

Т.Ю. Вознесенська, Т.В.Блашків

Експериментальне імунне ушкодження яєчників: механізми впливу антиоваріальних антитіл на оогенез

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, м. Київ

Ключові слова: імунне ушкодження яєчників • антиоваріальні антитіла • оогенез, ооцит

Оваріальна імунна патологія являє собою істотну загрозу жіночому здоров'ю і є однією з причин жіночого безпліддя. Специфічним підтвердженням аутоімунного компоненту є наявність в сироватці крові та фолікулярній рідині аутооваріальних аутоантитіл. Дослідження на експериментальних моделях імунного ураження яєчників з використанням тварин, які в останні роки проводяться у відділі імунології і цитотоксичних сироваток Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ спрямовані на встановлення механізмів дії антиоваріальних антитіл з метою виявлення можливих шляхів розвитку безпліддя у жінок.

Мета. В роботі наведені результати власних досліджень механізмів впливу антиоваріальних антитіл на оогенез у ссавців.

Матеріали і методи. Вплив антиоваріальних антитіл на мейотичне дозрівання ооцитів досліджували на різних стадіях естрального циклу мишей, в умовах застосування як великих, пошкоджуючих, так і малих, стимулюючих доз. Оцінювали участь в дії антитіл позаклітинного кальцію, кальцієвих каналів на оолемі, оксиду азоту, інгібіторів малат-аспартатних мітохондріальних переносників, а також клітинного мікрооточення ооцитів - кумулюсних клітин.

Результати досліджень та їх обговорення. Нами було детально досліджено і описано модель ушкодження яєчників імунного генезу: за допомогою введення антитіл до антигенів яєчників, одержаних в ксеногенній системі.

Встановлено, що на оолемі ооцитів функціонують кальцієві канали L і T типу, активність яких залежить від стадії естрального циклу і пов'язана з механізмами відновлення мейозу: на стадії дієструс при відновленні мейозу активуються переважно канали L-типу, а в еструсі I – канали T-типу.

Нами отримано нові дані про те, що донори NO призводять до збільшення кількості ооцитів в яєчниках і здатності ооцитів до мейотичного дозрівання. Застосування екзогенного естрадіолу нормалізує процес мейотичне дозрівання ооцитів *in vitro*. Блокатори NO-синтеза, навпаки, пригнічують мейотичне дозрівання ооцитів, а ступень пригнічення залежить від виду блокатора (неспецифічний, блокатор iNOS, блокатор eNOS) і від розміру фолікула, з якого одержано ооцит. Нами показано, що менша кількість ооцитів досягає метафази II (стадія формування першого полярного тільца), більший відсоток ооцитів затримується в метафазі I (стадія розчинення зародкового пухирця) і значна кількість ооцитів отримує морфологічні зміни внаслідок пригнічення eNOS.

Роль iNOS зростає з розвитком фолікулів і ооцитів. Оксид азоту приймає участь у реакції на дію антиоваріальних антитіл: блокатор NOS зменшує пошкоджуючу дію антитіл.

Встановлено, що мейотичне дозрівання ооцитів в кумулюсно-ооцитарних клітинних комплексах (КОКК) від самок мишей, що піддавалися впливу антиоваріальних антитіл у середовищі з блокатором NOS: L-NAME було пригнічено менше, ніж у ооцитів з КОКК від самок мишей, що піддавалися впливу антиоваріальних антитіл, але при відсутності блокатора NOS у середовищі культивування. Антиоваріальні антитіла, що вводяться експериментальним тваринам, викликають пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів мишей з КОКК, можливо вони змінюють рівень NO у кумулюсних клітинах, а саме відбувається зростання кількості NO, тоді як блокатор NOS у середовищі культивування зменшує кількість NO і, таким чином, частково скасовує пригнічуючий вплив антиоваріальних антитіл на ооцити. Є підстави стверджувати, що NO/NOS система бере участь у здійсненні впливу антиоваріальних антитіл на регуляцію оваріальної функції ссавців, регулюючи синтез нуклеотидів у кумулюсних клітинах.

При дослідженні експериментальної мітохондріальної дисфункції ооцитів у мишей нами показано, що невдачі пов'язані з розвитком ооцитів відбуваються за рахунок формування мітохондріальних пор, що, напевно, запускає вивільнення проапоптотичних факторів. Отримані дані підтверджують, що мітохондрії ооцитів, подібно мітохондріям соматичних клітин здатні формувати мітохондріальні пори у відповідь на зовнішні впливи. Нами також було показано, що конденсація хроматину ядер фолікулярних клітин в умовах дії антиоваріальних антитіл не відрізняється від такої в середовищі з антиоваріальними антитілами та інгібітором малат-аспартатних мітохондріальних переносників.

Висновки. Проведені дослідження важливі для виявлення механізмів дії антиоваріальних аутоантитіл, які виявляються в сироватці крові та фолікулярній рідині при патології жіночої репродуктивної системи. Одержані дані про роль іонів кальцію, кальцієвих каналів, оксиду азоту, малат-аспартатних мітохондріальних переносників, кумулюсних клітин в розвитку ооцитів на рівні мейотичного дозрівання становлять самостійний інтерес для поглиблення наших знань про те, як здійснюється оогенез за нормальних умов.