

## РОЛЬ ОКСИТОЦИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЭНДОМЕТРИОЗА: РАЗЛИЧНЫЕ ГРАНИ ПРОБЛЕМЫ

© М.И. Ярмолинская<sup>1, 2</sup>, В.В. Хобец<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Ярмолинская М.И., Хобец В.В. Роль окситоцина в патогенезе эндометриоза: различные грани проблемы // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 3. — С. 89–98. <https://doi.org/10.17816/JOWD68389-98>

Поступила: 20.03.2019

Одобрена: 25.04.2019

Принята: 10.06.2019

■ **Актуальность.** Эндометриоз — хроническое, рецидивирующее заболевание, приводящее к достоверному снижению качества жизни. Несмотря на существующие методы лечения заболевания, его распространенность неуклонно растет. В настоящее время патогенез эндометриоза остается недостаточно изученным, в связи с чем не удается добиться высокой эффективности в его лечении. Хроническая тазовая боль, бесплодие, неудовлетворенность качеством жизни у женщин, страдающих эндометриозом, являются причиной возникновения психических расстройств различной степени выраженности.

**Цель** — обобщить данные литературы о роли окситоцина в патогенезе эндометриоза и возникновении аффективных расстройств.

**Материалы и методы исследования.** Данные литературы за период 1986–2019 гг.

**Заключение.** Роль окситоцина в патогенезе эндометриоза требует дальнейшего изучения. Ингибиторы окситоциновых рецепторов могут рассматриваться в качестве перспективного направления в терапии данного заболевания, а также в профилактике и коррекции аффективных расстройств у больных эндометриозом.

■ **Ключевые слова:** эндометриоз; патогенез; биполярное расстройство; окситоцин; рецепторы окситоцина; антагонисты окситоциновых рецепторов.

## THE ROLE OF OXYTOCIN IN THE PATHOGENESIS OF ENDOMETRIOSIS: VARIOUS ASPECTS OF THE PROBLEM

© M.I. Yarmolinskaya<sup>1, 2</sup>, V.V. Khobets<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Yarmolinskaya MI, Khobets VV. The role of oxytocin in the pathogenesis of endometriosis: various aspects of the problem. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):89-98. <https://doi.org/10.17816/JOWD68389-98>

Received: March 20, 2019

Revised: April 25, 2019

Accepted: June 10, 2019

■ **Hypothesis/aims of study.** Endometriosis is a chronic recurrent disease that leads to a significant decrease in the quality of life. Despite the existing therapeutic methods, the prevalence of the disease is steadily increasing. The pathogenesis of endometriosis has not been studied enough, resulting in failure to achieve high efficiency in its treatment. Due to chronic pelvic pain, infertility, and dissatisfaction with the quality of life, women suffering from endometriosis present with various mental disorders of different degrees of severity. This study aims to summarize the literature discussing the possible role of oxytocin in the pathogenesis of both endometriosis and affective disorders.

**Study design, materials, and methods.** Literature data for the period from 1986 to 2019.

**Conclusion.** The role of oxytocin in the pathogenesis of endometriosis needs further study. Oxytocin receptor antagonists can be considered promising in the treatment of this medical condition, as well as in prevention and management of affective disorders in patients with endometriosis.

■ **Keywords:** endometriosis; pathogenesis; bipolar disorder; oxytocin; oxytocin receptors; oxytocin receptor antagonists.

## Введение

Генитальный эндометриоз является хроническим процессом, характеризующимся ростом и развитием ткани, сходной по структуре и функциям с эндометрием, за пределами границ нормальной локализации слизистой оболочки тела матки. В настоящее время наружный генитальный эндометриоз представляет собой одну из наиболее важных и нерешенных проблем гинекологии.

Так как этиология и патогенез заболевания точно не установлены, эффективное лечение эндометриоза на сегодняшний день не разработано. Таким образом, необходимо продолжать изучение патогенеза заболевания и создавать альтернативные методы патогенетически обоснованного медикаментозного лечения.

С помощью гистологического исследования эндометриоидных гетеротопий кроме железистых клеток эндометрия в окружении стромальных клеток и/или макрофагов обнаружены также гладкомышечные клетки. Клетки гладкой мускулатуры были выявлены в очагах эндометриоза, располагающихся на брюшине, яичниках, при глубоком инфильтративном эндометриозе и аденомиозе. В гладкомышечных и эпителиальных клетках эндометриоидных гетеротопий были обнаружены рецепторы окситоцина (OXTR) [1]. Оказалось, что у женщин с эндометриозом уровень окситоцина (OXT) в сыворотке крови более высокий [2]. Эти данные послужили основой для изучения роли системы OXT/OXTR в патогенезе эндометриоза.

Известно, что у больных с эндометриоз-ассоциированным болевым синдромом прослеживается достоверная тенденция к развитию неустойчивости психоэмоционального статуса. Установлено, что уровень окситоцина в сыворотке крови повышен у женщин, которые испытывали длительные негативные переживания [3].

В настоящем обзоре рассматривается следующее предположение: повышенный уровень окситоцина в сыворотке крови является не только звеном патогенеза эндометриоза, но и фактором риска возникновения биполярного расстройства у пациентов с данным заболеванием.

