

УДК 618.17-008: 577.15/19

© Запорожан В.М., Холодкова О.Л., Коваль М.Г., Кулешова О.А., 2011

СТАН СИСТЕМИ ЦИТОКІНІВ ПРИ ПАТОЛОГІЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ Запорожан В.М., Холодкова О.Л., Коваль М.Г., Кулешова О.А.

Одеський Національний медичний університет

Цитокіни – розчинні (поліпептидні чи глікопротеїнові) гормоноподібні імуномодулятори, які здійснюють контроль проліферації, диференціювання, активації, міграції й апоптоза клітин [1, 2]. Структура та функції цитокінів подібні з гормонами. Необхідними умовами для дії цитокінів є наявність рецепторів на мембрані клітин, які підпорядковуються на 4 групи: 1) рецептори до інтерферонів та ряду інтерлейкінів; 2) рецептори кінази; 3) рецептори ФНО й фактори росту нервових клітин; 4) рецептори, асоційовані з Q-білком мембран [1, 2]. Також цитокіни забезпечують міжклітинну взаємодію та регулюють тривалість імунної відповіді й процесів запалення. Цитокіни відіграють важливу роль в здійсненні зв'язку між різними системами організму (імунної, нервової, ендокринної, кровотворної), регулюють ембріогенез, регенерацію клітин, здійснюють протипухлинний захист [6, 7].

Згідно з функцією розрізняють наступні групи цитокінів:

1. Вроджені (неспецифічні) чи ініціюючі – ІЛ-1 (інтерлейкін-1), TNF (фактор некрозу пухлини), ІЛ-8 (інтерлейкін-8), ІЛ-6 (інтерлейкін-6), рецепторний антагоніст ІЛ-1 (ІЛ-1 Ra), ІЛ-10 (інтерлейкін-10).

2. Адаптивні (специфічні) - ІЛ-2 (інтерлейкін-2), IFN (інтерферони), ІЛ-4 (інтерлейкін-4).

3. Хемокіни

4. Гемопоетичні фактори росту.

Як правило, цитокіни діють за принципом каскаду – дія одних цитокінів потенціює дію інших. Окрім того за ефектами дії на запальний процес цитокіни розподіляються на прозапальні та протизапальні [1, 2, 6, 7].

Прозапальні цитокіни (IFN- γ , ІЛ-2, ІЛ-3, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-9, ІЛ-11, ІЛ-12, TNF- α та β) посилюють клітинну та пригнічують гуморальну відповідь, а також стимулюють синтез факторів росту. Протизапальні цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13, TGF- трансформувальний фактор росту) - є антагоністами прозапальних цитокінів.

Розглядаючи дію різних груп цитокінів необхідно нагадати про рекомбінантні інтерлейкіни (ІЛ), які є антагоністами повнорозмірних білків ІЛ та блокують їх вплив на клітини імунної системи [1, 2, 6, 7]. Незважаючи на те, що виділено більш 750 цитокінів, з них 32 інтерлейкіни, дослідники продовжують знаходити нові цитокіни та гени, що їх кодують [1, 6, 7].

Деякі трактування в визначенні цитокінів

неоднозначні. Цьому сприяє низка чинників головною з яких є подібність ефектів деяких цитокінів, а також те, що багато цитокінів взаємодіють з одними й тими ж рецепторами, однак це допомагає відшкодувати недолік одних медіаторів іншими [1, 4, 6, 7]. В процесі запалення бактерії та віруси продукують ліпополісахариди, які стимулюють продукцію цитокінів імунними клітинами [1, 4].

Регуляція репродуктивної функції має багато рівнів, в цьому процесі бере участь не тільки ендокринна, але й інші системи, в тому числі імунна [3, 9]. Регенерація репродуктивної системи залежить від стану цілого ряду цитокінів [9, 11]. В нашій роботі ми розглянули цитокіни, які відіграють важливу роль в розвитку та регенерації репродуктивної системи чоловіків та жінок.

