

**Р.І. Янчій, Т.Ю. Вознесенська, О.А. Шепель, Т.М. Бризгіна, В.С. Сухіна,
Л.М.Лазаренко, З.М. Олевінська, М.Я. Співак, Р.М. Сербенюк, О.М. Сердюк**

Продукція імунорегуляторних цитокінів при аутоімунному ураженні яєчників ссавців

На двох експериментальних моделях імунного ураження яєчників у мишей, індукованого імунізацією водно-сольового екстракту алогенного яєчника або введенням ксеногенних антиоваріальних антитіл, в оваріальному гомогенаті та сироватці крові визначали вміст імунорегуляторних цитокінів – інтерферонів (ІФН) та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α). Встановлено зміну продукції досліджуваних цитокінів, більш виражену при патології антитільного генезу, що свідчить про більшу інтенсивність запальної реакції організму, при якій, як відомо, порушується принцип локальності продукції цитокінів. Так, у мишей, яким вводили алогенний антиген, у гомогенаті яєчників вміст ФНП- α вірогідно не змінювався, а ІФН – суттєво (в 20 разів) зменшувався. У сироватці крові мишей цієї групи більше ніж удвічі підвищувалася концентрація ФНП- α на тлі незмінного вмісту ІФН. Разом з тим у гомогенаті яєчників мишей, які отримували ксеногенні оваріальні антитіла, вміст ФНП- α підвищувався більше ніж у 5 разів порівняно як з контрольною групою, так і мишами з імунним ушкодженням яєчників. Концентрація ІФН вірогідно не змінювалася щодо контролю, але була вищою, ніж у гомогенаті яєчників мишей, які отримували алогенний антиген. Також суттєво зростала концентрація сироваткових ІФН та ФНП- α , що свідчить про розвиток потужної запальної реакції. Отримані результати обґрунтовують важливість визначення вмісту прозапальних цитокінів для розкриття імунних механізмів, які лежать в основі патогенезу аутоімунних захворювань органів жіночої репродуктивної системи.

Ключові слова: інтерферон, фактор некрозу пухлини α , імунне ураження яєчників.

ВСТУП

Імунодетермінована патологія репродуктивної системи у жінок, насамперед синдром аутоімунного ушкодження яєчників, є широко розповсюдженою патологією [2, 7, 22, 33]. Згідно з сучасними уявленнями імунна система відіграє важливу роль у регуляції оваріальних функцій. Відомо, що соматичні та статеві оваріальні клітини мають відповідні рецептори до деяких цитокінів, зокрема до інтерферону γ (ІФН- γ) [32], фактора некрозу пухлин α (ФНП- α) [24, 29, 30] тощо, а ооцити, гранулярні, текальні та лютеальні клітини є клітинами-продуцентами ФНП- α [24, 27, 31], інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) [26], ІЛ-2 [28], ІЛ-6 [23]. ФНП- α [9, 11, 31], ІФН- γ [7, 9, 11] та інші

цитокіни виявляють у фолікулярній рідині людини та самиць окремих видів ссавців.

Імунорегуляторні цитокіни, які продукуються локально, пара- та аутокринним шляхом впливають на розвиток фолікула, овуляцію та функціонування жовтого тіла, модулюють регуляцію гонадотропінами функції яєчників [2, 8, 11, 20]. Наприклад, процес атрезії фолікулів у здорових жінок відбувається циклічно й ініціюється ІФН- γ , який стимулює експресію клітинами гранульози антигенів гістосумісності з наступною активацією Т-лімфоцитів, продукуючих ІЛ-1. Останній, у свою чергу, активує резидентні оваріальні макрофаги, які секретують цитокіни, що беруть участь у розвитку атрезії фолікулів: трансформуючі

© Р.І. Янчій, Т.Ю. Вознесенська, О.А. Шепель, Т.М. Бризгіна, В.С. Сухіна, Л.М.Лазаренко,
З.М. Олевінська, М.Я. Співак, Р.М. Сербенюк, О.М. Сердюк

