



Патогенез врожденных аномалий женской половой системы

Слуцкая Екатерина Александровна, 1.4.23а

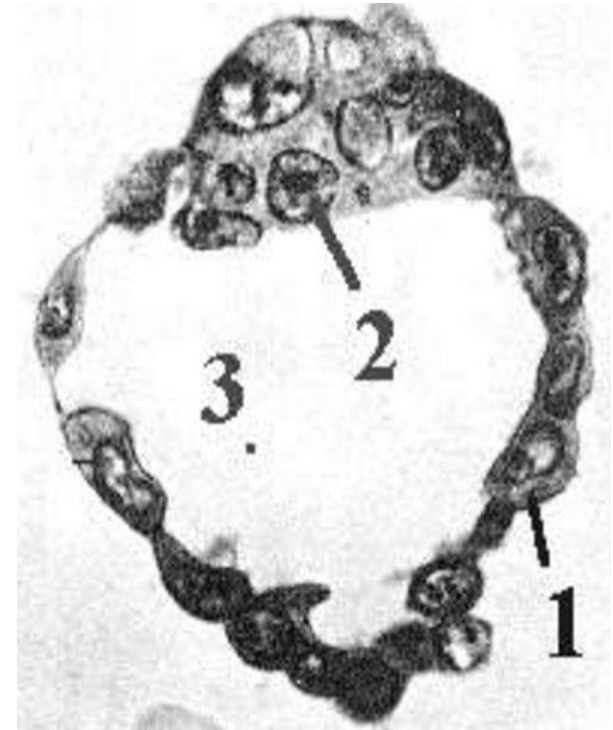
НАЧАЛЬНЫЕ СТАДИИ ЭМБРИОГЕНЕЗА

- I. **Оплодотворение**
- II. **Дробление.** Серия первых митотических делений. Объем зародыша не увеличивается. В результате образуется бластоциста, или зародышевый пузырек.

Трофобласт — источник развития хориона (1)

Эмбриобласт — источник развития зародыша и остальных внезародышевых органов (2)

Бластоцель — полость пузырька (3)



Гастрюляция

Гастрюляция приводит к появлению в зародыше трех листков: **эктодермы**, **мезодермы** и **энтодермы**. Далее из этих листков развиваются осевые зачатки органов.

В ходе гастрюляции происходит **перемещение** и **дифференцировка** клеток.

Формирование комплекса осевых зачатков

Производные мезодермы:

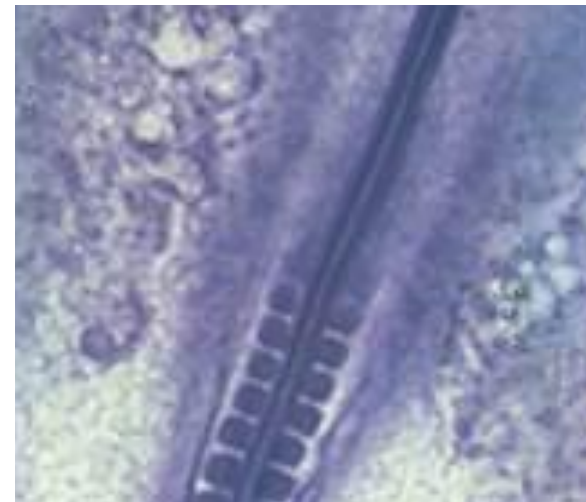
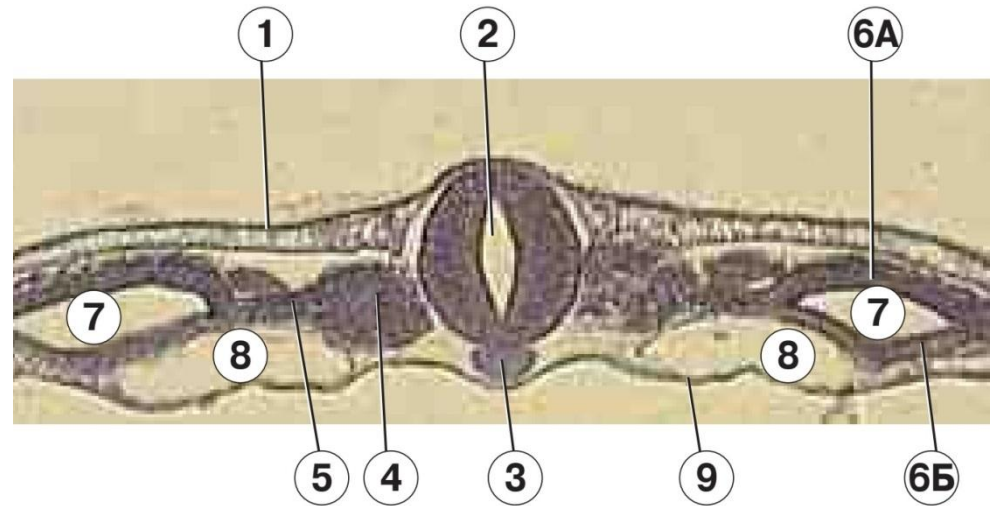
- Хорда (3)
- Сомиты (4)
- Нефрогонотомы, или сегментные ножки (5)
- Спланхнотом (6А, 6Б)
- Мезенхима (8)

