

## نقش سایتوکینها در تولید مثل

### چکیده

نقش سایتوکینها و فاکتور رشد (*Growth factor*) در باروری مقوله جدید و رو به گسترشی است که سوی اکثر مطالعات را بخود جلب کرده است. نشان داده شده که سلولهای ایمنی و سایتوکینهای وابسته به آنها در کلیه رویدادهای نورواندوکراین موثر در باروری، چه در تخمدانها و چه در جفت و رویان در حال رشد نقش مهمی ایفا می کنند. بعلاوه مشخص شده است که این ارتباط دو جانبه بوده و قسمتهای مختلف سیستم نورواندوکراین، دستگاه تولید مثل و رویان در حال رشد می توانند تولید سایتوکینها را توسط سیستم ایمنی تعدیل کرده، یا خود سایتوکینهای معینی را تولید نمایند. لنفوسیتها و ماکروفاژها در قسمتهای مختلف سیستم تولید مثل فاکتورهای ترشح می کنند که تکامل جنین و رشد تروفوبلاست را تحت تاثیر قرار می دهند بنابراین می توان پیشنهاد کرد که احتمالاً "سایتوکینها نقش اساسی در مکانیسمهای شکست ایمونولوژیکی تولیدمثل ایفا می کنند. بعلاوه فاکتورهای واسطه ای مختلف تولید شده توسط سلولهای ایمنی، رویان در حال تکامل، یا سلولهای دیگر مادری نظم و ظرافت دقیق این فعالیتها را تعدیل و به عهده می گیرند.

کلید واژه ها: ۱- سایتوکین ۲- نورواندوکراین ۳- سیستم ایمنی ۴- باروری

دکتر ابوالفضل مهدیزاده\*  
دکتر عبدالرسول اکبریان\*\*

\* استادیار گروه زنان و زایمان، مرکز آموزشی تحقیقاتی فیروزگر

\*\* دانشیار گروه زنان و زایمان، مرکز آموزشی، تحقیقاتی فیروزگر

امروزه ارتباط نزدیک فونکسیونهای ایمنی و تولید مثل بیش از پیش شناخته شده است که بی شک درک بیشتر این ارتباط متقابل در بکارگیری روشهای تنظیم باروری کمک خواهد کرد.

سیستم ایمنی نقش عمده‌ای در کنترل سیستم نورواندوکراین دارد. از سالها قبل مشخص شده که سیستم ایمنی مادر می‌تواند اثرات مثبت و منفی روی باروری، ناباروری و زایمان داشته باشد. بطور مثال می‌توان سیستم ایمنی مادر را با اسپرمتوزوئید یا سلولهای توموال، تهییج و تحریک (*Immunization*) کرده و مقدمات سقط جنین او را فراهم آورد و یا از طرف دیگر با ایمونیزاسیون مادر توسط گلبولهای سفید سازگار (*Histocompatible*) پدري از سقطهای مکرر ایمونولوژیکی جلوگیری کرد و یا سقطهای ناشی از وجود آنتی بادی آنتی فسفولیپیدرا با تجویز ویریدی ایمونوگلوبین (*Immunoglobulin*) کاهش داد.

دامنه تحقیقات نورواندوکراین ایمنی سریعاً در قسمتهای مختلف در حال گسترش است و پیشرفتهای تکنولوژیکی بیشتر در زمینه ایمونولوژی، مطالعات عمیق و اختصاصی روی واسطه‌های سلولی سیستم ایمنی را مقدور ساخته است. (۷،۶،۴)

نوروپیتیدها را قبلاً "منحصرأ واسطه‌های نورواندوکراین می‌پنداشتند اما مشخص شده است که اینها دارای گیرنده‌هایی برای لوکوسیتها بوده و توسط رده‌های مختلف سلولی گلبولهای سفید خون ساخته می‌شوند و فاکتورهای ترشح شده از سلولهای سیستم ایمنی اثرات اندوکرینی داشته و مسئول ارتباط پیچیده و ظریف دوجانبه دستگاه غددی و تناسلی می‌باشد.

