

Р.І. Янчій, Т.Ю. Вознесенська, О.А. Шепель

## Цитокіни як чинники впливу на репродуктивну систему

*Обзор посвящен анализу экспериментальных данных о роли ряда цитокинов в регуляции овариальной функции. Цитокины являются ауто- и паракринными регуляторными факторами, которые контролируют фолликулогенез, рост и функциональную дифференцировку овариальных клеток, влияют на продукцию стероидных гормонов, осуществляют регуляторное влияние на мейотическое созревание женских гамет, а также вовлечены в овуляцию и лютеальную функцию. Оценивается возможность их использования в клинической практике в программах in vitro оплодотворения, в диагностировании и лечении бесплодия у женщин.*

Імунокомпетентні клітини локалізовані в усіх органах репродуктивної системи жінки. Наявні в яєчнику лейкоцити сприяють регуляції оваріальних функцій, діючи через локальну секрецію цитокінів – регуляторних розчинних факторів, які беруть участь у пара- та аутокринній регуляції розвитку фолікула, овуляції та функціонуванні жовтого тіла, модулюють регуляцію гонадотропінами функції яєчників [13, 58]. З літератури відомо, що незалежно від наявності лейкоцитів в яєчнику деякі цитокіни також продукуються оваріальними клітинами [17, 33, 38, 40, 53]. Цитокіни об'єднують систему інтерлейкінів (ІЛ), факторів росту, інтерферони (ІФ), колонієстимулювальні фактори, фактори некрозу пухлини (ФНП), лімфокіни, монокіни та хемокіни [6]. Їхня участь у репродуктивній системі ссавців доведена [1, 4, 7, 13, 58]. Нині активно вивчається модулюючий вплив останніх на процеси фолікулогенезу й оогенезу.

Згідно з сучасними уявленнями етапи дозрівання яйцеклітини, імплантації та розвитку ембріона є цитокінозалежними процесами і контролюються імунною системою. Вважають, що проходження гестаційного періоду багато в чому залежить від

ефективності імунних процесів [7], тому клітинам імунної системи та продукованими цитокінам приділяється особлива увага. Імунна регуляція процесів фолікулогенезу, оогенезу й імплантації заплідненої яйцеклітини залишається практично невивченою.

Доведено, що фолікули яєчника – місце запальних реакцій і оваріальні клітини є як джерелом, так і мішенями деяких цитокінів [17, 33]. Оскільки більшість цитокінів існують у фолікулах лише короткий час перед овуляцією та стимулюють різні явища пов'язані з нею, то є гіпотеза, що вони мають більше значення в овуляції та лютеїнізації, ніж у клітинному рості та диференціації під час фолікулогенезу [20]. Проте є багато доказів, що цитокіни також відіграють роль в оваріальному контролі фолікулярного розвитку і розглядаються як важливі регулятори стероїдогенезу та продукції гамет [13]. Встановлено, що цитокіни, в основному пригнічують стероїдогенез, стимульований гонадотропінами [20]. Однак оваріальні стероїди, в свою чергу, зменшують продукцію цитокінів іммунокомпетентними клітинами [25].

Слід наголосити, що біологічна активність цитокінів виявляється тільки тоді,

коли вони зв'язуються із відповідними рецепторами, що містяться на поверхні клітинних мембран. Як правило, останні не експресуються постійно на поверхні клітини, а лише після антигенного впливу або під дією самого цитокіну [2]. Шляхи трансдукції сигналу в клітину після лігандрецепторної взаємодії вивчені недостатньо. Протягом останніх 10–12 років обговорюється питання про залучення аденілатциклазної системи та циклічного АМФ у процеси проведення сигналу для деяких цитокінів, зокрема ІЛ-1. Існують різні точки зору з цього приводу. За останній час серед потенційних учасників трансдукції сигналу цитокінів були досліджені практично всі відомі внутрішньоклітинні системи вторинних месенджерів. У результаті наукових пошуків відкрито новий шлях передачі сигналу, який реалізується через активацію мембранного ферменту, нейтральної сфінгомієлінази, з наступним утворенням цераміду. Останній запускає каскад фосфорилювань і дефосфорилювань, які відіграють вирішальну роль у передачі активуючого сигналу до ядра клітини, що призводить до реалізації біологічних ефектів цитокінів. Роль цього шляху в сигнальній трансдукції для ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІФ- $\gamma$  доведена і не викликає сумнівів. [5]. Варто зазначити і важливість сигнальної системи JAK-STAT (від англ. Janus kinases-signal transducer and activator of transcription), яка активується багатьма цитокінами (ІНФ, ІЛ). Зв'язуючись з рецепторними субодиницями, така сигнальна система передає інформацію безпосередньо до промоторів генів-мішеней в ядрі без участі вторинних месенджерів [3]. Фізіологічні ефекти багатьох цитокінів досить різноманітні і для їхньої реалізації, ймовірно, можуть використовуватися різні шляхи трансдукції внутрішньоклітинного сигналу, тому при узагальненні літературних даних важливим є те, які клітини були використані для вивчення шляхів передачі сигналу та наскільки встановлені факти

можуть бути застосовані для інших клітинних систем, а також який саме етап проведення сигналу в клітину був досліджений [5].