Производные эктодермы:

- Нервная трубка (2)
- Кожная эктодерма (1)

Производные энтодермы:

- Кишечная энтодерма (9)



ЭМБРИОГЕНЕЗ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

- I. К 4-й нед. развития образуются **предпочки (пронефрос)**. Одновременно с предпочками и латеральной от них появляется парный **мезонефральный (Вольфов) проток**. Еще латеральной формируется парный **парамезонефральный (Мюллеров) проток**.
- II. На 4 нед. развития образуются **первичные почки (мезонефрос, Вольфовы тела)**. Покрывающий их эпителий образует с вентро-медиальной стороны **половые валики**— зачатки эпителиальной части гонад.
- III. **Окончательные почки (метанефрос)**. Начинают функционировать со второй половины эмбрионального периода.

ЭМБРИОГЕНЕЗ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Развитие половой системы включает две стадии: **индифферентную стадию** и **стадию половой дифференцировки**.

Индифферентной стадии происходит закладка структур, которые в последующем будут дифференцироваться в органы мужской или женской половой систем.

Половая дифференцировка начинается на 7-й неделе внутриутробного развития.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНАЦИЯ ПОЛА

- Ген **SRY** локализован в коротком плече Y-хромосомы, ключевой ген, определяющий дифференцировку индифферентных гонад в тестикулы, кодирует регуляторный фактор TDF (testis determining factor);
- ген **SOX9** также определяет развитие тестикул, участвуют в активации антимюллера гормона (АМГ);
- ген **SF1** является регулятором транскрипции SOX9 и АМГ, участвует синтезе стероидных гормонов;
- ген **DAX1** сцеплен с X-хромосомой, подавляет развитие семенников;

ЭМБРИОГЕНЕЗ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Развитие половой системы начинается на 4 неделе эмбриогенеза.

На вентро-медиальной стенке первичных почек целомический эпителий утолщается, формируя **половые валики**. Половые валики заселяются первичными половыми клетками, или гоноцитами.

ПОЯВЛЕНИЕ И МИГРАЦИЯ ГОНОЦИТОВ

Клетка-предшественница первичных половых клеток (ППК), или гоноцитов, образуется на одной из ранних стадий дробления зиготы.



Потомки этой клетки во попадают в стенку желточного мешка.



Через некоторое время гоноциты возвращаются по кровеносным сосудам в тело эмбриона, мигрируя к первичным почкам, где они внедряются в половые валики

ЭМБРИОГЕНЕЗ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Эпителий половых валиков, содержащий гоноциты, врастает в ткань первичной почки, образуя **половые тяжи**, или половые **шары**.



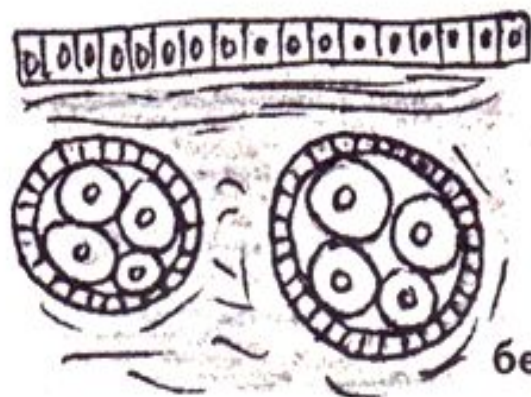
Половые тяжи превращаются в индифферентную половую железу и отделяются от мезонефроса.



В глубоких отделах гонады половые тяжи редуцируются. По периферии тяжи разделяются прослойками мезенхимы на т.н. **яйценосные шары Пфлюгера** (состоят из эпителиальных клеток и ППК).



