

- Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова

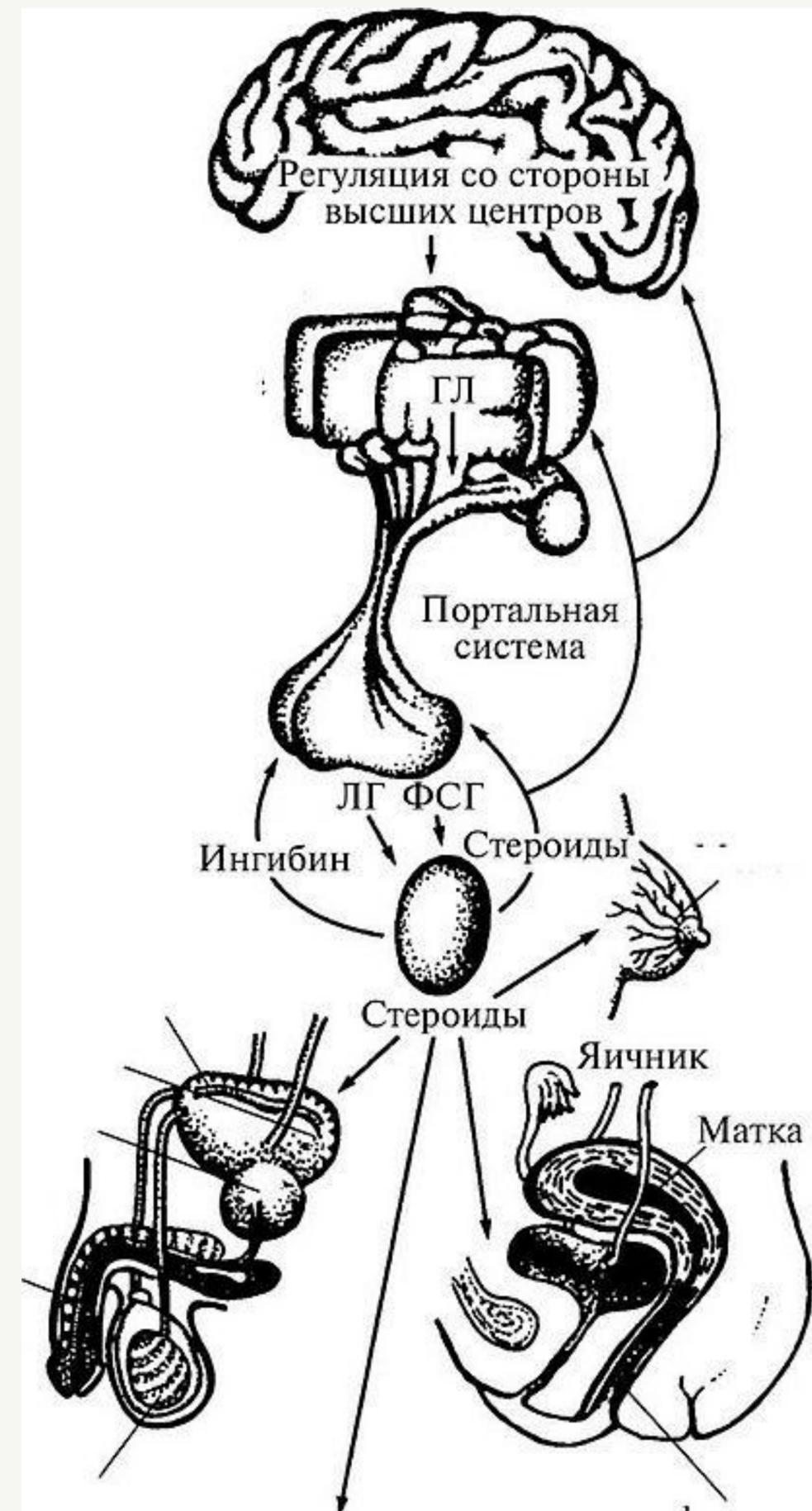
- Кафедра патофизиологии и клинической патофизиологии ЛХ