Серед важливих імуномодуляторів, що беруть участь у локальній регуляції оваріальних функцій, чільне місце посідає сімейство ІЛ (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 тощо).

Система інтерлейкінів. ІЛ – низькомолекулярні поліпептидні цитокіни, компоненти імунної системи. ІЛ-1 виявлений першим і найбільш вивчений. Установлено існування високодиференційованої, гормонально-залежної внутрішньооваріальної системи ІЛ-1, яка складається з двох біоактивних лігандів (ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ ), двох типів рецепторів (ІЛ-1Р1, ІЛ-1Р2) та антагоніста рецептора, ІЛ-1РА, який регулює біологічну активність ІЛ-1 конкуруючою взаємодією з рецепторами [1, 32]. Експресія окремих компонентів системи ІЛ-1 виявлена в гранулярних клітинах деяких видів ссавців [32].

ІЛ-1 має широкий спектр біологічних функцій, а також відіграє роль імунного медіатора [1]. Однак його значення у локальних оваріальних процесах усе ще вимагає достеменного вивчення, незважаючи на те, що існують поодинокі докази його регуляторного впливу на деякі етапи репродуктивної функції [33]. Дослідження, проведені *in vitro*, показали, що ІЛ-1 стимулює процес овуляції у самиць шурів і кролів [32], а його рецептор-антагоніст пригнічує овуляцію [30, 31]. Ці спостереження дали змогу стверджувати, що у ссавців ІЛ-1 є паракринним фактором, який може бути задіяний у низку подій, пов'язаних з овуляцією [24, 32], і детермінувати синтез протеаз, простагландинів, регуляцію активності активатора плазміногена та продукції NO [1, 17, 24, 33]. Існують докази про вплив ІЛ-1 на мейотичне дозрівання ооцитів деяких ссавців. Зокрема, показаний стимулювальний вплив ІЛ-1 $\beta$  на руйнування зародкового пухирця в ооцитах кролів [31] і пригнічення даного процесу у кобил [30, 33]. Рецептори для ІЛ-1 були знайдені у

великій кількості на ооцитах мишей та деяких інших видів ссавців [16, 17]. Встановлений його регулювальний вплив на стероїдогенні функції фолікулярних клітин. Аналіз літературних даних виявив певні протиріччя у впливі даного цитокіну на стероїдогенез [15, 23, 30, 32, 33]. Встановлено, що ІЛ-1 посилює індукцію рецепторів для лютеїнізуючого гормону в домінантному фолікулі та стимулює продукцію інших цитокінів [13].

ІЛ-2 відомий як ауто- і паракринний модулятор різноманітних біологічних реакцій, відіграє центральну роль у регуляції гуморального та клітинного імунітету. Однак його вплив на репродуктивну систему вивчено недостатньо. ІЛ-2 продукується, в основному, антигенактивованими Т-хелперами, проте існують дані, що до цього процесу можуть бути залучені гранулярні клітини, і його синтез може регулюватися людським хоріонічним гонадотропіном [40]. Значні концентрації ІЛ-2 [11, 25, 52, 56] та його розчинного рецептора [9] виявлені у фолікулярній рідині людини. Такі дані можуть свідчити про роль цитокіну в овуляції та оваріальному стероїдогенезі. Показаний значний пригнічувальний вплив ІЛ-2 на овуляцію, індуковану лютеїнізуючим гормоном. Є припущення, що ІЛ-2 може безпосередньо або опосередковано пригнічувати деякі процеси в механізмах розвитку овуляції, проте провідні шляхи цього ефекту не вивчені [36].

Доведено, що ІЛ-2 не впливає на базальну продукцію стероїдів [13, 36, 57]. Однак у літературі є відомості що невеликі концентрації цього цитокіну збільшують індуковане фолікулостимулювальним гормоном (ФСГ) виділення прогестерону [21, 36]. Крім того показано, що ІЛ-2 значно інгібує стимульовану хоріонічним гонадотропіном людини продукцію прогестерону в гранулозо-лютеальних клітинах людини [13, 57]. Спостерігається взаємозв'язок вмісту тестостерону та ІЛ-2 [9]. Установ-

лено, що продукція ІЛ-2 лейкоцитами, локалізованими в фолікулах, гальмується гранулярними клітинами. Перед овуляцією відбувається міграція лімфоцитів із периферичної крові до фолікулів. Однак цитотоксичні та антистероїдогенні дії ІЛ-2 нейтралізуються продуктами гранулярних клітин, така міжклітинна взаємодія може забезпечувати важливі механізми зворотного зв'язку [13, 25].