Дослідження багатьох авторів показали, що ІЛ-6, ІЛ-10, TNF та його рецептори TNFR1 та TNFR2, залежно від рівня, регулюють сперматогенез та його порушення [9, 10]. Зокрема, було виявлено, що TNF та його рецептори регулюють сперматогенез (нормальну проліферацію), попереджають затримку розвитку сперматозоїдів й розвиток пухлин яєчок. Рівень ІЛ-6 при тестикулярній пухлині підвищений, в той час як рівень ІЛ-10 залишається на нормальному рівні. Як результат, зміна активності інтратестикулярних цитокінів може викликати розвиток патологічних станів, таких як рак яєчок та безпліддя [9, 10, 11].

Фізіологічний перебіг процесів сперматогенезу забезпечується завдяки взаємодії великої кількості клітин різного типу, яка здійснюється не тільки при безпосередньому клітинному контакті, але й за рахунок системи цитокінів. Дослідження багатьох авторів показали, що ІЛ-6, ІЛ-10, TNF, в залежності від рівня, та їх рецептори TNFR1 та TNFR2 регулюють сперматогенез та його порушення [9, 10, 23]. Так, порушення організації хроматину сперматозоїдів супроводжується значним зниженням концентрації інгібіну В у сироватці крові та підвищенням рівня антиспермальних антитіл в еякуляті [9, 11, 23]. Виявлені деякі зміни в низці цитокінів: підвищення синтезу ІЛ-1 β , ІЛ-8, TNF- α , ІЛ-10 у спермальній плазмі та зростання концентрації ІЛ-1RA, ІЛ-8 у сироватці крові, що дозволяє диференціювати пацієнтів поміж подружніх пар з безпліддям та фертильних чоловіків [10, 11, 23]. Встановлено, що у пацієнтів з нормоспермією при зниженні сту-

пеня компактизації хроматину сперматозоїдів і/чи підвищенні рівня дефектних клітин в еякуляті на рівні з виявленими змінами в продукції цитокінів: спостерігається також підвищення концентрації IFN- γ та TNF- α у сироватці крові, а також концентрації CRP (циліарного репродуктивного фактору) й ростового фактору TGF- β у спермалній плазмі. Розвиток патоспермії супроводжується посиленням показників локального ступеня продукції IL-2, IL-4 та IFN- γ на тлі зниження концентрації IL-6 [9, 10, 11].

Ендокринна регуляція імунних функцій реалізується за допомогою гормонів [13]. В свою чергу, переважна більшість цитокінів, які продукують імунокомпетентні клітини, регулюють ендокринні функції [13].

Ціла низка цитокінів впливає на репродуктивну систему крізь гіпоталамо-гіпофізарну систему. До таких цитокінів можна віднести IL-1, який сприяє продукції в нейронах мозку системного ліпополісахариду й встановлює модель гіпоталамо-гіпофізарної секреції [20, 25, 26]. В свою чергу, IL-2 стимулює холінергічні нейрони та активує синтез нейрального оксиду азоту [20]. Також завдяки IL-2 в пітучитах активується стимуляція секреції адренкортикотропного гормону [25, 26]. Антагоністом IL-2 є IL-1 α , який блокує секрецію ліпополісахаридів, але не діє на фолікулостимулювальний гормон, який пригнічує сексуальну поведінку [20, 25, 26].

Не можна залишити без уваги такі цитокіни, як лептин, CNTF (циліарний нейротропний фактор) та IL-6, які також забезпечують нейроендокринну регуляцію репродуктивної системи [26, 27]. Наприклад, лептин та CNTF функціонально подібні, активні на рівні гіпоталамуса й гіпофіза, рецептори яких знаходяться в аркуатному та паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса. Про ефективність секреції гонадотропного гормону можна судити за рівнем LIF (лейкоз-інгібіруючого фактора) в сироватці крові [27].

Цікавий вплив на репродуктивну систему здійснює TGF- β 1 – це мультифункціональний цитокін, який бере участь в розвитку гонад та сперматогенезі у вторинних статевих органах. Недостатній рівень TGF- β 1 у самців мишей призводить до порушення сперматогенезу, навіть за відсутності патології у морфологічній структурі статевих органів (у пенісі, сім'яних канатиках, яєчках) [24]. Концентрація сироваткового й внутріклітинного тестостерону та сироваткового андрогену безпосередньо залежить від концентрації TGF- β 1. Так, наприклад, недостатність TGF- β 1 зменшує кількість статевих гормонів. У ряді джерел вказано, що у багатьох мишей – самців з недостатністю TGF- β 1 в сперматогенезі змін не було й відповідало рівню фертилізації [22]. Аналіз сексуальної поведінки показав авідну цікавість до самкам, підвищену активність, однак відсут-

ність еякуляції [22]. В свою чергу, як показали дослідження багатьох авторів, недостатність тестостерону при цьому має вторинну природу, як результат порушення секреції гіпофізарного гонадотропіну [20, 22, 24].