## Историческая справка

В египетских медицинских трактатах, относящихся к 1990 г. до н. э., можно встретить описание симптомов заболеваний женщин, испытывающих неустойчивые эмоции с различными физическими проявлениями, в том

числе психоз, паралич, удушье и мутизм [4]. В связи с «женской специфичностью» медицинские практики и писатели древности, такие как Аретей, Соран Эфесский, Платон, Гиппократ и Гален, объясняли эти признаки как «появляющиеся из матки» [4]. Некоторые ученые верили в то, что матка это отдельное существо (или даже анималистская сущность), которое живет в женщине и может вызывать проблемы со здоровьем, «блуждая по ее телу и нарушая другие органы». Гиппократ (460–377 до н. э.) сгруппировал эти гетерогенные симптомы под термином «истерия» (от греч. *hysterikos*, означающее «матка»), которая была с тех пор включена в категорию других психических расстройств. Дебаты о природе матки и ее способности «действительно блуждать по телу женщины» продолжались во времена Ренессанса, при этом описывалось влияние данного органа на здоровье женщин [4].

«Отец психиатрии» Эмиль Крепелин назвал истерию столкновением между инстинктом и волей, а впоследствии использовал психоанализ, при помощи которого подчеркнул роль побуждений к конфликту при истерии [5]. В DSM (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам) диссоциативные и соматические симптомы, раньше относившиеся к истерии, считаются характерными для расстройства настроения и личности, включая биполярное расстройство. Хотя серьезные формы биполярного расстройства распространены среди обоих полов [6], у женщин наблюдаются более выраженные соматические, диссоциативные расстройства [7, 8], которые в целом соответствуют критериям аффективных расстройств более часто, чем у мужчин [9].

При биполярном расстройстве подъемы и спады проявлений аффективного состояния чередуются, что отличает его от истерии. При этом длительно существовало мнение, что эти два фенотипа накладываются, особенно относительно изменчивости настроения. Соматические симптомы, такие как мышечное напряжение и мигрень, часто наблюдаются у людей, обращающихся за лечением биполярного расстройства. Приблизительно у половины женщин с биполярным расстройством изменения, ассоциированные с секреторной фазой менструального цикла, предшествуют началу проявления симптомов, а также влияют на их выраженность, подчеркивая сложное взаимодействие между особенностями гормональной

регуляции репродуктивной системы женщины и ее психическим состоянием [10].

Согласно мнению Van Oudenhove, преобладающие у женщин заболевания, проявляющиеся в нарушении взаимодействия «ума с телом» и их одновременном расстройстве, вносили вклад в появление психиатрии как науки и до сих пор остаются сложными для изучения и лечения [11].

В литературных источниках нейропептид окситоцин описан не только как медиатор сократительной активности матки, но и как фактор, играющий важную роль в социальной активности людей с разнообразными психологическими и физическими симптомами и состояниями [12].

### Современные представления о структуре и функции окситоцина

ОХТ — нонапептидный гормон, состоящий из девяти аминокислот (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH<sub>2</sub>), с серным мостиком между двумя цистеинами. ОХТ структурно похож на другой нонапептид, вазопрессин (AVP), который отличается от ОХТ двумя аминокислотами. У разных видов млекопитающих гены ОХТ и AVP находятся в одной хромосомной области, что позволяет предположить, что эти два нонапептида появились в результате дубликации генов-предшественников, поэтому ген ОХТ, как и AVP, расположен у человека на хромосоме 20p13, но ориентирован в обратном направлении транскрипции. Гены ОХТ и AVP высокогомологичны, содержат три экзона и два интрона. Два гена разделены межгенной областью, длина которой варьирует у разных видов (например, 11 т. п. н. у крысы и человека и 3,6 т. п. н. у мыши).

Эффекты окситоцина зависят от действия двух генов: один ген кодирует окситоцин и его предшественника (нейрофизин I окситоцин), а другой ген — единственный рецептор окситоцина. Система окситоцина обладает высокой плейотропностью [13], так как нарушения в одном или обоих из этих генов будут влиять не только на социальное поведение, но и на многочисленные физиологические процессы.

Рецепторы ОХТ принимают участие во многих физиологических реакциях, таких как сокращение гладкомышечных клеток, лактация, экспрессия простагландина, лютеолиз, пролиферация, влияют на мужскую фертильность и сердечно-сосудистую систему, недавно установлена их роль в регуляции социального, репродуктивного и агрессивного поведения. Так

как рецепторы окситоцина имеют большое физиологическое значение во многих процессах, детали молекулярного контроля транскрипции, трансляции и последующей передачи сигналов ОХТ были предметом интенсивного изучения в течение многих лет.