ІЛ-6 – плурипотентний цитокін, який бере участь у запальних реакціях. Виявлена наявність ІЛ-6 у фолікулярній рідині та встановлена його продукція гранулярними клітинами в преовуляторному фолікулі людини під час овуляції [26]. Припускають, що ІЛ-6 може впливати на ріст і розвиток фолікулів людини, а також може бути важливим біохімічним показником в оцінці дозрівання ооцитів, оскільки концентрації ліганда та його розчинного рецептора значно вищі у фолікулярній рідині, яка містить зрілі ооцити [22]. Є докази, що підтверджують роль ІЛ-6 у рості та диференціації гранулярних клітин [1], а також імовірно у регуляції оваріальної продукції стероїдів [13, 26]. У кролів ІЛ-6 пригнічує індуковану гонадотропінами продукцію прогестерону в гранулярних і текальних клітинах, проте не впливає на його базальну секрецію. Однак механізм дії ІЛ-6 в обох типах клітин відрізняється. Встановлено, що ФСГ та людський хоріонічний гонадотропін пригнічують, а ІЛ-1 стимулює секрецію ІЛ-6. Таким чином, можна припустити, що гонадотропіни, пригнічуючи продукцію ІЛ-6, могли б контролювати його модуляцію гонадотропних впливів на стероїдогенез [12]. Відомо також, що ІЛ-6 є ангиогенною речовиною, яка сприяє подальшій васкуляризації та посиленому постачанню ФСГ до прогресуючого фолікула [13]. Це є дуже важливим, оскільки тільки фолікул з достатньо вираженою васкуляризацією здатний продукувати життєздатний ооцит.

Ангіогенну властивість має ІЛ-8 [13, 19], через васкуляризацію він відіграє важливу роль в овуляції та лютеїнізації [19]. У літературі є дані, що ІЛ-8 може бути задіяний у гормонально регульовані стадії фолікулярного розвитку й овуляції [42].

Таким чином, дослідженнями показано, що ІЛ є ключовими медіаторами імунних відповідей, і синтез яких соматичними клітинами фолікулів уже доведений, можуть мати велике значення в процесі розвитку фолікулів, проліферацію та стероїдогенну активність гранулярних клітин, дозрівання ооцитів, овуляторний процес і функціонування жовтого тіла, а також модулюють вплив гонадотропінів на функції фолікулярних клітин.

**Інтерферони.** ІФ – це низькомолекулярні регуляторні глікопротеїди. За послідовністю амінокислот вони поділені на три групи:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Нещодавно виявлені нові типи –  $\omega$ - і  $\tau$ -ІФ [27]. Аналіз літературних даних свідчить, що ІФ можуть брати участь у локальній регуляції оваріальних функцій.

Існують досить суперечливі відомості щодо впливу ІФ на стероїдогенні функції гранулярних клітин. Показано, що ІФ- $\gamma$  дозо-залежно пригнічує ФСГ-стимульовану продукцію прогестерону та естрогену [18], а також індуковане гонадотропіном утворення рецепторів для лютеїнізуючого гормону в гранулярних клітинах щурів. ІФ- $\alpha$  таких властивостей не має. Ці результати припускають, що ІФ- $\gamma$  може брати участь у дозріванні та диференціюванні гранулярних клітин і, таким чином, регулювати взаємозв'язок імунної, репродуктивної та ендокринної системи. Дещо інші дані отримані при вивченні впливу інтерферонів на гранулярні клітини свині, а саме: показаний стимулювальний вплив ІФ- $\alpha$  на секрецію естрадіолу, а також його пригнічувальна дія на ФСГ-індуковану продукцію прогестерону та проліферацію незрілих культивованих гранулярних клітин. Однак вплив ІФ- $\gamma$  на зазначені функції не виявлений [59]. Було показано сильний інгібіторний

ефект ІФ- $\alpha$ , ІФ- $\beta$  і ІФ- $\gamma$  на ФСГ-індуковану продукцію естрадіолу в культурах гранулярних клітин із малих фолікулів яєчника корів і відсутність впливу або незначний ефект на гранулярні клітини з великих фолікулів [51]. Таким чином, є ймовірним той факт, що менше диференційовані гранулярні клітини (з малих фолікулів) чутливіші до дії цитокінів, ніж більше диференційовані (з великих фолікулів). Нещодавно отримані дані про існування рецепторів до ІФ- $\gamma$  на ооцитах мишей, що не виключає його можливий вплив на мейотичне дозрівання ооцитів [55].

Нашими дослідженнями показаний додозалежний пригнічувальний вплив лейкоцитарного ІФ- $\alpha$  людини на мейотичне дозрівання ооцитів мишей, а також відсутність його при культивуванні ооцитів у складі кумулюсно-ооцитарних клітинних комплексів. Ми припускаємо, що фолікулярні клітини, які оточують ооцит, можуть захищати його від несприятливої дії підвищених концентрацій цитокінів, виконуючи роль своєрідного бар'єра і приймаючи на себе їхній негативний вплив [8].

