Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:29 IRDT on Monday July 2nd 2012

نقش سایتوکینها درتولید مثل

دکتر ابوالفضل مهدیزاده*
دکتر عبدالرسول اکبریان**

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 نوروراندوکرین موثر در بار وری، چه در تخمدانها و چه در جفت و رویان در حال رشد نقش مهمی ایفا می‌کنند. بعلاوه مشخص شده است که این ارتباط دو جانبه بوده و قسمتهای مختلف سیستم نوروراندوکرین، دستگاه تولید مثل و رویان در حال رشد می‌توانند تولید سایتوکینها را توسط سیستم ایمنی تعدیل کرده، یا خود سایتوکینهای معینی را تولید نمایند.

لنفوسیتها و ماکروفاژها در قسمتهای مختلف سیستم تولید مثل فاکتورهائی ترشح می‌کنند که تکامل جنین و رشد تروفوبلاست را تحت تاثیر قرار می‌دهند بنابراین می‌توان پیشنهاد کرد که احتمالاً سایتوکینها نقش اساسی در مکانیسمهای شکست ایمونولوژیکی تولیدمثل ایفا می‌کنند. بعلاوه فاکتورهای واسطه‌ای مختلف تولید شده توسط سلولهای ایمنی، رویان در حال تکامل، یا سلولهای دیگر مادری نظم و ظرافت دقیق این فعالیتها راتعدیل و به عهده می‌گیرند.

کلید واژه‌ها : ۱ـ سایتوکین ۲ـ نوروراندوکرین ۳ـ سیستم ایمنی ۴ـ باروری

* استادیار گروه زنان و زایمان، مرکز آموزشی تحقیقاتی فیروزگر
** دانشیار گروه زنان وزایمان، مرکز آموزشی، تحقیقاتی فیروزگر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-04]

مقدمه

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

سیستم ایمنی نقش عمده‌ای در کنترل سیستم نوروآندوکرین 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 اسپرماتوزوئید 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) پدری ازسقطهای مکرر ایمونولوژیکی جلوگیری کرد و یا سقطهای ناشی از وجود آنتی بادی آنتی فسفولیپیدرا با تجویز وریدی ایمونوگلوبین (Immunoglobulin) کاهش داد.

دامنه تحقیقات نوروآندوکرین 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.(۲،۶،۷)

نوروپپتیدها را قبلاً منحصراً واسطه‌های نوروآندوکرین می‌پنداشتند اما مشخص شده است که اینها دارای گیرنده‌هائی برای لوکوسیتها بوده و توسط رده‌های مختلف سلولی گلبولهای سفید خون ساخته می‌شوند و فاکتورهای ترشح شده‌از سلولهای سیستم‌ایمنی اثرات‌اندوکرینی داشته ومسئول ارتباط پیچیده و ظریف دوجانبه دستگاه غددی و تناسلی می‌باشد.

در سال ۱۹۷۲ یعنی همزمان باشناسائی 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 هماتوپوئتیک را بعهده دارند کشف شدند و تابحال متجاوز از ۳۰ نوع آنهاشناسائی شده است که درکنترل پاسخهای ایمنی‌و واکنشهای التهابی و هماتوپوئز شرکت دارند.(۱،۵)

سایتوکینها ، پپتیدهای کوچک یا گلیکوپروتئینهائی با وزن مولکولی ۶۰۰۰ تا ۶۰۰۰۰ می‌باشند که‌توسط سلولهای مزانشیمال وایمنی‌فعال، سنتز وآزاد می‌شوند. سایتوکینها را به نامهای‌گوناگون که معمولا موید عمل آنها یا مشتق شده از اینترلوکین هستند تقسیم بندی می‌کنند. انتخاب نام اینترلوکین توصیف‌کننده فاکتورهای واسطه‌ای بین گلبولهای سفید خون می‌باشد. لنفوکاین (Lymphokine) و مونوکاین (Monokine) برای‌فاکتورهای مشتق شده از لنفوسیت، مونوسیت وماکروفاژ انتخاب شده است.(۳) عمل‌اصلی سایتوکینها برقراری ارتباط بین سلولهای مختلف سیستم ایمنی است ومانند اعمال کلاسیک هورمونها، این ارتباط ممکن است محدود بین بافت ایمونولوژیکی ناحیه‌ای کوچک و گاهی سیستمیک درتمام ارگانیسم باشد. اکثر پاسخهای‌ایمنی احتمالا موضعی هستند و سایتوکینها عمدتاً با مدل پاراکرین (Paracrine) یا اتوکرین (Autocrine) روی سلولهای هدف عمل می‌کنند و عمل بصورت اندوکرین بسیار محدود است .

