

Поэтому сегодня является актуальным изучение репродуктивных особенностей орхидных для разработки размножения их в стерильной культуре *in vitro*.

Ключевые слова: Orchidaceae Juss., репродуктивное развитие, вегетативное размножение, семенное размножение

E. A. Sheyko

M.G. Kholodny Institute Botany NAS of Ukraine, Kyiv

THE ORCHIDS REPRODUCTIVE PECULIARITIES

The representatives of family *Orchidaceae* Juss. in nature ability to vegetative and seed reproduction. Complex structure of orchids generative sphere evidence considerable adaptation to process of reproduction and development. But the connection with bioecological peculiarity this group of plants to refer on rare and disappear. Therefore the actual problem of today is study reproductive peculiarity of orchids for development theirs reproduction in sterile culture *in vitro*.

Key words: Orchidaceae Juss., reproductive development, vegetative reproduction, seed reproduction

Рекомендує до друку

Надійшла 5.01.2010

В. В. Грубінко

УДК 591.495.1:615.015.1

О.А. ШЕПЕЛЬ

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України
вул. О.О.Богомольця, 4, Київ, 01024

ПРОБЛЕМА ГЕНЕЗУ АУТОІМУННОЇ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ: РОЛЬ АУТОІМУНІТЕТУ, МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ

Огляд присвячений вивченню ролі аутоімунітету в розвитку аутоімуних патологій. Зміни імунної функції - одна з причин безпліддя і оваріальних захворювань. Патологія репродуктивної системи, яку характеризує присутність оваріальних антитіл досить широко поширена. Проте, точна роль аутоімунітету в патофізіології аутоімуних хвороб все ще залишається спірною. Розуміння механізмів, що лежать в основі аутоімуних оваріальних захворювань, необхідне для розвитку нових напрямів і удосконалення існуючих методів їх діагностики та лікування.

Ключові слова: аутоімуні оваріальні захворювання, антиоваріальні антитіла, цитокіни, репродуктивна система

Найголовніша функція імунної системи – відрізнити «своє» від «чужорідного». Своє потребує захисту, в той час як чужорідне повинно бути знешкоджене. Під час деяких патологічних процесів розпізнання свого втрачається, і імунна система починає атакувати власні клітини, призводячи до так званих аутоімуних захворювань [29]. Патологія репродуктивної системи, яка характеризується наявністю антиоваріальних антитіл (АОАТ), досить поширене явище [2, 21, 32, 47]. Синдром аутоімуного ушкодження яєчників зустрічається в клінічній практиці як самостійне захворювання [41]. Із залученням аутоімуних механізмів пов'язують розвиток передчасної недостатності яєчників [25, 26, 30], полікістозного оваріального синдрому [25]. Аутоімуний компонент присутній у жінок після діагностичних маніпуляцій і пункцій фолікулів з метою екстракорпорального запліднення (ЕКО) [29]. Деякі види безпліддя пов'язані з аутоімуними процесами, зокрема, з наявністю антитіл до антигенів яйцеклітин [41, 24]. Слід відмітити, що точна роль аутоімунітету в патофізіології цих захворювань все ще залишається спірною. Проблема етіології і патогенезу аутоімуних захворювань жіночої

репродуктивної системи вельми актуальна, і останнім часом широко обговорюється і досліджується [1]. На сьогодні не існує єдиної теорії їх розвитку і протікання.

Слід відмітити, що нормальна сироватка людини і тварин містить широкий діапазон антитіл низького титру, які визначають як природні аутоантитіла, а не антитіла з будь-яким патофізіологічним значенням [38]. За допомогою прямої і непрямой імунофлуоресценції показано, що приблизно одна третина жінок з нормальною оваріальною функцією мають низький титр таких оваріальних аутоантитіл у сироватці крові. Отже, оваріальні тест-системи, спрямовані на виявлення присутності антитіл, повинні мати строгу специфічність, щоб гарантувати точну діагностику аутоімунної патології [38]. Складність у визначенні значення АОАТ окреслюється декількома причинами, серед яких: 1) АОАТ розпізнають багато різних антигенних мішеней в тканині яєчника; 2) антиоваріальна відповідь може бути короткочасною або перемінною у часі; 3) присутність АОАТ не є основою для їх ролі у механізмах виникнення і розвитку захворювання [36].