Эстрогены являются одним из внеклеточных сигналов, которые регулируют экспрессию ОХТ. Рецептор эстрогена (ER) содержит NH<sub>2</sub>-концевой ДНК-связывающий домен и COOH-концевой лигандсвязывающий домен и локализован в ядре, цитоплазме и митохондриях. Два подтипа ER по-разному влияют на экспрессию ОХТ и ОХТ: ER $\alpha$  вносит вклад в индукцию экспрессии, но не в поддержание базальных уровней, тогда как активированный ER $\beta$  индуцирует транскрипцию ОХТ в мозге мыши [14]. После связывания с 17 $\beta$ -эстрадиолом или родственными лигандами ER образуют гомо- или гетеродимеры, которые взаимодействуют с эстроген-ответным элементом (ERE) в промоторах генов-мишеней для активации транскрипции. У крыс стимуляция эстрогенами увеличивает количество только мРНК ОХТ в эстрогенчувствительных зонах, таких как гипоталамус, но не в основании гиппокампа или обонятельном ядре [15]. Механизм, лежащий в основе этой тканеспецифической экспрессии, заключается, во-первых, в регуляторных некодирующих областях транскрипта ОХТ, которые дифференцированно экспрессируются благодаря альтернативным сайтам полиаденилирования, и, во-вторых, в тканеспецифичном метилировании промотора ОХТ. Отсутствие эстроген-ответного элемента в человеческом промоторе ОХТ не обязательно исключает какое-либо влияние эстрогена на экспрессию ОХТ, поскольку ER $\alpha$  и ER $\beta$  могут действовать независимо от ERE и запускать сигнальные каскады, связанные с G-белком, чтобы активировать факторы транскрипции, у которых сайты связывания находятся в промоторе ОХТ [16]. Центральное действие окситоцина зависит от уровня половых гормонов и от половой принадлежности. Отмечено, что экспрессия ОХТ и ОХТ обычно выше у женщин [17].

### Физиологические аспекты влияния окситоцина на эндометриоз

Как уже отмечалось, в результате гистологического исследования эндометриозидных гетеротопий были обнаружены гладкомышечные клетки [18]. Представлены данные, что гладко-

мышечные клетки, содержащие окситоциновые рецепторы, могут быть вовлечены в индукцию боли, связанную с эндометриозом [19]. Возможно, что хаотичное сокращение гладкомышечных клеток, опосредованное активацией окситоциновых рецепторов, может привести к раздражению брюшины и к активации ноцицепторов при наружном генитальном эндометриозе. Кроме того, сокращения гладкомышечных клеток могут быть причиной местного повреждения тканей с индукцией механизмов репарации, связанных с высоким уровнем экспрессии ароматазы p450 и с последующим локальным синтезом эстрогенов [20]. При этом количество гладкомышечных клеток в интактной брюшине значительно ниже по сравнению с их содержанием в очагах эндометриоза на брюшине [19]. Высокое содержание OXTR влияет на выработку циклооксигеназы 2 (COX-2) и простагландина F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), которые известны как медиаторы боли [21]. PGF<sub>2α</sub> способен в дальнейшем повышать уровни окситоцина и простагландина E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) [22]. PGF<sub>2α</sub> в комбинации с PGE<sub>2</sub> повышает экспрессию COX-2 [23], которая, в свою очередь, повышает уровень синтетазы PGE<sub>2</sub> и, таким образом, служит причиной возникновения дисменореи при эндометриозе.

Установлено, что окситоцин является одним из самых важных медиаторов регуляции сократительной деятельности матки не только во время, но и вне беременности. В матке вне беременности сокращения распространяются из переходной зоны (junctional zone; JZ) и их амплитуда, частота и ориентация коррелируют с фазой менструального цикла [24, 25]. Эти маточные сокращения играют важную роль в нескольких репродуктивных процессах, включая регуляцию менструального цикла, скорость транспортировки сперматозоидов и успешность имплантации [26, 27]. Согласно исследованию Zhang et al., распределение OXTR в матке вне беременности может изменяться в течение менструального цикла [28]. Повышенная экспрессия OXTR в перешейке приводит к увеличению его сократимости в фазе пролиферации. Скорость и частота маточных сокращений достигают максимума в преовуляторный период фолликулярной фазы, причем волны сокращений от шейки к дну матки доминируют в данной фазе менструального цикла [29]. Этот тип маточных сокращений отвечает за скорость транспортировки сперматозоидов в цервикальный канал и далее в полость матки и поддер-

живает давление в истмической части маточных труб, где происходит оплодотворение [29]. Напротив, экспрессия OXTR значительно ниже в перешейке матки в фазе секреции. Волна сокращения матки в лютеиновую фазу менструального цикла зависит от сокращений матки от шейки к дну матки и сокращений перешейка матки [29]. Оба типа сокращений матки становятся менее частыми к концу менструального цикла. Только одна четверть от каждого нового сокращения, берущего начало в перешейке матки, достигает дна матки в поздней лютеиновой фазе. Это означает, что эти сокращения приводят к «неподвижности» зоны дна матки во время поздней лютеиновой фазы, следствием чего является минимизация раздражения матки в ответ на имплантацию эмбриона.

Маточные сокращения JZ «негравидарной» матки зависят от уровня экспрессии OXTR и могут быть вовлечены в развитие дисменореи. OXTR, в чрезмерном количестве связываясь с OXT, вызывают увеличение внутриматочного давления. Дисменорея связана с повышенным базальным внутриматочным давлением и изменяет частоту, амплитуду и продолжительность маточных сокращений. В свою очередь патологическая сократимость матки может лежать в основе дисменореи, бесплодия, неудачной имплантации, самопроизвольного выкидыша или преждевременных родов [30].

