

Т.Ю. Вознесенська, О.М. Сердюк, Т.В. Блашків, Р.І. Янчій

Аутоімунні механізми патології яєчників

В огляді представлені дані, що стосуються аутоімунної патології яєчників у жінок. Розглядаються експериментальні моделі аутоімунної патології яєчників з використанням тварин. Наводяться результати власних досліджень експериментальної імунної патології яєчників у мишей.

Ключові слова: аутоімунна патологія яєчників, експериментальний аутоімунний дисгенез яєчників, експериментальний аутоімунний оофорит, експериментальна імунна патологія яєчників.

Безплідність – одна з важливих проблем у жінок з аутоімунною патологією яєчників під час репродуктивного життя. Імунна безплідність, за даними різних авторів, становить 5-7 %. При її лікуванні ефективність була 44,4 % [5]. Аутоімунні захворювання жіночої репродуктивної системи, особливо яєчників, широко розповсюджені і негативно відображаються на народжуваності, що зумовлює важливість нових підходів для створення більш адекватної терапевтичної стратегії в профілактиці та лікуванні порушень репродуктивної функції. Нині актуальними стають дослідження, спрямовані на з'ясування механізмів розвитку безплідності імунного походження на експериментальних моделях з використанням тварин.

Синдром передчасного виснаження яєчників

Синдром передчасного виснаження яєчників характеризує: (1) лімфоцитарна інфільтрація яєчника й зміна субпопуляцій Т-клітин; (2) циркулюючі аутоантитіла до антигенів яєчника; (3) асоціація з іншими аутоімунними розладами; (4) відновлення

оваріальної функції після регресу аутоімунного статусу [16]. За клінічними, біологічними, гістологічними, морфологічними і генетичними дослідженнями серед 357 пацієнтів із передчасним виснаженням яєчників у період з 1997 по 2008 рр.: 76 % пацієнтів нормальної статевої зрілості були з вторинною аменореєю; 14 % із сімейним анамнезом; 56 пацієнтів із мерехтливою формою; 8 пацієнтів з Х-хромосомними відхиленнями (моносомія, трисомія або транслокації), крім синдрому Тернера; 2 – з аутоімунним поліендокринним синдромом (тип 2 і 1); 25 пацієнтів (7 %) з іншими генетичними відхиленнями [6]. Генетичні механізми включають неспецифічний ефект хромосом, пригнічення мейозу, зменшення пулу примордіальних фолікулів і збільшення атрезії як наслідок апоптозу гранульози або неповне дозрівання фолікула [23]. В 74–90 % випадках передчасне виснаження яєчників є ідіопатичною формою, може бути сімейною (4–33 %) або спорадичною [23]. Відомі такі гістопатологічні типи синдрому передчасного виснаження яєчників: афолікулярна й фолікулярна форми. Перша характеризується виснаженням фолікулів яєчника і

© Т.Ю. Вознесенська, О.М. Сердюк, Т.В. Блашків, Р.І. Янчій

втрата оваріальної функції. Повне виснаження фолікулів відбувається, головним чином, через гонадальний дисгінез, змішану гонадобластому й гермафродитизм. При фолікулярній формі існує можливість спонтанного або індукованого відновлення оваріальної функції. Вона характеризується наявністю: 1) оофорита (фолікулярне запалення); 2) декількох фолікулів в яєчнику; 3) яєчників, у яких є численні примордіальні фолікули (так званий синдром резистентних яєчників). Фолікулярний тип може прогресувати до афолікулярної стадії [15]. З використанням ультрасонографії наявність фолікулів, при даній формі патології, встановлено в 50 % пацієнтів, а гістологічно – у 29 % [6]. Фізичний стан більшості пацієнтів визнаний як такий, що підходить для застосування допоміжної репродуктивної технології (з використанням ооцита донора) [26]. Рівень спонтанних вагітностей у жінок із синдромом передчасного виснаження яєчників становив 2,17 % [26]. Нині аутоімунне ушкодження яєчника є таким, що викликане зміною субпопуляцій Т-клітин і опосередковано збільшенням титру аутоантитіл, вироблених В-клітинами й низьким числом супресорних, цитотоксичних лімфоцитів, а також зменшенням активності природних клітин-кілерів [23]. Аутоімунний механізм є складовою частиною патогенезу яєчників. Показано, що він є у 18–92 % пацієнтів з передчасним виснаженням яєчників [11]. Встановлено антиоваріальні антитіла у 16,67 % [11], клінічний аутоімунітет у 14,3 % випадків при синдромі передчасного виснаження яєчників [6].