Отже, результати досліджень різних авторів та їх аналіз дають підставу стверджувати, що ІФ впливають на ріст і диференціювання гранулярних клітин, на продукцію останніми стероїдних гормонів, модифікують реакцію соматичних клітин фолікулів на гонадотропіни, а також можуть здійснювати регуляторний вплив на мейотичне дозрівання жіночих гамет, що матиме значення при різних патологічних станах репродуктивної системи.

**Фактор некрозу пухлини.** ФНП- $\alpha$  – поліфункціональний цитокін, спочатку ідентифікований як чинник, продукований активованими макрофагами, пов'язаний із запаленням і послаблює ріст пухлини. За останні два десятиріччя дослідження показали, що ФНП має різноманітні фізіологічні впливи на оваріальні функції у самиць різних видів ссавців [43]. Доведено

роль даного цитокіну в ауто- і паракринних процесах, що є головними в репродукції, включаючи розвиток гамети та фолікула, стероїдогенез, маточну циклічність, плацентарне диференціювання, розвиток ембріона та пологи [54].

ФНП- $\alpha$  виявлено у фолікулярній рідині малих і великих фолікулів і яєчників людини, а також самиць гризунів і свійських тварин [10, 53]. У деяких із цих видів ссавців ооцити, гранулярні, текальні та лютеальні клітини є джерелом ФНП- $\alpha$  [38, 53]. Фолікулярний розвиток, овуляція й лютеальна регресія – це три оваріальні процеси, що регулюють експресію ФНП- $\alpha$  [53].

Дослідження, проведені на щурах показали, що ооцити є важливим джерелом ФНП- $\alpha$  [28, 29]. За допомогою імуноцитохімічного аналізу доведено, що ооплазма – це первинне місце локалізації даного цитокіну в межах фолікула. Для ФНП- $\alpha$  матрична РНК (мРНК) наявна як в ооцитах преовуляторних і малих фолікулів дорослих самиць, так і в яєчниках новонароджених щурів і плоду. Проте показано, що вона не виявлена в ембріональних ооцитах. Такі дані вказують на те, що початок ооцитарної експресії ФНП може відбуватися напередодні народження.

Функції ФНП- $\alpha$  можуть визначатися частково різною експресією його двох видів рецепторів, обидва з яких, вірогідно, регулюються жіночими статевими стероїдними гормонами [54]. ФНП- $\alpha$  та його специфічні рецептори виявлені в яєчниках багатьох видів ссавців [43]. Показана наявність функціональних рецепторів на ооцитах, гранулярних і текальних клітинах самиць щурів, корів, забезпечуючи можливість для ауто- і паракринних дій ФНП- $\alpha$  [28, 44]. Виявлено також, що обробка гранулярних клітин ФНП позитивно регулює в них експресію рецепторів I типу для цього цитокіну [41]. Наявність рецепторів на гранулярних і текальних клітинах із малих, преовуляторних і атретичних фолі-

кулів засвідчує значення ФНП- $\alpha$  в регулюванні їх секреторної функції [44]. ФНП- $\alpha$  є важливим модулятором стероїдогенезу в текальних і гранулярних клітинах [49]. Варто відзначити його сильний негативний ефект на продукцію естрадіолу гранулозою великих фолікулів [14] і відсутність впливу [50] або стимулювання продукції естрадіолу в гранулярних клітинах малих фолікулів [10]. Що стосується продукції прогестерону то інгібіторний ефект ФНП був очевидним і не залежав від стадії фолікулярного розвитку [10, 14]. Можливо, ці ефекти опосередковані через простагландини (ПГ) E2 та F2, секрецію яких гальмує ФНП- $\alpha$  [10].

Отже, ФНП- $\alpha$ , як правило, знижує активність ФСГ у гранулярних клітинах [34]. Слід зазначити, що в малих фолікулах цей цитокін пригнічує відповідь яєчника на гонадотропіни, тоді як в преовуляторних фолікулах він стимулює стероїдогенез [49, 53]. Ці спостереження засвідчують, що ФНП- $\alpha$ , виділяючись з домінантного фолікула, може впливати як паракринний фактор, який гальмує розвиток малих фолікулів. Однак у преовуляторному фолікулі він стимулює продукцію прогестерону, медіатора овуляції. Фактично ФНП- $\alpha$  може діяти синергічно з лютеїнізуючим гормоном, щоб викликати овуляцію *in vitro* [53].

Інформація щодо участі ФНП- $\alpha$  у розмноженні фолікулярних клітин досить суперечлива. В малих фолікулах він незначно впливає на кількість гранулярних і текаінтерстиціальних клітин [10, 50]. Проте в деяких експериментальних роботах виявлений позитивний ефект ФНП- $\alpha$  на проліферацію гранулярних клітин малих антральних фолікулів та пригнічувальний вплив на їхню диференціацію [47]. Є дані, що ФНП- $\alpha$  стимулює мітотичну активність текаінтерстиціальних клітин щурів і, таким чином, може спричинювати полікістозний оваріальний синдром. Таке припущення підтверджується підвищенням вмістом ФНП- $\alpha$  у жінок з цією патологією порівняно зі

здоровими жінками [49].