# • Патология женской и мужской репродуктивной системы

- Подготовила: Огаркова Екатерина
  - 2.4.09

- Регуляция репродуктивной системы

- Кора
- Гипофиз, гипоталамус
- Надпочечники
- Яички/яичники

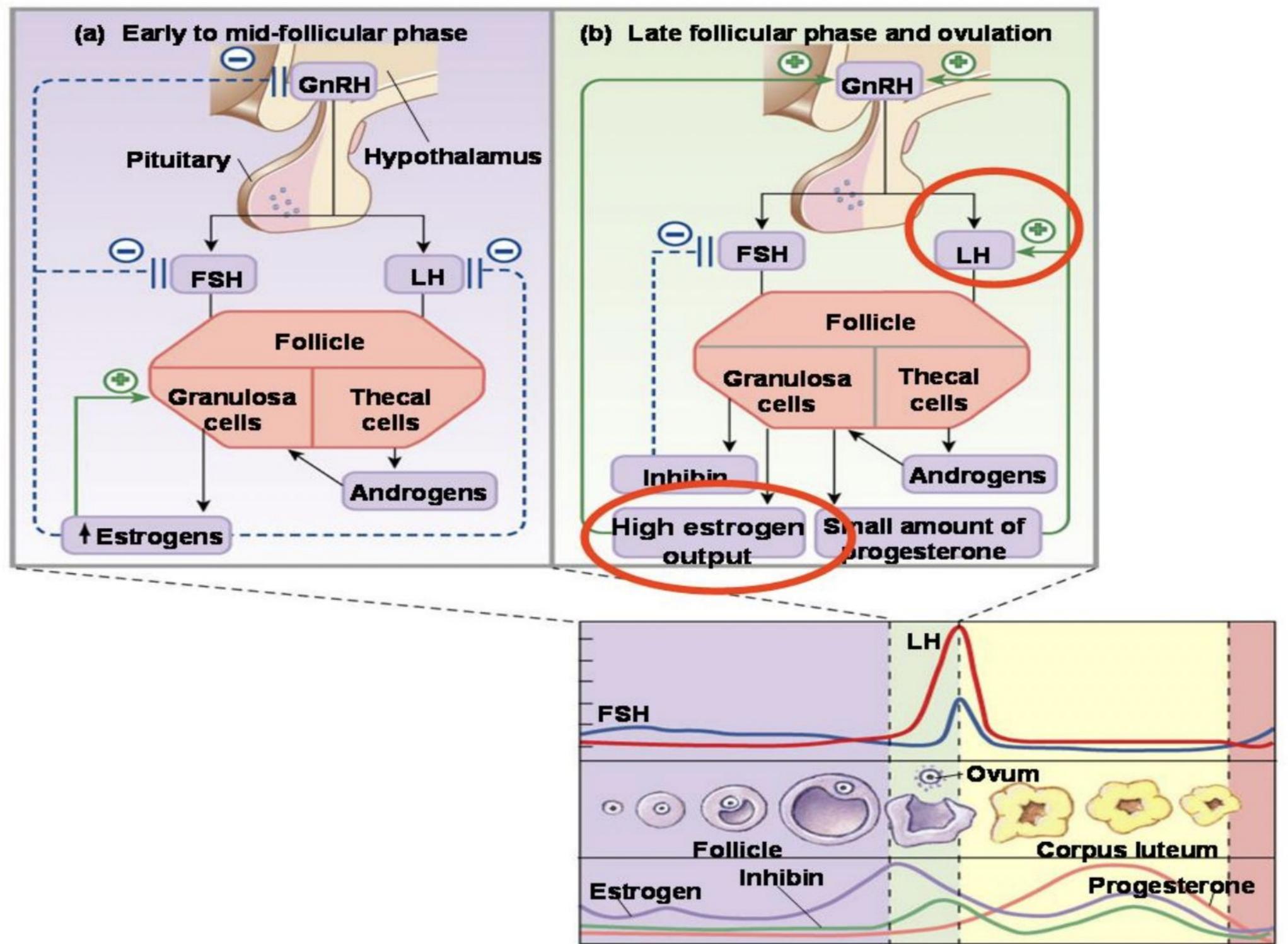


# • Нормальная физиология

• Женская репродуктивная система

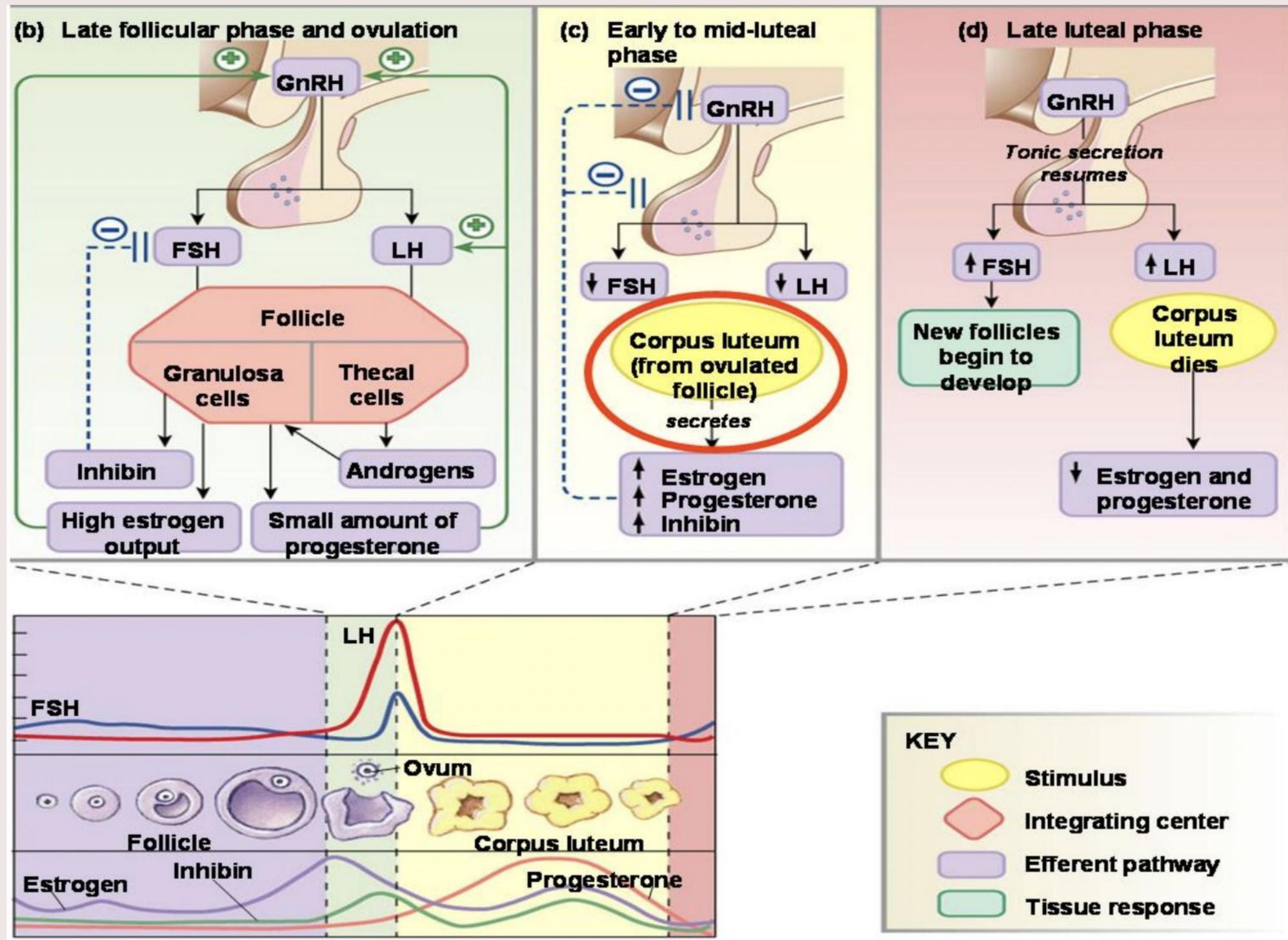
• FSH - ФСГ

• LH - ЛГ



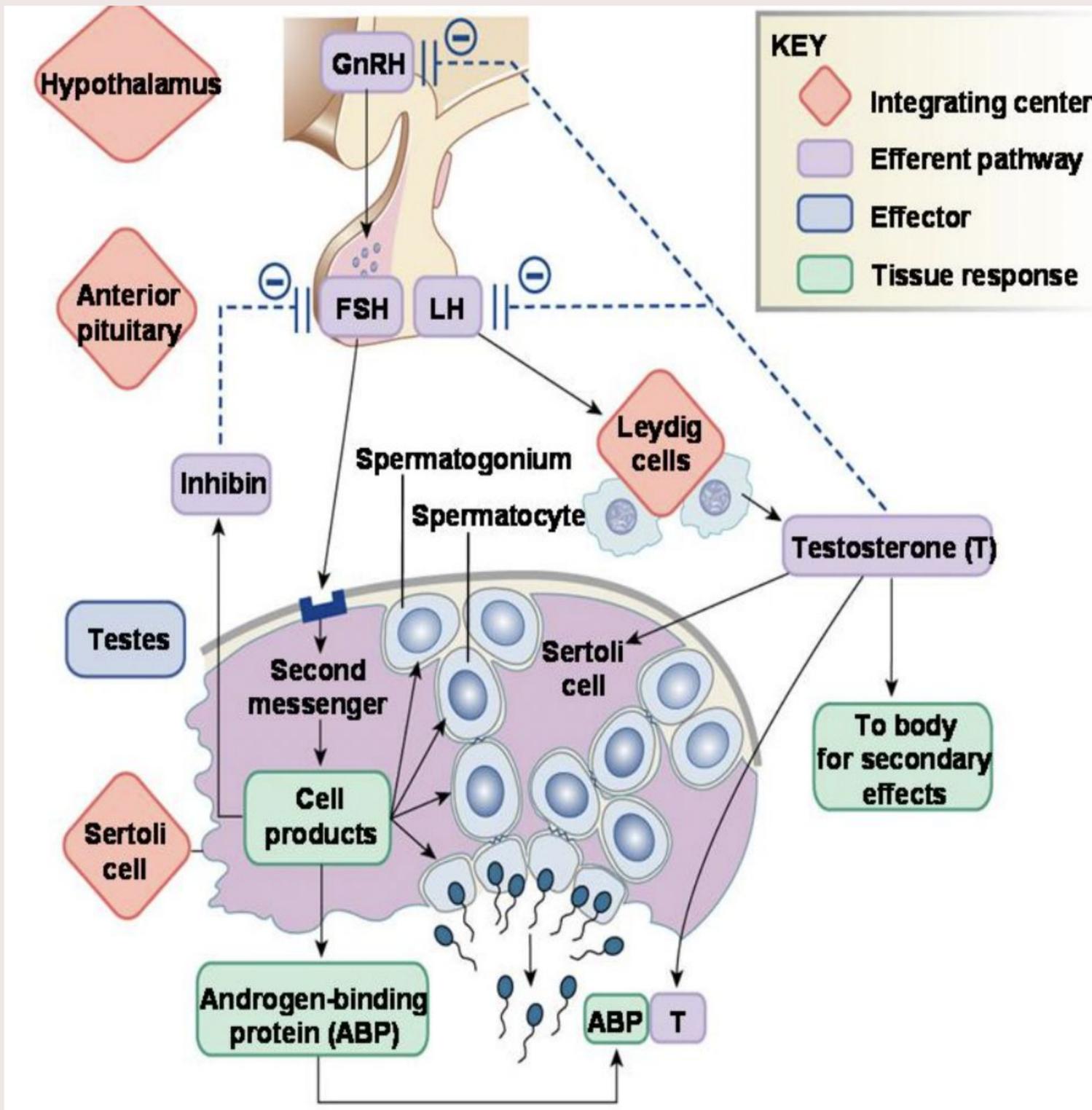
# • Нормальная физиология

• Женская репродуктивная система



• FSH - ФСГ

• LH - ЛГ



# • Нормальная физиология

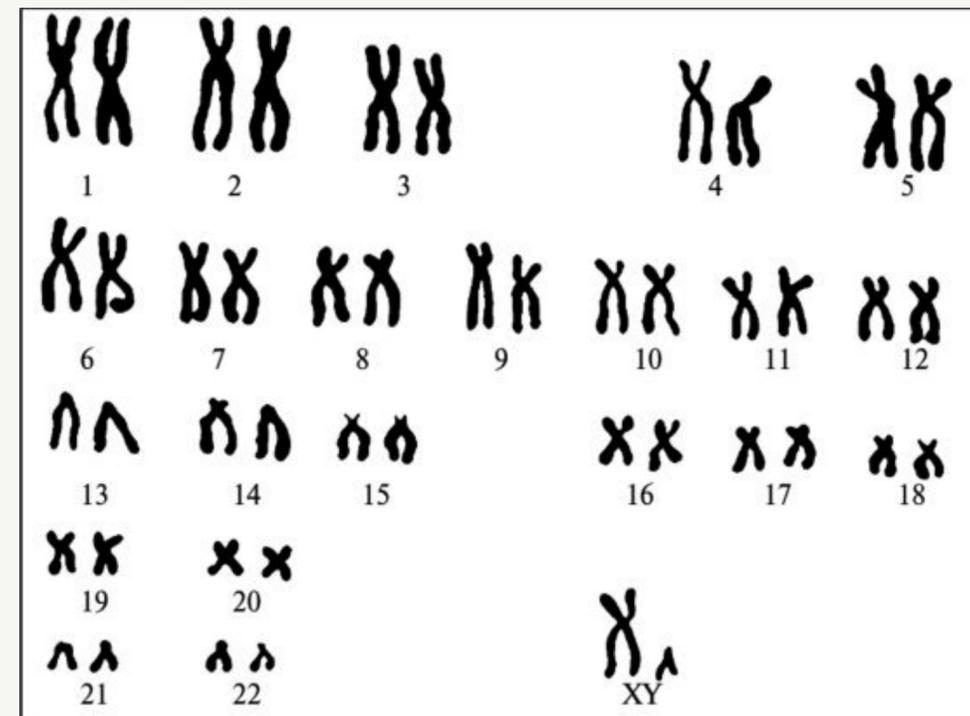
- Мужская половая система

# Существует три пола...

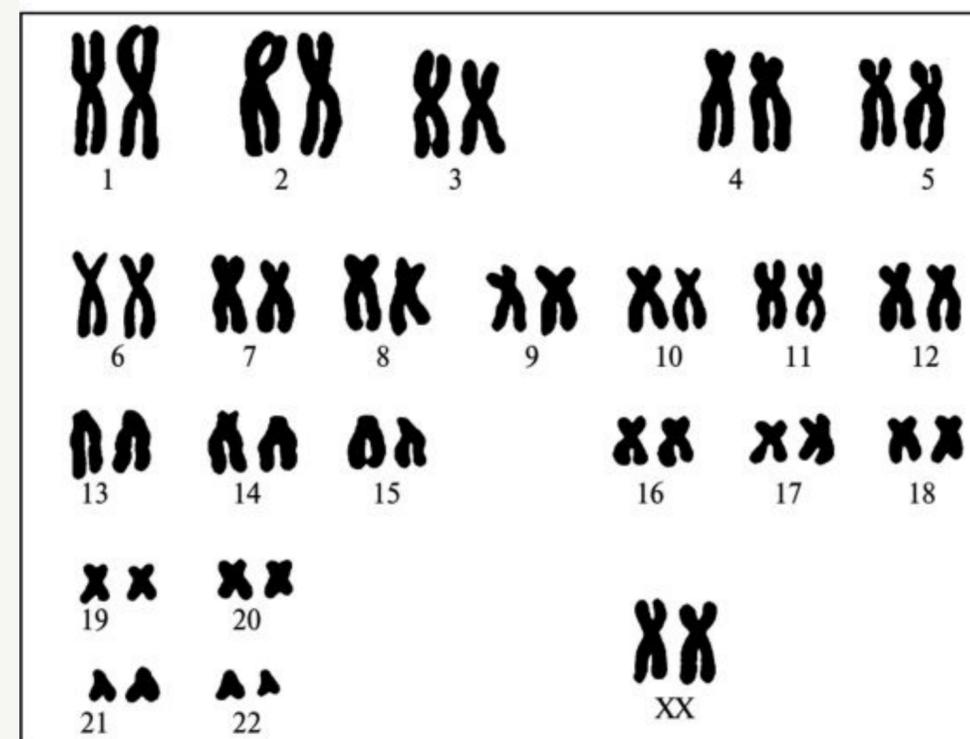
• Хромосомный пол → Гонадный пол → Фенотипический пол