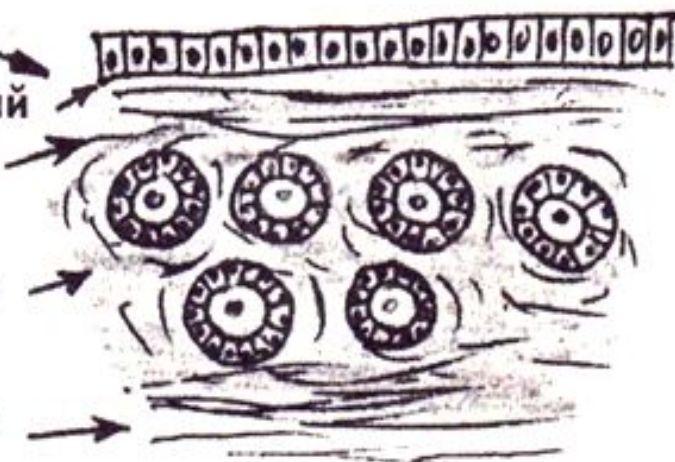
Постепенно яйценосные шары разделяются на примордиальные фолликулы. Эпителиальные клетки дадут начало фолликулярным клеткам, ППК — оогониям.



мезотелий
белочная оболочка

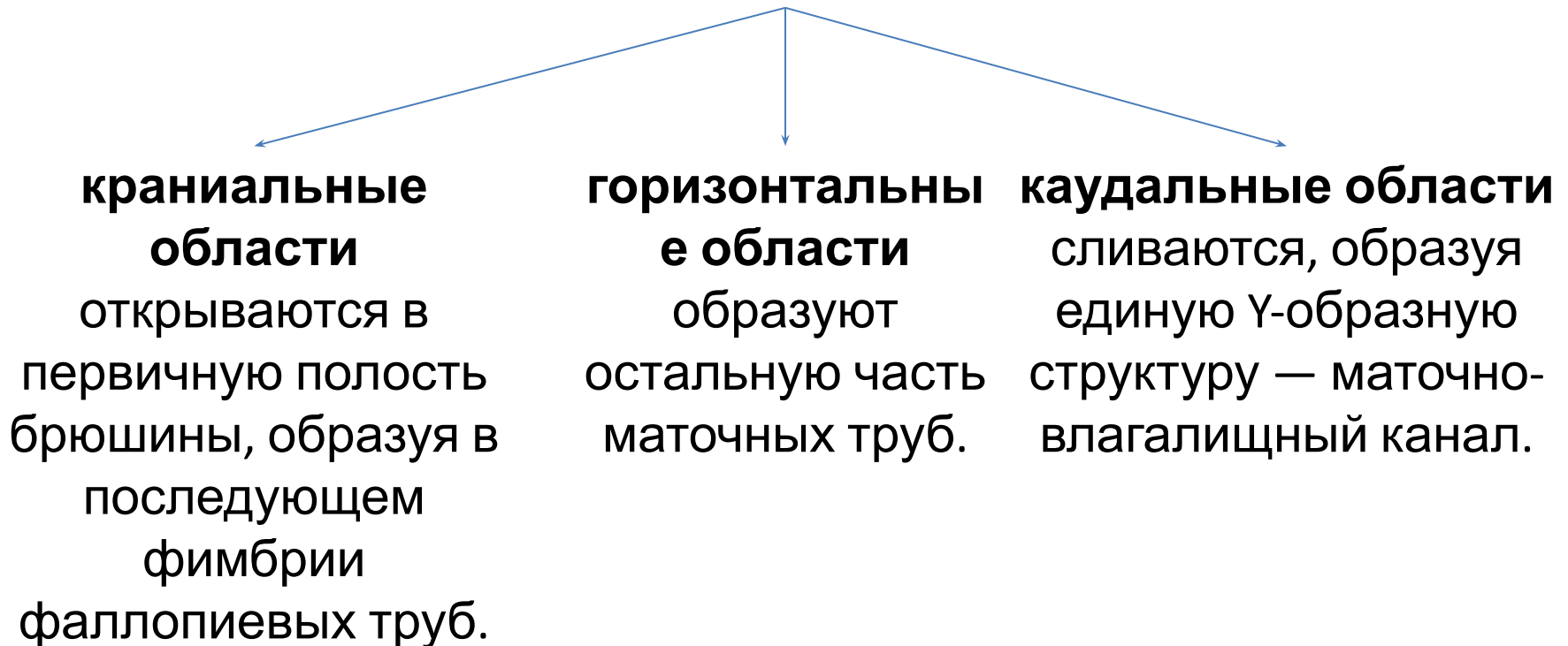
корковое вещество

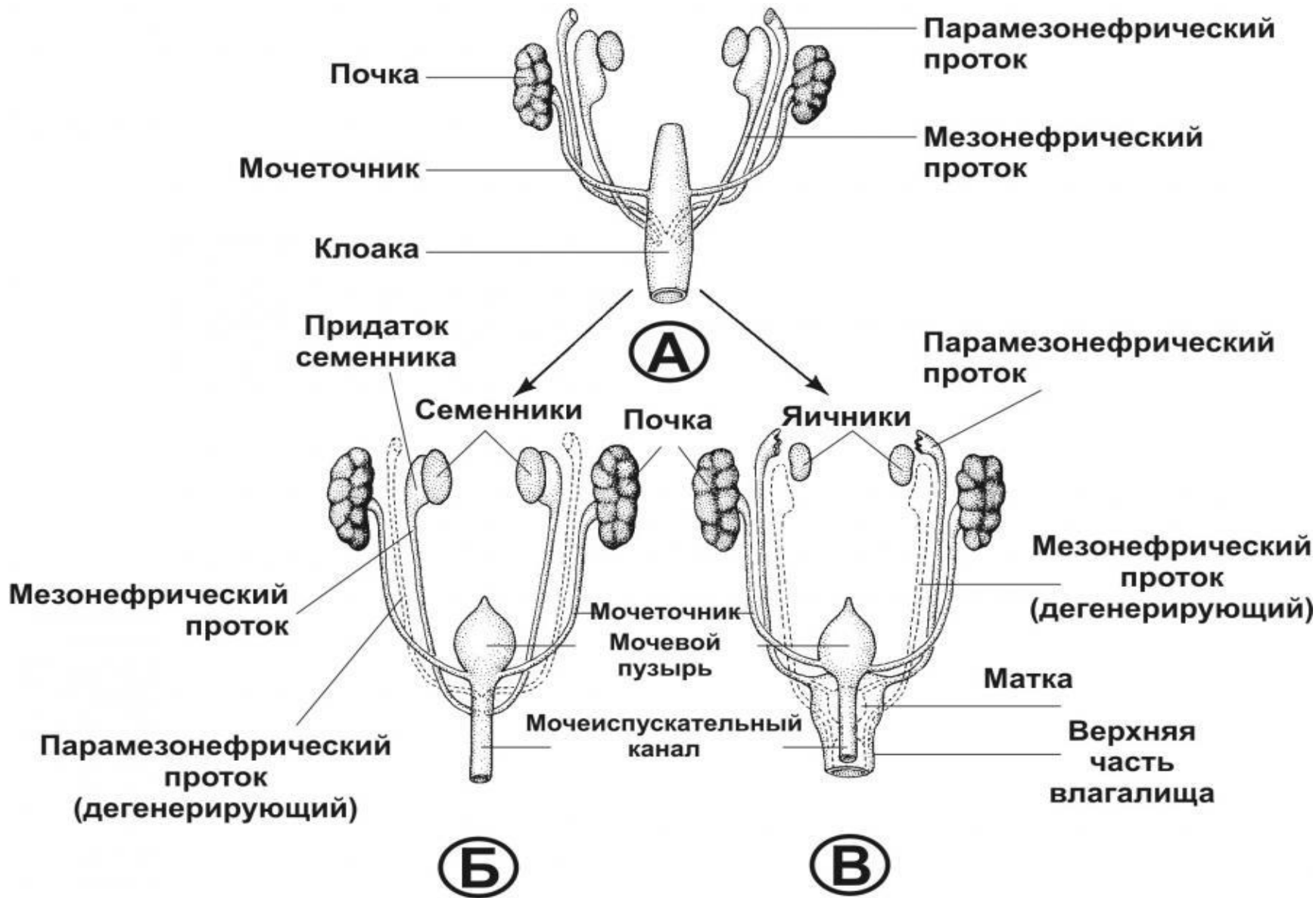
мозговое вещество



ЭМБРИОГЕНЕЗ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Во время индифферентной стадии формируется **парамезнефральный (Мюллеров) проток**. К 9 нед. развития можно выделить три их области.





А— индифферентные гонады; **Б**— в мужском организме зачатки индифферентных гонад дифференцируются в семенники, парамезонефрические протоки дегенерируют; **В** — в женском организме зачатки гонад дифференцируются в яичники, мезонефрические протоки дегенерируют.