در سال ۱۹۷۲ یعنی همزمان با شناسائی نقش اندورفینها در باروری و ناباروری اولین سایتوکین بنام *Lymphocyte activator factor* توضیح داده شد و از آن به بعد تعداد زیادی پپتیدهای وابسته که تکثیر، افتراق و تکامل سلولهای هماتوپوئیتیک را بعهدہ دارند کشف شدند و تا بحال

متجاوز از ۳۰ نوع آنها شناسائی شده است که در کنترل پاسخهای ایمنی و واکنشهای التهابی و هماتوپوئز شرکت دارند. (۵،۱)

سایتوکینها، پپتیدهای کوچک یا گلیکوپروتئینهایی با وزن مولکولی ۶۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰ می‌باشند که توسط سلولهای مزانشیمال و ایمنی فعال، سنتز و آزاد می‌شوند. سایتوکینها را به نامهای گوناگون که معمولاً موید عمل آنها یا مشتق شده از اینترلوکین هستند تقسیم بندی می‌کنند. انتخاب نام اینترلوکین توصیف کننده فاکتورهای واسطه‌ای بین گلبولهای سفید خون می‌باشد. لنفوکاین (*Lymphokine*) و مونوکاین (*Monokine*) برای فاکتورهای مشتق شده از لنفوسیت، مونوسیت و ماکروفاژ انتخاب شده است. (۳) عمل اصلی سایتوکینها برقراری ارتباط بین سلولهای مختلف سیستم ایمنی است و مانند اعمال کلاسیک هورمونها، این ارتباط ممکن است محدود بین بافت ایمونولوژیکی ناحیه‌ای کوچک و گاهی سیستمیک در تمام ارگانسیم باشد. اکثر پاسخهای ایمنی احتمالاً موضعی هستند و سایتوکینها عمدتاً با مدل پاراکرین (*Paracrine*) یا اتوکرین (*Autocrine*) روی سلولهای هدف عمل می‌کنند و عمل بصورت اندوکراین بسیار محدود است.

یک سایتوکین واحد قادر است روی سلولهای مختلفی در رده‌های متفاوت عمل کرده و اثرات واسطه‌ای مختلفی نیز روی رشد، افتراق و تکثیر آنها داشته باشد. بعلاوه سایتوکینها می‌توانند اثرات بینابینی قابل ملاحظه‌ای در اعمال بیولوژیکی انواع سلولهای هدف داشته باشند و علیرغم این اثرات پیچیده اعمال آنها شبیه بهم نبوده و هرکدام از سایتوکینها تکثیر مجزا و مستقل از سلولهای *T* (Sub set on *T*- cells) را ایجاد یا اثرات گوناگون روی تکثیر، رشد و تکامل یک رده ویژه سلولهای *T* را داشته باشند. (۶) علاوه بر این یک سلول می‌تواند چندین سایتوکین را تولید کرده یا به آن پاسخ دهد در حالیکه یک سایتوکین ممکنست سنتز یا مهار دیگر سایتوکینها را تسریع و یا نیاز به آنها داشته باشد. تعدد سایتوکینها و اعمال متعدد یک

است و نیاز به مطالعات وسیع *In vivo* جهت یافتن فونکسیون اصلی سایتوکینها بطور کامل، غیر قابل انکار است، چه دانستیهای *In vivo* بسیار بدوی است. در جدول ۱ بطور خلاصه مشخصات انواع سایتوکینهای موثر در تولید مثل آمده است.

سایتوکین پیچیدگی بیشتری در سیستم ایمنی ایجاد می‌کند، مع الوصف مکانیسم پیچیده و استثنائی سلولهای ایمنی که استراتژی مختلف دفاعی میکروارگانیسم را می‌سازد بخوبی مشخص نیست زیرا اکثر اطلاعات و دانش بشر در باره سایتوکینها بر پایه مطالعات خارج بدنی (*In vitro*) استوار

Table 1. The Characteristic Properties of Cytokines Involved in Reproduction

Name	Progenitor	Primary type of activity
IL-1	Activated macrophages NK Cells*	Immunoaugmentation
IL-2	Activated T-lymphocytes	T-and B-cell growth factor, activates T and NK cells
IL-6	Monocytes	Growth factor for B cells and polyclonal Ig production augments inflammation
IFN- $\gamma$	Activated T-lymphocytes NK cells	Antiviral antiproliferative immunomodulating induces cell membrane antigen (e.g.MHC)
TNF- $\alpha$	Activated macrophages	Inflammatory, immunoenhancing, and tumoricidal
GM-CSF	Activated T-lymphocytes	Monomyelocytic growth factor
CSF-1	Activated macrophages	Stimulates monocyte growth
TGF- $\beta$	Activated macrophages Activated T-lymphocytes	Immunosuppression

\*-NK, natural killer; IFN, interferon; MHC, major histocompatibility complex; TNF, tumor necrosis factor; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factors; TGF, transforming growth factor.