Ще одним цитокіном, який викликає цікавість в зв'язку з його регулювальним впливом на гіпофіз й надниркові залози, а цим опосередковано регулюючим секрецію гонадотропінів репродуктивної системи, є EGF (фактор росту епідермісу) [5].

Багато років відомий той факт, що слинні й статеві залози взаємопов'язані [5]. Це пояснюється тим, що клітини Лейдига, які секретують тестостерон, мають рецептори EGF. Цей цитокін впливає подвійно: з одного боку EGF уповільнює продукцію тестостерону, синтез якого стимулюється гонадотропіном, з іншого боку – видалення слинних залоз у мишей-самців знижує концентрацію EGF в крові, й разом з тим, кількість сперматозоїдів навпіл. Рецептори EGF можна також виявити й в сім'яній рідині й в передміхуровій залозі [5].

Згідно з сучасними уявленнями, присутні в тканинах яєчника клітини інтерстиціальної тканини є потенційними модуляторами функції яєчника, та поряд з клітинами гранульози й теки здійснюють свій регулювальний вплив через продукцію цитокінів [31].

Цитокіни, як універсальні посередники, реалізують взаємодію імунної системи з іншими системами організму, забезпечуючи підтримку гомеостазу.

За деякими даними в яєчниках експресується 16 імунорегуляторних цитокінів, серед яких ідентифіковані IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IFN- γ , TNF- α , LIF, GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор), TGF- β , MCP-1 (макрофагальний стимулюючий протеїн). Дані медіатори можуть впливати на стероїдогенез, проліферацію гранульозних клітин, ріст фолікулів та експресію рецепторів до гонадотропінів. Присутність у фолікулярній рідині великої кількості прозапальних цитокінів пояснюється подібністю основних фізіологічних механізмів розвитку овуляції та запалення. Наявність цитокінів з протизапальною активністю може відображати процес негативного контролю над виразністю та тривалістю запальної реакції [42, 43, 44]. Окрім вказаних груп цитокінів в фолікулярній рідині ідентифіковані цитокіни, які приймають участь в індукції ангиогенезу (судинний ендотеліальний ростовий фактор – VEGF), хемокіни, які забезпечують рекрутування лейкоцитів (IL-8, MIP-1 α , MCP), цитокіни, які беруть участь в імплантації ембріону (LIF, EGF). Оскільки в преовуляторному фолікулі людини акумулюються Т-лімфоцити, вони можуть бути джерелом продукції IL-2, IL-12, IL-13 [31, 32, 33, 34].

В регулюванні оваріальної функції, а також перебігу вагітності тісно взаємодіють іму-

нна та репродуктивна системи [33, 34]. В свою чергу, різні імунні дисфункції можуть бути причиною низької якості ооцитів й різних порушень в розвитку вагітності та призводять до відсутності чи втрати вагітності [15]. Також багатьма авторами встановлений той факт, що ендогенний материнський прогестерон може прямо впливати на диференціювання Т-клітин, пригнічуючи Th1-шлях й посилюючи диференціювання Т-клітин на Th2- шлях [13, 15]. Припускають що Th2 клітини інгібують НК-клітини, їх зв'язування, цитотоксичність, проліферацію та направляють їх продукцію за Th2 типом. В ендометрії рівень НК-клітин змінюються за фазами циклу, дорівнюючи приблизно 10 % від числа стромальних клітин в I фазу циклу, приблизно 20 % - в II фазу та 30 % - в ранній строки вагітності [37]. При вагітності в ендометрії до 70 % лейкоцитів складають НК-клітини, які називають великими гранулярними лімфоцитами, CD56⁺16⁻ та фактори росту, які необхідні для формування плаценти, при цьому існують відмінності в експресії деяких генів: CD69, галестіну - 1, глікоделіну [46, 41].

