



Процессы пролиферации и апоптоза при разных стадиях перитонеального эндометриоза

профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Минздрава России, д. м. н. Л.Ф. Зайнетдинова

врач гинекологического отделения Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Минздрава России А.В. Коряушкина



- Эндометриоз – процесс, при котором за пределами полости матки происходит доброкачественное разрастание ткани, по морфологическим и функциональным свойствам подобной эндометрию
- хроническое заболевание, главными клиническими проявлениями которого является персистирующая боль и бесплодие
- развивается на фоне нарушения гормонального и иммунного гомеостаза
- характеризуется эстрогензависимой воспалительной реакцией

[Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. Москва, 2016]. [Risk factors of external genital endometriosis in women in the megapolis on the example of Moscow Orazov M.R., Dukhin A.O., Bikmayeva Y.R., Shkreli I. I Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению». 19–21 мая 2016, Москва].

[Л.Д.Белоцерковцева, А.И.Давыдов, В.В.Панкратов, О.Н.Чебан, И.О.Карпова, В.Э.Мехдиев Молекулярные и генетические звенья патогенеза эндометриоза Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2011, т. 10, №2, с. 50–56].

[Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Беженарь В.Ф., Кветной И.М.ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НАРУЖНОГО ГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА АРХИВ АКУШЕРСТВА и ГИНЕКОЛОГИИ им. В. Ф. Снегирева, № 1, 2014].

- 
- Частота распространения эндометриоза среди женщин репродуктивного возраста от 5 до 10%
 - Бесплодие - 20-50%
 - Хроническая тазовая боль – до 90%
 - По данным многочисленных исследований, в последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости эндометриозом
 - Согласно данным Международной ассоциации эндометриоза у 50% больных первый эпизод заболевания диагностируется в возрасте 24 года и менее!

Этиопатогенетические теории развития эндометриоза

Эндометриоз

иммунопатологическое состояние

имплантационная

теория целомической метаплазии

эмбриональная теория

эпигенетическая теория

теория метастазирования

локальная гиперэстрогения,
резистентность к прогестерону

хроническое воспаление

оксидативный стресс

загрязнение окружающей среды

Факторы риска
развития
эндометриоза

Наследственная
предрасположенность
Репродуктивный возраст
Нарушение менструальной
функции
Отсутствие родов
Иммунные нарушения
Неблагоприятная экология
Хронический стресс
Ожирение
Нарушение функции печени
Воспалительные
заболевания
репродуктивных органов
Генитальная инфекция?

Авторы	Год	Результаты исследования
Kodati V.L. et al.	2008	Обнаружили бактерии Шигелла в эктопической эндометриоидной ткани
Чобанян А.Г.	2009	66,7-77,4% - дисбиocenоз влагалища
Khan K.N. at al.	2009	pH влагалища $\geq 4,5$
Khan K.N. at al.	2009	Контаминация <i>E. coli</i> и повышение эндотоксина в менструальной крови и перитонеальной жидкости
Gazvani R. et al.	2011	Ch. trachomatis [-]
Kobayashi H. et al.	2014	Одним из факторов, имеющих значение для инициации эндометриоза может быть внутриматочная инфекция.
Wu-Chou Lin et al.	2016	Инфекционные воспалительные заболевания нижнего отдела генитального тракта значительно повышают риск развития эндометриоза



Hu, L., Hornung, D.	2006	В эндометриоидной ткани обнаружен высокий уровень экспрессии специфичных белков и РНК эндогенного ретровируса HERV-E
Oppelt, P., Renner, S. P.	2010	В эндометриоидной ткани HSV1,2 [-], CMV [-], VEB [-], HPV- 11,3% (во всех случаях предшествовала цервикальная HPV инфекция)
Vestergaard A.L. et al.	2010	HPV, HSV1,2, CMV, VEB в <u>эутопическом</u> эндометрии женщин с эндометриозом в 0-10% случаях; в <u>эктопическом</u> эндометрии не обнаружены
Heidarpour M. et al.	2017	HPV обнаружен в 26 % случаев в ткани биоптатов яичников у женщин с эндометриозом
Унанян А. Л., Сидорова И. С. и др.	2012	HPV определяется в эндометрии при хроническом эндометрите и гиперплазии эндометрия в 9,1-46%
Giatromanolaki et al.	2015	HPV16 - 25% и HPV18 - 20% при аденокарциноме эндометрия