#### جدول ۱ - مشخصات سایتوکینهای دخیل در تولید مثل

هورمونهای هیپوفیز خلفی، آرژینین، وازوپرسین واکسی توسین، قادر به جابجایی *IL2* (*Interleukin-2*) مورد نیاز برای تحریک سلولهای T بمنظور ساختن اینترفرون گاما در سلولهای طحال موش می‌باشند. بعلاوه بتا اندورفین مهاجرت نوتروفیلها را افزایش داده در حالیکه تولید فاکتورهای کموتاکتیک لنفوسیتی از سلولهای مونونوکلئر تحریک شده را مهار می‌کند.

در اینجا میتوان به ارتباط دو جانبه سیستم ایمنی و نورواندوکرین توسط سایتوکینهای *TNF $\alpha$*  (*Tumor necrosing factor alpha*) که هر دو در ترشح

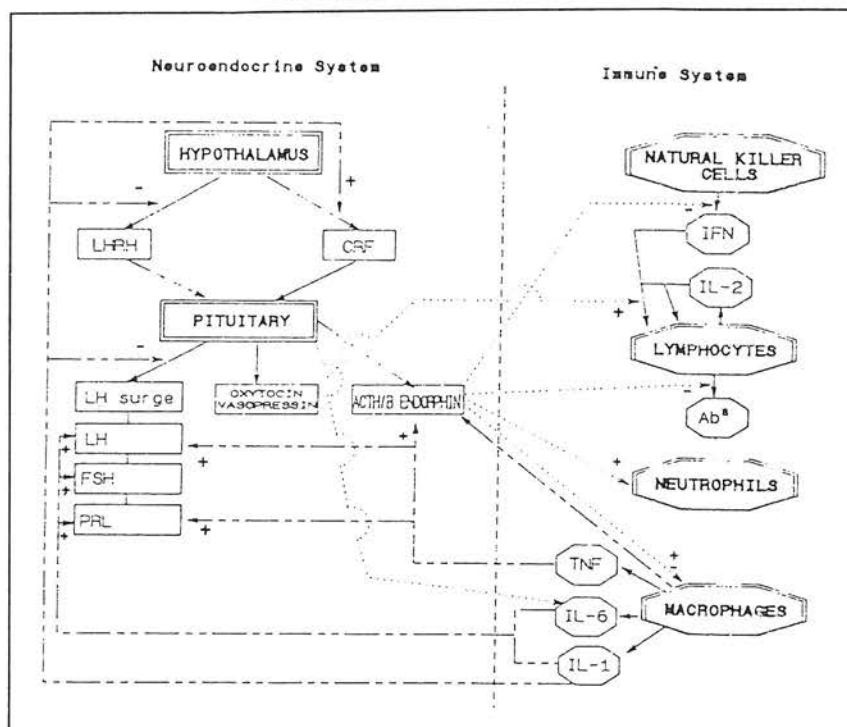
ارتباط سایتوکینها با هورمونهای هیپوفیز و هیپوتالاموس:

اخیراً ارتباط سیستم ایمنی و محور آدرنال - هیپوفیز - هیپوتالاموس بررسی و مشخص شده است که *ACTH* (*Adrenocorticotropin hormone*) یک مهار کننده قوی پاسخ آنتی بادی در *In vitro* بوده و قادر است تولید لنفوکین اینترفرون گاما را مهار نماید در حالیکه *Alpha Melanocyte Stimulating Hormone (M.S.H)* و *Corticotropin Like Intermediate Lobe Peptide (CLIP)* تأثیری روی تولید اینترفرون گاما ندارد. (۱۱،۱۰،۱)

IL1 آزاد شدن CRF و ACTH را از سلولهای جفت در محیط کشت افزایش داده و این اثر همراه با افزایش غلظت نوکلئوتید سیکلیک داخلی بوده و با مهار کننده های پروستاگلاندین معکوس می شود. بعلاوه IL1 قادر است آزاد شدن LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) و هورمونهای تخمدانی تولید شده در نتیجه LH surge را مهار کند (۸۰).

سایتوکین  $TNF\alpha$  (Tumor Necrosing Factor $\alpha$ ) قادر است آزاد شدن سریع LH، پرولاکتین و ACTH را از سلولهای هیپوفیز موش در محیط کشت تشدید کند. در همین راستا سایتوکین IL6 و IL1 که آزاد شدن IL6 را از هیپوفیز افزایش میدهد) دارای اثری مشابه بوده و آزاد شدن LH، FSH و پرولاکتین را از سلولهای هیپوفیز تشدید و تحریک کرده و قابل مقایسه با تحریک Gn Rh می باشد. در شکل ۱ ارتباط سیستم ایمنی و نورواندروکین نشان داده شده است.