Клінічно-лабораторними дослідженнями з'ясували патологію 74 пацієнтів із синдромом резистентних яєчників, виходячи з високого базального вмісту фолікулостимулювального гормону (ФСГ). Дані літератури свідчать, що у 12 жінок (16,2 %) виявлена генетична, у 28 (37,8 %) – аутоімунна, у 9 (12,2 %) – комбінована й у 25

(33,8 %) – ідіопатична патологія цього синдрому. У пацієток з таким захворюванням встановлено наявність антиоваріальних, антиядерних, антифосфоліпідних антитіл й антитіл до щитоподібної залози [14]. Аутоімунна патологія збільшує ризик розвитку синдрому резистентних яєчників в молодих жінок. Це призводить до передчасного зменшеного запасу ооцитів, що часто проявляється при безплідності.

Отже, із передбачуваних причин передчасного виснаження яєчників називають генетичні відхилення, аутоімунне ушкодження яєчника, антиоваріальні антитіла. Оскільки причина цього синдрому залишається невідомою в більшості випадків, а кількість жінок із такою патологією в усьому світі збільшується, актуальними стають дослідження, спрямовані на з'ясування його етіології.

Аутоімунний оофорит

Серед обстежених 266 хворих жінок із синдромом передчасного виснаження яєчників, із застосуванням імуногістохімічних лімфоцитарних маркерів, у 4 із них діагностували аутоімунний оофорит. Трансвагінальна сонографія в таких пацієнтів показала, що загальний об'єм яєчника збільшений [8]. Також підвищений вміст інгібіну А і В, що супроводжує розвиток численних фолікулів у яєчнику, зменшує співвідношення ФСГ та лютенізуючого гормону (ЛГ) незалежно від вмісту естрадіолу [25]. Визначили сироваткові концентрації інгібіну А і В у 22 жінок з аутоімунним оофоритом, у 71 жінки з неаутоімунним ідіопатичним оофоритом, у 77 жінок у період після менопаузи й у 90 здорових фертильних жінок. Діагноз аутоімунний оофорит підтверджувався наявністю аутоантитіл до стероїдпродукуючих клітин, до α -гідроксилази або до цитохрому Р450. Усі пацієнти з аутоімунним оофоритом були також позитивні до аутонаднірковозалозних антитіл. Концентрації інгібіну були значно вищі в

жінок з аутоімунним оофоритом в порівнянні з жінками з ідіопатичним оофоритом або здоровими фертильними жінками [21].

Таким чином, у жінок з аутоімунним оофоритом зберігається оваріальна функція, збільшення концентрації інгібіну, який вивільняється внаслідок руйнування текальних клітин, і збереження клітин гранульози [25].

Оскільки причини аутоімунної патології яєчників залишаються нез'ясованими, актуальними є дослідження на моделях з використанням лабораторних мишей. У літературі описано три експериментальні моделі за допомогою яких досліджуються аутоімунна патологія яєчників у жінок: 1) миші з видаленим тимусом на 3-тю добу після народження (аутоімунний дисгенез яєчників); 2) імунізовані білком прозорої оболонки ооцита ZP3 (експериментальний аутоімунний оофорит); 3) імунізовані алогенним антигеном яєчника (експериментальне імуноне ушкодження яєчників).