Недавні дослідження показали, що ФНП- $\alpha$  може проявляти негативні ефекти на процес дозрівання ооцитів, які ставлять під загрозу ембріональний розвиток [48]. Ооцити та кумулюсні клітини людини експресують ФНП- $\alpha$  та його рецептор II типу (ФНПР-II), а також мають мРНК до них. Такі дані підтверджують фізіологічне значення для цього цитокіну в оваріальній функції, і можуть бути використані в клінічній практиці: в програмах *in vitro* запліднення та в діагностуванні і лікуванні безпліддя у жінок, особливо у випадках оваріальної дисфункції [38].

При певних помірних концентраціях у умовах *in vitro* ФНП- $\alpha$  зменшує кількість фолікулів і ооцитів, тоді як більш високі або низькі дози не мають ніякого ефекту. Зменшення пулу ооцитів і примордіальних фолікулів, ймовірно, відбувається через стимуляцію ооцитарного апоптозу. ФНП- $\alpha$  може бути задіяний в атрезії ооцита, яка зазвичай зустрічається у перинатальний період, і, таким чином, може відігравати роль важливого внутрішньооваріального фактора, що бере участь у визначенні розміру пула примордіальних фолікулів [28, 37].

Є відомості, що ФНП- $\alpha$  має значення у функціонуванні жовтого тіла упродовж усього естрального циклу [35, 39, 43]. Він та його специфічні рецептори наявні в жовтому тілі багатьох видів тварин [35, 39], причому найвища їх експресія спостерігається під час лютеолізису [35, 46]. Виявлені лютеотропні та лютеолітичні ефекти ФНП у жовтому тілі [39, 45, 46].

Отже, ФНП- $\alpha$  має різноманітний спектр біологічної дії, включаючи стимуляцію проліферації клітин, вплив на їхнє диференціювання, індукцію апоптичної загибелі та регуляцію функцій жовтого тіла. Можливість цитокіну проявляти таке різноманіття ефектів реалізується через численні провідні шляхи передачі сигналів, в які залучені два різних рецептори – ФНПР-I (55 кДа),

який переважно відповідає за трансдукцію сигналу загибелі клітин, та ФНПР-II (75 кДа), залучений в основному в регуляцію їх проліферативної активності. Здатність ФНП- $\alpha$  викликати в яєчнику проліферацію клітин або ж їхній апоптоз, ймовірно, залежить від типу клітини та стадії фолікулярного розвитку. Причому ці ефекти можуть бути також видоспецифічними [49]. Наприклад, у людини ФНП- $\alpha$  стимулює проліферацію гранульозо-лютеальних клітин, а у щурів викликає апоптоз гранулярних клітин ранніх антральних фолікулів.

Таким чином, нині накопичений значний матеріал щодо впливу великої групи цитокінів на проліферацію, функціональне диференціювання клітин яєчника та інші оваріальні функції ссавців. Однак ці дані розрізнені та суперечливі і не дають змогу сформулювати повне уявлення про їх участь у процесах фолікулогенезу та оогенезу. Дія цитокінів як регуляторів мейотичного дозрівання ооцитів ссавців залишається практично не вивченою. Проте дослідження їхнього впливу на спонтанне дозрівання ооцитів є суттєвим для розуміння механізму пара- та аутокринної регуляції фолікулогенезу ссавців.

Розвиток і впровадження в клінічну практику сучасних репродуктивних технологій, зокрема методів екстракорпорального запліднення зробило можливим дослідження фолікулярної рідини. У результаті з'явилися дані про наявність у цій рідині цитокінів як з про-, так і протизапальними властивостями. Припускається, що деякі цитокіни з прозапальною активністю (ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$ ) беруть участь у регуляції дозрівання яйцеклітини. В свою чергу, цитокіни з протизапальною активністю, напевно, забезпечують імплантацію ембріона і сприяють його нормальному розвитку в ранні строки вагітності.

Таким чином, дослідження вмісту цитокінів та їх інтегральної біологічної активності без сумніву становить науковий

і практичний інтерес, що зумовлено необхідністю вдосконалення та розробки нових методів у регуляції народжуваності, фертильності та лікуванні безпліддя. З'ясування молекулярно-клітинних аспектів регуляції репродукції є також важливим для розробки науково обґрунтованих рекомендацій з 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.