ACTH نقش موثری دارند، پی برد آنها دارای نحوه عمل مکمل هستند و بنظر می رسد که ارگان هدف عمل  $TNF\alpha$ ، دستگاه عصبی مرکزی (CNS) و هیپوفیز بوده و ارگان هدف IL1 هیپوتالاموس (Median eminence) باشد که در اینجا CRF آزاد می شود. بعلاوه سیستم ایمنی قادر به تولید ACTH و بتا اندورفین در پاسخ به محرکهای ایمنی و تولید خارج هیپوفیزی پپتیدهای وابسته به Pro-opiomelanocortin) در تخمدان، بیضه، جفت، مغز و دستگاه گوارش می باشد. POMC تحت تاثیر یک سلسله آزمیمی به ACTH intermediate و بتالیپوتروپین و سپس به پپتیدهای کوچکتر اپیوئیدی می شکند و پپتیدهای اپیوئیدی احتمالاً نقش عمده ای در تنظیم لنفوکین دارند (۱۲). در نتیجه ارتباطات پیچیده سیستم ایمنی و هورمونهای هیپوفیز و هیپوتالاموس رویدادهای نورواندوکرین تولید مثل تنظیم می شود.



شکل ۱: ارتباط سیستم ایمنی و نورواندروکین

(...) نشان دهنده اثر سیستم نورواندوکرین روی سیستم ایمنی

(...) نشان دهنده اثر سیستم ایمنی روی سیستم نورواندوکرین

## سیتوکین ها و تخمدان

عقیده قدیمی مبنی بر دارا بودن خاصیت ایمنوساپرسیو استروئیدها خاصه پروژسترون، در حاملگی هنوز مقبول است. سطوح پائین استروئیدهای گونادی آزاد شدن  $IL1$  را تحریک کرده، در حالیکه سطوح بالای آنها آزاد شدن  $IL1$  را مانند  $TNF\alpha$  متوقف می کند.

ماکروفاژها تعدادی از مواد مثل پروستاگلاندینها،  $TNF$  و  $CSF$  (Colony Stimulating Factor) را تحریک می کنند که در تنظیم سیستم ایمنی توسط استروئیدها حائز اهمیت می باشد.

سایتوکینها از تنظیم کننده های مهم اعمال تخمدانی هستند. مطالعه روی جسم زرد موش نشانگر ترشح یک سری مواد از ماکروفاژها بود که سنتز و رها شدن پروژسترون را از آن تسهیل می کنند که این مواد را لوتئوتروپیک داخل گونادی نام نهاده اند.

البته این اعمال ماکروفاژها در جسم زرد دیگر گونه ها نیز کشف شده است، بعلاوه مونوسیت های خون محیطی مانند ماکروفاژهای پریتونال قادر به تحریک تولید پروژسترون توسط سلولهای گرانولوزای لوتئینیزه (در محیط کشت) می باشند. در مطالعات دیگری نشان داده شد که ماکروفاژها سلولهای اصلی در جسم زرد موش در خلال لوتئولیز می باشند در حالیکه در جسم زرد انسان کمتر دیده می شود.<sup>(۱)</sup> در محیط کشت (*In vitro*) کورپوس لوتئوم در حال تخریب به وفور  $TNF\alpha$  می سازد، در حالیکه کورپوس لوتئوم جوان بمیزان بسیار کم قادر به ساختن  $TNF\alpha$  می باشد، لذا مونوسیتها و ماکروفاژها ممکنست در پس رفت (*Regression*) جسم زرد نقش عمده داشته باشند. احتمالاً این عمل از طریق تولید مونوکینها، شامل پلی پپتیدهای سیتوتوکسیک و  $TNF\alpha$  انجام می پذیرد بطوریکه  $TNF\alpha$  را کاهش دهنده تولید پروژسترون می نامند که با حمایت گونادوتروپینها سبب کاهش مراحل بیوسنتز پروژسترون می شود.