Експериментальний аутоімунний дисгенез

У мишей з видаленим тимусом на 3-тю добу після народження розвиваються різноманітні аутоімунно- й органоспецифічні хвороби, включаючи аутоімунний дисгенез, який характеризується наявністю антиоваріальних антитіл, оофориту й атрофії яєчника [7, 24]. У таких мишей, атрофія яєчника, але не оофорит, корелює з порушенням естрального циклу [7]. Досліджено антигенспецифічну супресію аутоімунного дисгенезу яєчників у мишей із використанням CD4⁺, CD25⁺, Т-регуляторних клітин. Встановлено, що вона залежить від ендотропічної стимуляції в ділянці акумулювання антиген-специфічних Т-регуляторних клітин, які конститутивно скасовують Т-клітинну відповідь [20]. Яєчники при аутоімунному дисгенезі інфільтровані Т-клітинами й активованими макрофагами (клітини, які продукують

прозапальні цитокіни) [7]. Показано, що потенційно патогенними для антигенів ооцитів є Т-клітини, які є й у нормальних мишей, і контролюються регуляторними CD25⁺ Т-клітинами [22].

Таким чином, дані літератури засвідчують, що нормальна оваріальна функція сумісна із сильним запаленням яєчника, опосередкованим аутореактивними Т-клітинами.

Експериментальний аутоімунний оофорит

Експериментальний аутоімунний оофорит, який викликають імунізацією тварин білком ZP3 блискучої оболонки ооцитів мишей, розглядається ще і як модель предчасного виснаження яєчника у жінок. Ушкодження яєчника відбувається під дією ZP3 специфічними, CD4⁺ Т-клітинами [18]. Досліджували вплив гонадотропінів яєчника на розвиток аутоімунного оофориту. Інфільтрація яєчника лімфоцитами спостерігалася з 3-го тижня й протягом хвороби зберігалася локалізованою в теці. Стимуляція гонадотропіном не підсилювала вже викликаний патологічний процес й не призводила до більш раннього початку самої хвороби; супресія гонадотропіну не зменшувала ступінь лімфоцитарної інфільтрації й ушкодження ооцита. Результати дають підстави припускати, що експериментальний аутоімунний оофорит у мишей розвивається незалежно від стимуляції яєчника гонадотропіном [19]. Доза антигена при введенні ZP3 зменшувала ступінь вираженості оофориту у порівнянні з контрольною групою, нормалізувала естральний цикл й збільшувала кількість CD4⁺ Т-клітин, у той час як кількість CD25⁺ Т-клітин зменшувалася, істотно зменшувався й титр аутоантитіл [12, 13]. Також оцінювали продукцію окису азоту (NO) і прогестерону гранулярних клітин яєчника на 7, 14, 21 і 28-му добу після імунізації. Застосування пептид α-меланоцитстимулювального

гормону (α -МСГ) викликало зменшення вмісту NO у мишей в еструсі й діеструсі, але не впливало на виділення прогестерону. Вміст NO значно збільшувався на 7-му і 14-ту добу і корелював зі зниженням концентрації прогестерону. На 21-шу і 28-му добу останній збільшувався тільки тоді, коли тварини були в проеструсі, у той час як продукція NO відповідала рівню початку оваріального циклу.

Встановлено, що у мишей з аутоімунним оофоритом концентрації ЛГ і прогестерону вищі під час проеструсу, у порівнянні з такими в контрольних тварин. Введення α -МСГ таким мишам зменшувало вміст ЛГ [9]. Згідно з отриманими даними припускається, що α -МСГ діє як модулятор експериментального аутоімунного оофориту [10].