- 
- Пик инфицирования гениталий ВПЧ ВКР приходится на 18-25 лет (В.А. Молочков, Т.Б. Семенова, В.И. Киселев, А.В. Молочков *Генитальные вирусные инфекции. Москва. БИНОМ, 2009.-207с.*).
 - Эндометриоз развивается у 5-10% женщин репродуктивного возраста (18-49 лет)



- ВПЧ может усиливать пролиферацию клеток и **влиять на апоптоз** [Маянский А.Н. Вирус папилломы человека — онкогенный вирус. Педиатрическая фармакология. 2010, том 7, №4, с. 48-55.].
- Эутопический эндометрий отличается у женщин с эндометриозом. Эти различия могут способствовать «выживанию» клеток эндометрия в перитонеуме и развитию **эндометриоза** [Agic A, Djalali S., Diedrich K., Hornung D. Apoptosis in endometriosis. Gynecol. Obstet. Invest. 2009;68(4):217-23. doi: 10.1159/000235871. Epub 2009 Sep 2.].



Цель исследования: определить распространенность вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) в эутопическом эндометрии и эндометриоидных гетеротопиях, а также особенности экспрессии белков пролиферации, апоптоза и воспаления в зависимости от наличия или отсутствия ВПЧ ВКР у женщин с разными стадиями перитонеального эндометриоза



Обследовано 159 женщин с
перитонеальным эндометриозом

1 группа
1 – 2 стадии
n=69 женщин (43,4 %)

R-AFS, 1996

2 группа
3 – 4 стадии
n=90 женщин (56,6 %)

ВПЧ ВКР диагностирован
методом ПЦР в реальном времени

Эндометрий
Эндометриоидные гетеротопии
Перитонеальная жидкость

Группа контроля
10 здоровых женщин



n=159 женщин с перитонеальным эндометриозом
ВПЧ ВКР (16,18, 31,33,39,45,51,52,53,56, 58,59)

n=29 (18,2%)

Эутопический эндометрий n=26

Эндометриоидные гетеротопии n=2

Перитонеальная жидкость n=1

1-2 стадии

ВПЧ ВКР

n=10 (14,5%)

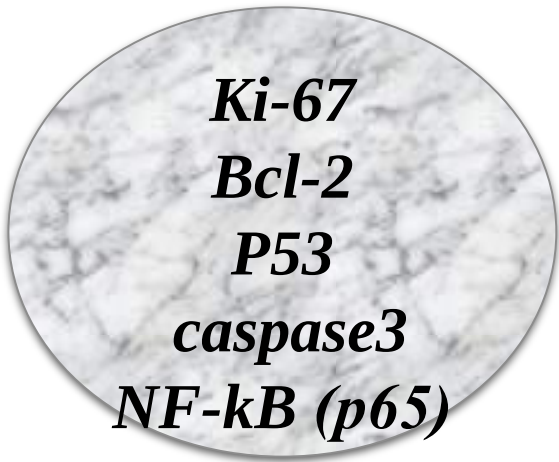
3-4 стадии

ВПЧ ВКР

n=19 (21,1%)

Иммуногистохимическое исследование
n=37 женщин с перитонеальным эндометриозом

1 группа
1 – 2 стадии
(n=17- 45,9 %)
1а – возбудители
генитальной инфекции
не обнаружены n=9
(52,9%)
1б – ВПЧ ВКР
n=8 (47%)



Ki-67
Bcl-2
P53
caspase3
NF-kB (p65)