фактори росту α і $-\beta$, ФНП- α , ІЛ-1, ІФН- γ [5]. Встановлено, що прозапальні цитокіни впливають на стероїдогенні функції фолікулярних клітин і можуть бути залучені у регуляцію процесів проліферації та диференціації клітин яєчника [19, 20, 25, 31]. Разом з тим відомо, що під впливом ІФН- α , ФНП- α та ІЛ-2 пригнічується мейотичне дозрівання ооцитів [12, 14, 15], а підвищення продукції цих цитокінів [5, 18] супроводжує перебіг аутоімунних захворювань жіночих репродуктивних органів. Тому дослідження продукції цитокінів може сприяти не тільки з'ясуванню імунних механізмів, які задіяні у патогенез аутоімунних та інших захворювань органів жіночої репродуктивної системи, а й може допомогти визначити оптимальні або, навпаки, неоптимальні умови для розвитку ооцита, і тим самим бути прогнозом ефективності екстракорпорального запліднення. Однак чимало аспектів стосовно ролі цитокінів при аутоімунному ушкодженні яєчників залишаються невивченими.

Мета нашого дослідження – визначення продукції імунорегуляторних цитокінів – ФНП- α та ІФН при аутоімунному ураженні яєчників ссавців на експериментальній моделі мишей.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на статевозрілих самицях мишей лінії СВА з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1985). У досліді використано 2 моделі аутоімунного ушкодження яєчників, які відповідають окремим характерним особливостям аутоімунних процесів у жінок: 1) імунізація антигеном алогенного яєчника; 2) введення ксеногенних поліклональних антиоваріальних антитіл [1, 3, 33].

Схема першої моделі. Спочатку мишей імунізували підшкірно екстрактом яєчника білих лабораторних мишей (2 мг білка/20 г

маси) у повному ад'юванті Фрейнда. Через 7 днів тварин імунізували антигеном внутрішньовенно (0,5 мг; 0,75 мг; 1,0 мг та 1,4 мг білка на мишу) через 2 доби на 3-тю. Через 6 днів після останнього введення антигена тварин присипляли ефіром, брали кров і яєчники для подальших досліджень.

Схема другої моделі. Ксеногенні антиоваріальні антитіла отримано за допомогою імунізації кролів екстрактом яєчника мишей за загальноприйнятою схемою [1]. Титр антиоваріальних антитіл у сироватці крові, визначений у реакції зв'язування комплексу, становив не менше 1:640. Із сироватки виділяли загальну імуноглобулінову фракцію методом висолування сірчанокислим амонієм. Антитіла, що знаходились у γ -глобуліновій фракції, вводили мишам внутрішньовенно тричі щоденно в дозі 0,2 мг білка/20 г маси. Через 24 год після останньої ін'єкції мишей присипляли ефіром та використовували для подальших досліджень.

Контрольним тваринам обох моделей вводили фізіологічний розчин.

У сироватці крові та гомогенаті яєчників визначали вміст ФНП- α та ІФН загальноприйнятими методами [10]. Активність ІФН досліджували мікротитруванням у перевивній культурі фібробластів мишей лінії L-929 і оцінювали за пригніченням цитопатичної дії тест-вірусу (вірусу везикулярного стоматиту, вакцинний штам Н). У дослідженнях використовували референс-препарати ІФН. За титр ІФН приймали те розведення зразка, при якому спостерігався захист 50 % клітин від цитопатичної дії 100 ТЦД₅₀/0,1 мл тест-вірусу.

ФНП- α досліджували загальноприйнятим методом за цитотоксичною дією на перевивну культуру фібробластів мишей лінії L-929. Кількість ФНП- α у зразках визначали за індексом цитотоксичності (ІЦ, %), який обчислювали за формулою:

$$\text{ІЦ} = \frac{\text{ОГ (контр. (АкD))} - \text{ОГ (досл.)}}{\text{ОГ (контр. (АкD))}} \times 100,$$

де ОГ (контр. (АкD) – середнє арифметичне оптичної густини в комірках з контролем актиноміцину D; ОГ (досл.) – середнє арифметичне значення оптичної густини в комірках з одним зразком, який досліджується.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з обрахуванням середньої арифметичної (M), її похибки (m), критерію Стюдента (t). Достовірними вважалися значення при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Результати проведених нами досліджень показали, що за умов імунного ушкодження яєчників, викликаного введенням алогенного антигена або ксеногенних оваріальних антитіл, змінювалася продукція імунорегуляторних цитокінів ІФН та ФНП-α.