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Аномалии развития женских половых органов составляют приблизительно 4 % от всех пороков развития. Часто (10–50 % и более) они сочетаются с пороками развития мочевыделительной системы.

Аномалии матки и влагалища возникают в **результате нарушения роста мюллеровых протоков**, которое может проявляться неполным слиянием или задержкой развития мюллеровых протоков на различном уровне формирования полового тракта.

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Пороки развития возникают вследствие длительной активной пролиферации и дифференцировки клеток, сопровождающейся высокой чувствительностью к внутренним и внешним неблагоприятным факторам. Наличие генетической предрасположенности способствует неблагоприятному воздействию повреждающего фактора.

Тератогенные факторы:

1. **Эндогенные** (эндокринные заболевания, мутации возраст родителей).
2. **Экзогенные**: а) физические (радиационные, механические); б) химические (лекарственные средства, химические вещества в промышленности и быту, гипоксия, неполноценное питание).
3. **Биологические** (вирусы, протозойные инфекции, бактерии и грибы).

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Удвоение матки и влагалища характеризуется изолированным развитием мюллеровых протоков, из которых формируются две матки и два влагалища с наличием с каждого латерального угла матки одной маточной трубы и яичника.

Неполное слияние мюллеровых протоков в более высокой области маточной трубы сопровождается образованием различных вариантов **двурогой матки**. Если расщепление выражено слабо при почти полном слиянии рогов матки, образуется **седловидная матка**. В результате полного или частичного отсутствия резорбции маточной перегородки, она сохраняется в виде тонкой пластинки или перегородки на широком основании.

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Однорогая матка формируется, когда хорошо развит один мюллеров проток, а второй находится в резко выраженном рудиментарном состоянии.

В случае, если мюллеровы протоки полностью не соединяются на уровне образования шейки матки и проксимального отдела влагалища или их рост прекращается на ранней стадии развития возникает **аплазия влагалища** при функционирующей нормальной или рудиментарной матке с наличием **атрезии канала** или **агенезии влагалищной части шейки матки**.

ДВУРОГАЯ МАТКА

Матка формируется при слиянии нижней части мюллеровых протоков. Первоначально матка двурогая, затем начинается процесс слияния и последующее формирование просвета канала.

Данная аномалия носит спорадический характер и может возникнуть при воздействии тератогенных факторов (в частности ВПЧ) на 10-14 нед. развития, когда идет слияние мюллеровых протоков.

Недавние исследования предлагают, что **носительство ВПЧ** (16, 52, 58 типов) **приводит к повышению экспрессии антиапоптотического белка bcl-2**, в результате чего нарушается апоптоз перегородки и слияние мюллеровых протоков. Распространенность генитальной ВПЧ-инфекции среди женщин с нормальной цитологией в мире в среднем составляет порядка 10–12%, притом среди возрастной группы 20–25 лет достигает 46%.

ДВУРОГАЯ МАТКА

Существует теория о роли ранней перфорации стенки мочеполового синуса. Давление в просвете влагалища и мюллеровых каналов падает и исчезает одна из причин, приводящих к апоптозу клеток перегородки между парамезонефральными каналами.

Сближению и рассасыванию медиальных стенок мюллеровых каналов могут помешать аномалии развития соседних органов.

Более позднее сближение мюллеровых каналов друг с другом и врастание между ними мезенхимальных кровеносных сосудов приводит к сохранению клеток медиальных стенок.

СИНДРОМ Рокитанского-Кюстера-Майера-Хаузера (СРКМХ)

СРКМХ характеризуется:

- нормальным женским кариотипом (46, XX);
- нормально функционирующими яичниками;
- врожденным отсутствием матки и влагалища или отсутствием матки и верхних 2/3 влагалища;
- физиологически развитыми вторичными половыми признаками;
- часто сочетается с врожденными пороками мочевыделительной системы (40%) и скелета.

СИНДРОМ Рокитанского- Кюстера- Майера-Хаузера (СРКМХ)

Большинство случаев СРКМХ являются спорадическими, однако данные о семейных случаях.

Целенаправленное генеалогическое обследование 145 пациенток у 27% опрошенных выявило отягощенную наследственность.

СИНДРОМ Рокитанского- Кюстера- Майера-Хаузера (СРКМХ)

Данная патология возникает в результате нарушения пролиферации клеток мюллеровых тяжей.