ثابت شده سایتوکینها نقشی مهم در خلال فولیکولوژن

دارند، در موش  $TNF\alpha$  سبب مهار آنزیم آروماتازی تهییج شده توسط  $FSH$  شده و در نتیجه مهار این آنزیم، سنتز پروژسترون افزایش می یابد بعلاوه  $TNF\alpha$  مستقیماً تولید پروژسترون و آندروستین دایون (نه استروژن) را تحت تاثیر قرار داده و احتمالاً  $TNF\alpha$  با منشا تخمدانی چرخه تنظیم گونادوتروپینها را مورد مخاطره قرار میدهد که در تنظیم ترشح پروژسترون و مرگ جسم زرد دخالت مستقیم دارد.<sup>(۱۲،۴)</sup>

اخیراً ترشح  $TNF\alpha$  از سلولهای گرانولوزای انسانی در محیط کشت مشاهده شده که این ترشح با افزودن  $FSH$  با  $HGG$  و  $CSF1$  به محیط افزایش می یابد در حالیکه  $CSF1$  و  $HGG$  هرکدام به تنهایی تاثیری روی تولید  $TNF\alpha$  ندارند.

میزان  $TNF\alpha$  در مایع فولیکولر تخمدان گاو در مرحله قبل از تخمک گذاری (*Preovulation*) بیشتر از زمان تخمک گذاری (*Midcycle*) می باشد، تاثیر  $TNF\alpha$  روی سنتز و رها شدن  $PGF2\alpha$  ( $Prostaglandin F_{2\alpha}$ ) بی فایده می باشد که این رفتار می تواند توجیهی برای این سوال که چرا  $FSH$  در ضمن افزایش تولید  $TNF\alpha$  متناقضاً تولید  $PGF2\alpha$  را کاهش می دهد باشد، از طرف دیگر چون پروستاگلوئیدها اثر فیدبک منفی روی تولید  $TNF\alpha$  توسط ماکروفاژها دارند احتمالاً آن قسمت از اثر  $FSH$  در افزایش تولید  $TNF\alpha$  نتیجه مهار تولید  $PGF2\alpha$  می باشد.

قبل از تخمک گذاری  $TNF\alpha$  تولید پروستاگلاندین را توسط هر دو سلول تکاو گرانولوزا افزایش می دهد که احتمالاً توجیه کننده نقش  $TNF\alpha$  در تحریک تخمک گذاری توسط افزایش سنتز پروستاگلاندین ها بوسیله سلولهای گرانولوزا می باشد.

$IL1$  ترشح بازال پروژسترون و مهار آن توسط  $LH$  را تعدیل و تنظیم کرده و قادر است تکامل رسپتورهای توسط  $FSH$  و تولید پروژسترون از سلولهای گرانولوزا را مهار کند. بنظر می رسد این عمل برای  $IL1$  اختصاصی باشد زیرا  $IL2$  تکثیر و تبدیل سلولهای گرانولوزا را تحت نفوذ ندارد.<sup>(۱۳)</sup>

در محل کاشته شدن تخم (*Implantation*) یک پاسخ التهابی وجود دارد، این التهاب احتمالا توسط سایتوکینهای با منشأ رویانی که توسط رویان در حال رشد ساخته می شود در پاسخ به  $TNF\alpha$  ایجاد می شود. در مقابل  $CSF$  گرانولوسیت ها و ماکروفاژها از جذب خود بخود رویان جلوگیری و اندازه رویان و جفت را افزایش می دهد. این عمل  $CSF$  با تزریق آن به پریتون موش حامله رویت شده است، لذا چنین می توان نتیجه گرفت که تعادل  $CSF$  و  $TNF\alpha$  نقش عمده ای در عدم جذب رویان دارد و شاید بتوان درآینده با افزودن دقیق  $CSF$  از جذب رویان جلوگیری کرد که در صورت پاسخ مثبت، موفقیت *IVF* (*In vitro fertilization*) افزایش خواهد یافت.

سایتوکینها احتمالا علاوه بر تنظیم سلولهای ایمنی و پاسخ سیستم باروری و اصلاح اعمال جسم زرد در رشد و تکامل رویان هم نقش دارند. (۳)

نزدیکی و همجواری سلولهای ایمنی مادر به تروفوبلاستهای جنینی نشانگر یک سیکل تروفیک مشتمل بر تاثیر تروفوبلاستهای جنینی روی آزاد شدن سایتوکینهای مادری بوده که بنوبه خود محرک رشد و نمو تروفوبلاست می باشد. بعلاوه افزایش  $IL1$  دسیدوئالی و  $HLA DR\alpha$  (*Human leukocyte antigen*) در خلال حاملگی درگیر شناسائی مادر از جنین *Semiallograft* و تولید  $TNF\alpha$  می باشد که احتمالا پاسخ ایمنی موضعی مناسب را تهیه و از رد فتوس (*Fetus rejection*) جلوگیری می کند. (۱۵)

*soma* التهاب اطراف ناحیه تقسیم سلولی و افتراق بعدی را که برای ادامه مراحل امبریونز ضروری است توضیح داد. این التهاب احتمالا توسط سایتوکینهای مختلفی که توسط سلولهای ایمنی مادر یا رویان تولید شده، ایجاد می گردد. علاوه بر این رویانها قبل از کاشته شدن (*preimplantation*) در دسترس سایتوکینها هستند و برخورد آنها با پاسخیهای بیولوژیکی ممکنست برنامه آنها را تغییر دهد.