# • ХРОМОСОМНЫЙ ПОЛ

1. Устанавливается при оплодотворении
2. Единственный неизменный параметр
3. XY- мужской пол XX - женский пол
4. Тельца Барра - на единицу меньше числа X-хромосом



*a*

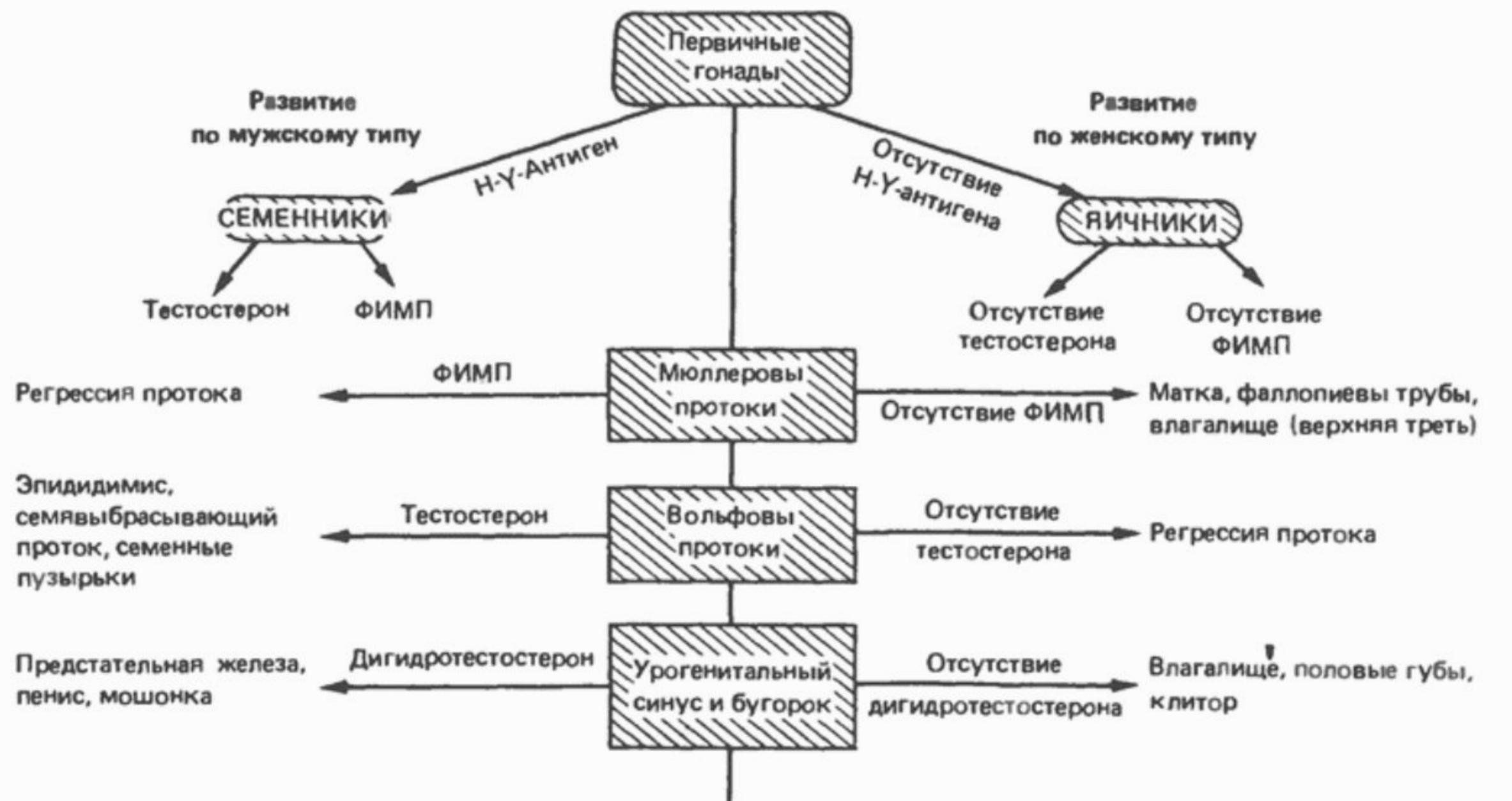


*б*

# • Гонадальный пол

1. Образование первичной гонады между 35-50 днем беременности
2. К 56-му происходит дифференцировка на мужские и женские гонады
3. Связано с наличием H-Y-антигена, тестостером (androgens) и ФИМП (фактор ингибирования мюллеровых протоков) -





# • Фенотипический пол

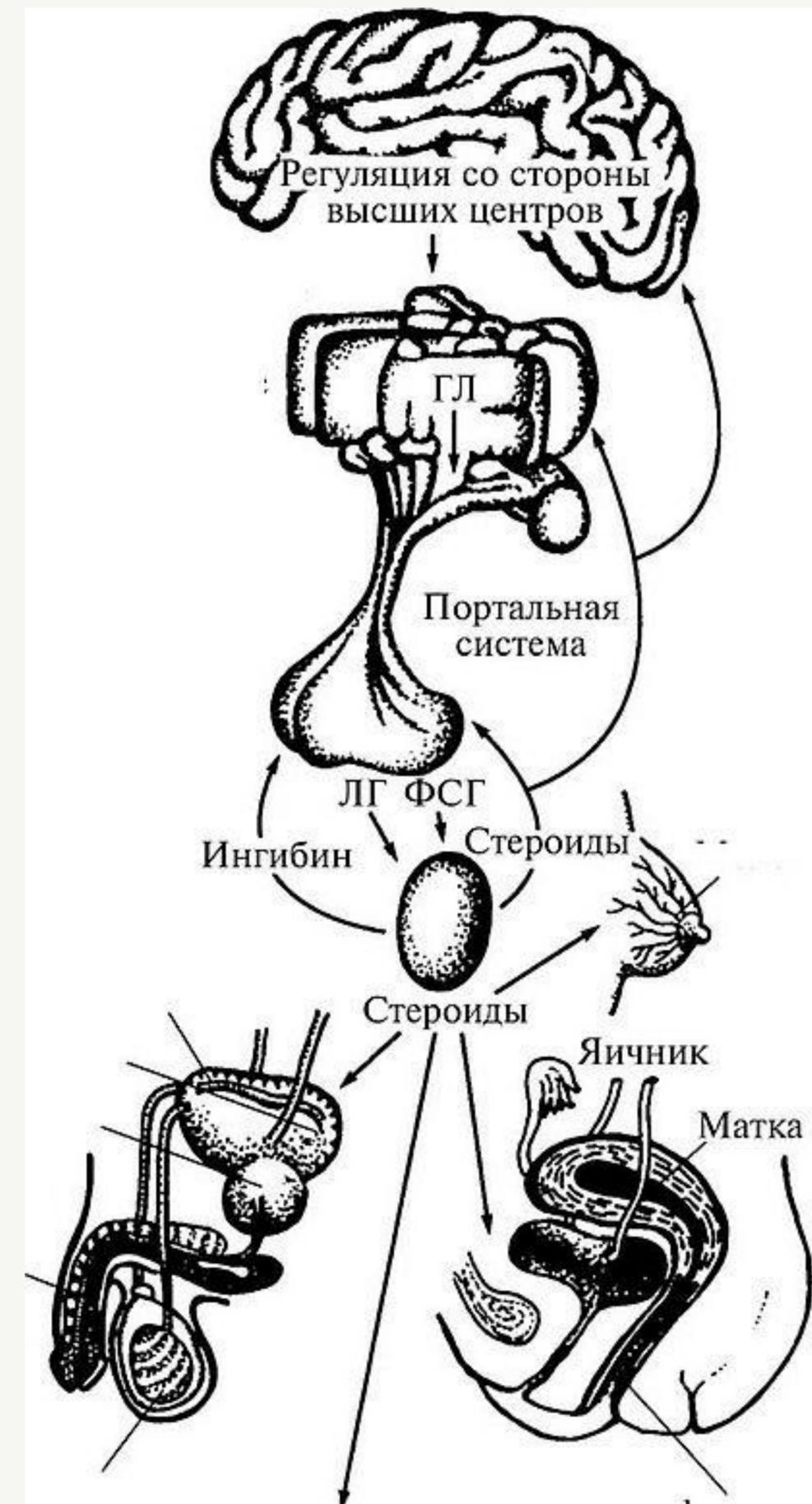
- В основном определяется наличием или отсутствием ДГТ (дигидротестостерон)



- Патологии репродуктивной системы

- Регуляция репродуктивной системы

- Кора
- Гипофиз, гипоталамус
- Надпочечники
- Яички/яичники



- **Нарушения в коре головного мозга**

- **Парафилия**

- Парафилическим расстройством называют повторяющиеся, интенсивные, сексуально возбуждающие фантазии, действия или поступки, калечащие или доставляющие дискомфорт, которые могут быть направлены на неодушевленные предметы, детей, а также на взрослых против их воли, или же на причинение страданий или унижение самого себя или партнера с риском нанесения вреда. ( фетишизм, педофилия, зоофилия, гомосексуализм, вуайеризм и т.д)

- Патогенез:

- Наличие генераторов патологически усиленного возбуждения (ГПУВ)

- Источник: <https://www.msmanuals.com/ru>

- **Нарушения в коре головного мозга**
  - Кора-гипоталамус-гипофиз
- Наличие кровоизлияний, травм, опухолей

- **Нарушения в системе гипоталамус-гипофиз**

- Нарушение полового созревания у женщин. Преждевременное.