Експериментальне імунне ушкодження яєчників у мишей

Модель аутоімунної патології яєчників у мишей створюється введенням антигена алогенного яєчника, що викликає запуск імунної й запальної відповіді. У запропонованій нами моделі можуть бути задіяні всі типи імунокомпетентних клітин: антигенпредставляючі клітини, Т-хелпери, цитотоксичні Т-лімфоцити, В-клітини, НК-клітини, а також складний комплекс цитокінів, які, як відомо, відіграють важливу роль у фізіології й патології яєчника. У цій моделі відтворюється: 1) розвиток аутоімунного процесу до власних антигенів внаслідок антигенної їх подібності і сторонніх антигенів; 2) запуск аутоімунного процесу в результаті відкриття внутрішньоклітинних антигенів за допомогою некротичного руйнування клітин при запальних процесах [2]. Отримані дані свідчать, що при імунізації мишей алогенним яєчником спостерігалось збільшення маси регіонарних лімфовузлів і кількості клітин, що пов'язано з їхньою участю в імунній реакції. Про розвиток аутоімунної патології яєчників свідчить посилення апоптозу клітин у

тимусі, селезінці й лімфовузлах, що спрямовано на підтримку гомеостазу в імунній системі й обмеження надмірної імунної реакції. Як фолікулярні, так і клітини імунокомпетентних органів гинули через апоптоз і некроз [1]. Припускають, що некротичний шлях загибелі клітин може викликати розвиток імунної реакції [27], підсилювати запалення, викликане імунізацією. Про розвиток запальної реакції в умовах імунізації свідчила зміна лейкограми крові [4]. Також показано, що імунізація мишей антигеном алогенного яєчника викликає пригнічення оогенезу й активацію гуморальних і клітинних імунних механізмів [3]. Те, що у тварин з експериментальним імунним ушкодженням яєчника нормалізувалася оваріальна функція під впливом моноклональних антитіл до фактора некрозу пухлин- α , свідчить, насамперед, про участь цього цитокіна в порушенні оогенезу при імунному запаленні й, отже, про ефективність антицитокінової терапії при імунному ушкодженні яєчників [7].

Таким чином показано, що імунізація мишей антигеном алогенного яєчника є причиною активації імунної системи, виникнення генералізованого запалення, опосередкованого медіаторами запалення, зокрема каскадом цитокінів і монооксиду азоту, що призводить до розвитку системної реакції на запалення. Це і є причиною виникнення дисфункції органів репродуктивної системи, що проявляється в тому числі і через дисрегуляцію скоротливості яйцеводів і міометрія, а надалі до порушення розвитку ембріонів.

ВИСНОВОК

Оскільки причини аутоімунної патології яєчників нині залишаються нез'ясованими в більшості випадків, а кількість жінок з синдромом передчасного виснаження яєчників й аутоімунним оофоритом у всьому світі збільшується, актуальними

залишаються дослідження, спрямовані як на з'ясування етіології аутоімунної патології яєчників, так і механізмів їх супресії. З'ясування аспектів регуляції репродуктивної функції є також важливим для розробки науково обґрунтованих рекомендацій із проведенням гормональної терапії, зокрема оптимізації методів стимуляції фолікулогенезу та овуляції, корекції порушень оваріального циклу, а також для обґрунтування нових підходів до прогнозу імплантації та успішного перебігу вагітності при екстракорпоральному заплідненні.

**Т.Ю. Вознесенская, О.Н. Сердюк,
Т.В. Блашків, Р.И. Янчій**

АУТОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОЛОГИИ ЯИЧНИКОВ

В обзоре представлены данные, касающиеся аутоиммунной патологии яичников у женщин. Рассматриваются экспериментальные модели аутоиммунной патологии яичников с использованием животных. Приводятся и результаты собственных исследований экспериментального иммунного поражения яичников у мышей.

Ключевые слова: аутоиммунная патология яичников, экспериментальный аутоиммунный дизгенез яичников, экспериментальный аутоиммунный оофорит, экспериментальное иммунное поражение яичников.