В различных многочисленных исследованиях были продемонстрированы отличия в изменении амплитуды, частоты и направлении сокращений JZ в неизменной матке и при аденомиозе в различные фазы менструального цикла [31]. По сравнению с контрольной группой у женщин с аденомиозом были выявлены нарушения перистальтики матки [31]. Частота перистальтической активности в два раза выше в фолликулярную фазу менструального цикла у женщин с аденомиозом по сравнению с женщинами без данного заболевания [31]. В одной из работ были описаны более высокий уровень окситоцина в сыворотке крови и большая частота маточных сокращений у женщин с эндометриозом [2]. Отмечено, что перистальтическая активность матки больных эндометриозом подобна индуцированной внутривенной инъекцией окситоцина активности матки у женщин без эндометриоза [32]. Во время менструации частота, амплитуда и процент ретроградных маточных сокращений у женщин с эндометриозом были значительно выше, чем у женщин без эндометриоза [33].

В одной из работ была оценена экспрессия OXTR в JZ-перешейке и дне матки в зависимости от фазы менструального цикла у женщин с эндометриозом и без этого заболевания [34]. Установлено, что амплитуда маточных сокращений и уровень экспрессии OXTR в клетках гладкой мускулатуры миометрия были значительно выше у пациенток с аденомиозом, чем в группе контроля.

Гиперперистальтика матки в значительной степени связана с развитием эндометриоза и приводит к десквамации фрагментов базального слоя эндометрия и увеличению транстубарного распространения этих фрагментов [35]. Эти компоненты могут имплантироваться в различные места брюшной полости [35]. В итоге из этих клеток эндометрия возникают эндометриоидные гетеротопии.

Глубокий инфильтративный эндометриоз (DIE) рассматривается как особая клиническая форма эндометриоза, часто проявляющаяся выраженным болевым синдромом. Установлено, что экспрессия OXTR в JZ-области дна матки при DIE была выше, чем у пациентов с эндометриозом яичников (ОЕМ) [34], что может объяснить стойкий болевой синдром. Изменение экспрессии OXTR в структуре миометрия при аденомиозе также поддерживает гипотезу, что нарушение перистальтики играет существенную роль в развитии эндометриоза и дисменореи [1]. Отмечено, что применение андрографолида, который подавляет экспрессию OXTR, может нормализовать сократительную активность матки и уменьшить болевой синдром [27].

Ширина JZ у женщин с аденомиозом значительно больше, чем у женщин без эндометриоза, в связи с чем определение параметров JZ с помощью трехмерной трансвагинальной сонографии рассматривается как диагностический критерий для постановки диагноза [36, 37].

На основании экспериментальной модели эндометриоза у крыс линии Вистар, получавших лечение ингибитором OXTR, в эндометриоидных гетеротопиях было обнаружено значительное снижение количества железистых и стромальных клеток по сравнению с контрольной группой, что способствовало уменьшению объема эндометриоидных гетеротопий и снижению уровня экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток [38]. Это означает, что антагонист OXTR может выступать альтернативным препаратом для подавления роста эндометриоидных очагов и, таким образом, применяться в комбинированном лечении эндометриоза.

## Биполярное расстройство

Биполярное расстройство характеризуется чередованием периодов депрессии и мании, однако различные патогенетические механизмы, влияющие на продолжительность и частоту колебания настроения, заставили пересмотреть показатели для диагностической категории биполярных и связанных с ними расстройств. Например, биполярное расстройство I типа — наиболее серьезная форма, приводящая к хронизации аффективных расстройств, включая как маниакальные, так и депрессивные эпизоды. Известно, что пожизненная распространенность биполярного расстройства I типа составляет приблизительно 1–2 % и не зависит от пола [6]. Другими формами биполярного расстройства считают циклотимическое расстройство — относительно легкий вариант, который включает депрессивные и гипоманиакальные симптомы, и биполярное расстройство II типа, характеризующееся тяжелыми депрессивными и гипоманиакальными эпизодами. Эти менее серьезные проявления биполярного расстройства чаще встречаются у женщин, хотя некоторые исследователи не находят различий в зависимости от пола [39, 40]. Биполярное расстройство более точно воспринимается как определенный спектр эмоций с манифестациями, признаки и симптомы которого также встречаются и у здоровых людей [40].

Для всех форм биполярного расстройства определяющей характеристикой является мания или ее менее выраженная форма — гипомания, включающая в себя повышенное настроение и гиперактивность, которые варьируют от восторга до раздражительности и безрассудства. Мания неоднородна, для нее свойственно сочетание грандиозности, стремительного потока мыслей, быстрой речи, отвлекаемости, повышенной целенаправленной активности, волнения, рискованного поведения и измененных моделей сна. Эти множественные признаки, наблюдаемые в маниакальных эпизодах, можно в целом рассматривать как включения поведенческой и целенаправленной психомоторной активности [41].

Как отмечалось выше, симптомы биполярного расстройства у женщин варьируют в зависимости от фазы менструального цикла. Маниакальные и депрессивные симптомы могут быть инициированы в секреторной фазе менструального цикла [42]. Эстрогены, по-видимому, влияют на биполярные симптомы посредством модуляции нейротрансмиттерных

систем и внутриклеточных сигнальных путей [43]. Хотя существует зависимость между содержанием эстрогенов и симптомами биполярного расстройства, отмечается и сильная индивидуальная связь, так как женщины с наличием и отсутствием биполярного расстройства могут иметь эквивалентные уровни эстрадиола в сыворотке крови [42]. Несмотря на неполную ясность связи менструального цикла и биполярного расстройства, у женщин биполярные расстройства отмечаются чаще, чем у мужчин.