При зниженні рівня прогестерону у жінок з недостатністю лютеїнізуючого гормону до вагітності (гормонального генезу чи за рахунок зниження рецептивності ендометрія), зростає агресивний клон клітин й продукція прозапальних цитокінів, що призводить до переривання вагітності [13]. При хронічному ендометриті, який виявляється у 70 % жінок зі звичною втратою вагітності в анамнезі, відмічено значне підвищення рівня цитотоксичних клітин в ендометрії [16]. Навіть при нормальному рівні прогестерону в крові не завжди вдається пригнічити цитотоксичність й відновити нормальний баланс імунних клітин, що призводить до переривання вагітності. Можна вважати, що порушення репродуктивної функції при патології статеві сфери може бути зумовлено топічною гіперпродукцією прозапальних цитокінів [32, 40].

На гранульозних клітинах яєчника знахо-

дяться сайти зв'язування TNF- α а також виявлено, що сам цитокін блокує фолікулоstimулювальний гормон (ФСГ). TNF- α рівно й як IL-1 редукує базальну секрецію тестостерону та активність ключових ферментів стероїдогенезу. Для жінок із злоякісними новоутвореннями прозапальні фактори імунітету значно виражені. Так, у жінок, що хворіють на рак шийки та тіла матки в крові збільшені рівні IL-1 α , IL-6, IFN- γ , TNF- α та IL-1RA [37]. При дисплазії епітелію шийки матки відмічається підвищення в сироватці крові змісту IL-1 α та зниження рівнів антитіл до IFN- γ та до TNF- α [35].

Сучасні методи дослідження дозволяють визначити рівень інтерлейкінів в крові чи біологічних середовищах методом ІФА (імунноферментного аналізу), а також рівень транскрипції генів, які кодуються для цитокінів методом ПЛР (полімеразної ланцюгової реакції) [8]. Це надає цінну інформацію при діагностиці інфекційного чи пухлинного процесу. В наш час розроблені сотні різних методів оцінки системи цитокінів, які надають різнопланову інформацію щодо системи [12, 13]. Оцінювати цитокіни в різних біологічних середовищах можна за специфічністю біологічної активності [6]. Можливо також визначати їх кількість за допомогою цілого ряду методів імунно-аналізу, які використовують полі- й моноклональні антитіла [9]. Окрім вивчення секреторних форм цитокінів можливо вивчати їх внутрішньоклітинний вміст та продукцію в тканинах методами проточної цитофлюорометрії, вестерн-блотинга та імуногістохімії in situ [45]. Дуже важливу інформацію отримують, вивчаючи експресію мРНК цитокінів, стабільність мРНК, наявність ізоформ мРНК цитокінів. Вивчення алельних варіантів генів цитокінів може надати важливу інформацію про генетично запрограмовану високу чи низьку продукцію того чи іншого медіатора [7]. У кожного метода є свої недоліки й свої переваги, своя точність визначення.

ЛИТЕРАТУРА:

1. **Возианов А. Ф.** Цитокины / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко, К. П. Зак. – К. : Наук. Думка, 1998. – 310 с.
2. Цитокины в кроветворении, иммуногенезе и воспалении / **Е. Б. Жирбурт, Н. Б. Серебрянная, И. В. Каткова, В. В. Дьякова** // Терра Медика Нова. - 1996. - № 3 – С. 17-25.
3. Роль цитокинов в регуляции сперматогенеза: современный взгляд на проблему / **Б. И. Айзикович, И. В. Айзикович, О. Ю. Верба, В. А. Козлов** // Иммунология. - 2008. - № 3. - С. 191-193.
4. **Козлов В. А.** Гранулоцитарный колоннестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологические та терапевтические проблемы/В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. - 2004. – Т. 3, № 2. - С. 3-15.
5. **Сукманский О. И.** Фактор роста эпидермиса / О. И. Сукманский // Успехи физиологических наук. - 1990. - Т.21, № 1. - С. 11-13.
6. **Ершов Ф. И.** Цитокины - новое поколение биотерапевтических препаратов / Ф. И. Ершов // Вестник российской АМН. – 2006. – Т. 10, № 9-10. - С. 45-50.
7. **Сукманський О. І.** Цитокіни - нова система біорегуляторів / О. І. Сукманський // Вісник стоматології. - 2005. - № 3. - С. 69-74.
8. Информативность иммунологического анализа крови и эякулята в диагностике хронического простатита / **Ю. А. Аль-Шукри, О. В. Бобков, О. В. Галкина** [и др.] // Урология. - 2002. - № 2. - С. 24-27.
9. Мужское бесплодие и нарушения структурной организации хроматина сперматозоидов. Существует ли связь? / **О. В. Воробьева, А. В. Воскресенска, А. А. Одинцов, М. В. Филатов.** // Проблемы репродукции. - 2005. - № 6. - С. 56-62.
10. Антиспермальные антитела и бесплодие: неразрешимая проблема или перспективное направление исследований? / **М. А. Николаева, О. Ю.**