Яєчник може бути мішенню аутоімунної атаки за різних обставин, включаючи деякі орган-специфічні або системні аутоімунні захворювання. Дослідження ролі АОАТ у розвитку аутоімунної патології було проведено багатьма авторами і привело до дещо суперечливих результатів, які могли б бути обумовлені методологічними відмінностями і різноманітністю потенційних імунних мішеней. Із літературних джерел мало відомо про точну природу оваріальних антигенів, які розпізнаються антитілами та імунними клітинами при аутоімунних захворюваннях яєчника. Імунна реакція може бути спрямована як проти соматичного компонента оваріального фолікула, тобто головним чином гранулярного і текального шарів, так і проти зародкового компонента, тобто ооцита безпосередньо або його блискучої оболонки. [25, 38]. Мішенями для антитіл можуть виступати різні стероїдогенні ферменти, гонадотропіни та їх рецептори, а також жовте тіло. Різноманітність вищезгаданих потенційних аутоімунних мішеней свідчить про різноманітність патогенних механізмів у розвитку оваріальної хвороби, однак їх клінічне значення і діагностична доречність все ще залишається суперечливою [25]. Подальше дослідження цих мішеней спрямовані на покращення діагностичних методів, які призведуть до раннього і надійного виявлення аутоімунного оваріального захворювання, відповідного клінічного спостереження, вдосконалення імуномодельючої терапії та можливості відновлення оваріальної функції і фертильності [25].

Механізм розвитку аутоімунних захворювань повністю не вивчений. Очевидно, що аутоімунні захворювання викликані порушенням функції імунної системи в цілому або її окремих компонентів.

Дослідження моделей аутоімунної оваріальної патології, проведені на мишах [45], виявили наступну послідовність подій, задіяних у індукцію аутоімунних оваріальних захворювань. Потенційно патогенні Т клітини для ооцитарних антигенів, які існують у здорових мишей, знаходяться під контролем регуляторних CD25(+) Т клітин. Ооцит-специфічні патогенні Т клітини активуються, коли регуляція порушується, наприклад, внаслідок тимусектомії або, коли Т клітини стимулюються в результаті молекулярної мімікрії. Активовані прозапальні Т клітини індукують інтерстиціальне оваріальне запалення без порушення функції яєчника, а також допомагають В клітинам, що реагують на ендогенні ооцитарні антигени, в результаті чого продукуються ооцитарні аутоантитіла різної специфічності. Аутоантитіла, непатогенні самі по собі, перенацілюють опосередковане Т клітинами запалення на оваріальні фолікули, призводячи до атрофії яєчника та оваріальної недостатності [45]. Подальші дослідження допоможуть визначити обґрунтованість застосування цих даних за умов аутоімунної оваріальної патології у людей.

На експериментальних моделях імунного ушкодження яєчників у мишей встановлено, що у великих дозах АОАТ викликають пригнічення процесів фолікулогенеза, оогенеза та овуляції [2]. При цьому спостерігаються зміни ультраструктури ооцитів та їх мікрооточення [6]. Суттєво посилюється загибель фолікулярних клітин шляхом апоптозу [5]. Показано, що пригнічення мейотичного дозрівання може відбуватись внаслідок формування в ооцитах мітохондріальних пор, що ймовірно супроводжується вивільненням проапоптотичних факторів [4]. Виявлено, що первинна реакція клітинної мембрани жіночих гамет на дію АОАТ і антиооцитарних антитіл супроводжується пригніченням її іонотранспортних систем: зменшенням мембранного потенціалу, опору мембрани і вхідного Ca^{2+} струму [6].