یک سایتوکین واحد قادر است روی سلولهای مختلفی در رده‌های متفاوت عمل کرده واثرات واسطه‌ای مختلفی نیز روی رشد، افتراق و تکثیر آنها داشته باشد. بعلاوه سایتوکینها می‌توانند اثرات بینابینی قابل ملاحظه‌ای در اعمال بیولوژیکی انواع سلولهای هدف داشته‌باشند و علیرغم این اثرات پیچیده اعمال آنها شبیه بهم نبوده و هرکدام ازسایتوکینها تکثیر مجزا و مستقل ازسلولهای 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 راتولید کرده یابه آن پاسخ دهد در حالیکه یک سایتوکین ممکنست سنتز یا مهار دیگر سایتوکینها راتسریع و یا نیاز به آنها داشته باشد. تعدد سایتوکینها واعمال‌متعدد یک

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:29 IRDT on Monday July 2nd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-04]

سایتوکین پیچیدگی بیشتری در سیستم ایمنی ایجاد می‌کند، مع‌الوصف مکانیسم پیچیده واستثنائی سلولهای ایمنی که استراتژی مختلف دفاعی میکروارگانیسم را می‌سازد بخوبی مشخص نیست زیرا اکثر اطلاعات ودانش بشر در باره سایتوکینها برپایه مطالعات خارج بدنی (Invitro) استوار است ونیازبه مطالعات وسیع Invivo جهت یافتن فونکسیون اصلی سایتوکینها بطور کامل ، غیر قابل انکار است، چه دانستنیهای Invivo بسیار بدوی است. در جدول ۱ بطور خلاصه مشخصات انواع سایتوکینهای موثر در تولید مثل آمده است.

Table 1-The Characteristic Properties of Cytokines Involved in Reproduction

Name	Progenitror	Primary type of activity
IL-1	Activated macrophages NK Cells*	Immunoaugmentation
IL-2	Activated T-lymphocytes	T-and B-cell growht factor, activates T and NK cells
IL-6	Moncytes	Growth factor for B cells and polyclonal Ig production augments inflammation
IFN-τ	Activated T-lympoytes NK cells	Antiviral antiproliferative immunomodulating induces cell memebrane antigen (e.g.MIIC)
TNF-α	Activated macrophages	Inflammatory,immunoenhancing, and tumoricidal
GM-CSF	Activated T-lymphocytes	Monomyeloccytic growth factor
CSF-1	Activated macrophages	Stimulates monocyte growth
TGF-β	Activated macrophages Activated T-lymphocytes	Immunosuppression

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

جدول۱ ـ مشخصات سایتوکینهای دخیل درتولید مثل

ارتباط سایتوکینها با هورمونهای هیپوفیز و هیپوتالاموس :

اخیراً ارتباط سیستم‌ایمنی و محور آدرنال ـ هیپوفیز ـ هیپوتالاموس بررسی و مشخص شده‌است که ACTH (Adrenocorticotropin hormone) یک مهار کننده قوی پاسخ آنتی بادی در Invitro بوده وقادر است تولید لنفوکین‌اینترفرون گاما رامهار نماید در حالیکه. و Alpha Melanocyte Stimulating Hormone (M.S.H) Corticotropin Like Intermediate Lobe Peptide (CLIP) تاثیری روی تولیداینتر فرون گاما ندارد.[۱۰،۱۰۰،۱۱]