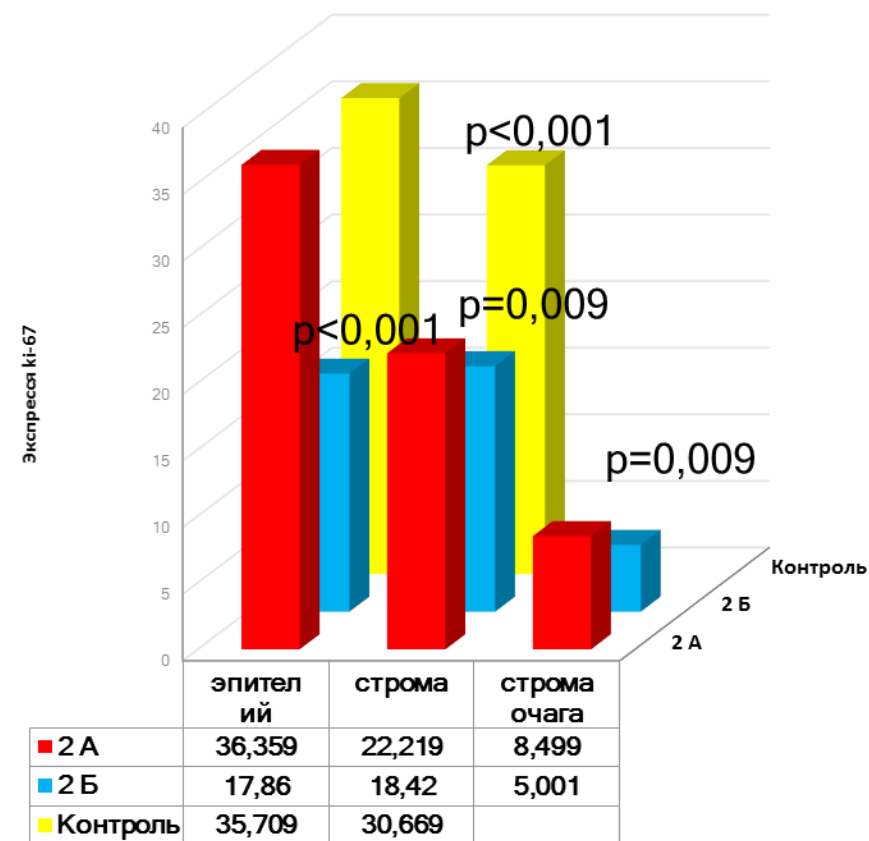
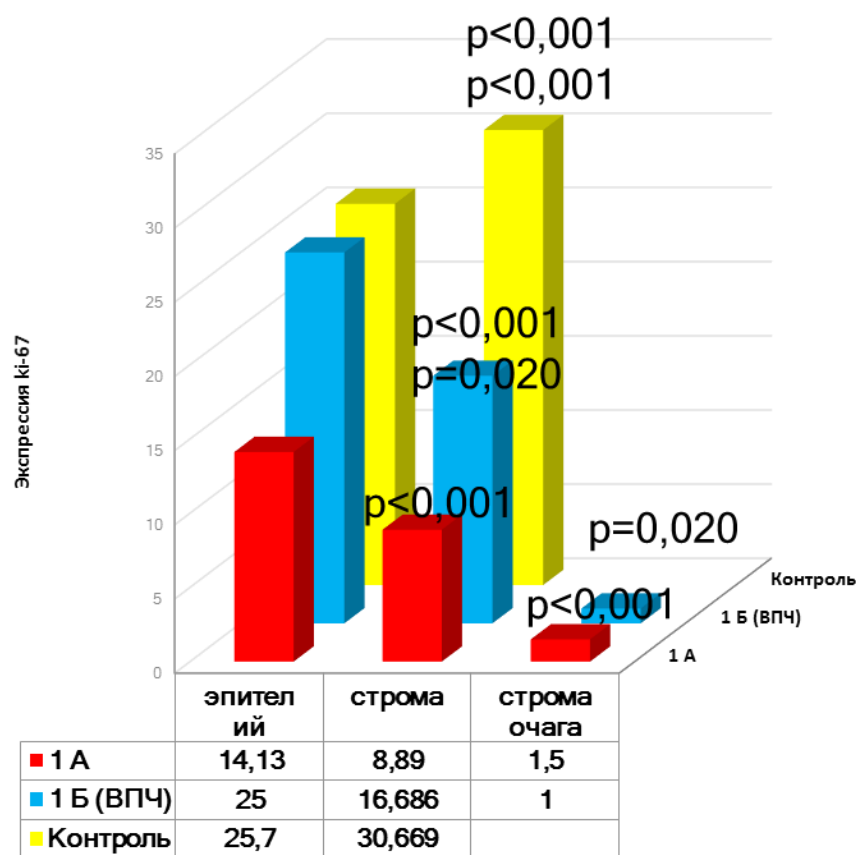
2 группа
3 – 4 стадии
(n=20-54,1 %)
2а – возбудители
генитальной
инфекции не
обнаружены n=11
(55%)
2б – ВПЧ ВКР
n=9 (45%)