Припускають, що цитоплазма ооцита містить аутоімунні мішені, які, вірогідно, задіяні у розвиток аутоімунної оваріальної хвороби, а також впливають на результат допоміжних репродуктивних технологій. Однак, їх характеристика залишається складною, оскільки оцити людини представляють собою вельми недостатній матеріал. Припускають, що потенційною імунною мішенню може бути антиген MATER (Maternal Antigen That Embryos Require) [25], ген якого експресується виключно в ооцитах, і який відіграє обов'язкову роль у ранньому ембріональному розвитку [25, 44].

Одним з показників, що свідчить про аутоімунний механізм розвитку патології, є збільшена абсолютна кількість і відсоток периферичних Т-лімфоцитів у крові, особливо CD4⁺ Т-лімфоцитів. Залучення клітинного імунітету у патогенез аутоімунної оваріальної хвороби досліджено на різних моделях тварин, серед них тимусектомія-індукована модель аутоімунного оофорита у мишей та активна імунізація оваріальними екстрактами [25]. Встановлено, що під час розвитку аутоімунних процесів запального генезу в яєчнику відбуваються певні гістологічні зміни: спостерігається запальна інфільтрація тканини [2, 9, 40], яка представлена лімфоцитами, плазмоцитами, рідше – еозинофілами. Характерно, що первісно інфільтрація локалізується у внутрішній тека-оболонці фолікулів; по мірі прогресування захворювання поширюється на клітини гранульози і поступово утворює щільну запальну «корону» навколо фолікулів, що призводить до пошкодження та загибелі його клітин [9].

Однією з сучасних теорій є уявлення про роль цитокінів у патогенезі аутоімунних захворювань. За даними [14] введення ІЛ-1, ІФН- γ прискорює розвиток аутоімунних захворювань, в той час як пригнічення продукції прозапальних цитокінів виявляє протекторну дію.

Серед наукових тверджень теорія, яка базується на тому, що цитокіни можуть бути задіяні у механізм розвитку аутоімунних процесів є найбільш імовірною. Показано, що клітини яєчника і резидентні лейкоцити продукують широкий спектр прозапальних цитокінів, серед яких ІЛ-1, 2, 6, ФНП- α тощо [27, 32, 35, 39]. Встановлено, що деякі з них у фізіологічних концентраціях відіграють важливу роль у нормальному функціонуванні яєчника. Показано їх ауто- і паракринний вплив на розвиток фолікула [13, 22, 23, 33, 34, 42], овуляцію, функціонування жовтого тіла [32, 43]. Прикладом регуляторної дії цитокінів є процес атрезії фолікулів, який у здорових жінок відбувається циклічно. Однак постійне, а не циклічне, як за фізіологічних умов вивільнення цитокінів із залученням великої кількості фолікулів призводить до формування оваріальної недостатності [9]. Нами встановлено, що у високих дозах, які можуть спостерігатися під час запальних процесів, ІЛ-2 ФНП- α і ІФН- α викликають пригнічення мейотичного дозрівання ооцитів мишей [17, 20]. За умов аутоімунного ушкодження яєчників мишей дія ІЛ-2 супроводжується посиленням його інгібіторного ефекту на мейотичне дозрівання ооцитів [20].

Останнім часом активно вивчається можливість застосування антицитокінової терапії з метою лікування аутоімунних захворювань [3, 8, 47]. Зокрема, встановлено ефективність анти-ФНП- α - терапії при аутоімунних захворюваннях суглобів, кишечника, печінки [3, 8, 11]. Дослідження із використанням інгібіторів утворення ФНП- α , зокрема, талідоміда, показали, що за умов імунного пошкодження яєчника останній виявляв виражену проєктивну дію на процес мейотичного дозрівання *in vitro* та життєздатність фолікулярних клітин миші [7]. Такі дані свідчать на користь того, що анти-ФНП- α -терапія може сприяти зменшенню запального процесу та мати лікувальний ефект при захворюваннях яєчників.

У своїх експериментах ми використали дві моделі аутоімунного пошкодження яєчників, що ґрунтуються на введенні антигена галогенного яєчника або ксеногенних АОАТ, і які відповідають окремим характерним особливостям аутоімунних процесів у жінок [46], а також різним етапам розвитку аутоімунних ушкоджень [10].