У мишей, які отримували алогенний антиген (перша модель) спостерігалось суттєве зниження концентрації ІФН у гомогенаті яєчників: порівняно з контрольним значенням $3,40 \pm 0,39$ титри зменшувались до $0,17 \log_2$ Од/мл $\pm 0,17 \log_2$ Од/мл ($P < 0,05$; рис. 1). У сироватці крові мишей цієї групи вміст ІФН вірогідно не змінювався ($4,83 \pm 0,31 \log_2$ Од/мл відносно $4,00 \pm 0,24 \log_2$ Од/мл; $P > 0,05$).

Після введення ксеногенних оваріальних антитіл (друга модель) встановлено тенденцію до підвищення концентрації ІФН

у гомогенаті яєчників, однак різниця порівняно з контролем не була вірогідною ($4,25 \pm 0,75$ щодо $3,40 \log_2$ Од/мл $\pm 0,39 \log_2$ Од/мл; $P > 0,05$). Разом з тим у сироватці крові цей показник підвищувався суттєво: його титри зростали до $5,69 \pm 0,31$ порівняно з $4,20 \log_2$ Од/мл $\pm 0,37 \log_2$ Од/мл ($P < 0,05$) у контрольній групі тварин.

Отримані нами результати показали, що при аутоімунному ушкодженні яєчників зміна продукції ІФН поєднувалася з підвищенням або тенденцією до підвищення продукції ФНП-α (рис. 2). Після введення алогенного антигена в гомогенаті яєчників вміст ФНП-α підвищувався несуттєво, тому різниця порівняно з контролем не була вірогідною: ІЦ становив $3,27 \pm 1,99$ порівняно з $2,56 \% \pm 2,39 \%$ у контролі ($P > 0,05$). У сироватці крові мишей цієї групи концентрація ФНП-α істотно збільшилась. Як видно з рис. 2, ІЦ підвищувався до $33,08 \pm 5,70$ порівняно з $12,73 \% \pm 1,99 \%$ ($P < 0,05$) у контрольній групі тварин.

Підвищення продукції ФНП-α порівняно з контролем спостерігалось також у мишей, яким вводили ксеногенні оваріальні антитіла. Слід зазначити, що цитокін у великій концентрації виявлявся як у гомогенаті яєчників, так і у сироватці крові: ІЦ становив $10,18 \pm 2,95$ щодо $1,88 \% \pm 1,76 \%$ і $20,77 \pm 2,23$ відносно $12,73 \% \pm 1,99 \%$ відповідно ($P < 0,05$).

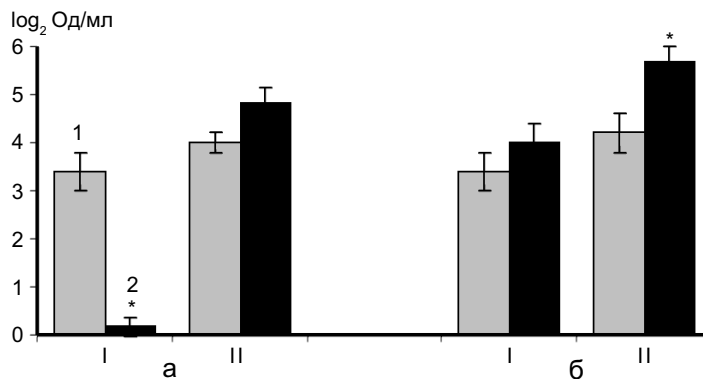


Рис. 1. Вміст інтерферонів у гомогенаті яєчників і сироватці крові мишей з аутоімунним ушкодженням яєчників: а – імунізація (перша модель): I – гомогенат яєчників, II – сироватка крові; 1 – контроль, 2 – дослід; б – введення антиоваріальних антитіл (друга модель): I – гомогенат яєчників, II – сироватка крові; 1 – контроль, 2 – дослід. * $P < 0,05$ вірогідність відносно контролю