Эутопический эндометрий фазы пролиферации
Эктопический эндометрий

1-2 стадии эндометриоза

Ki67

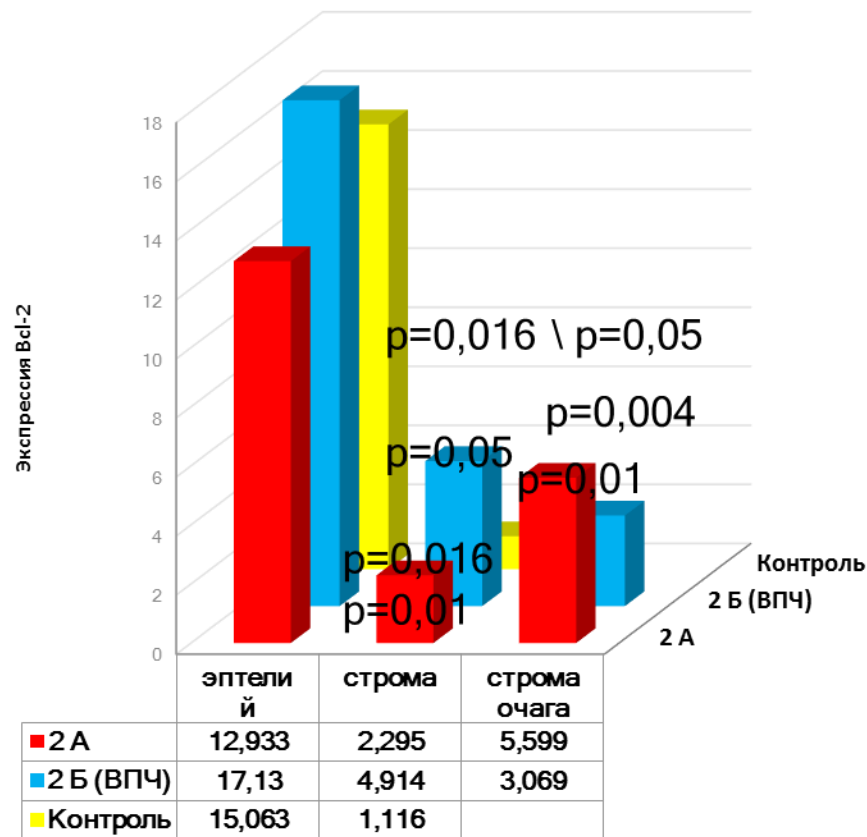
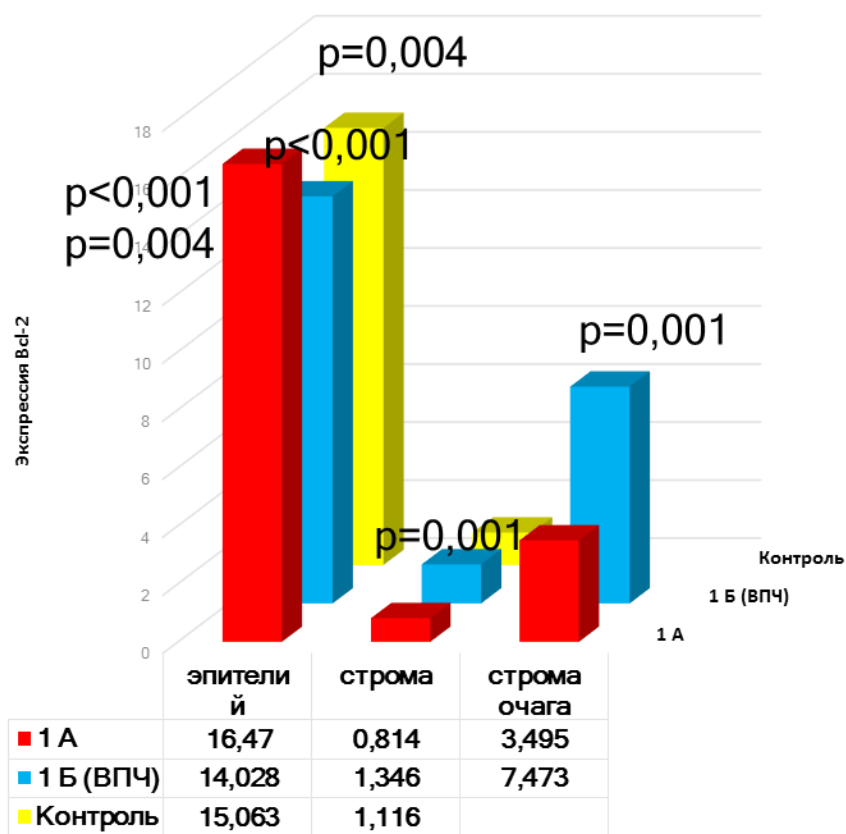
3-4 стадии эндометриоза