Імунізація антигеном галогенного яєчника викликає запуск імунної відповіді у миші, в якій можуть бути задіяні усі типи імунокомпетентних клітин: антигенпрезентуючі клітини, Т-хелпери, цитотоксичні Т-лімфоцити, В-клітини, а також цитокіни, які можуть впливати на клітини яєчника [5? 10?]. нами встановлено, що за даних умов у мишей лінії СВА, порівняно з контрольними тваринами, відбувається різке збільшення концентрації ФНП- α у сироватці крові, що свідчить про розвиток вираженої запальної реакції [19]. Разом із тим його рівень у гомогенаті яєчника вірогідно не змінюється, однак різко знижується концентрація

інтерферонів. Така зміна у рівні останніх може бути наслідком формування конкретного імунodefіцита і бути причиною порушення толерантності у випадку, коли зменшується активність Т-супресорів, які здійснюють контроль над потенційно небезпечними аутореактивними лімфоцитами. Хоча й не виключені інші пояснення різкого зниження вмісту ІФН, що потребує подальших досліджень.

Введення мишам ксеногенних АОАТ відображає кінцевий етап аутоімунного процесу, який розвивається за гуморальним типом і може викликати пряме пошкодження яєчника, обумовлене цитотоксичною реакцією за участю органоспецифічних антитіл і фіксованого комплемента. За цих умов відбувається збільшення концентрації ФНП- α не тільки у сироватці крові мишей, а й в гомогенаті яєчників. Окрім того у сироватці крові зростає рівень ІФН, і спостерігається тенденція його збільшення в оваріальному гомогенаті. Не виключено, що збільшення вмісту цих показників у сироватці крові мишей після введення антитіл відбувається внаслідок генералізованої активації клітин-продуцентів імунорегуляторних цитокінів при розвитку більш інтенсивної запальної реакції організму, коли, як відомо, порушується принцип локальності продукції цитокінів. В той же час різке збільшення концентрації ФНП- α у сироватці крові в результаті введення галогенного антигена (в 1,5 разів більше порівняно з даними при введенні АОАТ) свідчить про те, що в даній моделі крім утворення антитіл внаслідок імунізації спрацьовують також і клітинні імунні механізми, відсутні при введенні ксеногенних антитіл.

Висновки

Таким чином, отримані нами результати підтверджують важливість визначення рівня прозапальних цитокінів для розкриття імунних механізмів ураження фолікулярного епітелію яєчників при аутоімунних і хронічних запальних захворюваннях органів малого таза жінок, а також свідчать про актуальність і перспективність подальшого дослідження і, можливо, впровадження в клінічну практику антицитокінової терапії, спрямованої на зниження інтенсивності запальних процесів в яєчнику [14].

Важливим аспектом досліджень, на нашу думку, є також встановлення точної природи оваріальних антигенів, які розпізнаються антитілами та імунними клітинами при аутоімунних оваріальних захворюваннях. Подальші дослідження цих оваріальних мішеней можуть привести до: 1) характеристики нових молекул, наприклад таких як MATER, які відіграють важливу роль в репродуктивній фізіології; 2) кращого розуміння патогенних механізмів, які можуть індукувати оваріальне ушкодження; 3) розвитку більш точних діагностичних методів, щоб визначити реальне залучення аутоімунної етіології у розвиток не лише оваріальної патології, але й репродуктивної системи в цілому.