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

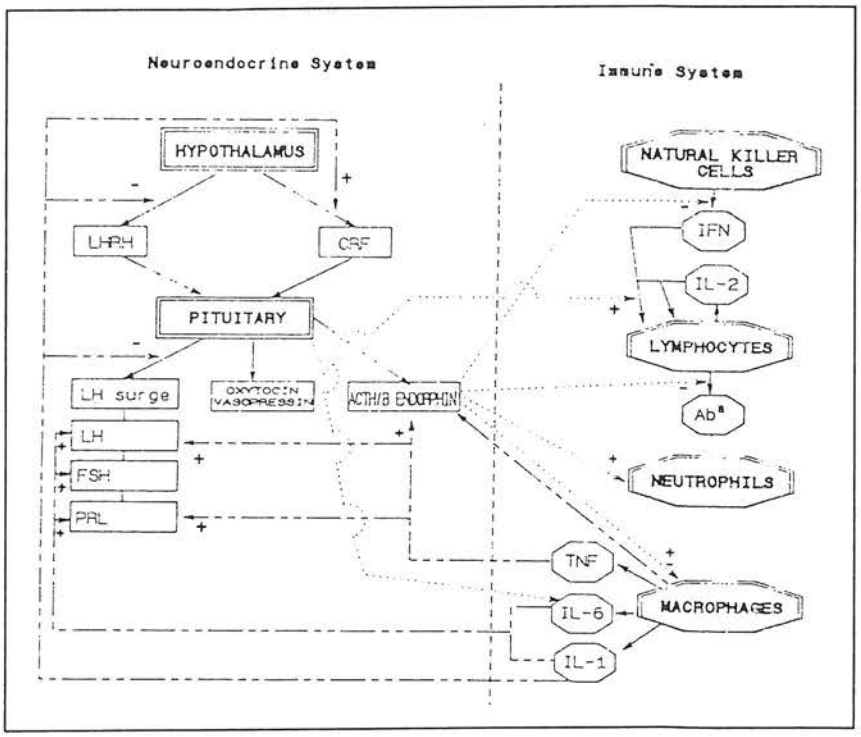
در اینجا میتوان به ارتباط دو جانبه سیستم ایمنی و نورو اندوکرین توسط سایتوکینهای TNFα (Tumor necrosing factor alpha) که هر دو در ترشح

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:29 IRDT on Monday July 2nd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-04]

ACTH نقش موثری دارند، پی برد. آنها دارای نحوه عمل مکمل هستند وبنظر می‌رسد که ارگان هدف عمل TNFα ، دستگاه عصبی مرکزی (CNS) وهیپوفیز بوده وارگان هدف IL1 هیپوتالاموس (Median eminance) باشد که دراینجا CRF آزاد می‌شود. بعلاوه سیستم‌ایمنی‌قادر به تولید ACTH وبتا اندورفین در پاسخ به محرکهای‌ایمنی و تولید خارج هیپوفیزی پپتیدهای وابسته به (Pro-opiomelanocortin)POMC در تخمدان، بیضه، جفت، مغز و دستگاه گوارش می‌باشد. POMC تحت تاثیر یک سلسله‌آنزیمی به ACTH intermediate وبتالیپوتروپین وسپس به‌پپتیدهای کوچکتر اپیوئیدی می‌شکند و پپتیدهای اپیوئیدی احتمالا نقش عمده‌ای درتنظیم لنفوکین دارند.(۱۲) در نتیجه ارتباطات پیچیده سیستم‌ایمنی وهورمونهای هیپوفیز و هیپوتالاموس رویدادهای نوروآندوکرین تولید مثل تنظیم می‌شود.

IL1 آزاد شدن CRF و ACTH را ازسلولهای جفت درمحیط کشت افزایش داده واین اثر همراه باافزایش غلظت نوکلئوتید سیکلیک داخلی‌بوده وبا مهار کننده های پروستاگلاندین معکوس می‌شود. بعلاوه IL1 قادر است آزاد شدن LH-RH (Luteinizing Hormone Releasing Hormone) و هورمونهای تخمدانی تولید شده در نتیجه LH surge رامهار کند (۸،۱)

سایتوکین TNF α (Tumor Necrosing Factorα) قادر است آزاد شدن سریع LH پرولاکتین و ACTH را ازسلولهای‌هیپوفیز موش در محیط کشت تشدید کند. در همین راستا سایتوکین IL6 و IL1 که آزاد شدن IL6 را ازهیپوفیز افزایش میدهد) دارای اثری مشابه بوده و آزاد شدن LH،FSH وپرولاکتین راازسلولهای هیپوفیز تشدید و تحریک کرده و قابل مقایسه با تحریک Gn Rh می‌باشد. در شکل ۱ ارتباط سیستم ایمنی و نوروآندروکرین نشان داده شده است.