Отже, у мишей, яким вводили алогенний антиген, вміст ФНП- α в гомогенаті яєчників вірогідно не змінювався, а ІФН – суттєво (в 20 разів) зменшувався. В сироватці крові мишей цієї групи більш ніж удвічі підвищувалася концентрація ФНП- α на тлі незмінного вмісту ІФН. Разом з тим у гомогенаті яєчників мишей, які отримували ксеногенні оваріальні антитіла, вміст ФНП- α підвищувався більше ніж у 5 разів порівняно як з контрольною групою, так і з мишами з імунним ушкодженням яєчників. Концентрація ІФН порівняно з контролем вірогідно не змінювалась, але виявилася вищою, ніж у гомогенаті яєчників мишей, які отримували алогенний антиген. Після введення ксеногенних оваріальних антитіл у сироватці крові мишей з аутоімунними захворюваннями яєчників також суттєво підвищувалася концентрація сироваткових ІФН та ФНП- α , що свідчить про розвиток потужної запальної реакції.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Результати проведених нами досліджень та їх аналіз виявили зміни в продукції ІФН і ФНП- α у тварин обох експериментальних моделей аутоімунного ушкодження яєчників, які відповідають окремим характерним особливостям перебігу аутоімунних проце-

сів у жінок [2, 33]. Раніше встановлено [2, 6], що при імунізації мишей тканиною алогенного яєчника і при введенні ксеногенних антиоваріальних антитіл зменшувалася кількість зрілих фолікулів (великих фолікулів з яйцеклітиною у яких виражена прозора оболонка, декілька шарів фолікулярних клітин), а також порушувалося мейотичне дозрівання ооцитів як на стадії розчинення зародкового пухирця (метафаза I), так і на стадії формування першого полярного тільця (метафаза II). За таких умов збільшувалася кількість ооцитів з атипичними морфологічними ознаками – нерівномірно гранульованою цитоплазмою та формуванням фрагментації цитоплазми [3, 6]. В обох серіях досліджень зменшувалася кількість живих фолікулярних клітин внаслідок посилення їх загибелі апоптотичним шляхом [6].

Перша модель викликає запуск імунної відповіді, при якій можуть бути задіяні всі типи імунокомпетентних клітин: антиген-презентуючі, Т-хелпери, цитотоксичні Т-лімфоцити, В-клітини (у разі запуску антитілоутворення), а також цитокіни, багато з яких впливають на клітини яєчника [3, 6]. Зініційований за таких умов процес моделює: 1) розвиток аутоімунної відповіді до власних антигенів як наслідок спорідненості власних і чужорідних антигенів; 2) запуск аутоімунного процесу в результаті «відкриття» закритих раніше внутріш-

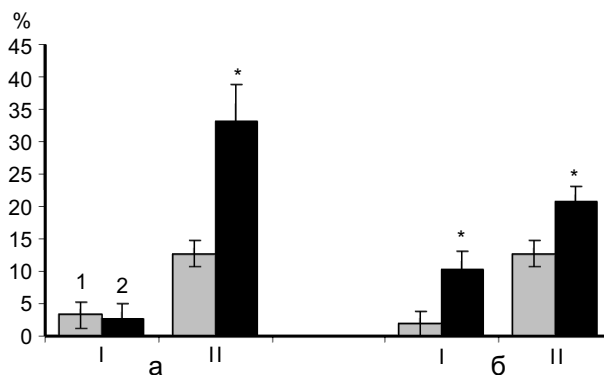


Рис. 2. Вміст фактора некрозу пухлин- α (за індексом цитотоксичності) у гомогенаті яєчників та сироватці крові мишей з аутоімунним ушкодженням яєчників: а – імунізація (перша модель): I – гомогенат яєчників, II – сироватка крові; 1 – контроль, 2 – дослід; б – введення антиоваріальних антитіл (друга модель): I – гомогенат яєчників, II – сироватка крові; 1 – контроль, 2 – дослід. * $P < 0,05$ вірогідність відносно контролю

ньоклітинних антигенів через некротичне зруйнування клітин при запальних процесах.