1. Айзикович Б.И. Иммунологические аспекты регуляции ранних этапов репродуктивного процесса / Б.И. Айзикович, И.В. Айзикович, Н.А. Хонина [и др.] // Пробл. репродукции. – 2005. – Т. 11, № 6. – С. 7–13.
2. Блашків Т.В. Регуляція оогенезу і антиоваріальні антитіла; Ін-т фізіол. ім. О.О. Богомольця НАНУ / Т.В. Блашків, Т.Ю. Вознесенська. – К., 2002. – 112 с.
3. Буеверов А.О. Терапевтические возможности влияния на баланс цитокинов при заболеваниях кишечника и печени / А.О. Буеверов, М.И. Секачева // Рус. Мед. Журнал. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 40–43.
4. Вознесенська Т.Ю. Експериментальне імунне ушкодження яєчників: механізми впливу антиоваріальних антитіл на оогенез / Т.Ю. Вознесенська, Т.В. Блашків // Патологія. – 2008. – Т. 5, № 3. – С.120.
5. Вознесенська Т.Ю. Шляхи загибелі фолікулярних клітин яєчника у мишей при порушенні оогенезу імунного походження / Т.Ю. Вознесенська, Н.В. Макогон, Т.М. Бризгіна [та ін.] // Фізіол. журнал. – 2006. – Т. 52, № 3. – С. 52–56.
6. Гоцуляк Я.М. Антитіла пригнічують мейотичне дозрівання ооцитів мишей *in vitro* / Я.М. Гоцуляк, Р.І. Янчій // Фізіол. журнал. – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 28–34.
7. Грушка Н.Г., Бризгіна Т.М., Вознесенська Т.Ю. та ін. Зміни апоптотичної і некротичної загибелі фолікулярних клітин яєчника та клітин тимуса і селезінки у мишей з експериментальним імунним ураженням яєчника при дії талідоміду. – 36. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л.Шупика, Київ. – 2008. – Вип. 17, № 3. – С.107–113.
8. Клюквина Н.Г. Современный взгляд на лечение системной красной волчанки / Н.Г. Клюквина, С.В. Шекшина, Е.Л. Насонов // Рус. Мед. Журнал. – 2002. – Т. 10, № 6. – С. 307–312.