### Связь между эндометриозом и биполярным расстройством

Хроническая тазовая боль обычно потенцирует расстройство эмоционального статуса [44]. Женщины с эндометриозом больше подвержены определенным психическим расстройствам, у них чаще отмечаются беспокойство и депрессии, которые зависят от интенсив-

ности и длительности болевого синдрома [44]. Эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием, и эстрогены могут влиять на возникновение биполярных симптомов у женщин [45]. Доказательства коморбидности между эндометриозом и биполярным расстройством вызывают большой интерес, но весьма неоднозначны. Так, в двух исследованиях представлены данные о возможности их связи [45, 46], а в двух других такая связь выявлена не была [44, 47].

Симптоматика как биполярного расстройства, так и эндометриоза зависит от фазы менструального цикла и, возможно, отражает общие нарушения гипоталамо-гипофизарной системы (HPG). Более короткие менструальные циклы ассоциированы с наружным генитальным эндометриозом и аденомиозом [48]. У женщин с биполярным расстройством либо с «большой депрессией» значительно чаще наблюдаются нарушения менструального цикла

Таблица 1 / Table 1

**Влияние медикаментозной терапии на биполярное расстройство, наружный генитальный эндометриоз и аденомиоз**

**Effects of medications on bipolar disorder, endometriosis, and adenomyosis**

Препарат и механизм действия	Биполярное расстройство	Наружный генитальный эндометриоз	Аденомиоз
Вальпроат натрия — подавляет выработку эстрогенов	Показан при лечении биполярного расстройства	Подавление пролиферации стромальных клеток эндометрия [53]	Устранение дисменореи и уменьшение размера матки на $\frac{1}{3}$ [54]
Даназол — андрогенные свойства	Уменьшение аффективных симптомов и маниакальной грандиозности [55]	Уменьшение болевого синдрома и очага поражения [56]	Уменьшение боли, кровотечения и размера матки [57]
Транилципромин — ингибитор моноаминоксидазы	Уменьшение симптомов депрессии и гипомании [58]	Значительное уменьшение размера очагов у мышей с индуцированным эндометриозом [59]	Неизвестно
Мифепристон — антипрогестерон	Улучшение пространственной рабочей памяти, которая имеет тенденцию к снижению при биполярном расстройстве [60]	Облегчение симптомов заболевания и увеличение частоты наступления беременности при сочетании с другими методами лечения [61]	Иницирование апоптоза клеток через увеличение экспрессии каспазы-3, что может способствовать уменьшению размеров матки при аденомиозе [62]
Медроксипрогестерон — прогестагенное действие	Снижение острой мании у женщин с шизоаффективным расстройством и биполярным аффективным расстройством при использовании совместно с препаратами нормотимического действия [63]	Вызывает атрофию тканей эндометрия, но после прекращения использования отмечается высокий уровень рецидивов [64]	Неизвестно
Тамоксифен — антиэстрогенные и эстрогенные эффекты	Антиманиакальные эффекты отмечены в 4 исследованиях [65]	Уменьшение симптомов у двух женщин репродуктивного возраста [66], но усиление симптомов у женщин в постменопаузе [67]	Вызывает аденомиоз у мышей [68]

в более раннем возрасте, чем у женщин без депрессии, что может быть обусловлено специфическими нарушениями функционирования НРГ при биполярном расстройстве. Пройоменорея ассоциирована с почти удвоенным риском расстройств настроения и токсикомании у кавказских женщин, но эта связь не была обнаружена у афроамериканских женщин [49]. Раннее наступление менархе не коррелировало с риском возникновения биполярного расстройства, но было связано с более длительными эпизодами депрессии и более тяжелой депрессивной и циклотимической симптоматикой [50]. Эти данные свидетельствуют о том, что менструальный цикл и его нарушения влияют как на симптоматику эндометриоза, так и на симптоматику биполярного расстройства, что указывает на то, что дисфункция НРГ-системы может лежать в основе обоих состояний.

В табл. 1 перечислены несколько препаратов, которые оказывают положительное терапевтическое влияние как на симптомы биполярного расстройства, так и на симптомы эндометриоза. Например, тамоксифен, селективный модулятор рецепторов эстрогенов, является эффективным антимиомаляльным средством, которое парадоксальным образом может как снимать, так и вызывать симптомы наружного генитального эндометриоза и аденомиоза (см. табл. 1). Эти различные эффекты обусловлены влиянием тамоксифена на выработку эстрогенов: у крыс с индуцированным эндометриозом при лечении тамоксифеном эндометриодные гетеротопии уменьшаются, но после овариоэктомии лечение тамоксифеном вызывает рецидив очагов эндометриоза [51]. Способность тамоксифена уменьшать очаги эндометриоза как у людей, так и у крыс при определенных гормональных состояниях можно объяснить ингибирующим действием препарата на эстрогензависимую пролиферацию клеток, эффект которого усиливается окситоцином [52].