Предполагают, что спорадические случаи возникают при воздействии тератогенных факторов. В частности гестоз, наличие у матери ВИЧ, а также прием иммуносупрессантов, гормональных препаратов (диэтилстилбэстрола), опиоидов, ретиноевой кислоты.

СИНДРОМ Рокитанского- Кюстера- Майера-Хаузера (СРКМХ)

При исследовании семейных случаев выявлены **делеции** в регионах **16p11.2** (СРКМХ сочетается с аномалиями позвоночника), **17q12** (СРКМХ сочетается с патологией мочевыделительной системы), **22q11.2** (СРКМХ сочетается с аномалиями ССС).

Наиболее часто вариации числа копий встречались в областях **1q21.1**, **16p11.2**, **17q1,2**, **22q11.21** и **Xq21.31**, в частности, указывая на гены *Lhx1*, *TCF2* и *KLHL4* в качестве генов-кандидатов.

Однако при секвенировании гена *Lhx1* мутации гена *Lhx1* находят лишь у некоторых пациенток с СРКМХ, что говорит в пользу гипотезы о крайней генетической гетерогенности этого синдрома.

СИНДРОМ Рокитанского- Кюстера- Майера-Хаузера (СРКМХ)

До настоящего времени непонятно, благодаря какому механизму (потери смежных генов или наличиею единственного ответственного гена) формируется СРКМХ.

В семейных случаях предполагают **мутации в генах семейства НОХ**. Гены семейства НОХ играют ключевую роль в развитии репродуктивной системы, почек и скелета. Предполагают, что нарушение их экспрессии приводит к развитию СМРКХ.

- Ген **НОХА10** ответственен за развитие матки;
- ген **НОХА11** определяет развитие нижнего сегмента и шейки матки;
- ген **НОХА13** отвечает за развитие влагалища.

СИНДРОМ Рокитанского- Кюстера- Майера-Хаузера (СРКМХ)

Анализ экспрессии и метилирования генов семейства НОХ, проведенный в ткани маточных рудиментов у 6 пациенток с СРКМХ и матках 6 здоровых женщин, показал более 293 разновидностей генов, в том числе НОХА5 и НОХА9, которые экспрессировались в избытке и подлежали процессу метилирования в маточных рудиментах.

Аплазия влагалища может быть полной или частичной при функционирующей нормальной или рудиментарной матке с наличием атрезии канала или агенезии влагалищной части шейки матки

ГИПОПЛАЗИЯ МАТКИ

Гипоплазия матки – недоразвитие матки, характеризующееся уменьшением ее размеров по сравнению с возрастной и физиологической нормой.

Гипергонадотропный гипогонадизм (первичный) обусловлен первичным поражением гонад.

Врожденная форма возникает в результате дисгенезии гонад (с.Шерешевского-Тернера, с.Клайнфельтера, различные формы мозаицизма), при дефектах ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов, резистентности к гонадотропинам (резистентность к ЛГ, ФСГ).

Приобретенные формы возникают вследствие повреждения или дисфункции гонад (преждевременное истощение яичников, травма, операции, лучевая терапия, химиотерапия, аутоиммунные заболевания, прием токсических препаратов (наркотики, алкоголь и т.д.), прием медикаментов, блокирующих биосинтез половых гормонов, ЗППП).