9. *Майоров М.В.* Аутоиммунный оофорит: новое ли заболевание / М.В. Майоров // Провизор. – 2004. – № 20. – С. 13–14.
10. *Макогон Н.В.* Протективна дія молсидоміну при імунній патології яєчників у мишей / Н.В. Макогон, Т.Ю. Вознесенська, Т.М. Бризгіна [та ін.] // Фізіол. журнал. – 2007. – Т. 53, №5. – С. 29–34.
11. *Насонов Е.Л.* Фактор некроза опухоли альфа - новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // Клин. фармакол. терапия. – 2001. – № 1. – С. 64–70.
12. *Останин А.А.* Роль цитокинов в регуляции ооцито- и сперматогенеза / А.А. Останин, И.В. Айзикович, Б.И. Айзикович [и др.] // Иммунол. репродукции. – 2006. – Т. 8, № 2–3. – С. 315–316.
13. *Хонина Н.А.* Регуляторные факторы и цитокины в сыворотке и фолликулярной жидкости у женщин при контролируемой овариальной гиперстимуляции / Н.А. Хонина, И.В. Айзикович, Е.Я. Шевела [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 38–44.
14. *Царегородцева М.В.* Восстановительная терапия нарушений функции яичников у женщин с аутоиммунным оофоритом воспалительного генеза / М.В. Царегородцева, Е.И. Волошина // Журн. Рос. общества акушеров-гинекологов. – 2006. – № 1. – С. 41–43.
15. *Шепель О.А., Вознесенська Т.Ю., Янчій Р.І.* Вплив інтерлейкіну-2 на мейотичне дозрівання ооцитів мишей // Молодь та поступ біології. Зб. тез III Міжнародної наук. конф. студентів та аспірантів. – Львів, 2007. – С. 493.
16. *Шепель О.А.* Вплив цитокінів на мейотичне дозрівання ооцитів мишей в умовах експериментального імунного пошкодження яєчників ксеногенними антиоваріальними антитілами / О.А. Шепель, О.М. Сердюк // Шевченківська весна: Матеріали VI міжнар. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених. – К.: Обрії, 2008. – Т. 2, вип. VI. – С. 114–115.
17. *Шепель О.А., Янчій Р.І.* Реактивуюча дія малої дози антиоваріальних антитіл на мейотичне дозрівання ооцитів мишей за умов пригнічуючого впливу інтерлейкіну-2 та фактору некрозу пухлини- α // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: Зб. наук. статей. Том 2, вип. XIX. – Запоріжжя: Вид-во Запорізьк. держ. мед. ун-ту, 2007. – С. 245–251.
18. *Янчій Р.І.* Вплив альфа інтерферону на відновлення мейотичного дозрівання ооцитів мишей *in vitro* / Р.І. Янчій, Т.Ю. Вознесенська, О.А. Зюбіна // Наук. записки. Серія: Біологія. Тернопіль. – 2005. – № 1–2 (25). – С. 85–89.
19. *Янчій Р.І.* Продукція імунорегуляторних цитокінів при аутоімунному ураженні яєчників свавців / Р.І. Янчій, Т.Ю. Вознесенська, О.А. Шепель [та ін.] // Фізіол. журнал. – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 35–41.
20. *Янчій Р.І.* Цитокини – як чинники впливу на репродуктивну систему / Р.І. Янчій, Т.Ю. Вознесенська, О.А. Шепель [та ін.] // Наук. записки. Серія: Біологія. Тернопіль – 2007. – № 1 (31). – С. 89–95.
21. *Altuntas C.Z., Johnson J.M., Tuohi V.K.* Autoimmune targeted disruption of the pituitary-ovarian axis causes premature ovarian failure // J. Immunol. – 2006. – Vol. 177, № 3. – P. 1988–1996.
22. *Bornstein S.R., Rutkowski H., Vrezas I.* Cytokines and steroidogenesis // Mol. Cell Endocrinol. – 2004. – Vol. 215, № 1–2. – P. 135–141.
23. *Bukulmez O., Arici A.* Leukocytes in ovarian function // Hum. Reprod. Update. – 2000. – Vol. 6, № 1. – P. 1–15.
24. *Crha I., Ventura P., Vajcikova H. et al.* Occurrence of the zona pellucida antibodies in infertile women // Scripta medica. – 1995. – Vol. 68, №3–4. – P. 113–119.
25. *Forges T., Monnier-Barbarino P., Faure G.C. et al.* Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology // Hum. Reprod. Update. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 163–175.
26. *Goswami D., Conway G.S.* Premature ovarian failure // Hum. Reprod. Update. – 2005. – Vol. 11, № 4. – P. 391–410.
27. *Greenfeld C.R., Roby K.F., Pepling M.E. et al.* Tumor necrosis factor (TNF) receptor type 2 is an important mediator of TNF alpha function in the mouse ovary // Biol. Reprod. – 2007. – Vol. 76, № 2. – P. 224–231.
28. *Hoek A., Schoemaker J., Drexhage H. A.* Premature Ovarian Failure and Ovarian Autoimmunity // Endocr. Rev. – 1997. – Vol. 18, № 1. – P. 107–134.
29. *Horejsi J., Martinek J., Novakova D. et al.* Autoimmune antiovarian antibodies and their impact on the success of an IVF/ET program // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2000. – Vol. 900. – P. 351–356.
30. *Koyama K., Hasegawa A., Mochida N. et al.* Follicular dysfunction induced by autoimmunity to zona pellucida // Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 269–278.
31. *Luborsky J.* Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies // J. Womens Health Gend. Based Med. – 2002. – Vol. 11, № 7. – P. 585–599.
32. *Machelon V., Emilie D., Lefevre A. et al.* Interleukin-6 biosynthesis in human preovulatory follicles: some of its potential roles at ovulation // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1994. – Vol. 79, № 2. – P. 633–642.
33. *Maeda A., Inoue N., Matsuda-Minehata F. et al.* The role of interleukin-6 in the regulation of granulosa cell apoptosis during follicular atresia in pig ovaries // J. Reprod. Dev. – 2007. – Vol. 53, № 3. – P. 481–490.
34. *Martoriati A., Gerard N.* Interleukin-1 (IL-1) system gene expression in granulosa cells: kinetics during terminal preovulatory follicle maturation in the mare // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2003. – № 1. – P. 42.