- Крутских, И. В. Короткова** // Бюлетень экспериментальной биологии и медицины. - 2001. - № 1. - С. 33-38.
11. **Николаева М. А.** Антитела к антигенам сперматозоидов человека в норме и при нарушениях репродуктивной функции: дис. ... доктора биол. наук: 14.00.36 / М. А. Николаева. - Москва, 2007. - 44 с.
12. **Сидельникова В. М.** Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре / В. М. Сидельникова // Гинекология. - 2008. - Т. 10, № 6. - С. 3-6.
13. **Тетруашвили Н. К.** Ранние потери беременности (иммунологические аспекты, пути профилактики и терапии): дис. ... доктора мед. наук: 14.00.01 / Н. К. Тетруашвили. - Москва, 2008. - 65 с.
14. **Шуршалина О. В.** Хронический эндометрит у женщин с патологией репродуктивной функции: дис. ... доктора мед. наук: 14.00.01 / О. В. Шуршалина. - Москва, 2007. - 50 с.
15. Leptin, Ciliary Neurotrophic factor and IL-6: Class-1 Cytokines Involved in the Neuroendocrine Regulation of the Reproductive Function / **E. Dozio, M. Ruscica, E. Galliera [et. al.]** // *Curr. Protein Pept. Sci.* - 2009. - V. 10, № 6. - P. 577-584.
16. **Ingman W. V.** The essential roles of TGFB 1 in reproduction / W. V. Ingman, S. A. Robertson // *Cytokine Growth Factor Rev.* - 2009. - V. 20, № 3. - P. 233-239.
17. Follicular development and ovulation in macrophage colony-stimulating factor-deficient mice homozygous for osteopetrosis mutation / **M. Araki, Y. Fukumatsu, H. Katabuchi [et al.]** // *Biol. Reprod.* - 1996. - V. 54, № 2. - P. 478-484.
18. The correlation between interleukin-2 and soluble interleukin-2 receptors to estradiol, progesterone and testosterone levels in periovulatory follicles of in vitro fertilization patients / **V. Barak, N. Mordel, G. Zajicek [et al.]** // *Hum. Reprod.* - 1992. - V. 7, № 7. - P. 926-929.
19. The mechanism of action of cytokines to control the release of hypothalamic and pituitary hormones in infection / **S. M. McCann, M. Kimura, S. Karanth. [et. al.]** // *Ann. NY Acad. Sci.* - 2000. - V. 17, № 9. - P. 4-18.
20. Exogenous transforming growth factor beta 1 replacement and fertility in male Tgfb 1 null mutant mice / **L. J. McGrath, W. V. Ingman, R. L. Robker, S. A. Robertson** // *Reprod. Fertil. Dev.* - 2009. - V. 21, № 4. - P. 561-570.
21. The role of IL-6, IL-10, TNF-alfa and its receptors TNFR1 and TNFR2 in the local regulatory system of normal and impaired human spermatogenesis / **M. Bialas, D. Fiszer, N. Rozwadowska. [et. al.]** // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 2009. - V. 62, № 1. - P. 51-59.
22. Ingman W. V. Transforming growth factor-beta 1 null mutation causes infertility in male mice associated with testosterone deficiency and sexual dysfunction / **W. V. Ingman, S. A. Robertson** // *Endocrinology.* - 2007. - V. 148, № 8. - P. 4032-4043.
23. Knight P. G. TGF-beta superfamily members and ovarian follicle development / **P. G. Knight, C. Glister** // *Reproduction.* - 2006. - V. 132, № 2. - P. 177-178.
24. Phenotypic characterization of macrophages in human term placenta / **B. Mues, D. Langer, G. Zwadlo, C. Sorg** // *Immunology.* - 1989. - V. 67, № 3. - P. 303-307.
25. Rivest S. The role of corticotropin-releasing factor and interleukin-1 in the regulation of neurons controlling reproductive functions / **S. Rivest, C. Rivier** // *Endocr. Rev.* - 1995. - V. 16, № 2. - P. 177-199.