Про розвиток вираженої запальної реакції організму у мишей, яким вводили алогенний антиген, свідчило суттєве підвищення концентрації ФНП- α у сироватці крові. Відомо, що тривала продукція прозапальних цитокінів у великих концентраціях при аутоімунних захворюваннях яєчника може бути однією з причин порушення розвитку ооцитів. Це підтверджується даними досліджень [5], в яких було встановлено оваріальну недостатність внаслідок постійного, а не циклічного, як за фізіологічних умов, вивільнення цитокінів із залученням у цей процес великої кількості фолікулів. Такі дані узгоджуються з раніше отриманими нами результатами, які свідчать про гальмівний вплив цитокінів – ФНП- α , ІЛ-2 та ІФН- α на мейотичне дозрівання ооцитів інтактних мишей [12, 14, 15], а також тих, у яких було викликано аутоімунний процес [13]. Показано також, що інгібітори ФНП- α , зокрема талідомід, при імунному ушкодженні яєчника мали виражену протективну дію на мейотичне дозрівання *in vitro* та життєздатність фолікулярних клітин миші [4]. Тобто наші результати та літературні дані, з одного боку, підтверджують отримані раніше відомості [3], які припускають, що причиною ураження яєчника в першій експериментальній моделі дослідження можуть бути не лише антитіла, що утворюються при імунізації, а й клітинні імунні механізми. З іншого боку, – свідчать про те, що розвиток імунного ушкодження при введенні антигена є більш тривалий і супроводжується формуванням запальних реакцій із залученням цитокінового каскаду.

Разом з тим у гомогенаті яєчників мишей, які отримували алогенний антиген, вміст ІФН знижувався, що, ймовірно, вказує на пригнічення його локальної продукції внаслідок формування конкретного імунодефіциту. Саме це може лежати в основі порушення толерантності у випад-

ку, коли зменшується активність Т-супресорів, які здійснюють контроль над потенційно небезпечними аутореактивними лімфоцитами. Однак можливі й інші пояснення різкого зниження вмісту ІФН у гомогенаті яєчників мишей після введення алогенного антигена, що потребує подальших досліджень.

Введення мишам ксеногенних антиоваріальних антитіл, відтворює кінцевий етап аутоімунного процесу, що розвивається за гуморальним типом, і може спричиняти пряме ушкодження яєчника, що зумовлене цитотоксичною реакцією за участі органоспецифічних антитіл і фіксованого комплексу. При ушкодженні репродуктивної функції аутоімунного генезу в сироватці крові жінок виявляються антиоваріальні антитіла. Їх фіксація на різних популяціях клітин яєчника експериментально доведена [21]. Особливістю такого типу аутоімунного процесу є його локалізація у певному органі-мішені. При цьому за межі зруйнованих клітин вивільняються різні медіатори запалення, які також уражають тканини.

Саме у мишей, яким вводили ксеногенні антиоваріальні антитіла, суттєво підвищувалася концентрація ФНП- α як у гомогенаті яєчників, так і у сироватці крові. Вміст ІФН у гомогенаті яєчників не змінювався відносно контрольних значень, але підвищувався у сироватці крові. Слід зазначити, що при більш тяжкому перебігу аутоімунного процесу у мишей, які отримували ксеногенні антиоваріальні антитіла, концентрація ФНП- α та ІФН у гомогенаті яєчників була вищою, ніж у мишей, в яких аутоімунний процес був змодельований за допомогою алогенного антигена. Не виключено, що підвищення цих показників у сироватці крові мишей після введення ксеногенних антиоваріальних антитіл відбувається внаслідок генералізованої активації клітин-продуцентів досліджуваних імуномодуляторів при розвитку більш потужної інтенсивної запальної реакції організму, коли, як відомо [16], порушується принцип локальності продукції цитокінів.

Таким чином, отримані нами результати та їх аналіз підтверджують важливість визначення вмісту прозапальних цитокінів ФНП- α , а також ІФН для розкриття імунних механізмів, які лежать у патогенезі аутоімунних та інших захворювань органів репродуктивної системи жінки, а також засвідчують актуальність і перспективність подальшого дослідження і, можливо, впровадження в клінічну практику антицитокінової терапії, спрямованої на зниження інтенсивності запальних процесів в яєчнику.