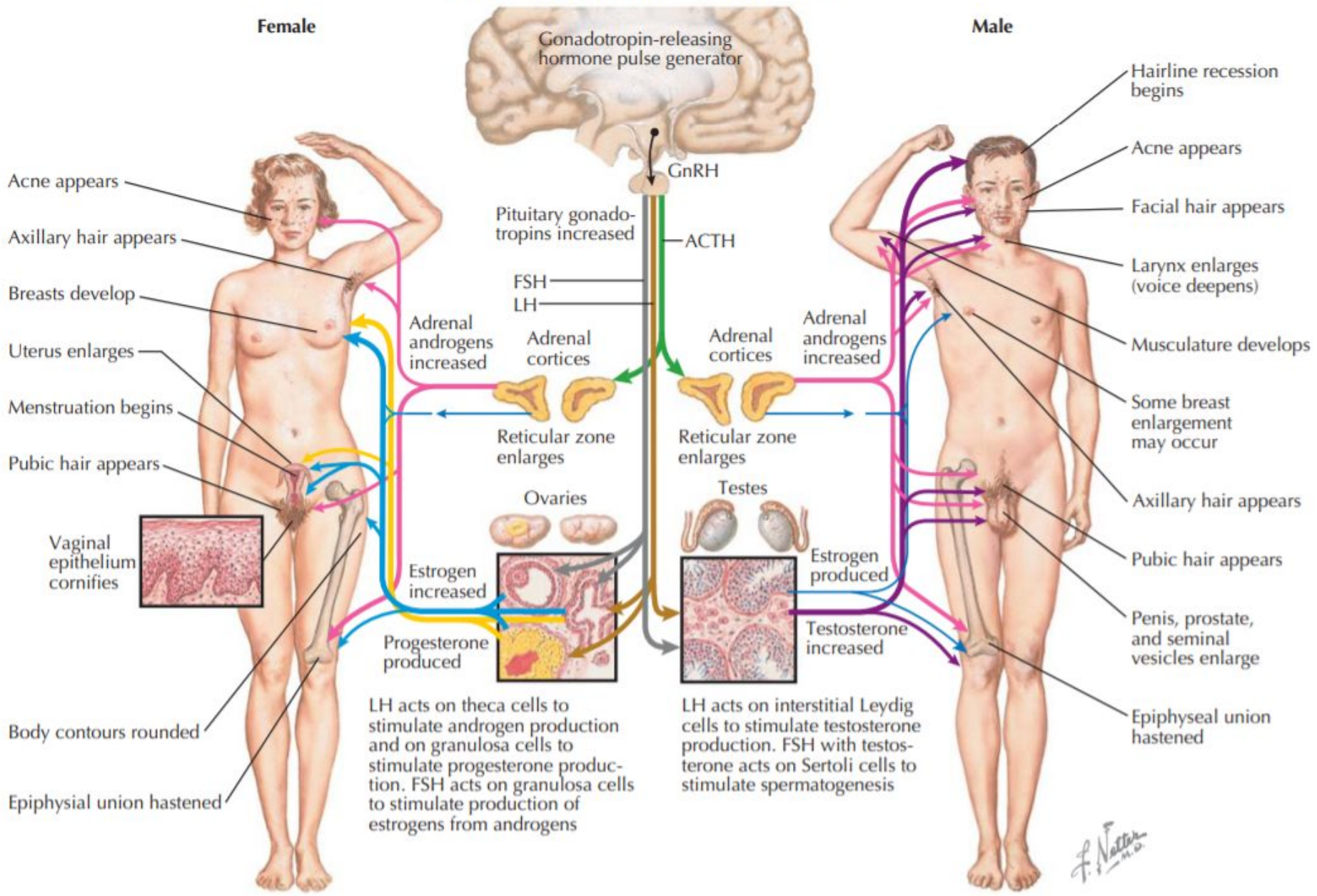
ГИПОПЛАЗИЯ МАТКИ

Гипогонадотропный гипогонадизм (вторичный) обусловлен нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы, приводящими к снижению секреции гипоталамических и/или гипофизарных гормонов, стимулирующих работу гонад.