Центральное (гипофиз/гипоталамус)	Периферическое (яичники)
Много ФСГ/ЛГ	Много эстрогенов/органы мишени более чувствительны
Нормальное развитие, но преждевременное	Хорошо развиты вторичные половые признаки
Есть овуляция	Нет овуляции

- **Нарушения в системе гипоталамус-гипофиз**

- Нарушение полового созревания у женщин. Задержка.

Центральное (вторичное)	Периферическое (первичное)
Снижены ФСГ/ЛГ	Наследственное/приобретенное
Аменорея	Нарушение синтеза ферментов
	Нарушения синтеза гормонов
	Снижение чувствительности органов-мишеней к гормонам

- **Нарушения в системе гипоталамус-гипофиз**

- Нарушение полового созревания у мужчин. Преждевременное.

Истинное	Ложное (яички)
Увеличены ЛГ/ФСГ	Увеличены тестостерон и андрогены
Развитие полноценное	Есть вторичные половые признаки
Есть сперматогенез	Нет сперматогенеза

- **Нарушения в системе гипоталамус-гипофиз**

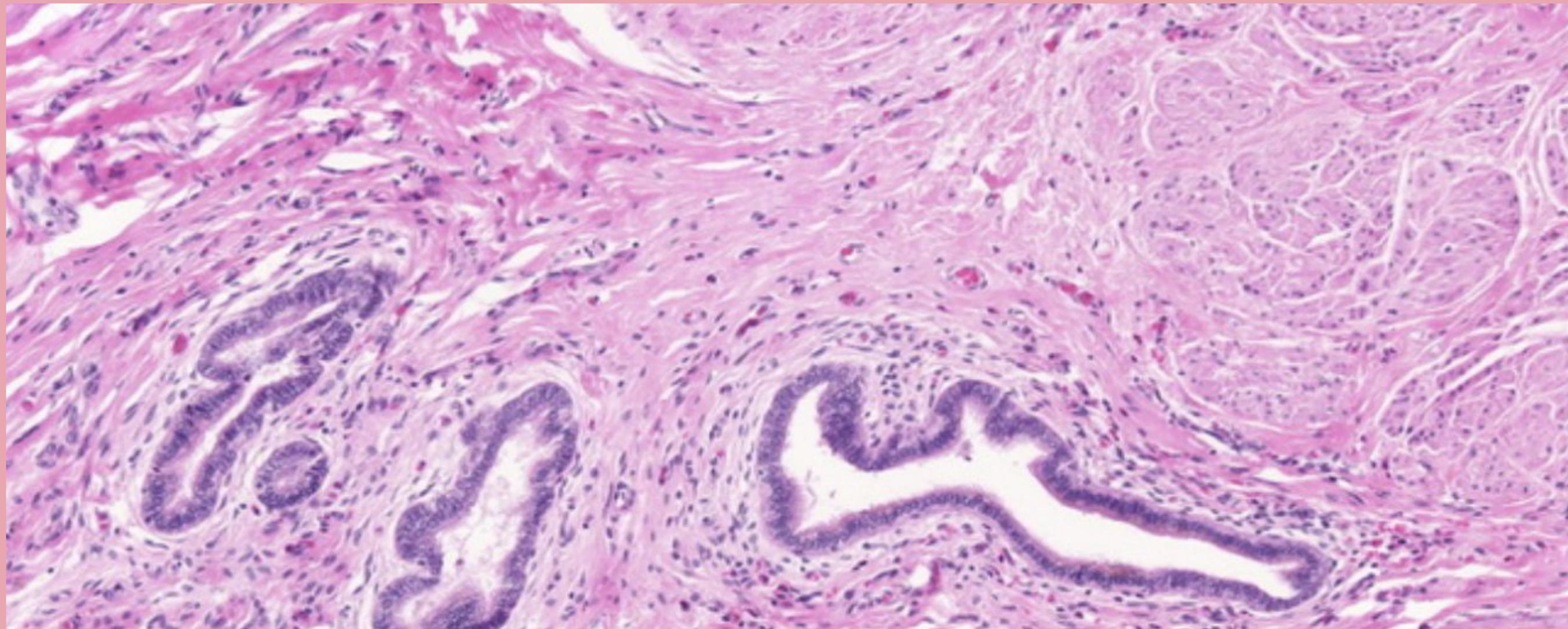
- Нарушение полового созревания у мужчин. Задержка.

Центральное	Периферическое
Снижены ФСГ/ЛГ	Нарушение синтеза андрогенов и тестостерона
Появление женские половых признаков	Появление женские половых признаков

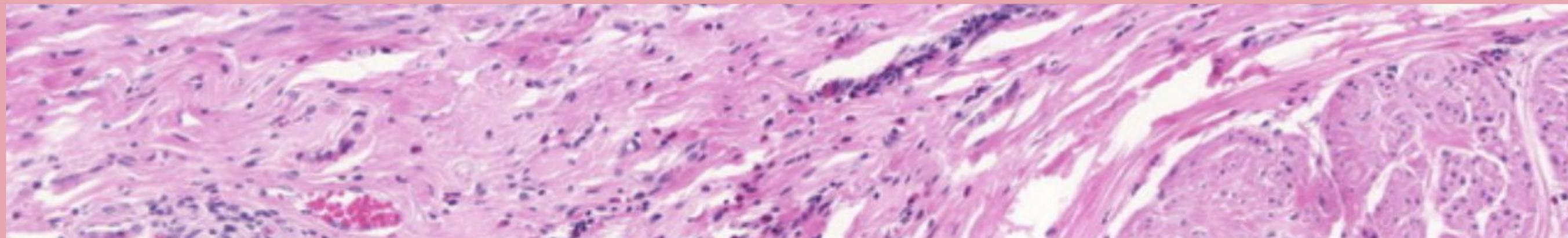
- **Органные аномалии**

- Яичники и семенники

Яичники	Семенники
Агенезия, аплазия, апоплексия, гетеротопия, эктопия и т.д	Водянка, грыжи, воспаления, варикоцеле, крипторхизм, монархизм и т.д



- Эндометриоз





# NIH Public Access Author Manuscript

*Fertil Steril.* Author manuscript; available in PMC 2013 November 21.

Published in final edited form as:

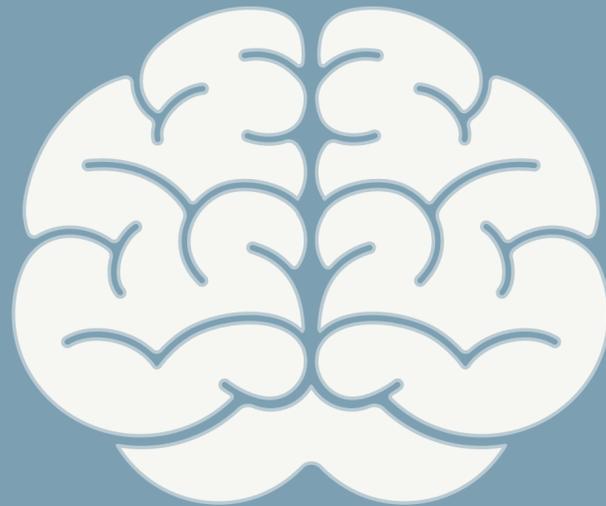
*Fertil Steril.* 2012 September ; 98(3): . doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.

## Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis

Richard O. Burney, M.D., M.Sc.<sup>a</sup> and Linda C. Giudice, M.D., Ph.D.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Madigan Healthcare System, Tacoma, Washington

<sup>b</sup>Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, California



NIH-PA Author Manuscript



# NIH Public Access Author Manuscript

*Fertil Steril.* Author manuscript; available in PMC 2013 November 21.

Published in final edited form as:

*Fertil Steril.* 2012 September ; 98(3): . doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.

## Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis

Richard O. Burney, M.D., M.Sc.<sup>a</sup> and Linda C. Giudice, M.D., Ph.D.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Madigan Healthcare System, Tacoma, Washington

<sup>b</sup>Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, California

### Abstract

Originally described over three hundred years ago, endometriosis is classically defined by the presence of endometrial glands and stroma in extrauterine locations. Endometriosis is an inflammatory, estrogen dependent condition associated with pelvic pain and infertility. This work reviews the disease process from theories regarding origin to the molecular basis for disease sequelae. A thorough understanding of the histopathogenesis and pathophysiology of endometriosis is essential toward the development of novel diagnostic and treatment approaches for this debilitating condition.

### Keywords

endometriosis; pathogenesis; pathophysiology; lesion biology

Endometriosis is classically defined as the presence of endometrial glands and stroma in ectopic locations, primarily the pelvic peritoneum, ovaries, and rectovaginal septum. Affecting 6-10% of women of reproductive age, the stigmata of endometriosis include dysmenorrhea, dyspareunia, chronic pelvic pain, irregular uterine bleeding and/or infertility (1). The prevalence of this condition in women experiencing pain, infertility, or both is as high as 35-50% (2). Yet, endometriosis is under-diagnosed and associated with a 6.7 year mean latency from onset of symptoms to definitive diagnosis (3), in part due to the requirement for surgical diagnosis. Endometriosis is a debilitating condition, posing significant quality of life issues for the individual patient (4). The disorder represents a major cause of hysterectomy and hospitalization in the United States, with total annual healthcare costs estimated at \$69.4 billion in 2009 (5). The significant individual and public health concerns associated with endometriosis underscore the importance of understanding its pathogenesis and pathophysiology toward prevention and the development of sensitive non-surgical diagnostic assays and effective treatments. The past several decades have witnessed substantial progress toward unraveling the enigma associated with this disorder. Herein, we outline the current understanding of the pathogenesis and pathophysiology of endometriosis.

© 2012 American Society for Reproductive Medicine. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Reprint requests: Linda C. Giudice, M.D., Ph.D., Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94143-0138, giudice@obgyn.ucsf.edu.

