic pain

M.R. Orazov, V.E. Radzinskiy, O.M. Nosenko

### Summary

**Objective.** To study the expression of VEGF in the uterus tissue in patients with adenomyosis associated with chronic pelvic pain. **Materials and Methods.** For morphological studies it were using fragments of walls 60 uterus, received after hysterectomy in patients with pelvic pain on a background of diffuse adenomyosis II-III degree, and 30 uterus of women with painless form of adenomyosis. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) was measured in endometrial and myometrial tissues using immunohistochemistry. **The results** showed a significantly higher expression of VEGF in patients with adenomyosis pain phenotype compared to the same in women with silent form in the epithelial cells of ectopic endometrium ( $14.7 \pm 1.6$  vs.  $10.7 \pm 1.6\%$ ,  $p < 0.01$ ) in the smooth muscle cells of the myometrium ( $12.6 \pm 1.4$  vs.  $9.6 \pm 1.2\%$ ,  $p < 0.01$ ), in the stromal cells of the myometrium ( $10.1 \pm 1.9$  vs.  $7.4 \pm 1.8\%$ ,  $p < 0.01$ ). **Conclusions.** The increased expression of VEGF in the uterus with adenomyosis tissues, associated with chronic pelvic pain, compared to the pain-free phenotype of the disease is one of the most important pathogenetic mechanism of algogenesis in adenomyosis and the formation of a painful disease phenotype.

**Keywords:** adenomyosis, pelvic pain, algogenesis, uterus, neovascularization, vascular endothelial growth factor.