## Обсуждение

В настоящее время окситоцин может рассматриваться как патогенетический фактор в развитии как эндометриоза, так и биполярного расстройства. Представленные данные о повышенном уровне экспрессии ОХТР в переходной зоне у женщин с аденомиозом и глубоким инфильтративным эндометриозом по сравнению с пациентками из группы контроля открывают новые перспективы в развитии альтернативных способов лечения данного заболевания

и связанных с ним симптомов. Повышение показателя имплантации и клинической беременности у женщин с эндометриозом, получавших антагонист окситоциновых рецепторов перед переносом замороженных эмбрионов, по сравнению с группой контроля, подтверждает клиническую значимость экспрессии ОХТР при эндометриозе [2]. Уменьшение объема эндометриодных гетеротопий в экспериментальной модели эндометриоза у крыс линии Вистар, получавших в качестве терапии антагонист ОХТР, дает основание предполагать, что ингибирование ОХТР в лечении эндометриоза может снижать синтез фермента ароматазы и контролировать локальный синтез эстрогенов в эндометриодных гетеротопиях [38].

Эндометриоз и биполярное расстройство являются примером того, как коморбидность заболеваний может возникнуть в связи с плеiotропным действием одного гена. Симптоматика биполярного расстройства и эндометриоза, по видимому, отражает нарушение проявлений фенотипов. Система ОХТ – ОХТР выступает в качестве ключевого пути в исследованиях причин повышенной восприимчивости женщин к современным условиям.

Для выявления ассоциации между эндометриозом и биполярным расстройством необходимо понимать особенности каждого заболевания, а также сопутствующей патологии при нарушении психологического и репродуктивного здоровья. Известно, что эндометриоз и биполярное расстройство связаны с менструальным циклом, так как на симптомы каждого из заболеваний влияют изменения гормонального фона, и зависят от фазы менструального цикла [44].

Кроме того, женщины с невыраженными симптомами биполярного расстройства могут не подходить под диагностические критерии данного заболевания, поэтому не рассматривается взаимосвязь между эндометриозом и биполярным расстройством. Согласно мнению Wardenaar and de Jonge, диагностические критерии биполярного расстройства не отражают этиологические факторы, а скорее включают гетерогенные совокупности симптомов, которые, группируясь, приводят к расстройству личности [69]. Следует учитывать, что женщины с эндометриозом могут не соответствовать всем клиническим критериям биполярного расстройства, но предполагается, что больные эндометриозом чаще всего имеют особый психический статус, который вызван повышенной

окситоцинергической активностью, что необходимо учитывать при стратегии лечения.

Таким образом, представленные в литературном обзоре данные о роли окситоцина в патогенезе эндометриоза и возникновении различных психических расстройств, особенно у пациенток с болевым синдромом, открывают новые перспективы применения ингибиторов окситоциновых рецепторов в терапии заболевания, а также в профилактике и коррекции аффективных расстройств.

## Литература

1. Mechsner S, Grum B, Gericke C, et al. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1alpha receptor in the pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2541-2546. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.03.015>.
2. He Y, Wu H, He X, et al. Administration of atosiban in patients with endometriosis undergoing frozen-thawed embryo transfer: a prospective, randomized study. *Fertil Steril.* 2016;106(2):416-422. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.04.019>.
3. Lien YJ, Chang HH, Tsai HC, et al. Plasma oxytocin levels in major depressive and bipolar II disorders. *Psychiatry Res.* 2017;258:402-406. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.08.080>.
4. Novais F, Araujo A, Godinho P. Historical roots of histrionic personality disorder. *Front Psychol.* 2015;6:1463. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01463>.
5. Decker HS. The psychiatric works of Emil Kraepelin: a many-faceted story of modern medicine. *J Hist Neurosci.* 2004;13(3):248-276. <https://doi.org/10.1080/09647040490510470>.
6. Blanco C, Compton WM, Saha TD, et al. Epidemiology of DSM-5 bipolar I disorder: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *J Psychiatr Res.* 2017;84:310-317. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.10.003>.
7. Dessotte CA, Silva FS, Furuya RK, et al. Somatic and cognitive-affective depressive symptoms among patients with heart disease: differences by sex and age. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2015;23(2):208-215. <https://doi.org/10.1590/0104-1169.0287.2544>.
8. Delisle VC, Beck AT, Dobson KS, et al. Revisiting gender differences in somatic symptoms of depression: much ado about nothing? *PLoS One.* 2012;7(2):e32490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032490>.
9. O'Donnell S, Vanderloo S, McRae L, et al. Comparison of the estimated prevalence of mood and/or anxiety disorders in Canada between self-report and administrative data. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2016;25(4):360-369. <https://doi.org/10.1017/S2045796015000463>.
10. Galea LAM, Frick KM, Hampson E, et al. Why estrogens matter for behavior and brain health. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017;76(Pt B):363-379. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.024>.
11. Van Oudenhove L, Cuypers SE. The philosophical "mind-body problem" and its relevance for the relationship between psychiatry and the neurosciences. *Perspect Biol Med.* 2010;53(4):545-557. <https://doi.org/10.1353/pbm.2010.0012>.
12. Seng JS. Posttraumatic oxytocin dysregulation: is it a link among posttraumatic self disorders, posttraumatic stress disorder, and pelvic visceral dysregulation conditions in women? *J Trauma Dissociation.* 2010;11(4):387-406. <https://doi.org/10.1080/15299732.2010.496075>.
13. Paaby AB, Rockman MV. The many faces of pleiotropy. *Trends Genet.* 2013;29(2):66-73. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2012.10.010>.
14. Sharma D, Handa RJ, Uht RM. The ERbeta ligand 5alpha-androstane, 3beta,17beta-diol (3beta-diol) regulates hypothalamic oxytocin (Oxt) gene expression. *Endocrinology.* 2012;153(5):2353-2361. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1002>.
15. Breton C, Zingg HH. Expression and region-specific regulation of the oxytocin receptor gene in rat brain. *Endocrinology.* 1997;138(5):1857-1862. <https://doi.org/10.1210/endo.138.5.5127>.
16. Levin ER, Hammes SR. Nuclear receptors outside the nucleus: extranuclear signalling by steroid receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016;17(12):783-797. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.122>.
17. Carter CS. Sex differences in oxytocin and vasopressin: implications for autism spectrum disorders? *Behav Brain Res.* 2007;176(1):170-186. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.025>.
18. Mechsner S, Bartley J, Lodenkemper C, et al. Oxytocin receptor expression in smooth muscle cells of peritoneal endometriotic lesions and ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril.* 2005;83 Suppl 1:1220-1231. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.11.038>.
19. Barcena de Arellano ML, Gericke J, Reichelt U, et al. Immunohistochemical characterization of endometriosis-associated smooth muscle cells in human peritoneal endometriotic lesions. *Hum Reprod.* 2011;26(10):2721-2730. <https://doi.org/10.1093/humrep/der253>.
20. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril.* 1999;72(6):961-969. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(99\)00393-3](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(99)00393-3).
21. Kim S, Choi Y, Spencer TE, Bazer FW. Effects of the estrous cycle, pregnancy and interferon tau on expression of cyclooxygenase two (COX-2) in ovine endometrium. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:58. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-58>.
22. Stormshak F. Biochemical and endocrine aspects of oxytocin production by the mammalian corpus luteum. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:92. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-92>.