Financial support: none

**Publisher's Disclaimer:** This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

NIH-PA Author Manuscript

NIH-PA Author Manuscript

NIH-PA Author Manuscript

- **Эндометриоз -  
ЭТО...**

патологический процесс, при котором определяется наличие ткани по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию вне полости матки

- Эпидемиология

- Эндометриозом во всем мире страдает примерно 10% женщин, в основном, репродуктивного возраста.
- Распространенность женщин, страдающих от боли, бесплодия или того и другого, достигает 35-50%.
- Эндометриоз недостаточно диагностируется и связан со средней задержкой  
й  
в 6,7 лет от появления симптомов до окончательного диагноза.

- Целомическая метаплазия

- Ретроградная менструация

- Теория Мюллерова покоя

- Эндометриоз

3

- Стволовые клетки ККМ

- Доброкачественные метастазы

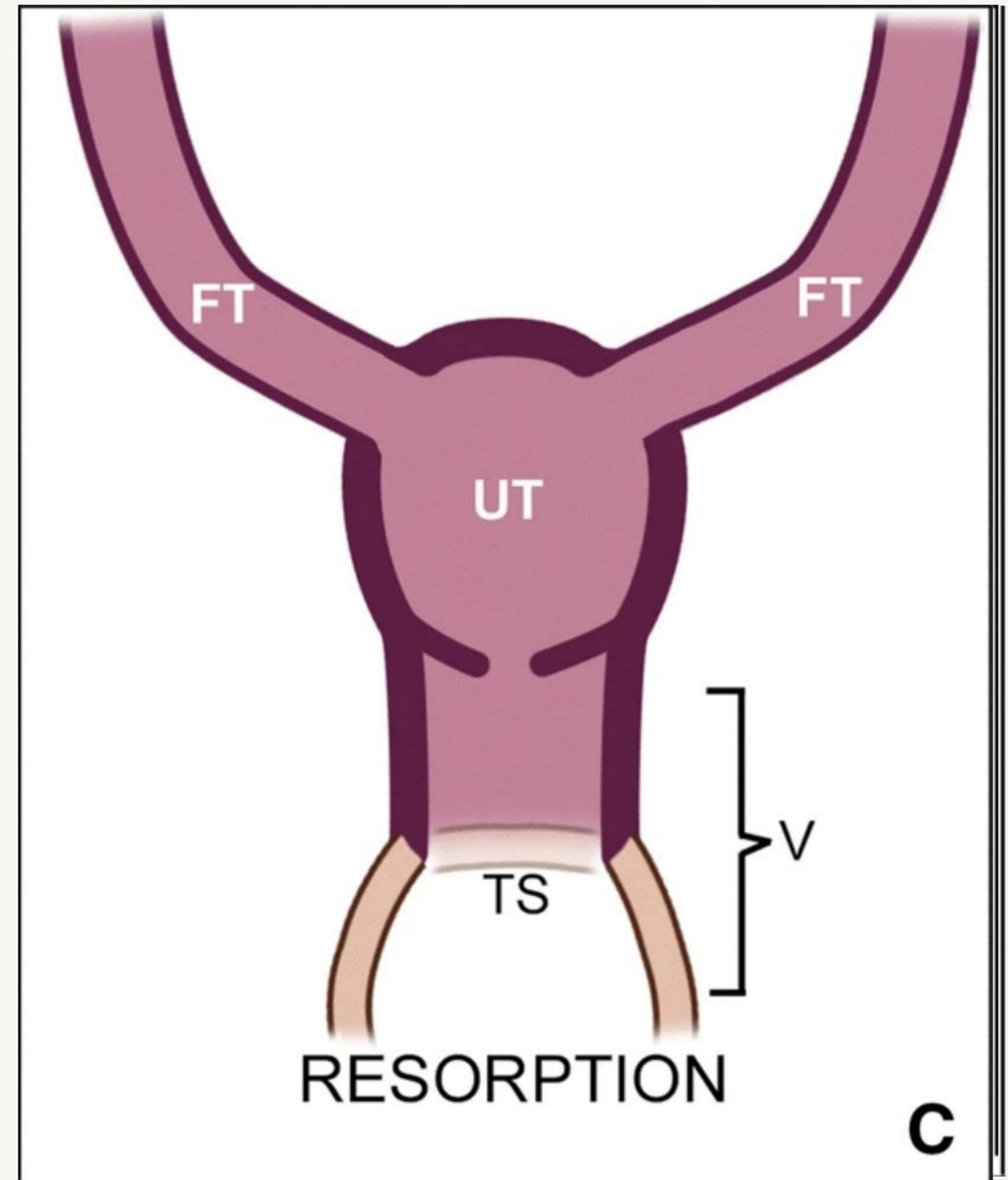
# Целомическая метаплазия

- Внематочное происхождение

- Преобразование нормальной ткани брюшины в ткань эктопического эндометрия под действие различных агентов таких как:
- EDC (endocrine disrupting chemicals) - гормональные нарушения, воспаления, механические травмы или другие воздействия
- Эндогенные стимулы: гормональный или иммунологический факторы

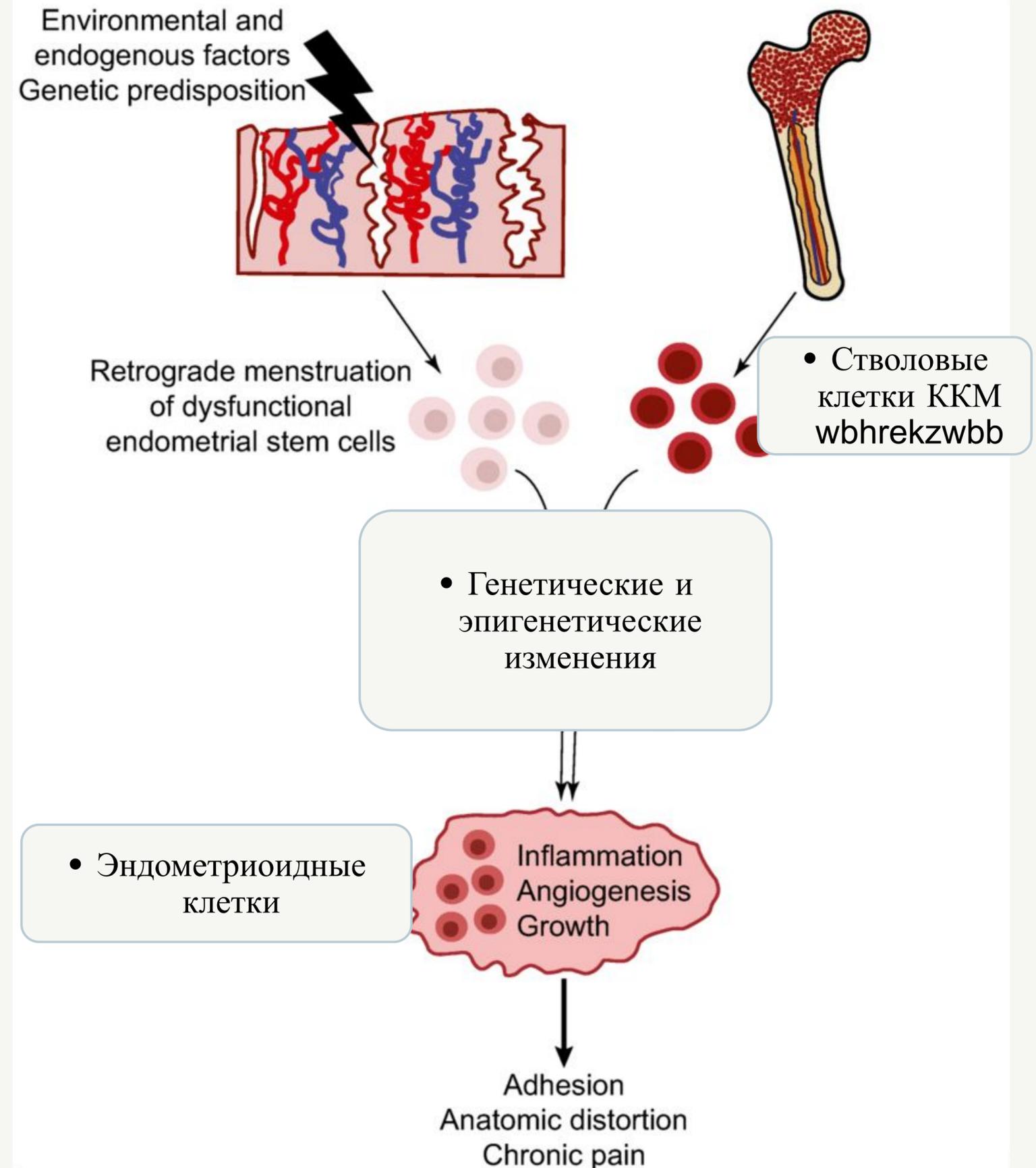
- Теория Мюллера  
покоя.  
Мюллерианоз.