$TGF\beta$  (*Transforming growth factor beta*) در لنفوسیت ها تولید و ترشح آروماتاز ایجاد شده توسط  $FSH$  را در سطح *low FSH* افزایش می دهد و در سطوح بالای  $FSH$  رسپتورهای  $LH$  را کاهش می دهد.  $IL1$  پرولیفراسیون سلولهای گرانولوزا را که از فولیکولهای نارس یا در حال رشد گرفته شده تحریک می کند ولی این پاسخ در مرحله رشد فولیکولی و تولید پروژسترون متوقف شده و سلولها به سلولهای لوتئال تبدیل می شوند، لذا اثر مهار  $IL1$  روی ترشح پروژسترون بازال برعکس تاثیر رشد سلولهای گرانولوزا در محیط کشت گرفته شده از فولیکول نارس می باشد. پس می توان چنین نتیجه گرفت که  $IL1$  تمایز (*Differentiation*) و رشد سلولها را در مراحل پرولیفراسیون تحریک کرده ولی هیچ اثری روی اعمال سلولهای متمایز شده کامل ندارد. (۱۴،۶)

#### سایتوکینها و رویان اولیه

اخیراً گزارش شده که  $IL1$  در اووسیتها ۲۴ ساعت قبل از لقاح و نیز در سلولهای کومولوس تخمک وجود دارد اما مجموعه سلولهای کومولوس و شعاعی (*cumulus and corona radiata*) ترشح  $IL1$  را بوضوح کاهش می دهند. پس از لقاح و در خلال تقسیم رویان تولید  $IL1$  از زیگوت تا رویان ۸-۶ سلولی افزایش می یابد،  $IL6$  نیز شبیه  $IL1$  در اووسیت قبل از لقاح وجود دارد و مقدار آن در رویان ۸-۱ سلولی روبه افزایش می باشد که نشان دهنده تولید رویانی این سایتوکین است. بعلاوه  $CSF-1$  نیز توسط اووسیت لقاح نیافته و رویان در مراحل اولیه ساخته می شود. (۱۰)

یک ارتباط بین جذب جنین و افزایش ظهور سلولهای *N.K* (*Natural killer*) در نزدیکی رویان در حال جذب یافت شده است، لذا موادی مانند  $TNF\alpha$  که روی سلولهای *N.K* در *Invivo* اثر دارند ممکن است میزان جذب رویان را افزایش دهند و اشاره شده که مایع فولیکولر و کومولوس سلولهای گرانولوزای لوتئینه انسان دارای فعالیت  $TNF\alpha$  می باشند که در امر جذب رویان بی تاثیر نیستند.

## سایتوکینها وجفت

جفت یک ارگان ایمونولوژیک بسیار مهم بوده و دارای تعداد زیادی مونوسیت است. که جفت سایتوکینهای مهمی از قبیل  $IL1, IL2, IL6$  و  $IFN\alpha$  و  $TNF\alpha$  را تولید کرده و نقش و نفوذ مهمی روی مادر و جنین دارد.

در *In vivo* نشان داده شده که مونوسیت‌های مشتق شده از جفت انسان، قادر به تولید  $IL-1$  بوده و  $IL-1$  می‌تواند تکامل جنین موش را مهار کند. اخیراً ثابت شده که سلولهای دسیدوای مادریان در پاسخ به تهاجم تروفوبلاستها  $GM-CSF$  (Granulocyte - macrophage CSF) می‌سازند و از دزوکسی ریبونوکلیک اسید (DNA) تهیه شده از جفت انسان رسپتور  $GM-CSF$  یافت شده است این مشاهدات موافق با گزارش مبنی بر پرولیفراسیون اکتوپلاستال تروفوبلاست در ماکزیم فاز رشد تروفوبلاست توسط  $GM-CSF$  می‌باشد. (۱۶)

علاوه بر این افزودن  $GM-CSF$  به محیط کشت سیتوتروفوبلاستهای تهیه شده از جفت انسان در پایان حاملگی سبب تمایز آنها به سین سی شیوم (Syncytium) و آزاد ساختن  $HPL$  (Human placental lactogen) و  $HCG$  (Human chorionic gonadotropin) می‌شود.