35. *Martoriati A., Lalmanach A.C., Goudet G. et al.* Expression of interleukin-1 (IL-1) system genes in equine cumulus-oocyte complexes and influence of IL-1beta during in vitro maturation // *Biol. Reprod.* – 2002. – Vol. 67, № 2. – P. 630–636.
36. *Monnier-Barbarino P., Forges T., Faure G.C. et al.* Ovarian autoimmunity and ovarian pathologies: antigenic targets and diagnostic significance // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* – 2005. – Vol. 34, №7 (Pt1). – P.649–657.
37. *Niauru D.A.* Ovarian insufficiency in chronic nonspecific salpingo-oophoritis // *Fiziol. Cheloveka.* – 1995. – 21, №3. – P.166–169.
38. *Novosad J.A., Kalantaridou S.N., Zhi-Bin Tong, et al.* Ovarian antibodies as detected by indirect immunofluorescence are unreliable in the diagnosis of autoimmune premature ovarian failure: a controlled evaluation / *BMC Womens Health.* – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 2.
39. *Orvieto R., Genazzani A.R., Petraglia F. et al.* Interleukin-2 production by cultured human granulosa cells // *Int. J. Fertil. Womens Med.* – 1997. – Vol. 42, № 5. – P. 297–300.
40. *Raj S., Nair S., Mastorakos G. et al.* Anamnestic development of lymphocytic infiltration in murine experimental autoimmune oophoritis is primarily localized in the stroma and theca // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1995. – Vol. 34, № 2. – P. 125–131.
41. *Shivers C.A., Dunbar B.S.* Autoantibodies to zona pellucida: a possible cause for infertility in women // *Science.* – 1977. – Vol. 197, № 9. – P. 1082–1084.
42. *Son D.S., Arai K.Y., Roby K.F. et al.* Tumor necrosis factor alpha (TNF) increases granulosa cell proliferation: dependence on c-Jun and TNF receptor type 1 // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145, № 3. – P. 1218–1226.
43. *Terranova P.F.* Potential roles of tumor necrosis factor- α in follicular development, ovulation, and the life span of the corpus luteum // *Domest. Anim. Endocrinol.* – 1997. – Vol. 14, № 1. – P. 1–15.
44. *Tong Z.B., Gold L., De Pol A.* Developmental expression and subcellular localization of mouse MATER, an oocyte-specific protein essential for early development // *Endocrinology.* – 2004. – Vol. 145, № 3. – P.1427–1434.
45. *Tung K.S., Garza K.M., Lou Y., Bagavant H.* Autoimmune ovarian disease: mechanism of induction and prevention // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2001. – № 8 (1 Suppl Proceedings). – P. 49–51.
46. *Voznesenskaya T., Makogon N., Bryzgina T. et al.* Melatonin protects against experimental immune ovarian failure in mice // *Reprod. Biol.* – 2007. – Vol. 7, № 3. – P. 207–220.
47. *Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D., et al.* A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 253–259.

Е.А. Шепель

Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев

ПРОБЛЕМА ГЕНЕЗА АУТОИМУННОЙ ПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ: РОЛЬ АУТОИМУНИТЕТА, ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

Обзор посвящен изучению роли аутоиммунитета в развитии аутоиммунных патологий. Изменения иммунной функции - одна из причин бесплодия и овариальных заболеваний. Патология репродуктивной системы, которую характеризует присутствие овариальных антител достаточно широко распространена. Однако, точная роль аутоиммунитета в патофизиологии аутоиммунных болезней все еще остается спорной. Понимание механизмов, лежащих в основе аутоиммунных овариальных заболеваний, полезно для развития новых направлений и усовершенствования существующих методов их диагностирования и лечения.