**T. Voznesenskaya Yu., Serdyuk O.N., Blashkiv
T.V. Yanchiy R. I.**

WOMEN OVARIAN AUTOIMMUNITY

The data about premature ovarian failure and autoimmune oophoritis are collected and analysed in the review. The data about experimental models of ovarian autoimmunity: autoimmune ovarian dysgenesis, murine experimental autoimmune oophoritis, experimental immune ovarian failure are collected and analysed in the review of the literature.

Key words: premature ovarian failure, experimental autoimmune ovarian dysgenesis, experimental autoimmune oophoritis, experimental immune ovarian failure.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева И., Брызгина Т., Сухина В., Макогон Н., Вознесенская Т., Грушка Н. Изменения в тимусе и лимфоузлах при иммунном повреждении яичников

у мышей // Проблемы репродукции. – 2006. – **12**, №4. – С. 38–41.

2. Алексеева И., Вознесенская Т., Макогон Н., Брызгина Т., Сухина В., Грушка Н. Створення і порівняльний аналіз двох моделей аутоімунного ушкодження яєчників у мишей. – В кн.: Тези доп. II міжнар. наук. конференції «Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія и клиника». – 2005. – С. 95–100.

3. Алесеева И., Брызгина Т., Алексюк Л., Мартинова Т., Сухина В. Роль оксиду азота в розвитку гуморальної відповіді у мишей // Фізіол. журн. – 2005. – **51**, №4. – С. 13–19.

4. Макогон Н., Вознесенська Т., Брызгина Т., Сухина В., Грушка Н., Алесеева И. Протективна дія молсидоміну при імунній патології яєчників у мишей // Там само. – 2007. – **53**, №5. – С. 29–34.

5. Юзько О., Бутейко В., Стрелко Г., Лапко П., Далекорей В. Ефективність внутрішньо маткової інсмінації у подоланні жіночого безпліддя імунного генезу // Зб.наук. праць співробітників Академії післядиплом. освіти ім.Р.Л. Шупика. – 2008. – **17**, №4. – С. 144–147.

6. Bachelot A., Rouxel A., Massin N., Dulon J., Courtillot C., Matuchansky C., Badachi Y., Fortin A., Paniel B., Lecuru F., Lefgure-Belda M.A., Constancis E., Thibault E., Meduri G., Guiochon-Mantel A., Misrahi M., Kuttent F., Touraine P. Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – **161**, №1. – P. 179–187.

7. Bagavant H., Adams S., Terranova P., Chang A., Kraemer F.W., Lou Y., Kasai K., Luo A.M., Tung K.S. Autoimmune ovarian inflammation triggered by proinflammatory (Th1) T cells is compatible with normal ovarian function in mice // Biol. Reprod. – 1999. – **61**, №3. – P. 635–642.

8. Bakalov V.K., Anasti J.N., Calis K.A., Vanderhoof V.H., Premkumar A., Chen S., Furmaniak J., Smith B.R., Merino M.J., Nelson L.M. Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46,XX spontaneous premature ovarian failure // Fertil. Steril. – 2005. – **84**, №4. – P. 958–965.

9. Berberian V., Sánchez S., Sánchez-Borzone M., Attademo A.M., Lasaga M., Celis M.E. Effect of alpha-melanotropin hormone on serum levels of luteinizing hormone and progesterone in experimental rat autoimmune oophoritis // Peptides. – 2006. – **27**, №9. – P. 2295–2299.

10. Casalino-Matsuda S., Durando P., Celis M. Effects of alpha-MSH on progesterone and nitric oxide release by cultured ovarian granulosa cells in experimental rat autoimmune oophoritis // J. Physiol. Biochem. – 2002. – **58**, №1. – P. 25–31.

11. Chattopadhyay D., Sen M., Katiyar P. Pandey L. Antiovarian antibody in premature ovarian failure // Indian. J. Med. Sci. – 1999. – **53**, №6. – P. 254–258.