1-2 стадии эндометриоза

Bcl2

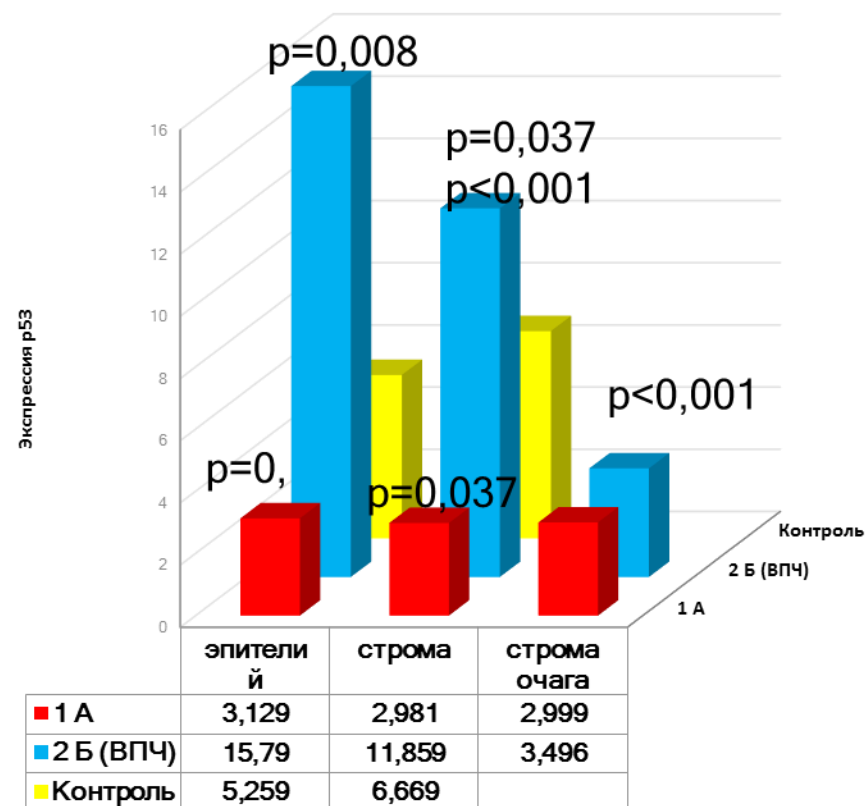
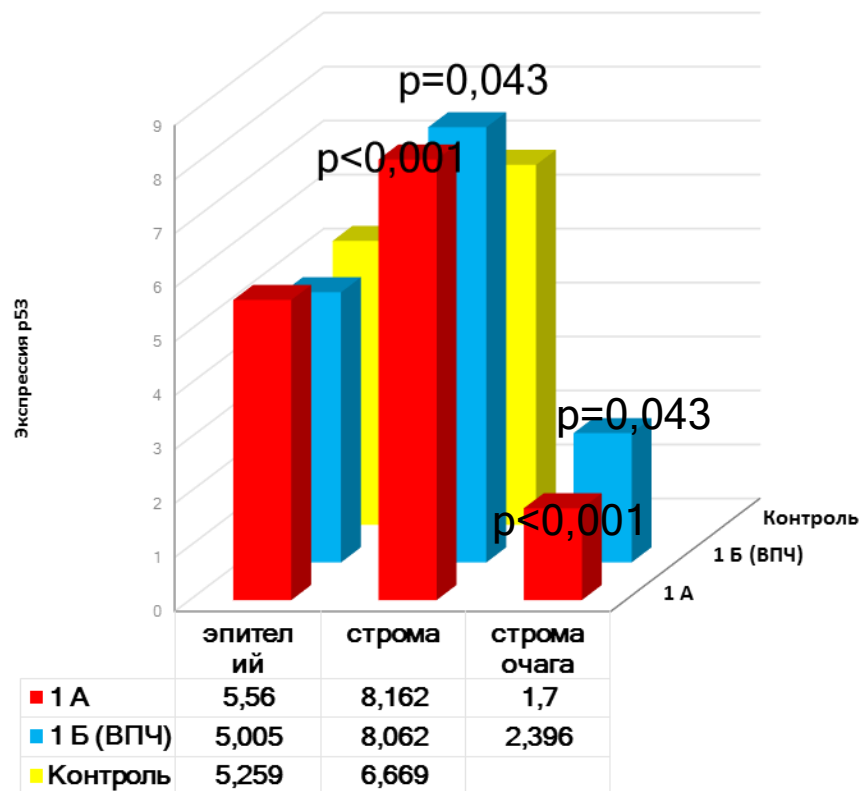
3-4 стадии эндометриоза