Ключевые слова: аутоиммунные овариальные заболевания, антиовариальные антитела, цитокины, репродуктивная система

О.А. Shepel

O.O. Bogomoletz Institute Physiology of NAS of Ukraine, Kyiv

THE PROBLEM OF GENESIS OF AUTOIMMUNE PATHOLOGY OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM ORGANS: THE ROLE OF AUTOIMMUNITY, POSSIBLE MECHANISMS OF ITS DEVELOPMENT

This review is focused on the role of autoimmunity in development of autoimmune diseases. Alterations of immune function are one of the causes of infertility and ovarian disorders. The pathology of reproductive system which is characterized by presence of ovarian antibodies is enough widespread phenomenon. However, the exact role of autoimmunity in the pathophysiology of

autoimmune diseases still remains controversial. The understanding of the mechanisms underlying autoimmune ovarian disease is required would be useful for development of new directions and improvement of existing methods of its diagnosing and treatment.

Key words: autoimmune ovarian disease, anti-ovarian antibodies, cytokines, reproductive system

Рекомендує до друку

Надійшла 27.03.2009

В.В. Грубінко

УДК 577.112.5 : 577.322

В. В. ЩЕРБИК, Л. П. БУЧАЦЬКИЙ

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
вул. Володимирська, 64, Київ, 01033

ТРЬОХКОМПОНЕНТНЕ ВЕКТОРНЕ ПОЛЕ В МОЛЕКУЛІ БІЛКА

Структура нативного білка обумовлена присутністю в ньому трьохкомпонентного векторного поля. Поле утворюється на основі обміну компонентами 3-спінорів амінокислотних залишків. Фіксоване калібрування трьохкомпонентного векторного поля в рімановому просторі приводить до подвоєння білкової молекули. У груповому просторі амінокислотний залишок не змінює свого фізичного стану, отже, незалежно від типу 4-спінорів амінокислот трьохкомпонентне векторне поле при подвоєнні молекули білка також подвоюється.

Ключові слова: 3-спінори амінокислот, трьохкомпонентне векторне поле

Відомо, що число конформацій розгорнутої молекули білка, яке обумовлене кутами обертання ψ і ϕ площин остову, дуже велике. Тому маловірогідно, що фолдінг нативного білка є випадковим – в цьому суть парадоксу Левінтала [7]. Нативний білок згортається швидко – за декілька секунд або швидше, причому самоорганізація його структури визначається тільки амінокислотною послідовністю. У більшості білків амінокислотні послідовності виглядають як випадкові. Цей факт є основною перешкодою до побудови ясної фізичної теорії, яка могла б пояснити топологію білкової молекули.

Сучасна фізика оперує поняттями частинка і поле. Частинки асоціюються з квантами поля. Поле завжди має нескінченне число степенів свободи. І яким би астрономічним не здавалося число можливих конформацій молекули білка, тільки поле здатне його упорядкувати. Ясно, що електромагнітне поле присутнє у білці. Але сумнівно, що воно виконує вирішальну роль у формуванні основних структурних елементів білка – α -спиралей, β -листіків і нерегульованих ділянок. Якщо розглядати білок як “функціональний пристрій”, то формування цього пристрою, його топології, обумовлено водневими зв'язками. Атом водню має відмінну від нуля масу, і можна припустити, що водневий зв'язок є тим лінійним “середовищем”, уздовж якого може розповсюджуватися масивне векторне поле. Таке поле добре відоме – це трьохкомпонентне векторне поле, що підкоряється рівнянню Прока [1]. Але це поле не є калібрувально інваріантним; завжди знаходиться в калібруванні Лоренца. Ця властивість поля є недоліком в псевдоевклідовому просторі, але є великою перевагою в рімановому просторі, в якому можливе подвоєння структур.

Чому саме атом водню можна прийняти як переносника трьохкомпонентного векторного поля? Ще багато років тому В. А. Фок [4] показав, що хвильова функція атома водню інваріантна щодо групи обертань R_4 в чотиривимірному евклідовому просторі для зв'язаних станів з негативною енергією і інваріантна щодо групи Лоренца L_4 для станів суцільного спектру з позитивною енергією. За допомогою нескладних перетворень [5] алгебри показано, що локально і група обертань R_4 і група Лоренца L_4 ізоморфні групі $R_3 \times R_3$. Звичайно,