**R.I.Yanchiy, T.Yu.Voznesenska, O.A.Shepel**

### **CYTOKINES AND THEIR ROLE IN REPRODUCTIVE SYSTEM**

In this review we analyze the involvement of cytokines in regulation of ovarian function. A growing body of evidence suggests that the ovary is a site of inflammatory reactions. Immune-competent cells present within the ovary may constitute potential in-situ modulators of ovarian function that act through local secretion of regulatory soluble factors – cytokines. In addition many over cell in the ovary also produce cytokines independently of the presence of leukocytes, thus ovaries are sites of cytokine action and production. There are many evidences that cytokines are involved in the ovarian control of follicular development and are surveyed as the important regulators of steroidogenesis and gamete production. It is established that cytokines generally inhibit gonadotropin-stimulated production of steroids. However ovarian steroids, in turn, reduce the cytokine production by immune-competent cells. There are some data about participation of cytokines in regulating the proliferation and differentiation of granulosa cells. Most cytokines appear in mammalian follicles only a short time before ovulation and play the important role in process of ovulation and luteinization. Thus a variety of clinical situations may be due to cytokine action in the gonads, and therapeutic manipulation of the immune system may affect reproductive function. Moreover the findings about the expression of some cytokines by oocytes and their presence in follicular fluid provide further evidence and substantiate the physiologic role for their in ovarian function, and may lead to clinical applications in programs of in vitro fertilization and in diagnosis and treatment of infertility in women, especially in cases attributed to ovarian dysfunction.

*Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Science of Ukraine, Dept. of Immunology and Cytotoxic Serums, Kyiv*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Блашків Т.В., Вознесенська Т.Ю. Регуляція оогенезу і антиоваріальні антитіла. – К.: Наук. думка, 2002. – 112 с.
2. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Цитокины – общая система гомеостатической регуляции клеточных функций // Цитология. – 2001. – 43, № 12. – С. 1101–1111.
3. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н. Современные представления о JAK-STAT системе, как новой сигнальной системе и ее нарушениях при иммунной патологии / / Аллергология. – 2005. – №4. – С. 38–44.
4. Останин А.А., Айзикович И.В., Айзикович Б.И., Черных Е.Р. Роль цитокинов в регуляции ооцито- и сперматогенеза // Иммунология репродукции. – 2006. – 8, № 2-3. – С. 315–316.
5. Рыбакина Е.Г., Корнева Е.А. Трансдукция сигнала интерлейкина-1 в процессах взаимодействия нервной и иммунной систем организма // Вестн. Рос. АМН. – 2005. – № 7. – С. 3–8
6. Симбирцев А.С. Клиническое применение препаратов цитокинов // Иммунология. – 2004. – 25, №4. – С. 247–251.
7. Хонина Н.А., Айзикович И.В., Шевела Е.Я., Тихонова М.А. и др. Регуляторные факторы и цитокины в сыворотке и фолликулярной жидкости у женщины при контролируемой овариальной гиперстимуляции // Цитокины и воспаление – 2005. – 4, №2. – С. 38–44.
8. Янчій Р.І, Вознесенська Т.Ю., Зюбіна О.А. Вплив альфа-інтерферону на відновлення мейотичного дозрівання ооцитами мишей in vitro // Наук. записки Терноп. нац. пед. ун-ту ім. Володимира Гнатюка. Серія: Біологія. – 2005. – № 1–2 (25). – С. 85–89.
9. Barak V., Mordel N., Zajicek G. et al. The correlation between interleukin 2 and soluble interleukin 2 receptors to oestradiol, progesterone and testosterone levels in periovulatory follicles of in-vitro fertilization patients // Hum Reprod. – 1992. – 7, №7. – P. 926–929.
10. Basini G., Mainardi G.L., Bussolati S., Tamanini C. Steroidogenesis, proliferation and apoptosis in bovine granulosa cells: role of tumour necrosis factor-alpha and its possible signalling mechanisms // Reprod. Fertil. Dev. – 2002. – 14, №3–4. – P. 141–150.
11. Bili H., Tarlatzis B.C., Daniilidis M. et al. Cytokines in the human ovary: presence in follicular fluid and correlation with leukotriene B4 // J. Assist Reprod. Genet. – 1998. – 15, №2. – P. 93–98.
12. Breard E., Benhaim A., Feral C., Leymarie P. Rabbit ovarian production of interleukin-6 and its potential effects on gonadotropin-induced progesterone secretion in granulosa and theca cells // J. Endocrinol. – 1998. – 159, №3. – P. 479–487.
13. Bukulmez O., Arid A. Leukocytes in ovarian function // Hum. Reprod. Update. – 2000. – 6, № 1. – P. 1–15.
14. Deguchi J., Maruo T., Matsuo H., Mochizuki M. Tu-