1-2 стадии эндометриоза

p53

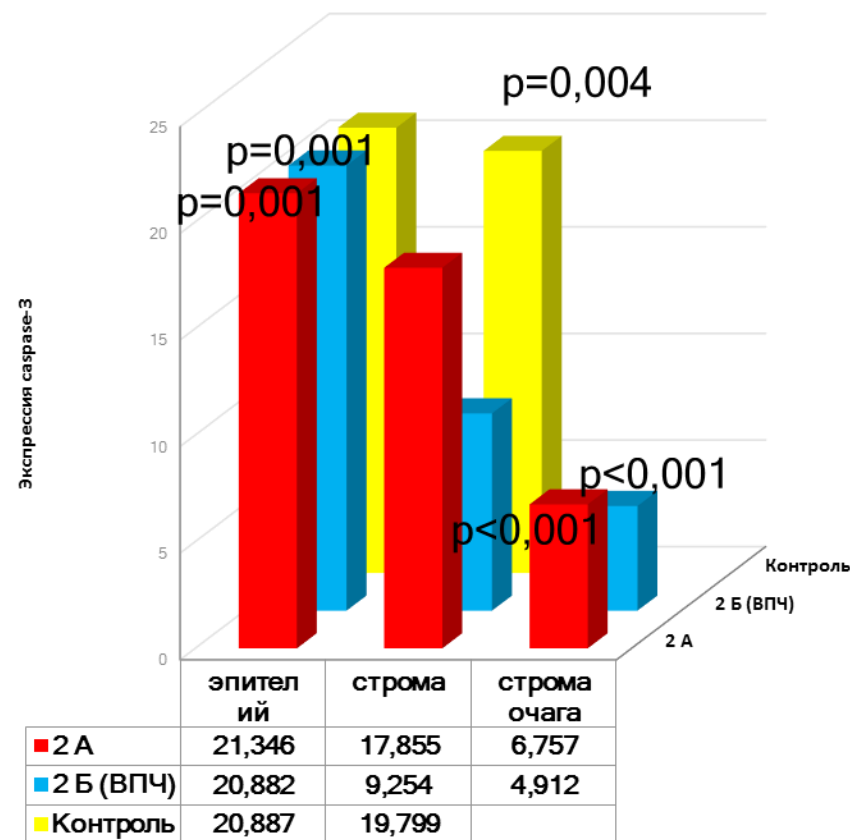
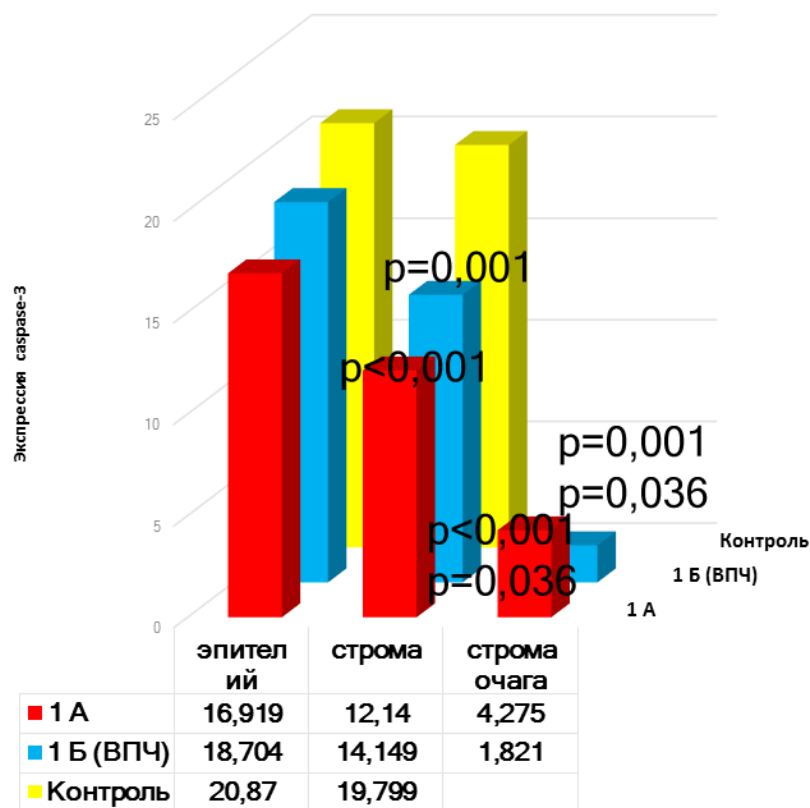
3-4 стадии эндометриоза