12. del Rio R., Noubade R., Subramanian M., Saligrama

- N., Diehl S., Rincon M., Teuscher C. SNPs upstream of the minimal promoter control IL-2 expression and are candidates for the autoimmune disease-susceptibility locus Aod2/Idd3/Eae3 // *Genes Immun.* – 2008. – **9**, №2. – P. 115–121.
13. Fu L., Feng W., Li S., Huang B. ZP3 peptides administered orally suppress murine experimental autoimmune ovarian disease // *J. Reprod. Immunol.* – 2007. – **75**, №1. – P. 40–47.
 14. Gleicher N., Weghofer A., Oktay K., Barad D. Do etiologies of premature ovarian aging (POA) mimic those of premature ovarian failure (POF)? // *Hum. Reprod.* – 2009. – **24**, №10. – P. 2395–2400.
 15. Hoek A., Schoemaker J., Drexhage H. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity // *Endocr. Rev.* – 1997. – **18**, №1. – P. 107–134.
 16. Kim J., Moon S., Chang Y., Lee J. Autoimmune premature ovarian failure // *J. Obstet. Gynaecol.* – 1995. – **21**, №1. – P. 59–66.
 17. Li J., Jin H., Zhang F., Du X., Zhao G., Yu Y., Wang B. Treatment of autoimmune ovarian disease by co-administration with mouse zona pellucida protein 3 and DNA vaccine through induction of adaptive regulatory T cells // *J. Gene. Med.* – 2008. – **10**, №7. – P. 810–820.
 18. Lou Y., McElveen F., Adams S., Tung K. Altered target organ. A mechanism of postrecovery resistance to murine autoimmune oophoritis // *J. Immunol.* – 1995. – **155**, №7. – P. 3667–3673.
 19. Nair S., Mastorakos G., Raj S., Nelson L. Murine experimental autoimmune oophoritis develops independently of gonadotropin stimulation and is primarily localized in the stroma and theca // *Amer. J. Reprod. Immunol.* – 1995. – **34**, №2. – P. 132–139.
 20. Samy E., Parker L., Sharp C., Tung K. Continuous control of autoimmune disease by antigen-dependent polyclonal CD4+CD25+ regulatory T cells in the regional lymph node // *J. Exp. Med.* – 2005. – **202**, №6. – P. 771–781.
 21. Tsigkou A., Marzotti S., Borges .L, Brozzetti A., Reis F., Candeloro P., Luisa Bacosi M., Bini V., Petraglia F., Falorni A. High serum inhibin concentration discriminates autoimmune oophoritis from other forms of primary ovarian insufficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – **93**, №4. – P. 1263–1269.
 22. Tung K., Garza K., Lou Y., Bagavant H. Autoimmune ovarian disease: mechanism of induction and prevention // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2001. – **8**, №1. P. 49–51.
 23. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure // *Menopause. Int.* – 2009. – **15**, №2. – P. 72–75.
 24. Wardell B.B., Michael S.D., Tung K.S., Todd J.A., Blankenhorn E.P., McEntee K., Sudweeks J.D., Hansen W.K., Meeker N.D., Griffith J.S. Aod1, the immunoregulatory locus controlling abrogation of tolerance in neonatal thymectomy-induced autoimmune ovarian dysgenesis, maps to mouse chromosome 16 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1995. – **92**, №11. – P. 4758–4762.
 25. Welt C., Falorni A., Taylor A., Martin K., Hall J. Selective theca cell dysfunction in autoimmune oophoritis results in multifollicular development, decreased estradiol, and elevated inhibin B levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – **90**, №5. – P. 3069–3076.
 26. Zhang P., Shi Y., Gao X., Wang S., Wang J., Chen Z.J. Clinical analysis of Chinese infertility women with premature ovarian failure // *Neuro. Endocrinol. Lett.* – 2007. – **28**, №5. – P. 580–584.
 27. Zong W., Thompson C. Necrotic death as a cell fate // *Genes Dev.* – 2006. – **20**, №1. – P. 1–15.

*Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України,
Київ*

*Матеріал надійшов
до редакції 28.03.2011*