- mor necrosis factor alpha regulates the proliferative activity and differentiated function of granulosa cells: in vitro study with a porcine model // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. – 1996. – **48**, № 11. – P.1043–1050.
15. Donesky B.W., Dias de Moura M., Tedeschi C. et al. Interleukin-1beta inhibits steroidogenic bioactivity in cultured rat ovarian granulosa cells by stimulation of progesterone degradation and inhibition of estrogen formation // *Biol. Reprod.* – 1998. – **58**, №5. – P.1108–1116.
  16. Erickson G.F., Danforth D.R. Ovarian control of follicle development // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1995. – **172**, №2. – P. 736–747.
  17. Gerard N., Caillaud M., Martoriati A. et al. The interleukin-1 system and female reproduction // *J. Endocrinol.* – 2004. – **180**, № 2. – P. 203–212.
  18. Gorospe W.C., Tichel T., Kasson B.G. Gamma-interferon inhibits rat granulosa cell differentiation in culture // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1988. – **30**, №157(3). – P.891–897.
  19. Goto J., Suganuma N., Takata K. et al. Morphological analyses of interleukin-8 effects on rat ovarian follicles at ovulation and luteinization in vivo // *Cytokine*. – 2002. – **24**, № 20(4). – P.168–173.
  20. Guogeon A. Regulation of Ovarian Follicular Development in Primates: Facts and Hypotheses // *Endocr. Rev.* – 1996. – **17**, № 2. – P. 121–155.
  21. Kasson B.G., Gorospe W.C. Effects of interleukins 1, 2 and 3 on follicle-stimulating hormone-induced differentiation of rat granulosa cells // *Mol. and Cell. Endocrinol.* – 1989. – **62**, № 1. – P.103–111.
  22. Kawasaki F., Kawano Y., Kosay Hasan Z. et al. The clinical role of interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor in human follicular fluids // *Clin. Exp. Med.* – 2003. – **3**, № 1. – P. 27–31.
  23. Kokia E., Ben-Shlomo I., Adashi E.Y. The ovarian action of interleukin-1 is receptor mediated: reversal by a naturally occurring interleukin-1 receptor antagonist. // *Fertil. and Steril.* – 1995. – **63**, № 1. – P. 176–181.
  24. Kol S., Ruutiainen-Altman K., Scherzer W.J. et al. The rat intraovarian interleukin (IL)-1 system: cellular localization, cyclic variation and hormonal regulation of IL-1beta and of the type I and type II IL-1 receptors // *Mol. and Cell. Endocrinol.* – 1999. – **25**, № 149 (1–2). – P. 115–128.
  25. Maccio A., Mantovani G., Turnu E. et al. Evidence that granulosa cells inhibit interleukin-1 alpha and interleukin-2 production from follicular lymphomonocytes // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 1993. – **10**, № 8. – P. 517–522.
  26. 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. and Metabol.* – 1994. – **79**, № 2. – P.633–642.
  27. Mahmutovic S., Beslagic E. Significance of the interferon (IFN) in the therapy // *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* – 2004. – **4**, №4. – P. 42–44.
  28. Marcinkiewicz J.L., Balchak S.K., Morrison L.J. The involvement of tumor necrosis factor-alpha (TNF) as an intraovarian regulator of oocyte apoptosis in the neonatal rat // *Front Biosci.* – 2002. – **1**, № 7. – P.1997–2005.
  29. Marcinkiewicz J.L., Krishna A., Cheung C.M., Terranova P.F. Oocytic tumor necrosis factor alpha: localization in the neonatal ovary and throughout follicular development in the adult rat // *Biol. Reprod.* – 1994. – **50**, № 6. – P.1251–1260.
  30. Martoriati A., Caillaud M., Goudet G., Gerard N. Inhibition of in vitro maturation of equine oocytes by interleukin 1 beta via specific IL-1 receptors // *Reproduction.* – 2003. – **126**, № 4. – P. 509–515.
  31. Martoriati A., Duchamp G., Gerard N. In vivo effect of epidermal growth factor, interleukin-1beta, and interleukin-1RA on equine preovulatory follicles // *Biol. Reprod.* – 2003. – **68**, № 5. – P.1748–1754.
  32. 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. – **16**, № 1(1). – P. 42.
  33. Martoriati A., Lalmanach A.C., Goudet G., Gerard N. 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. – **67**, № 2. – P. 630–636.
  34. Maruo T. Expression of oncogenes, growth factors and their receptors in follicular growth, regression and atresia: their roles in granulosa cell proliferation and differentiation // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* – 1995. – **47**, № 8. – P. 738–750.
  35. Miyamoto Y., Sakumoto R., Sakabe Y. Tumour necrosis factor-alpha receptors are present in the corpus luteum throughout the oestrous cycle and during the early gestation period in pigs // *Reprod. Domest. Anim.* – 2002. – **37**, №2. – P. 105–110.
  36. Mikuni M. Effect of interleukin-2 and interleukin-6 on ovary in the ovulatory period – establishment of the new ovarian perfusion system and influence of interleukins on ovulation rate and steroid secretion // *Hokkaido Igaku Zasshi.* – 1995. – **70**, № 4. – P. 561–572.
  37. Morrison L.J., Marcinkiewicz J.L. Tumor necrosis factor alpha enhances oocyte/follicle apoptosis in the neonatal rat ovary // *Biol. Reprod.* – 2002. – **66**, № 2. – P. 450–457.
  38. Naz R.K., Zhu X., Menge A.C. Expression of tumor necrosis factor-alpha and its receptors type I and type II in human oocyte // *Mol. Reprod. Dev.* – 1997. – **47**, № 2. – P. 127–133.
  39. Okuda K., Sakumoto R. Multiple roles of TNF super family members in corpus luteum function // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2003. – **10**, № 1. – P. 95.
  40. Orvieto R., Genazzani A.R., Petraglia F. et al. Interleukin-2 production by cultured human granulosa cells // *Int. J. Fertil. Wom. Med.* – 1997. – **42**, № 5. – P. 297–300.