رسپتورهای  $CSF$  روی تروفوبلاستهای نرمال وجود دارد و  $GM-CSF$  لانه‌گزینی رویان را به اپی تلیوم رحم تسهیل می‌کند،  $CSF-1$  در خلال حاملگی حدود ۱۰۰۰ برابر افزایش می‌یابد که از سلولهای غددی در پاسخ به هورمونهای لوتئال و ایجاد تغییرات دسیدوایی ترشح می‌شود. همانند  $GM-CSF$  در صورتیکه  $CSF-1$  به محیط کشت تروفوبلاستهای حاملگی ترم انسان اضافه شود سبب تبدیل تروفوبلاستها به سین سی شیوم و ترشح  $HPL$  و  $HCG$  می‌شود که نشانگر وجود رسپتورهای  $CSF-1$  روی تروفوبلاست طبیعی می‌باشد، از طرف دیگر تزریق مقدار زیادی  $CSF-1$  به موش حامله سبب جذب رویان شده است. این مشاهدات احتمالاً حامی عمل  $CSF-1$  با متد پاراکرین یا اتوکرین برای تحریک یا مهار تقسیم سلولی رویان و وابستگی آن به

دیگرسایتوکینها یا فاکتورهای موضعی می‌باشد. (۱۳،۱۲)

## سایتوکینها در مایع آمنیوتیک و دسیدوا

هنوز رمز اصلی شروع زایمان مشخص نشده است، لکن شناسائی سایتوکینها در پروسه‌های زایمان (*labor*) دامنه علم را به دروازه‌های این رمز کشیده است. بعضی از این سایتوکینها مانند  $IL-6$ ،  $IL-8$  و  $CSFS3$  بطور طبیعی از نیمه حاملگی به بعد در مایع آمنیوتیک وجود دارند و بعضی‌ها مانند  $IL-1$  و  $TNF$  فقط در ۲۵ تا ۴۰ درصد نمونه‌های گرفته شده از مایع آمنیوتیک در خلال زایمان وجود داشته‌اند. (۱)

بواسطه اعمال بیولوژیک گوناگونی که این مواد انجام می‌دهند تحقیقات گسترده برای یافتن سایتوکینها در مایع آمنیوتیک ادامه دارد و عمده سایتوکینهای شناسائی شده در مایع آمنیوتیک،  $IL6$ ،  $M-CSF$ ،  $TNF\alpha$ ،  $IL8$ ،  $IL1\alpha$ ،  $IL1\beta$  می‌باشند.

$IL1\alpha$  و  $IL1\beta$  از نظر بیولوژیکی تقریباً مشابهند، ولی در مایع آمنیوتیک عمدتاً  $IL1\beta$  وجود دارد که منشأ اصلی تولید آن دسیدوای فعال شده بوده و در خلال زایمان وارد مایع آمنیوتیک می‌شود. (۴)

اینترلوکین مهمترین ماده واسطه‌ای سنتز پروستاگلاندینها از اسید آراشیدونیک می‌باشد. پس از فعال شدن دسیدوا و سنتز و آزاد شدن اینترلوکین در مایع آمنیوتیک، آمینون، کوریون، دسیدوا و میومتر اسید آراشیدونیک تبدیل به پروستاگلاندین شده و شروع زایمان را بدنال خواهند داشت. در حاملگی ترم، برادی کینین در پاسخ به *Epidermal growth factor* ترشح شده و برادی کینین سبب سنتز و آزاد شدن  $IL1$  و نهایتاً تولیدی  $PGF_2$  و شروع انقباضات رحمی می‌گردد. (۱۱،۳)

$IL8$  سایتوکین پلی پپتیدی است که دارای فعالیت کموتاکتیک سلولهای  $T$  و نوتروفیل‌ها بوده و عمدتاً توسط مونوسیتها، سلولهای اندوتلیال، فیبروبلاستها، کراتینوسیتها، سلولهای سینوویال، سلولهای اپی تلیال ریوی و نوتروفیلها ساخته شده و به مقدار زیادی در نیمه و انتهای حاملگی در