Р.И.Янчий, Т.Ю. Вознесенская, Е.А. Шепель, Т.М. Брызгина, В.С. Сухина, Л.Н.Лазаренко, З.М. Олевинская, Н.Я. Спивак, Р.М. Сербенюк, О.Н. Сердюк

ПРОДУКЦИЯ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ АУТОИММУННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЯИЧНИКОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

На двух экспериментальных моделях иммунного повреждения яичников у мышей, которым вводили водно-солевой экстракт аллогенного яичника (I модель) и ксеногенные антиовариальные антитела (II модель), определяли в овариальном гомогенате и сыворотке крови содержание иммунорегуляторных цитокинов – интерферонов и фактора некроза опухоли α . Установлено нарушение продукции исследованных цитокинов, более выраженное при патологии антительного генеза, что свидетельствует о большей интенсивности воспалительной реакции организма, при которой, как известно, нарушается принцип локальности продукции цитокинов. Полученные результаты подтверждают важность определения содержания провоспалительных цитокинов для раскрытия иммунных механизмов, которые лежат в основе патогенеза аутоиммунных заболеваний органов женской репродуктивной системы. Ключевые слова: интерферон, фактор некроза опухоли α , иммунное повреждение яичников.

R.I. Yanchiy, T.Yu. Voznesenska O.A. Shepel, T.M. Bryzgina, V.S. Sukhina, L.M. Lazarenko, Z.M. Olevinska, M.Ya. Spivak, R.M. Serbenjuk, O.M. Serdyuk

PRODUCTION OF IMMUNOREGULATORY CYTOKINES AT AUTOIMMUNE DAMAGE OF MAMMALIAN OVARIES

Several ovarian disorders in women are associated with autoimmune factors. In this study it was investigated a level of

cytokines – TNF- α and IFNs in ovarian homogenate and blood serum at ovarian autoimmune damage of mammals. Experimental immune ovarian failure was induced in CBA mice by either immunization with allogenic ovarian extracts or administration of xenogenic anti-ovarian antibodies. Both models were accompanied with abnormalities in production of immunoregulatory cytokines. These data confirm the importance of definition of proinflammatory cytokine level for disclosing immune mechanisms which lay in a pathogenesis autoimmune ovarian diseases of female reproductive organs.

Key words: interferon, tumor necrosis factor-alpha, immune damage of ovaries.

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

D.K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева І.М., Вознесенська Т.Ю., Макогон Н.В. та ін. Створення і порівняльний аналіз двох моделей аутоімунного ушкодження яєчників у мишей // 36. доп. II міжнар. наук. конф. «Гомеостаз: фізіологія, патологія, фармакологія і клініка», 28–29 вересня 2005 р. м. Одеса, Україна. – С. 95–100.
2. Блашків Т.В., Вознесенська Т.Ю. Регуляція оогенезу і антиоваріальні антитіла / Під ред. І.М. Алексеевої. – К., 2002. – 112 с.
3. Вознесенська Т.Ю., Макогон Н.В., Бризгіна Т.М. та ін. Шляхи загибелі фолікулярних клітин яєчника при порушенні оогенезу імунного походження // Фізіол. журн.– 2006. – 52, № 3. – С. 52–56.
4. 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. – В кн.: 36. наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика. – Київ, 2008. – Вип. 17, кн. 3. – С. 107–113.
5. Майоров М.В. Аутоімунний оофорит: нове ли захворювання // Провизор. – 2004. – № 20. – С. 13–14.
6. Макогон Н.В., Вознесенська Т.Ю., Бризгіна Т.М. та ін. Протективна дія молсидому при імунній патології яєчників у мишей // Фізіол. журн. – 2007. – 53, № 5. – С. 29–34.
7. Останин А.А., Айзикович Б.И., Айзикович И.В. и др. Прогностическая модель оценки эффективности лечения бесплодия с помощью ЭКО // Проблемы репродукции. – 2006. – 12, № 4. – С. 63–69.
8. Останин А.А., Айзикович И.В., Айзикович Б.И. и др. Роль цитокинов в регуляции ооцито- и сперматогенеза // Иммунология репродукции. – 2006. – 8, № 2–3. – С. 315–316.
9. Останин А.А., Айзикович Б.И., Айзикович И.В. и