26. **Vamvakopoulos N.C.** Hormonal regulation of human corticotropin-releasing hormone gene expression: implications for the stress response and immune/inflammatory reaction / N.C. Vamvakopoulos, G. P. Chrousos // *Endocr. Rev.* - 1994. - V. 15, № 4. - P. 409-420.
27. Leptin inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in response to stress / **M. L. Heiman, R. S. Ahima, L. S. Craft, B. [et. al.]** // *Endocrinology.* - 1997. - V. 138, № 9. - P. 859-863.
28. Arici A. IL-8 expression and modulation in human preovulatory follicles and ovarian cells / **A. Arici, E. Oral, O. Bukulmez** // *Endocrinology.* - 1996. - V. 137, № 9. - P. 3859-3863.
29. Localization of leukocyte subsets in the follicle wall and in the corpus luteum throughout the human menstrual cycle / **M. Brannstrom, V. Pascoe, R. J. Norman, N. McClure** // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 1999. - V. 61, № 3. - P. 488-495.
30. Mononuclear cell subpopulations in human follicular fluid from stimulated cycles / **J. A. Castilla, A. Sampalo, R. Molina [et al.]** // *Am. J. Immunol. Reprod.* - 1990. - V. 23, № 3-4. - P. 127-129.
31. Luteal leukocytes are modulators of the steroidogenic process of human mid-luteal cells / **A. Castro, O. Castro, J. L. Troncoso [et al.]** // *Hum. Reprod.* - 1998. - V. 13, № 6. - P. 1584-1589.
32. Relationship between TNF- α and sex steroid concentrations in the follicular fluid of women with immunological infertility / **A. Cianci, A. E. Calogero, M. A. Palumbo [et al.]** // *Hum. Reprod.* - 1996. - V. 11, № 2. - P. 265-268.
33. **Espey L. L.** Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction / L. L. Espey // *Biol. Reprod.* - 1994. - V. 50, № 2. - P. 233-238.
34. Interleukin-1b stimulates progesterone production by in vitro human luteal cells: evidence of a mediatory role of prostaglandins / **F. Miceli, A. Tropea, F. Minici [et al.]** // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2003. - V. 88, № 6. - P. 2690-2694.
35. **Mori T.** Immuno-endocrinology of cyclic ovarian function / T. Mori // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1990. - V. 24, № 3. - P. 80-89.
36. Phenotypic characterization of macrophages in human term placenta / **B. Mues, D. Langer, G. Zwadlo, C. Sorg** // *Immunology.* - 1989. - V. 67, № 3. - P. 303-307.
37. The human preovulatory follicle is a source of the chemotactic cytokine interleukin-8 / **E. Runesson, E. K. Bostrom, P. O. Janson, M. Brannstrom** // *Mol. Hum. Reprod.* - 1996. - V. 2, № 4. - P. 245-250.
38. **Sharkey A.** Cytokines and implantation / A. Sharkey // *Reviews of reproduction.* - 1998. - V. 3, № 1. - P. 52-61.
39. Progesterone-mediated immunosuppression and the maintenance of pregnancy / **J. Szekeres-Bartho, P. Varga, R. Kinsey, G. Chaouat** // *Res. Immunol.* - 1990. - V. 142, № 2. - P. 175-181.
40. Human leukocyte antigen - DR is a differentiation antigen for human granulose cells / **H. Fujiwara, M. Ueda, K. Imati [et al.]** // *Biol. Reprod.* - 1993. - V. 49, № 4. - P. 705-715.
41. **Gallinelli A.** Correlation between concentrations of IL-12 and IL-13 and lymphocyte subsets in the follicular fluid of women with and without polycystic ovary syndrome / A. Gallinelli, I. Ciaccio, L. Gianella //