شکل ۱ : ارتباط سیستم‌ایمنی و نوروآندروکرین
(...) نشان دهنده‌اثر سیستم نوروآندوکرین روی سیستم‌ایمنی
(.-.-) نشان دهنده‌اثر سیستم‌ایمنی روی سیستم نوروآندوکرین

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:29 IRDT on Monday July 2nd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-04]

سیتوکین هاو تخمدان

عقیده قدیمی مبنی‌بر دارابودن خاصیت ایمونوساپرسیو استروئیدها خاصه پروژسترون، در حاملگی هنوز مقبول است. سطوح پائین استروئیدهای‌گونادی آزاد شدن *IL1* را تحریک کرده، در حالیکه سطوح بالای آنها آزاد شدن *IL1* را مانند *TNFα* متوقف می‌کند.

ماکروفاژها تعدادی ازموادمثل پروستاگلاندینها، *TNF* و *CSF (Colony Stimulating Factor)* را تحریک می‌کنند که درتنظیم سیستم‌ایمنی توسط استروئیدها حائز اهمیت می‌باشد.

سایتوکینها از تنظیم کننده‌های مهم اعمال تخمدانی هستند. مطالعه روی جسم زرد موش نشانگر ترشح یک سری مواد از ماکروفاژها بودکه سنتز و رها شدن پروژسترون را از آن تسهیل می کنندکه این مواد را لوتئوتروپیک داخل گونادی نام نهاده‌اند.

البته این اعمال ماکروفاژها در جسم زرد دیگر گونه‌ها نیز کشف شده است، بعلاوه مونوسیتهای خون محیطی مانند ماکروفاژهای پریتونئال قادر به‌تحریک تولید پروژسترون توسط سلولهای گرانولوزای لوتئینیزه (درمحیط کشت) می‌باشند. در مطالعات دیگری نشان داده شدکه ماکروفاژها سلولهای اصلی درجسم زرد موش در خلال لوتئولیز می‌باشند درحالیکه در جسم زرد انسان کمتر دیده می‌شود.[۱] درمحیط کشت *(Invitro)* کورپوس لوتئوم در حال تخریب به وفور *TNFα* می سازد، در حالیکه کورپوس لوتئوم جوان بمیزان بسیار کم قادر به ساختن *TNFα* می‌باشد، لذا مونوسیتها و ماکروفاژها ممکنست در پس رفت *(Regression)* جسم زرد نقش عمده داشته باشند. احتمالا این عمل ازطریق تولید مونوکینها، شامل پلی پپتیدهای سیتوتوکسیک و *TNFα* انجام می‌پذیرد بطوریکه *TNFα* را کاهش دهنده تولید پروژسترون می‌نامند که با حمایت گونادوتروپینها سبب کاهش مراحل بیوسنتز پروژسترون می شود.

ثابت شده سایتوکینها نقشی مهم در خلال فولیکولوژنز دارند، در موش *TNFα* سبب مهار آنزیم آروماتازی تهییج شده توسط *FSH* شده و در نتیجهٔ مهار این آنزیم، سنتز پروژسترون افزایش می‌یابد بعلاوه *TNFα* مستقیماً تولید پروژسترون و آندروستین‌دایون (نه استروژن) را تحت تاثیر قرارداده و احتمالا *TNFα* با منشا تخمدانی چرخه تنظیم گونادوتروپینها را مورد مخاطره قرار میدهد که در تنظیم ترشح پروژسترون ومرگ جسم زرد دخالت مستقیم دارد.[۱۲،۴]

اخیراً ترشح *TNFα* از سلوهای گرانولوزای انسانی در محیط کشت مشاهده شده که این ترشح با افزودن *FSH* با *HGG* و *CSF1* به محیط افزایش می‌یابد در حالیکه *CSF 1* و *HGG* هرکدام به تنهائی تاثیری روی تولید *TNFα* ندارند.

میزان *TNFα* در مایع فولیکولر تخمدان گاو در مرحله قبل از تخمک گذاری *(Preovulation)* بیشتراززمان تخمک گذاری *(Midcycle)* می‌باشد، تاثیر *TNFα* روی سنتز و رها شدن $PGF_2\alpha$ *(Prostaglandin $F_2\alpha$)* بی فازیک می‌باشد که این رفتار می‌تواند توجیهی برای این سوال که چرا *FSH* در ضمن افزایش تولید *TNFα* متناقضاً تولید *PGF2α* را کاهش می‌دهد باشد،از طرف دیگر چون پروستانوئیدها اثر فیدبک منفی روی تولید *TNFα* توسط ماکروفاژها دارند احتمالا آن قسمت از اثر *FSH* در افزایش تولید *TNFα* نتیجه مهار تولید *PGF2α* می‌باشد.