- Клетки, оставшиеся от миграции Мюллера протока, сохраняют способность развиваться в эндометриодные поражения под влиянием эстрогена, начиная с периода полового созревания
- Подтверждается эпидемиологическим исследованием, сообщаящим о двукратном увеличении риска ЭМ у женщин, подвергшихся воздействию диэтилstilбестрола.
- Диэтилstilбестрол является нестероидным эстрогенным препаратом, в прошлом он широко использовался для поддержки беременности женщин с историей [повторяющихся выкидышей](#), [гормональную терапию симптомов менопаузы](#) и [дефицита эстрогена](#) у женщин, лечение [рака простаты](#) у мужчин и [рака молочной железы](#) у женщин и другие виды применения



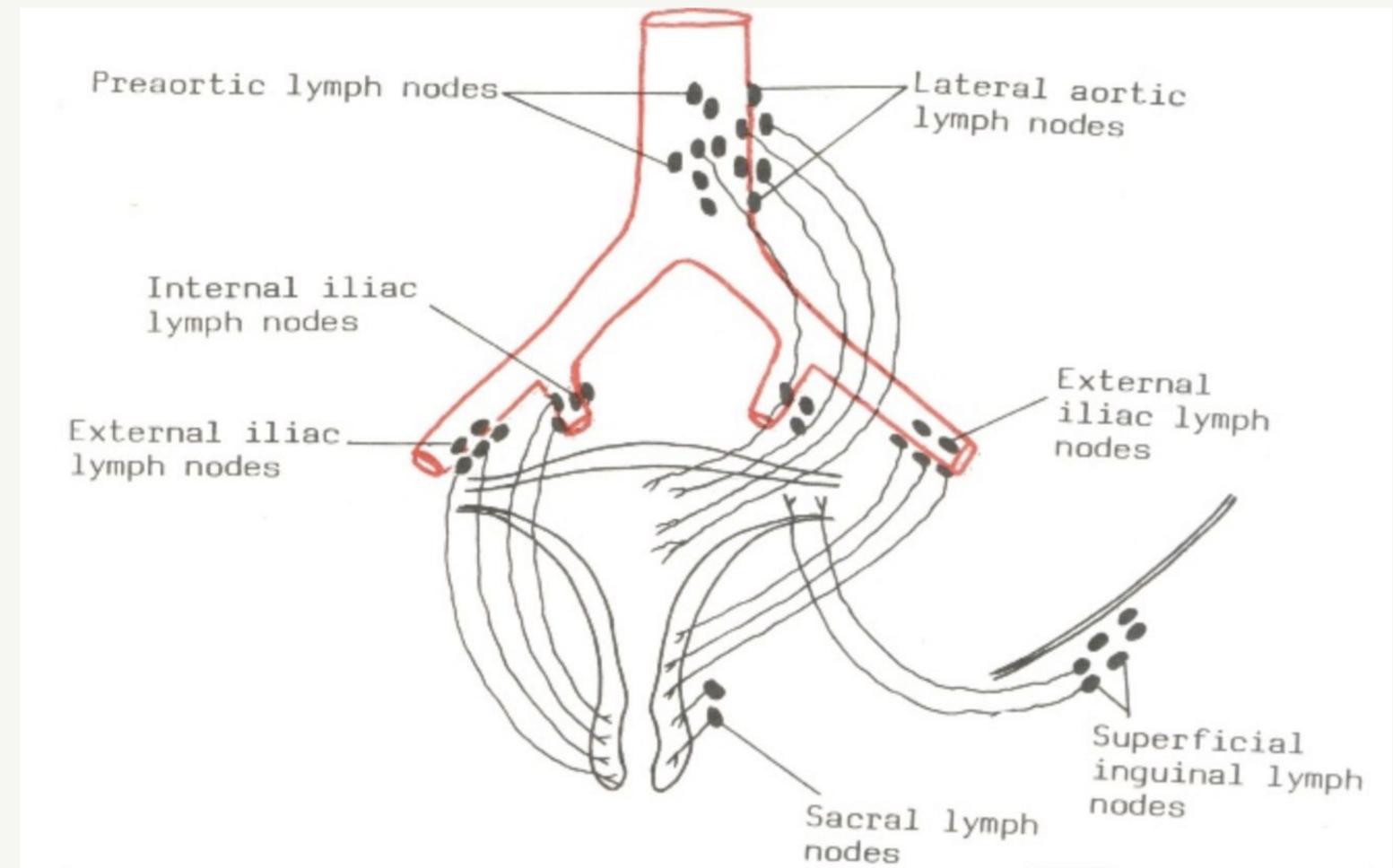
# • Стволовые клетки ККМ

- Внематочные стволовые клетки, родом из ККМ могут дифференцироваться в эндометриоидную ткань.
- Поддержка теорий, защищающих неэндометриальное происхождение эндометриоза, основывается на клинических отчетах о гистологически подтвержденных эндометриоидных тканях у пациентов без менструального эндометрия, таких как люди с синдромом Рокитанского-Кустера-Хаузера и мужчины с раком простаты, проходящие лечение высокими дозами эстрогенов.



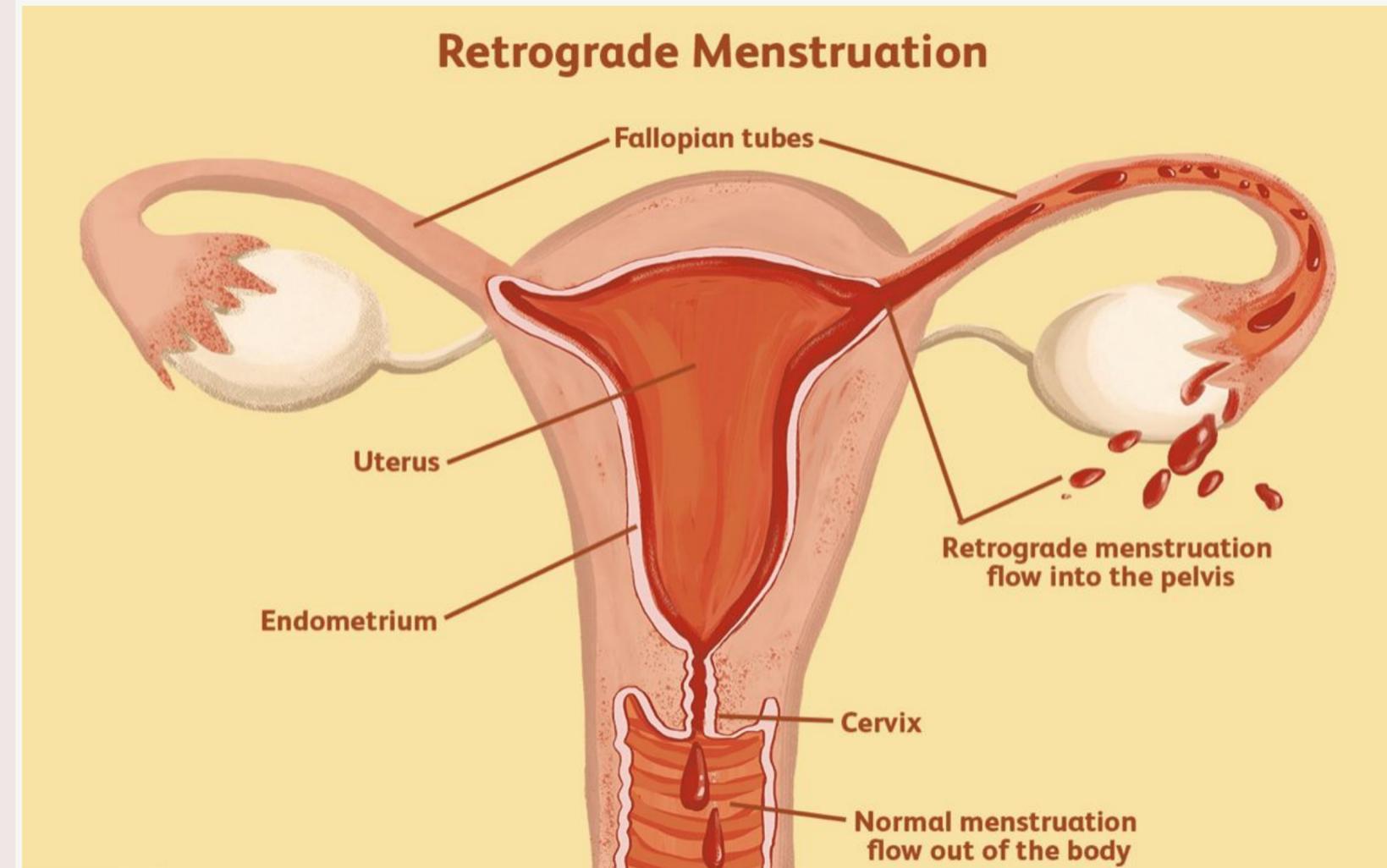
- Теория доброкачественных метастазов

- Лимфо- и гематогенное распространение клеток эндометрия
- Эндометриоз лимфатических узлов зарегистрирован у 6-7% женщин при лимфаденэктомии.
- Подтверждению теории находится в отчетах, свидетельствующих о гистологически подтвержденных эндометриоидных поражениях в таких местах, как кости, легкие, глаза, мозг.



- Теория by Sampson или теория ретроградной менструации

- Согласно этой теории, эутопический эндометрий выводится через открытые маточные трубы в брюшную полость во время менструации.
- Теория подтверждается в ряде исследований закупоренных или нарушенных путей оттока (аномалии развития+ незначительные нарушения: перегородка матки/стеноз шейки матки) - у таких пациентов риск эндометриоза выше.
- Также эта теория подтверждается анатомическим распределением эндометриoidных поражений: задний отдел таза (действие силы тяжести) и в его левой половине (препятствие для диффузии в виде сигмовидной кишки)



# • Условия для развития эндометриоза

- Ускользание от иммунной системы
- Прикрепление к перитонеальному эндотелию
- Инвазия эпителия
- Установление локальной нейроваскулярной сети