## RERERENCES

- 1- Auron PE, Warner SJ, Webb DA, Cannon JG. Bernheim HA studies on IL1; *J. Immunol.* 1987, 138;pp: 1447,
- 2- Beutler B, Cerami A; *Cachectin and tumor necrosis factor as two sides of the same biological coin, Nature*, 1986 320:pp: 584,
- 3- Bartocci A, Pollard JW., *Regulation of colony stimulating factor 1 during pregnancy; J. exp. med.* 1986, 164, pp: 956 - 61
- 4- Casey MI, Cox sm Beutler B, mile wich - L Macdonald PG: *Cachectin (tumor necrosis factor- $\alpha$ ), production in human decidua potential role of cytokines in infection induced preterm lator, J Clin. invest.* 1989; 83,
- 5- Clark SC, Kamen R.; *The human hematopoietic colony stimulating factors Science* 1987, 236,pp: 1229- 7.
- 6- Gearing DP, King GA, Gough NM, Nicola NA.; *Expression cloning of a receptor for human granulocyte - macrophage CSF EMBO J.* 1989, 8;pp: 3667 - 76
- 7- Hunt Js *Cytokine networks in the uteroplacental unit macrophages as pivotal regulatory cells, J Reprod Immunol* 1989, 169pp: 1- 17.
- 8- Howard AD, Kostura MJ, Chaplin DD, TOCCI MJ; *IL1 converting enzyme requires aspartic a cid residues for processing IL - 1 $\beta$  precursor, J. Immunol.*, 1991, 147; p: 2964
- 9- P. Mallmann, R. Mallmann, D. Krebs; *Determination of TNF and IL- 2 in recurrent miscarriage, Arch Gny. ob* 1991 - 249; pp: 73 - 78

مایع آمنیوتیک یافت می شود. لذا IL8 یک جزء نرمال مایع آمنیوتیک بوده ولی در هنگام زایمان میزان آن بشدت افزایش می یابد، و هنگام عفونتها بخصوص کوریوآمنیونیت میزان آن اضافه شده و سبب افزایش مونوسیتها و IL1 $\beta$  و شروع احتمالی زایمان زودرس (preterm labor) می گردد. (۱۵،۱۱)

TNF $\alpha$  که بعنوان کاشکتین شناخته شده توسط ماکروفاژها بخصوص هنگام عفونتهای باکتریال و افزایش IL 1 $\beta$  ساخته می شود. TNF $\alpha$  جزء طبیعی مایع آمنیوتیک نمی باشد و در هنگام زایمان زودرس و ندرتاً زایمان ترم نیز یافت می شود که توجیه آن آلودگی دسیدوا توسط ترشحات واژینال است.

در بررسی آندسته از بیمارانی که بعلت نازائی تحت IVF قرار گرفته و دچار سندرم Hyperstimulation شدند میزان IL6 در مایع فولیکولر و سرم به روش Bioassay و Immunoassay اندازه گیری شده است.

میزان IL6 در مایع فولیکولر ۳۰-۳ برابر بیشتر از میزان سرمی آن بوده، ولی میزان متوسط IL6 در بیماران نازا بعلت آنتی بادی آنتی اسپرم و آندومتريوزو فاکتورلوله ای تفاوتی نداشت. (۱۱)

IL3 like activity (IL3- LA) در سرم زنان حامله قبل و بعداز زایمان نیز اندازه گیری شده که میزان آن در سرم این زنان قبل از زایمان بسیار بالاتر از پس از زایمان و یازنان غیر حامله بوده است. توانائی سلولهای مونونوکلتر برای ساخت IL3 - LA قبل و بعداز زایمان و مونونوکلترهای خون بند ناف مشابه می باشد و افزایش IL3-LA قبل از زایمان را می توان به پروژسترون نسبت داد که ساخت IL3-LA را تسهیل می کند و پس از خروج جفت میزان IL3 - LA در سرم مادر سریعاً سقوط میکند در حالیکه سلولهای مونونوکلتر که توسط پروژسترون تهییج شده بودند به ساختن سایتوکینها ادامه می دهند. (۱۰)



---

## THE ROLE OF CYTOKINES IN REPRODUCTION

A. Mehdizadeh , M.D.\*

A.R. Akbarian\*\*

### ABSTRACT

*The role of cytokines and growth factor on reproduction is a rapidly growing new area of investigation. Immune cells and related cytokines have been shown to affect the neuroendocrine events of reproduction, ovarian function, placenta and the developing embryo.*

*Further more, it is now becoming apparent that these relationships are reciprocal in that the different cellular components of the neuroendocrine and reproductive systems and the developing embryo can modulate the production of cytokine by immune system and can also produce certain cytokines.*

*Key words:*            1-Cytokines                            2-Neuroendocrine  
                                 3- Reproduction                        4- Immune system

---

\* Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology, Iran University of Medical Sciences and Health Services

\*\* Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Iran University of Medical Sciences and Health Services