41. Prange-Kiel J., Kreutzkamm C., Wehrenberg U., Rune G.M. Role of tumor necrosis factor in preovulatory follicles of swine // *Biol. Reprod.* – 2001. – **65**, № 3. – P.928–935.
42. Runesson E., Ivarsson K., Janson P.O., Brannstrom M. Gonadotropin- and cytokine-regulated expression of the chemokine interleukin 8 in the human preovulatory follicle of the menstrual cycle // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* – 2000. – **85**, № 11. – P. 4387–4395.
43. Sakumoto R., Okuda K. Possible actions of tumor necrosis factor- $\alpha$  in ovarian function // *J. Reprod. Dev.* – 2004. – **50**, № 1. – P. 39–46.
44. Sakumoto R., Shibaya M., Okuda K. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) inhibits progesterone and estradiol-17 $\beta$  production from cultured granulosa cells: presence of TNF $\alpha$  receptors in bovine granulosa and theca cells // *J. Reprod. Dev.* – 2003. – **49**, №6. – P. 441–449.
45. Skarzynski D.J., Bah M.M., Deptula K.M. et al. Roles of tumor necrosis factor- $\alpha$  of the estrous cycle in cattle: an in vivo study // *Biol. Reprod.* – 2003. – **69**, № 6. – P. 1907–1913.
46. Skarzynski D.J., Jaroszewski J.J., Okuda K. Role of tumor necrosis factor- $\alpha$  and nitric oxide in luteolysis in cattle // *Domest. Anim. Endocrinol.* – 2005. – **29**, № 2. – P. 340–346.
47. Son D.S., Arai K.Y., Roby K.F., Terranova P.F. Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF) increases granulosa cell proliferation: dependence on c-Jun and TNF receptor type 1 // *Endocrinology.* – 2004. – **145**, № 3. – P.1218–1226.
48. Soto P., Natzke R.P., Hansen P.J. Actions of tumor necrosis factor- $\alpha$  on oocyte maturation and embryonic development in cattle // *Amer. J. Reprod Immunol.* – 2003. – **50**, № 5. – P.380–388.
49. Spaczynski R.Z., Arici A., Duleba A.J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  stimulates proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells // *Biol. Reprod.* – 1999. – **61**, № 4. – P. 993–998.
50. Spicer L.J. Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibits steroidogenesis of bovine ovarian granulosa and thecal cells in vitro. Involvement of TNF- $\alpha$  receptors // *Endocrine.* – 1998. – **8**, № 2. – P.109–115.
51. Spicer L.J., Alpizar E. Effects of cytokines on FSH-induced estradiol production by bovine granulosa cells in vitro: dependence on size of follicle // *Domest. Anim. Endocrinol.* – 1994. – **11**, № 1. – P.25–34.
52. Srivastava M.D., Lippes J., Srivastava B.I. Cytokines of the human reproductive tract // *Amer. J. Reprod. Immunol.* – 1996 – **36**, № 3. – P.157–166.
53. Terranova P. F. Potential roles of tumor necrosis factor- $\alpha$  in follicular development, ovulation, and the life span of the corpus luteum // *Domest. Anim. Endocrinol.* – 1997. – **14**, № 1. – P. 1–15.
54. Terranova P.F., Hunter V.J., Roby K.F., Hunt J.S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in the female reproductive tract // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1995. – **209**, № 4. – P. 325–342.
55. Truchet S., Wietzerbin J., Debey P. Mouse oocytes and preimplantation embryos bear the two sub-units of interferon- $\gamma$  receptor // *Mol. Reprod. Dev.* – 2001. – **60**, № 3. – P. 319–330.
56. Wang L.J., Norman R.J. Concentrations of immunoreactive interleukin-1 and interleukin-2 in human preovulatory follicular fluid // *Hum. Reprod.* – 1992. – **7**, № 2. – P. 147–150.
57. Wang L.J., Robertson S., Seamark R.F., Norman R.J. Lymphokines, including interleukin-2, alter gonadotropin-stimulated progesterone production and proliferation of human granulosa-luteal cells in vitro // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* – 1991. – **72**, № 4. – P.824–831.
58. Wong K.H.H., Negishi H., Adashi E.Y. Expression, hormonal regulation, and cyclic variation of chemokines in the rat ovary: key determinants of the intraovarian residence of representatives of the white blood cell series // *Endocrinology.* – 2002. – **143**, № 3. – P. 784–791.
59. Yasuda K., Fukuoka M., Fujiwara H., Mori T. Effects of interferon on the steroidogenic functions and proliferation of immature porcine granulosa cells in culture // *Biol. Reprod.* – 1992. – **47**. – P. 931–936.

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

*Матеріал надійшов до  
редакції 18.01.2007*