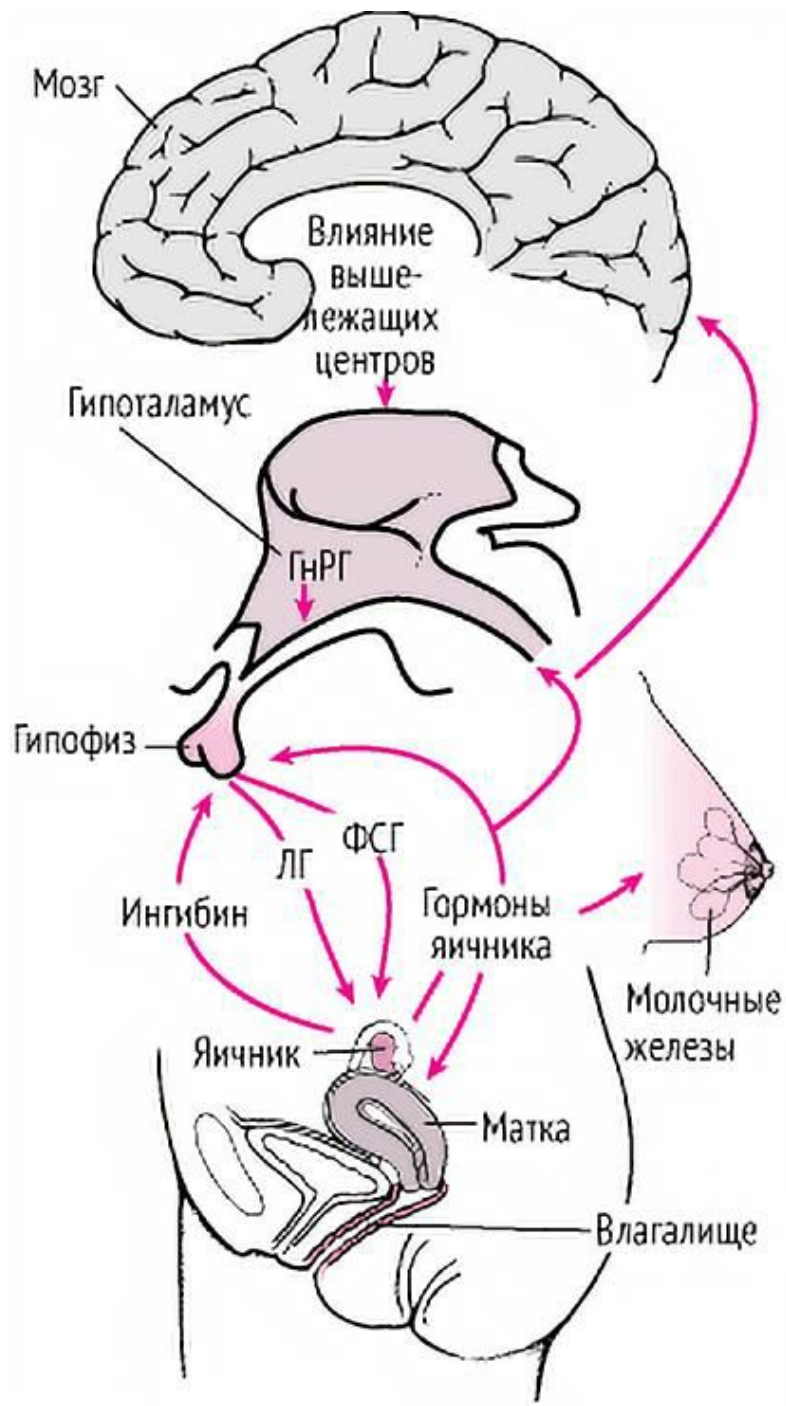
Гипогонадотропный гипогонадизм может быть органическим (т.е. формирующимся в результате анатомо-функциональных расстройств гипоталамо-гипофизарной области при различных новообразованиях) или функциональным.

Врожденным (мутации гена рецептора ГнРГ, β -субъединицы ФСГ; генов SF1, DAX1, нарушения в генах рецепторов ЛГ и ФСГ и пр.) или **приобретенным** (травма, операции, лучевая терапия, химиотерапия, аутоиммунные заболевания, прием больших доз или длительное время опиоидов, половых гормонов, психотропных препаратов и др.).

HORMONAL EVENTS IN FEMALE AND MALE PUBERTY



F. Netter M.D.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Онтогенез и врожденные аномалии женских половых органов : учеб.-метод. пособие / Г. И. Герасимович. – Минск : БГМУ, 2010. – 60 с.
2. Пороки развития женских половых органов /О.Е. Баряева; ГБОУ ВПО ИГМУ Министерства здравоохранения России. – Иркутск: ИГМУ, 2012. – 31 с.
3. Кузнецов С.Л. К 89 Гистология, цитология и эмбриология: Учебник / С.Л. Кузнецов, Н.Н. Мушкамбаров. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — 640 с.: ил., табл.
4. М.В. Бобкова, Е.Е. Ббаранова, Л.В. Адамян. Генетические аспекты формирования аплазии влагалища и матки: история изучения / Проблемы репродукции — 2015. – № 3. – с.10-15.
5. Д.А.Кругляк, Н.А.Буралкина, М.В.Ипатова, З.К.Батырова, Е.В.Уварова. Аплазия влагалища и матки (синдром Майера–Рокитанского–Кюстнера–Хаузера): этиология, патогенетические аспекты и теории формирования порока (обзор литературы) / Гинекология — 2018. – № 2. – с.64-66.
6. Пороки развития женских половых органов: учебное пособие для самостоятельной внеаудиторной работы/сост.: С.Ю. Муслимова, И.В. Сахаутдинова, Э.М. Зулкарнеева, Т.П. Кулешова. – Уфа: Изд-во БашНИПИнефть, 2015. - 65 с.
7. Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке, И.С. Галкина. Экспрессия генов пролиферации и апоптоза у беременных женщин, инфицированных ВПЧ / Фарматека— 2020. – № 11. – с.48-53.
8. Гинекология : национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский, И. Б. Манухин. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 1056 с.

Спасибо за внимание!