23. Sales KJ, Jabbour HN. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction*. 2003;559-567. <https://doi.org/10.1530/rep.0.1260559>.
24. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet*. 1995;346(8974):558-560. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)91387-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)91387-4).
25. De Ziegler D, Bulletti C, Fanchin R, et al. Contractility of the nonpregnant uterus. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;943(1):172-184. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03801.x>.
26. Lesny P, Killick SR. REVIEW: The junctional zone of the uterus and its contractions. *BJOG*. 2004;111(11):1182-1189. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00350.x>.
27. Guo SW, Mao X, Ma Q, Liu X. Dysmenorrhea and its severity are associated with increased uterine contractility and overexpression of oxytocin receptor (OTR) in women with symptomatic adenomyosis. *Fertil Steril*. 2013;99(1):231-240. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.038>.
28. Zhang Y, Yu P, Sun F, et al. Expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with adenomyosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015;94(4):412-418. <https://doi.org/10.1111/aogs.12595>.
29. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V, et al. Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum Reprod*. 2000;15 Suppl 1:81-89. [https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl\\_1.81](https://doi.org/10.1093/humrep/15.suppl_1.81).
30. Aguilar HN, Mitchell BF. Physiological pathways and molecular mechanisms regulating uterine contractility. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):725-744. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmq016>.
31. Richter ON, Bartz C, Dowaji J, et al. Contractile reactivity of human myometrium in isolated non-pregnant uteri. *Hum Reprod*. 2006;21(1):36-45. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei295>.
32. Leyendecker G, Kunz G, Noe M, et al. Endometriosis: a dysfunction and disease of the archimetra. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):752-762. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.5.752>.
33. Bulletti C. Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1156-1161. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(02\)03087-x](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(02)03087-x).
34. Huang M, Li X, Guo P, et al. The abnormal expression of oxytocin receptors in the uterine junctional zone in women with endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0220-7>.
35. Leyendecker G, Kunz G, Herbertz M, et al. Uterine peristaltic activity and the development of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:338-355. <https://doi.org/10.1196/annals.1335.036>.
36. Exacoustos C, Luciano D, Corbett B, et al. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(3):248 e241-247. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.06.006>.
37. Tosti C, Zupi E, Exacoustos C. Could the uterine junctional zone be used to identify early-stage endometriosis in women? *Womens Health (Lond)*. 2014;10(3):225-227. <https://doi.org/10.2217/whe.14.20>.
38. Simsek Y, Celik O, Karaer A, et al. Therapeutic efficiency of Atosiban, an oxytocin receptor blocking agent in the treatment of experimental endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(3):777-783. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2390-7>.
39. Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-251. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>.
40. Dell'Aglio Jr JC, Basso LA, Argimon IldL, Arteche A. Systematic review of the prevalence of bipolar disorder and bipolar spectrum disorders in population-based studies. *Trends Psychiatry Psychother*. 2013;35(2):99-105. <https://doi.org/10.1590/s2237-60892013000200002>.
41. Scott J, Murray G, Henry C, et al. Activation in bipolar disorders: A Systematic Review. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(2):189-196. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3459>.
42. Teatero ML, Mazmanian D, Sharma V. Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(1):22-36. <https://doi.org/10.1111/bdi.12138>.
43. Frey BN, Dias RS. Sex hormones and biomarkers of neuroprotection and neurodegeneration: implications for female reproductive events in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(1):48-57. <https://doi.org/10.1111/bdi.12151>.
44. Osorio FL, Carvalho AC, Donadon MF, et al. Chronic pelvic pain, psychiatric disorders and early emotional traumas: Results of a cross sectional case-control study. *World J Psychiatry*. 2016;6(3):339-344. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i3.339>.
45. Kumar V, Khan M, Vilos GA, Sharma V. Revisiting the association between endometriosis and bipolar disorder. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(11):1141-1145. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)35082-4](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)35082-4).
46. Lewis DO, Comite F, Mallouh C, et al. Bipolar mood disorder and endometriosis: preliminary findings. *Am J Psychiatry*. 1987;144(12):1588-1591. <https://doi.org/10.1176/ajp.144.12.1588>.
47. Walker E, Katon W, Jones LM, Russo J. Relationship between endometriosis and affective disorder. *Am J Psychiatry*. 1989;146(3):380-381. <https://doi.org/10.1176/ajp.146.3.380>.
48. Wei M, Cheng Y, Bu H, et al. Length of menstrual cycle and risk of endometriosis: a meta-analysis of 11 case-control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9):e2922. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002922>.
49. Barron ML, Flick LH, Cook CA, et al. Associations between psychiatric disorders and menstrual cycle characteristics. *Arch Psychiatr Nurs*. 2008;22(5):254-265. <https://doi.org/10.1016/j.apnu.2007.11.001>.
50. Kesebir S, Yaşan Şair B, Ünübol B, Tatlıdil Yaylacı E. Is there a relationship between age at menarche and clinical and temperamental characteristics in bipolar disorder? *Ann Clin Psychiatry*. 2013;25(2):121-124.