1-2 стадии
эндометриоза

Caspase3

3-4 стадии
эндометриоза

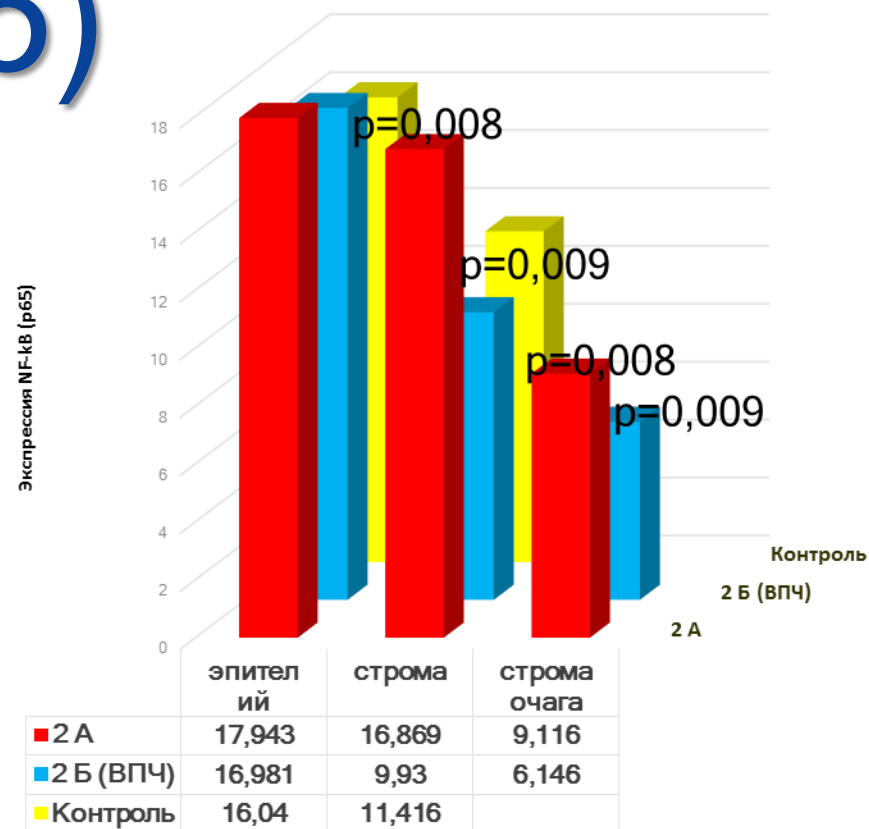
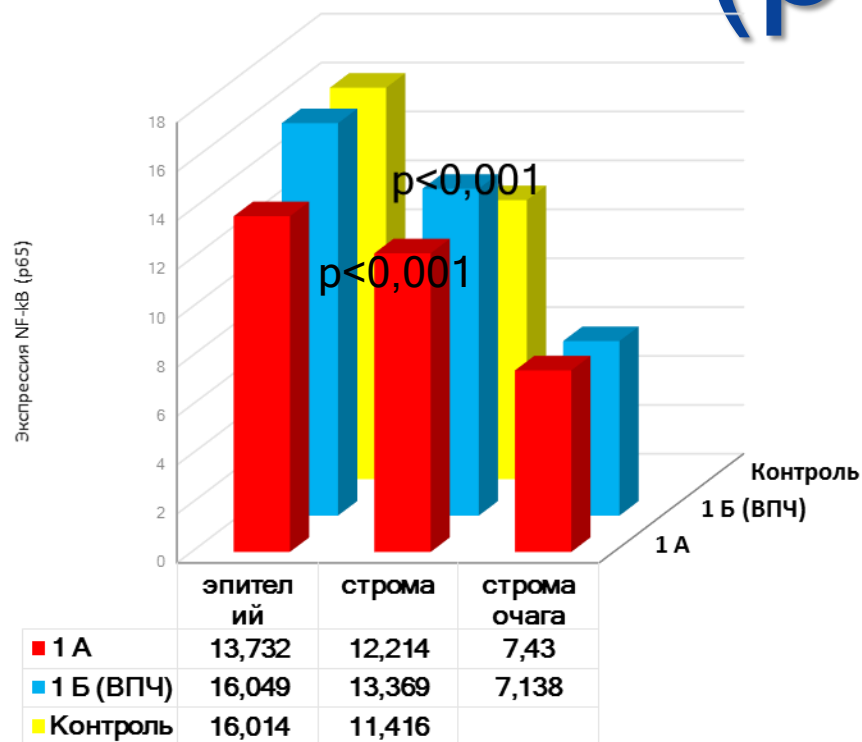


1-2 стадии
эндометриоза

NF-κB (p65)

3-4 стадии
эндометриоза

Название диаграммы





ВПЧ ВКР

1-2 стадии перитонеального эндометриоза

Эутопический эндометрий,
фаза пролиферации:

- повышена экспрессия NF-κB (p65) в строме
- снижена экспрессия Ki67 в строме

Эндометриоидные гетеротопии:

- повышена экспрессия Bcl2
- низкая экспрессия Ki67, p53, NF-κB (p65) (в сравнении с эутопическим эндометрием)



ВПЧ ВКР

3-4 стадии перитонеального эндометриоза

**Эутопический эндометрий,
фаза пролиферации:**

- повышена экспрессия Bcl2, p53 в эпителии и строме
- снижена экспрессия caspase3 в эпителии и строме

Эндометриоидные гетеротопии:

- низкая экспрессия Ki67, p53, caspase3, NF-kB (p65) в сравнении с эутопическим эндометрием



Заключение

- ВПЧ ВКР выделен у женщин с эндометриозом из эндометрия, гетеротопий, перитонеальной жидкости в 18,2 % случаев; преимущественной локализацией был эутопический эндометрий
- Вызывая воспалительные изменения в клетках эутопического эндометрия и оказывая влияние на процессы пролиферации и апоптоза эутопического и эктопического эндометрия, ВПЧ ВКР может быть вовлечен в процесс развития генитального эндометриоза



Благодарю за внимание!