Fertil. Steril. - 2003. - V. 79, № 6. - P. 1365-1372.

42. **Garcia-Velasco J.A.** Chemokines and human reproduction / J. A. Garcia-Velasco, A. Arici // Fertil. Steril. - 1998. - V. 71, № 6. - P. 983-993.

43. Detection of implantation-related cytokines in cervicovaginal secretions and peripheral blood of fertile women during ovulatory menstrual cycles / **A. R. Gargiulo, R. N. Fichorova, J. A. Politch [et al.]** // Fertil. Steril. - 2004. - V. 82, № 3. - P. 1226-1234.

44. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies / **J. N. Bulmer, L. Morrison, M. Longlellow [et al.]** // Hum. Reprod. - 1991. - V. 6, № 6. - P. 791-798.

45. Human NK 1 and NK 2 subsets determined by purification of IFN-secreting and IFN-nonsecreting NK cells / **G. Deniz, M. Akdis, F. Aktas [et al.]** // Eur. J. Immunol. - 2002. - V. 32, № 32. - P. 879-884.

46. Distinction between IL-13+ and IFN- γ + natural killer cells and regulation of their pool size by IL-4 / **M. J. Loza, S. P. Peters, J. G. Zangrilli, B. Perussia** // Eur. J. Immunol. - 2002. - V. 32, № 32. - P. 413-423.

47. Granulated lymphocytes in human endometrium: histochemical and immunohistochemical studies / **J. N. Bulmer, L. Morrison, M. Longlellow [et al.]** // Hum. Reprod. - 1991. - V. 6, № 6. - P. 791-798.

48. **Dision Ch.** Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: Endocrine and Immunology perspectives / Ch. Dision, L. Giudice // Endocrine Reviews. - 2004. - V. 26, № 1. - P. 44-62.

49. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage / **S. M. Laird, E. M. Tuckerman, B. A. Cork [et al.]** // Hum. Reprod. - 2003. - V. 9, № 2. - P. 163-174.

Запорожан В.М., Холодкова О.Л., Коваль М.Г., Кулешова О.А. Стан системи цитокінів при патології репродуктивної системи // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. - С. 232-236.

В огляді надані відомості про основні групи цитокінів та можливості молекулярно-генетичної діагностики їх стану. Розглянуті механізми впливу на репродуктивну систему та стан окремих цитокінів за умов патології репродуктивної системи в експерименті та клініці. Обговорюється взаємодія системи цитокінів з окремими ланками ендокринної системи та циклом оксиду азоту.

Ключові слова: цитокіни, патологія репродуктивної системи, молекулярно-генетична діагностика

Запорожан В. Н., Холодкова Е. Л., Коваль М. Г., Кулешова Е. А. Состояние системы цитокинов при патологии репродуктивной системы // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. - С. 232-236.

В обзоре предоставлены сведения об основных группах цитокинов и возможности молекулярно-генетической диагностики их состояния. Рассмотрены механизмы влияния на репродуктивную систему и состояние отдельных цитокинов в условиях патологии репродуктивной системы в эксперименте и клинике. Обсуждается взаимодействие системы цитокинов с отдельными звеньями эндокринной системы и циклом оксида азота.

Ключевые слова: цитокины, патология репродуктивной системы, молекулярно-генетическая диагностика.

Zaporozhan V.M., Kholodkova O.L., Koval M.G., Kuleshova O.A. State of cytokines system in pathology of reproductive system // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. - С. 232-236.

The review presents information about major groups of cytokines and possibilities of the molecular-genetic diagnostics of their state. The mechanisms of their influence on the reproductive system and state of individual cytokines in conditions of reproductive system pathology in the experiment and clinic is discussed. The interaction of cytokines with individual components of the endocrine system and nitric oxide cycle is also discussed.

Key words: cytokines, pathology of reproductive system, molecular- genetic diagnostic.

*Надійшла 19.10.2010 р.
Рецензент: проф. В.В.Сімрок*