- др. Роль цитокинов в регуляції репродуктивної функції // Бюл. експерим. біології та медицини. – 2007. – **143**, № 1. – С. 81–85.
10. Современные методы диагностики вирусных респираторных инфекций и их терапии с использованием препаратов интерферона: Метод. рекомендации / Под. ред. Модзольского А.Ф., Дяченко Н.С., Спивака Н.Я. – Киев, 1994. – 18 с.
 11. Хонина Н.А., Айзикович И.В., Шевела Е.Я. и др. Регуляторные факторы и цитокины в сыворотке и фолликулярной жидкости у женщин при контролируемой овариальной гиперстимуляции // Цитокины и воспаление. – 2005. – **4**, № 2. – С. 38–44.
 12. Шепель О.А., Вознесенська Т.Ю., Янчій Р.І. Вплив інтерлейкіну-2 на мейотичне дозрівання ооцитів Мишей. – У кн.: Молодь та поступ біології. Збірник тез III Міжнар. наук. конф. студентів та аспірантів (23–27 квітня 2007 р., м.Львів). – Львів, 2007. – С. 493.
 13. Шепель О.А., Сердюк О.М. Вплив цитокинів на мейотичне дозрівання ооцитів мишей в умовах експериментального імунного пошкодження яєчників ксеногенними антиоваріальними антитілами. – У кн.: Шевченківська весна: Матеріали VI міжнар. наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених (м. Київ, 20–23 березня 2008 р.). – К.: Обрії, 2008. – Т. 2, вип. VI. – С. 114–115.
 14. 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. Збірник наукових статей. Вип. XIX, Том 2. – Запоріжжя: Вид-во ЗДМУ, 2007. – С. 245–251.
 15. 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 імені Володимира Гнатюка. Серія: Біологія. – 2005. – № 1–2 (25). – С. 85–89.
 16. Ярилін А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.
 17. Altuntas C. Z., Johnson J.M., Tuohi V.K. Autoimmune targeted disruption of the pituitary-ovarian axis causes premature ovarian failure // J. Immunol. – 2006. – **177**, № 3. – P. 1988–1996.
 18. Bagavant H., Adams S., Terranova P. et al. 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.
 19. Bornstein S.R., Rutkowski H., Vrezas I. Cytokines and steroidogenesis // Mol. Cell Endocrinol. – 2004. – **215**, № 1–2. – P. 135–141.
 20. Bukulmez O., Arici A. Leukocytes in ovarian function // Hum. Reprod. Update. – 2000. – **6**, № 1. – P. 1–15.
 21. Forges T., Monnier-Barbarino P., Faure G.C., Bene M.C. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology // Ibid. – 2004. – **10**, № 2. – P. 163–175.
 22. Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies // J. Womens Health Gen. Based Med. – 2002. – **11**, № 7. – P. 585–599.
 23. 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.
 24. Madhusudan G.P., Dev R., Sharma M.K. et al. Expression of mRNAs encoding tumor necrosis factor-alpha and its receptor-I in buffalo ovary // Indian. J. Exp. Biol. – 2007. – **45**, № 8. – P. 669–675.
 25. 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. – **53**, № 3. – P. 481–490.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Orvieto R., Genazzani A.R., Petraglia F. et al. Interleukin-2 production by cultured human granulosa cells // Int. J. Fertil. Womens Med. – 1997. – **42**, № 5. – P. 297–300.
 29. Sakumoto R., Okuda K. Possible actions of tumor necrosis factor-alpha in ovarian function // J. Reprod. Dev. – 2004. – **50**, № 1. – P. 39–46.
 30. Sakumoto R., Shibaya M., Okuda K. Tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) inhibits progesterone and estradiol-17beta production from cultured granulosa cells: presence of TNFalpha receptors in bovine granulosa and theca cells // Ibid. – 2003. – **49**, № 6. – P. 441–449.
 31. 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. – **145**, № 3. – P. 1218–1226.
 32. 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.
 33. Voznesenskaya T., Makogon N., Bryzgina T. et al. Melatonin protects against experimental immune ovarian failure in mice // Reprod. Biol. – 2007. – **7**, № 3. – P. 207–220.

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

Ін-т мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ

E-mail: imm@biph.kiev.ua

Матеріал надійшов до редакції 23.04.2009