51. Kadaba R, Simpson CW. Disparate effect of tamoxifen in rats with experimentally induced endometriosis. *Endocrinology*. 1990;126(6):3263-3267. <https://doi.org/10.1210/endo-126-6-3263>.
52. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*. 2001;81(2):629-683. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.2.629>.
53. Wu Y, Guo SW. Histone deacetylase inhibitors trichostatin A and valproic acid induce cell cycle arrest and p21 expression in immortalized human endometrial stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137(2):198-203. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.02.014>.
54. Liu X, Guo SW. A pilot study on the off-label use of valproic acid to treat adenomyosis. *Fertil Steril*. 2008;89(1):246-250. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.009>.
55. Goldstein JA. Danazol and the rapid-cycling patient. *J Clin Psychiatry*. 1986;47(3):153-154.
56. Godin R, Marcoux V. Vaginally administered danazol: an overlooked option in the treatment of rectovaginal endometriosis? *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(12):1098-1103. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)30075-5](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)30075-5).
57. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, et al. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):696-700. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1197200>.
58. Heijnen WT, De Fruyt J, Wierdsma AI, et al. Efficacy of tranylcypromine in bipolar depression: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(6):700-705. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000409>.
59. Sun Q, Ding D, Liu X, Guo SW. Tranylcypromine, a lysine-specific demethylase 1 (LSD1) inhibitor, suppresses lesion growth and improves generalized hyperalgesia in mouse with induced endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14:17. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0154-0>.
60. Watson S, Gallagher P, Porter RJ, et al. A randomized trial to examine the effect of mifepristone on neuropsychological performance and mood in patients with bipolar depression. *Biol Psychiatry*. 2012;72(11):943-949. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.05.029>.
61. Zhang YX. Effect of mifepristone in the different treatments of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(3):350-353. <https://doi.org/10.12891/ceog3527.2016>.
62. Wang Y, Jiang X, Wang S. The influence of mifepristone to caspase 3 expression in adenomyosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41(2):154-157. <https://doi.org/10.12891/ceog16152014>.
63. Kulkarni J, Berk M, Wang W, et al. A four week randomised control trial of adjunctive medroxyprogesterone and tamoxifen in women with mania. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;43:52-61. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.02.004>.
64. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(2):243-255. <https://doi.org/10.1517/14656566.9.2.243>.
65. Meinhard N, Kessing LV, Vinberg M. The role of estrogen in bipolar disorder, a review. *Nord J Psychiatry*. 2014;68(2):81-87. <https://doi.org/10.3109/08039488.2013.775341>.
66. Haber GM, Behelak YF. Preliminary report on the use of tamoxifen in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(3):582-586. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(87\)90057-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90057-3).
67. Rose PG, Alvarez B, Maclennan GT. Exacerbation of endometriosis as a result of premenopausal tamoxifen exposure. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(2):507-508. <https://doi.org/10.1067/mob.2000.105966>.
68. Parrott E, Butterworth M, Green A, et al. Adenomyosis — a result of disordered stromal differentiation. *Am J Pathol*. 2001;159(2):623-630. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)61733-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)61733-6).
69. Wardenaar KJ, de Jonge P. Diagnostic heterogeneity in psychiatry: towards an empirical solution. *BMC Med*. 2013;11:201. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-201>.

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

Мария Игоревна Ярмолинская — д-р мед. наук, профессор РАН, руководитель отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Диагностика и лечение эндометриоза». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства и гинекологии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-код: 3686-3605. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Владислав Владимирович Хобец — аспирант отдела эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** 9562635@gmail.com.

Maria I. Yarmolinskaya — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Department of Endocrinology of Reproduction, the Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; Professor. The Department of Obstetrics and Gynecology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>. SPIN-code: 3686-3605. **E-mail:** m.yarmolinskaya@gmail.com.

Vladislav V. Khobets — MD, Post-Graduate Student. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** 9562635@gmail.com.