قبل از تخمک گذاری *TNFα* تولید پروستاگلاندین را توسط هر دو سلول تکاو گرانولوزا افزایش می‌دهد که احتمالا توجیه کننده نقش *TNFα* در تحریک تخمک‌گذاری توسط افزایش سنتز پروستاگلاندین ها بوسیله سلولهای گرانولوزا می‌باشد.

IL1 ترشح بازال پروژسترون و مهار آن توسط *LH* را تعدیل و تنظیم کرده و قادراست تکامل رسپتورهای توسط *FSH* و تولید پروژسترون از سلولهای گرانولوزا را مهارکند. بنظر می‌رسد این عمل برای *IL1* اختصاصی باشد زیرا *IL2* تکثیر و تبدیل سلولهای گرانولوزا را تحت نفوذ ندارند.[۱۳]

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:29 IRDT on Monday July 2nd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-04]

TGFβ (*Transforming growth factor beta*) در لنفوسیت‌ها تولید و ترشح آروماتاز ایجاد شده توسط *FSH* را در سطح *low FSH* افزایش می‌دهد و در سطوح بالای *FSH* رسپتورهای *LH* را کاهش می‌دهد. *IL1* پرولیفراسیون سلولهای گرانولوزا راکه از فولیکولهای نارس یا درحال رشد گرفته شده تحریک می‌کند ولی این پاسخ درمرحله رشد فولیکولی و تولید پروژسترون متوقف شده و سلولها به سلولهای لوتئال تبدیل می‌شوند، لذا اثر مهاری *IL1* روی ترشح پروژسترون بازال برعکس تاثیر رشد سلولهای گرانولوزا در محیط کشت گرفته شده از فولیکول نارس می باشد. پس می‌توان چنین نتیجه گرفت که *IL1* تمایز (*Differentiation*) و رشد سلولها را درمراحل 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 می‌دهند. پس از لقاح و در خلال تقسیم رویان تولید *IL1* از زایگوت تا رویان ۸-۶ سلولی افزایش می‌یابد، *IL6* نیز شبیه *IL1* در اووسیت قبل از لقاح وجود دارد و مقدار آن در رویان ۸-۱ سلولی روبه افزایش می‌باشد که نشان دهنده تولید رویانی این سایتوکین است . بعلاوه *CSF-1* نیز توسط اووسیت لقاح نیافته و رویان در مراحل اولیه ساخته می‌شود.(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 *TNFα* که روی سلولهای *N.K* در *Invivo* اثر دارند ممکن است میزان جذب رویان را افزایش دهند و اشاره شدکه مایع فولیکولر و کومولوس سلولهای گرانولوزای لوتئینیزه انسانی دارای فعالیت *TNFα* می‌باشند که در امر جذب رویان بی تاثیر نیستند.

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 *TNFα* ایجاد می‌شود. در مقابل *CSF* گرانولوسیت‌ها وماکروفاژها از جذب خودبخود رویان جلوگیری و اندازه رویان و جفت را افزایش می‌دهد. این عمل *CSF* با تزریق آن به پریتوان موش حامله رویت شده است، لذا چنین می‌توان نتیجه گرفت که تعادل *CSF* و *TNFα* نقش عمده‌ای در عدم جذب رویان دارد و شاید بتوان درآینده با افزودن دقیق *CSF* از جذب رویان جلوگیری‌کردکه در صورت پاسخ مثبت، موفقیت *IVF* (*Invitro fertilization*) افزایش خواهد یافت.

سایتوکینها احتمالا علاوه بر تنظیم سلولهای ایمنی و پاسخ سیستم باروری واصلاح 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 تروفوبلاست‌می باشد. بعلاوه افزایش *IL1* دسیدوائی و *HLA DRα* (*Human leukocyte antigen*) در خلال حاملگی درگیر شناسائی مادر از جنین *Semiallograft* و تولید *TNFα* می باشدکه احتمالا پاسخ ایمنی موضعی مناسب را تهیه و از رد فتوس (*Fetus rejection*) جلوگیری می‌کند.(۱۵)

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

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:29 IRDT on Monday July 2nd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-04]

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 *IFNα و γ* و *TNFα* را تولید کرده و نقش و نفوذ مهمی روی مادر و جنین دارد.