- **Подтвержденные молекулярные признаки эндометриоза**

1. Генетическая предрасположенность

2. Зависимость от эстрогена

3. Резистентность к прогестерону

4. Воспаление

# • Выживание клеток эндометрия

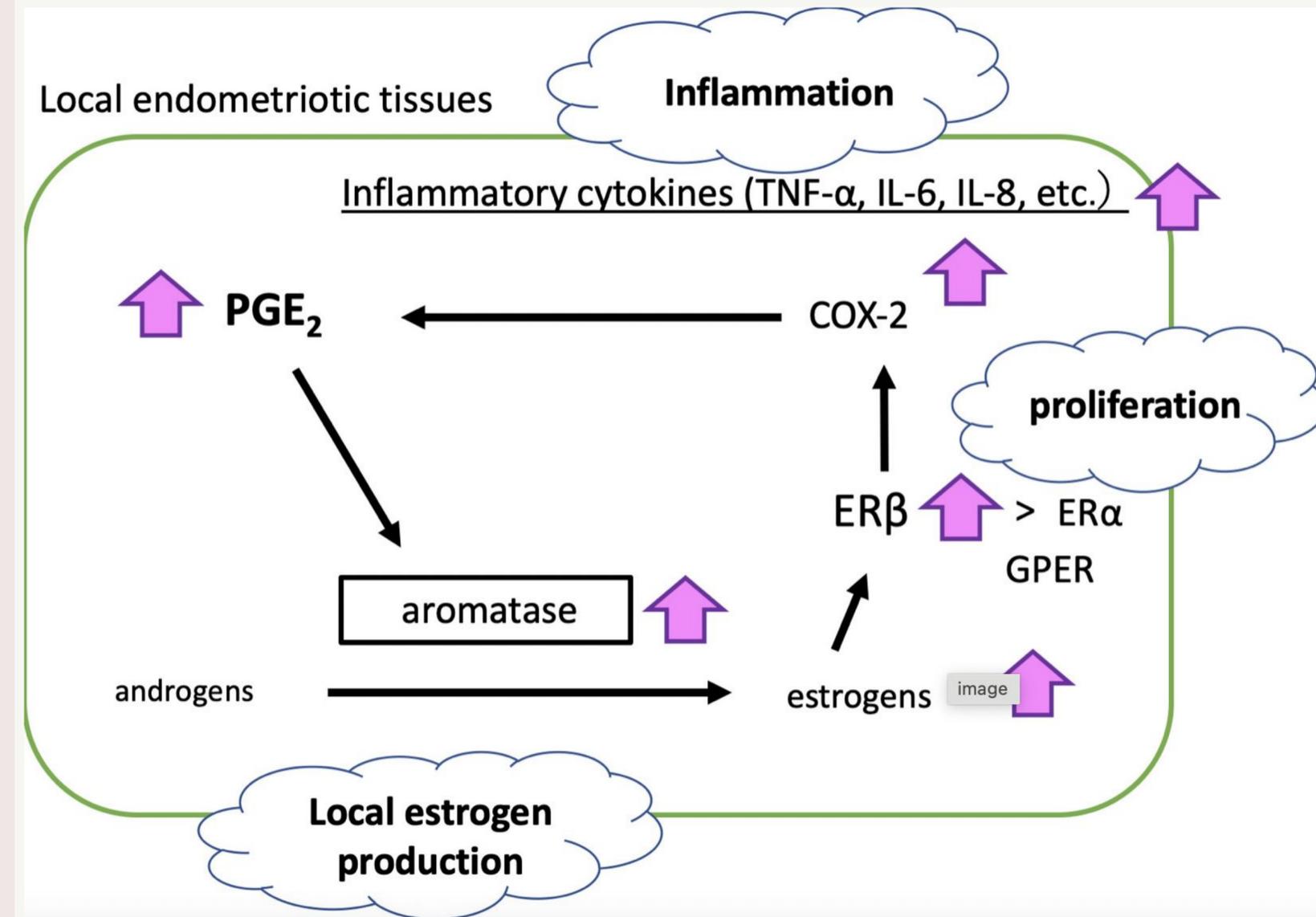
- Повышенная регуляция анти-апоптического гена BCL-2 как к эктопическом, так и эутопическом эндотелии у женщин с ЭМ
- Наследственная предрасположенность - генетические изменения клеток эндотелия - у родственников первой степени родства с ЭМ риск им заболеть в 6 раз выше, чем у родственников без родства с ЭМ.
- Риск геномных аномалий выше у клеток эндотелий, так как эти клетки обновляются каждый месяц, в частности мутация гена-супрессора опухоли PTEN зарегистрирована в 56% случаев.

## Факторы-кандидаты, влияющие на патофизиологию эндометриоза

Ген	Функция	Использованная литература)
17 $\beta$ HSD-2	Гидроксистероиддегидрогеназа	Zeitoun et al 1998 (47) Jones et al 1998 (31) Noble et al 1996 (101)
BCL-2	Антиапоптоз	Taylor et al 1999 (102) Harada et al 1997 (81) Dinulescu et al 2005 (30)
CYP19	Фермент ароматаза	Bruner-Tran et al 2002 (65 )
HOXA10	Фактор транскрипции	Гонсалес-Рамос и др. 2010 (103)
Ил-6	Цитокин	Бадави и др. 1984 (104)
КРАС	Онкоген	
ММП 3,7	Матричные металлопротеиназы	
NF-KB	Фактор транскрипции	
PGE2	Простагландин	
PTEN	Ген супрессора опухоли	Dinulescu et al 2005 (30)
TGF-B	Цитокин	Oosterlynck et al 1994 (61)
TNF- $\alpha$	Цитокин	Eisermann et al 1988 (80)

- **Зависимость от эстрогена и резистентность к прогестерону**

- Эндометриоз - эстроген-зависимое заболевание: в эктопической эндометрии повышена экспрессия фермента ароматазы и понижена экспрессия 17β-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2, что приводит к увеличению локальной биодоступности эстрадиола.
- Эндометриоз - прогестерон-нечувствительное заболевание: в эктопических поражениях выявляется сниженное количество рецепторов к прогестерону, что приводит к неполному переходу эндометриозных поражений из пролиферативной в секреторную фазу. Это способствует повышению выживаемости клеток и имплантации.

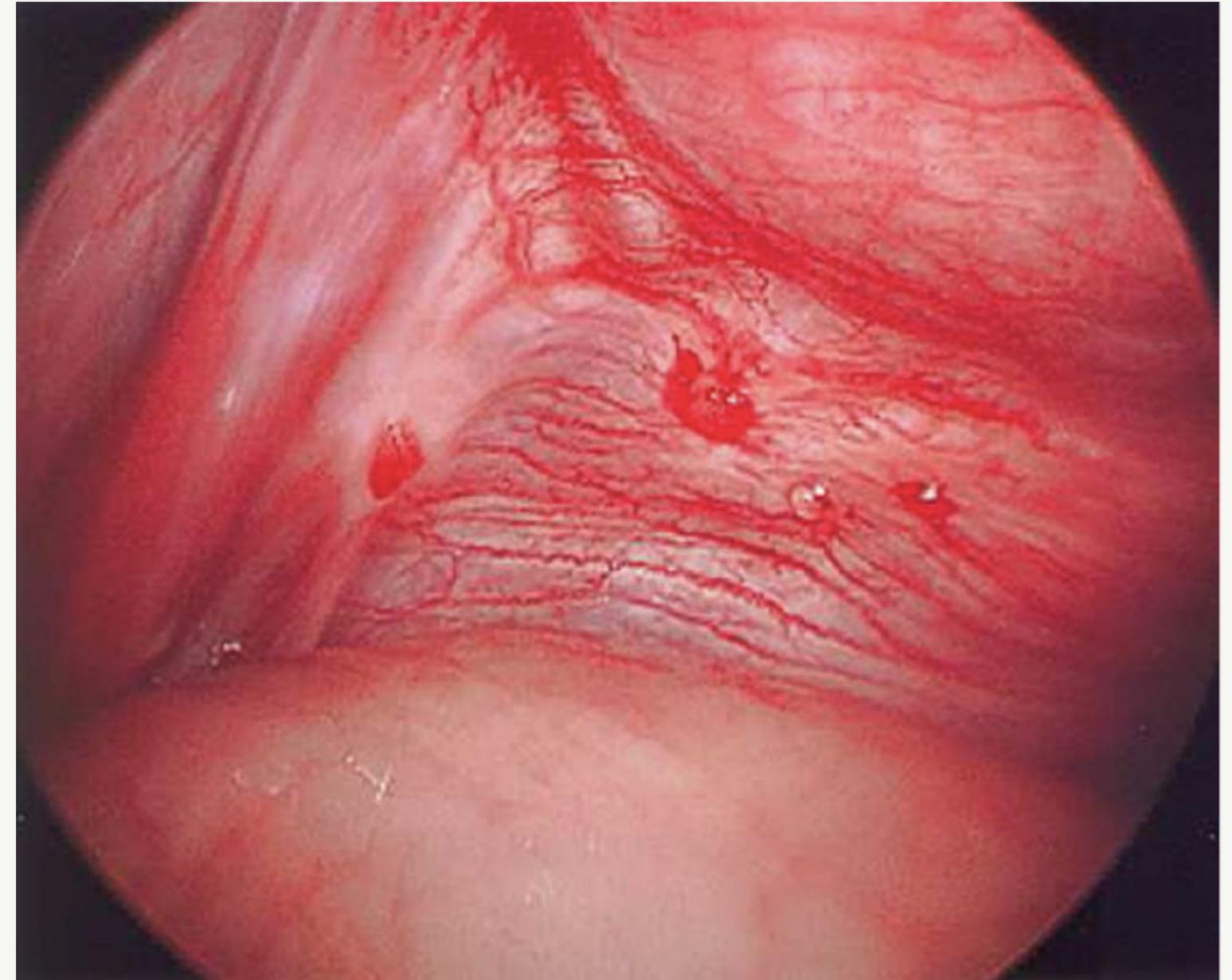


# • Уклонение от иммунной системы

- Клетки эктопического эндометрия показывают отсутствие молекул межклеточной адгезии ICAM-1, что и помогает им избегать клиренса, опосредованного NK-клетками.
- У женщин с ЭМ часто встречаются такие аутоиммунные заболевания как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, а также atopические заболевания как аллергия, астма и др.
- Так же нередким явлением может быть нарушение функций макрофагов у женщин с ЭМ.

# • Прикрепление и инвазии клеток эндометрия

- Неповрежденный мезотелий имеет низкую предрасположенность к инвазии по сравнению с воспаленным.
- Существует предположение, что и сами менструальные выделения могут аутологически повреждать мезотелий. Механизм неизвестен.
- Экспрессия цитокинов и факторов роста (MMP-3, ICAM-1, TGF- $\beta$ ) может создавать микросреду, которая способствует имплантации клеток эндометрия или защищает их от иммуноопосредованного клиренса. Среди цитокинов, которые повышены в перитонеальной жидкости у женщин с эндометриозом (61), было обнаружено, что TGF- $\beta$  индуцирует инвазию клеток эндометрия в модели брюшины *in vitro* (62).