در *Invivo* نشان داده شده که مونوسیتهای مشتق شده از جفت انسان، قادر به تولید *IL-1* بوده و *IL-1* می‌تواند تکامل جنین موش را مهارکند. اخیراً ثابت شده که سلولهای دسیدوای مادیان در پاسخ به تهاجم تروفوبلاستها *GM-CSF(Granulocyte - macrophage CSF)* می‌سازند و از دزوکسی ریبونوکلئیک اسید *(DNA)* تهیه شده از جفت انسان رسپتور *CSF - GM* یافت شده است این مشاهدات موافق با گزارش مبنی بر پرولیفراسیون اکتوپلاسنتال تروفوبلاست در ماکزیمم فاز رشد تروفوبلاست توسط *GM - CSF* می باشد.[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 gondotropin)* می‌شود.

رسپتورهای *CSF* روی تروفوبلاستهای نرمال وجود دارد و *GM-CSF* لانه گزینی 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 دسیدوائی 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* می شودکه 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 احتمالا 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.[۱۲،۱۳]

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 بعضی ها مانند *IL- 1* و *TNF* فقط در ۲۵ تا ۴۰ درصد نمونه‌های گرفته شده ازمایع 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* ، *TNFα*، *IL8* *IL1α* *IL1β* می‌باشند.

IL1α و *IL1β* از نظر بیولوژیکی تقریباً مشابهند، ولی در مایع آمنیوتیک عمدتاً *IL1β* وجود دارد که منشأ اصلی تولید آن دسیدوای فعال شده بوده و در خلال زایمان وارد مایع آمنیوتیک می شود.[۴]

اینترلوکین مهمترین ماده واسطه‌ای سنتز پروستاگلاندینها از اسید آراشیدونیک می‌باشد. پس از فعال شدن دسیدوا و سنتز وآزاد شدن اینترلوکین در مایع آمنیوتیک ، آمنیون، کوریون، دسیدوا و میومتر اسید آراشیدونیک تبدیل به پروستاگلاندین شده و شروع زایمان را بدنبال 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.[۳،۱۱]

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 اپی‌تلیال ریوی و نوتروفیلها ساخته شده وبه مقدارزیادی در نیمه و انتهای حاملگی در

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:29 IRDT on Monday July 2nd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-04]

مایع آمنیوتیک یافت می‌شود. لذا *IL8* یک جزء نرمال مایع آمنیوتیک بوده ولی در هنگام زایمان میزان آن بشدت افزایش می‌یابد، و هنگام عفونتها بخصوص کوریوآمنیونیت میزان آن اضافه شده و سبب افزایش مونوسیتها و *IL1β* و شروع احتمالی زایمان زودرس *(preterem labor)* می‌گردد.(۱۱،۱۵)

TNFα که بعنوان کاشکتین شناخته شده توسط ماکروفاژها بخصوص هنگام عفونتهای باکتریال و افزایش *IL 1β* ساخته می‌شود. *TNFα* جزء طبیعی مایع آمنیوتیک نمی‌باشد و درهنگام زایمان زودرس و ندرتاً زایمان ترم نیز یافت می شودکه 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 به‌روش *Bioassay* و *Immunoassay* اندازه‌گیری شده‌است.

میزان *IL6* در مایع فولیکولر ۳۰ـ۳ برابر بیشتر از میزان سرمی آن بوده، ولی میزان متوسط *IL6* در بیماران نازا بعلت آنتی بادی آنتی اسپرم و آندومتریوزو فاکتورلوله‌ای تفاوتی نداشت.(۱۱)

IL3 like activity (IL3- LA) در سرم زنان حامله قبل و بعداز زایمان نیز اندازه‌گیری شده که میزان آن در سرم این زنان قبل از زایمان بسیار بالاتر از پس اززایمان و یازنان غیر حامله بوده است. توانائی سلولهای مونونوکلئر برای ساخت *IL3 - LA* قبل و بعداز زایمان و مونونوکلئرهای خون بند ناف مشابه می‌باشد و افزایش *IL3-LA* قبل از زایمان را می‌توان 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 مونونوکلئر که توسط پروژسترون تهییج شده بودند به ساختن سایتوکینها ادامه می‌دهند.(۱۰)

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-α), production in human decidua potential role of cytokines in infection induced preterm lalor, 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 - 1β 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

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:29 IRDT on Monday July 2nd 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-04]

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 becomming 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 Gynecolgy, Iran University of Medical Sciences and Health Services*

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

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 11:29 IRDT on Monday July 2nd 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-04]