Эндометриоз с очаговым кровоизлиянием на задней поверхности широкой связки.

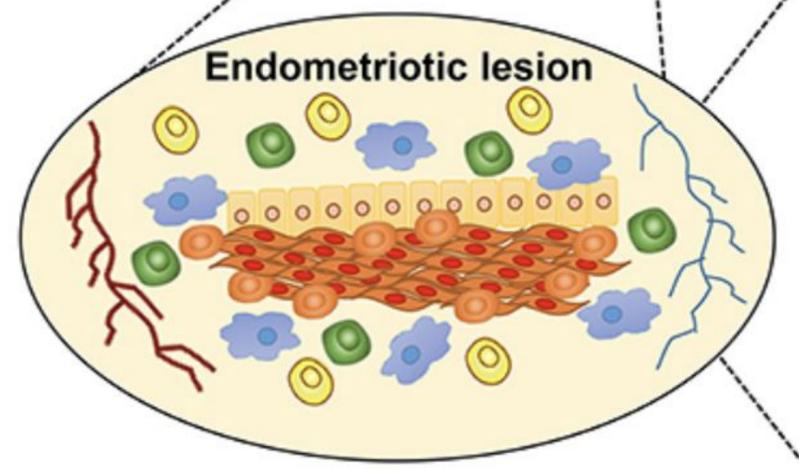
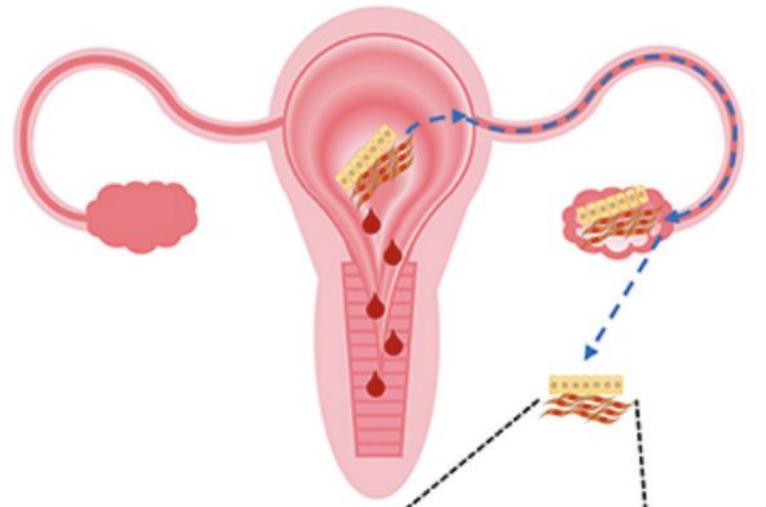
# • Нейроангиогенез

- Для поддержания эндометриоидных поражений, особенно в относительно бессосудистом мезотелии, ткани требуется адекватное кровоснабжение.
- Нервы сопровождают ангиогенез, что и обуславливает нестерпимую боль у пациентов.
- Нейроангиогенезу способствуют такие молекулы как фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-8 (IL-8), а так же фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

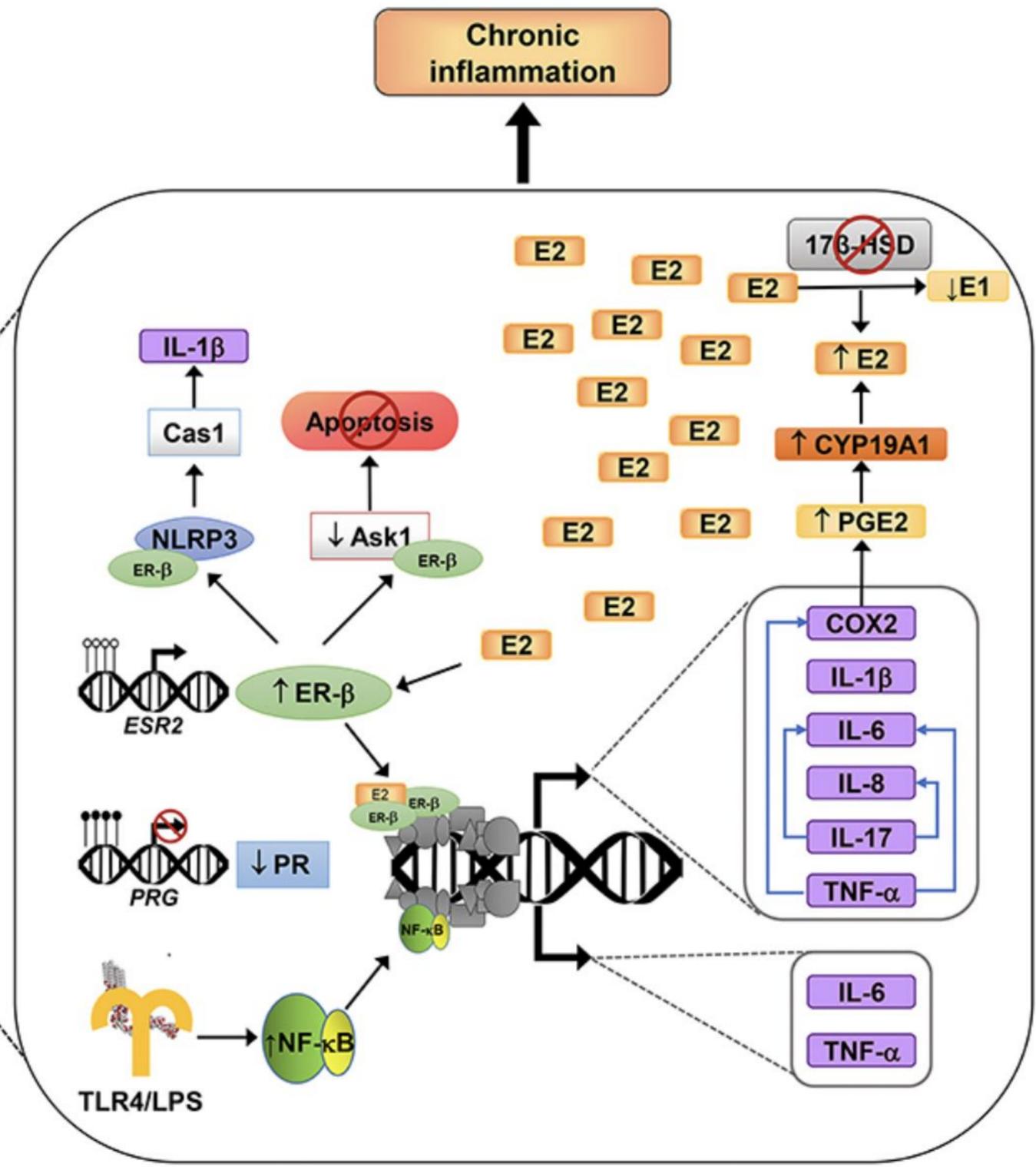
# • Воспаление

- У женщин с эндометриозом перитонеальная жидкость отличается повышенным количеством активированных макрофагов и важными различиями в профиле цитокинов / хемокинов
- Идентифицирован уникальный белок, структурно похожий на гаптоглобин, в перитонеальной жидкости пациентов с эндометриозом, этот белок связывается с макрофагами, снижает их фагоцитарную способность и увеличивает выработку интерлейкина 6
- Другие цитокины и хемокины: фактор ингибирования миграции макрофагов , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, и хемоаттрактантный белок-1 моноцитов (MCP-1)
- Перитонеальные макрофаги женщин с ЭМ экспрессируют большое количество ЦОГ-2 и выделяют большое количество простагландинов (PGE2, F2 $\alpha$ )
- Также ткань нечувствительна к прогестерону, который обладает противовоспалительными свойствами.
- Базальный уровень секреции ИЛ-6 пораженным эндотелием выше, чем у здоровых женщин.

**A** Retrograde menstruation



**B**



- 

Epithelial and stromal endometrial cells
- 

Blood vessels
- 

Transcription machinery
- 

Unmethylated DNA
- 

Immune cells
- 

Nerve fibers
- 

Target genes
- 

Methylated DNA

### ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

- Снижение подвижности сперматозоидов
- Усиленный фагоцитоз сперматозоидов
- Нарушение связывания сперматозоидов с яйцеклеткой

### ПРЕИМПЛАНТАЦИЯ ЭМБРИОНА

- Низкое качество эмбриона
- Ранняя остановка развития эмбриона

### ГИПОФИЗ

- Пиковые подъемы ЛГ
- Гиперпролактинемия
- Дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси

### ИМПЛАНТАЦИЯ

- Снижение рецептивности эндометрия
- Недостаточность секреторной фазы эндометрия

### ЯИЧНИК

- Снижение овариального резерва яичников
- Нарушение фолликулогенеза
- Изменение состава фолликулярной жидкости
- Ускоренный апоптоз гранулезных клеток
- Нарушение стероидогенеза
- Дефект лютеиновой фазы МЦ

### ОВУЛЯЦИЯ

- Низкое качество ооцитов
- Синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула

### БРЮШНАЯ ПОЛОСТЬ

- Сперматотоксичность и эмбриотоксичность перитонеальной жидкости
- Повышенная концентрация цитокинов, хемокинов, факторов роста
- Спаечный процесс



- # Профилактика

В настоящее время не существует каких-либо известных способов профилактики эндометриоза. Повышение осведомленности, а также ранняя диагностика и лечение могут замедлить или остановить естественное прогрессирование заболевания и уменьшить долгосрочное бремя его симптомов, включая, возможный риск сенситизации центральной нервной системы, однако в настоящее время болезнь считается неизлечимой.



## **Факторы риска развития эндометриоза:**

- Случаи эндометриоза в семье
- Раннее менархе
- Менструальный цикл <27 дней
- Менструация >7 дней (полименорея)
- Гиперменорея
- Нереализованная репродуктивная функция
- Гипоксия
- Дефицит железа
- Гормональные нарушения
- Дисфункция иммунной системы

- **Спасибо за внимание!**