Quarterly of the Horizon of Medical Sciences
Volume 20, Issue 3, 2014
Pages: 165-170
Type: Original Research

Immunomodulatory Effects of 17 beta-Estradiol in NMRI Mice Immunized by SRBC

Abtahi Froushani S.A.* ***PhD*****, Esmaeili Gouvarchin Ghaleh H.**[1] ***MSc*****,**
Mansouri Mothlagh B.[1] ***BSc*****, Babaei M.**[1] ***DVM***

*Microbiology Department, Veterinary Faculty, Urmia University, Urmia, Iran
[1]Microbiology Department, Veterinary Faculty, Urmia University, Urmia, Iran

Abstract

Aims: Steroid hormones have powerful effect on all levels of the innate and adaptive immune systems. Among steroid hormones, estrogens play a key role in the regulation of homeostasis of bone marrow activity, cardiovascular system and central nervous system. The main purpose of this study was to determine the possible effects of moderating role of estrogen on humoral and cellular immune responses following the sheep red blood cells challenge in the mouse model.

Materials & Methods: 14 mice were divided into two groups and were immunized with SRBC antigen. The treated mice were injected with estrogen for two weeks (5mg/kg- intraperitoneally) from the beginning of the study. Specific humoral and cellular immunity, susceptibility of macrophages respiratory burst and proliferation of immune cells were measured. The Mann-Whitney test was used in order to compare using SPSS 19 software.

Findings: The 17 beta-estradiol treated mice showed a significant increase in DTH reaction. MTT test results showed an increase in the rate of lymphocyte proliferation in estrogen-treated group compared with control group. The spleen weight mean in treated mice group (28.62±1.76) showed a significant increase compared to control group (21.00±1.83) ($p<0.01$). The results of NBT reduction showed a decrease in spleen macrophages/monocyte respiratory burst capability.

Conclusion: It seems that 17 beta-estradiol can be considered as the moderating immune system compound.

Keywords
Estradiol (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68004958);
Immunity, Humoral (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68056724);
Immunity, Cellular (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68007111);
Adaptive Immunity (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68056704)

* Corresponding Author
Tel: +984432770508
Fax: +984432771926
Address: Microbiology Department, Veterinary Faculty, Nazlu Pardis, Kilometer 11th of Sarv Road, Urmia, Iran
meysamabtahi@hotmail.com
Received: December 17, 2013 Accepted: August 16, 2014 ePublished: September 23, 2014

www.SID.ir

اثرات تعدیل پاسخ ایمنی ۱۷بتا- استرادیول در موش‌های NMRI ایمن‌شده با گلبول‌های قرمز گوسفندی

سیدمیثم ابطحی فروشانی* PhD
گروه میکروب‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
هادی اسمعیلی گورچین قلعه MSc
گروه میکروب‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
بهمن منصوری مطلق BSc
گروه میکروب‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
محمد بابایی DVM
گروه میکروب‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

چکیده

اهداف: هورمون‌های استروئیدی تاثیر زیادی بر همه سطوح پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی دارند. از میان هورمون‌های استروئیدی، استروژن نقش کلیدی در تنظیم فعالیت‌های هموستاز مغز استخوان، سیستم قلبی- عروقی و سیستم عصبی مرکزی دارد. هدف اصلی این مطالعه، تعیین اثرات احتمالی تعدیل‌کنندگی استروژن بر پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی متعاقب چالش با گویچه‌های سرخ گوسفند در مدل موشی بود.

مواد و روش‌ها: جامعه مورد مطالعه ۱۴ سر موش سوری نر بود که در دو گروه قرار گرفتند و با پادگن SRBC ایمونیزه شدند. موش‌های گروه تیمار از ابتدای مطالعه به مدت دو هفته استروژن (۵میلی‌گرم‌برکیلوگرم- تزریق داخل صفاقی) دریافت نمودند. ایمنی هومورال و ایمنی سلولی اختصاصی، قابلیت انفجار تنفسی ماکروفاژها و میزان تکثیر سلول‌های ایمنی سنجیده شد. به‌منظور مقایسه از آزمون من- ویتنی یو در محیط نرم‌افزاری SPSS 19 استفاده شد.

یافته‌ها: موش‌های تحت تیمار با ۱۷بتا- استرادیول به‌طور معنی‌داری افزایش در واکنش DTH نشان دادند. نتایج تست MTT حاکی از افزایش در میزان تکثیر لنفوسیتی در گروه درمانی با استروژن در قیاس با گروه شاهد بود. میانگین وزن طحال در موش‌های گروه تیمار (۲۸/۶۲±۱/۷۶) نسبت به گروه شاهد (۲۱/۰۰±۱/۸۳) افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p<0/01$). نتایج حاصل از آزمون احیای NBT حاکی از کاهش قابلیت انفجار تنفسی مونوسیت/ماکروفاژهای طحالی بود.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که ۱۷بتا- استرادیول می‌تواند به عنوان ترکیب تعدیل‌کننده دستگاه ایمنی مورد توجه قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: استرادیول، ایمنی هومورال، ایمنی سلولی، ایمنی اکتسابی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۹/۲۶
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۵/۲۵
*نویسنده مسئول: meysamabtahi@hotmail.com

مقدمه

تفاوت‌های قابل توجهی در پاسخ ایمنی بین جنس‌های نر و ماده یک گونه وجود دارد. به طور معمول موجودات ماده سطح بالاتری از آنتی‌بادی را در خون خود به دنبال ایمن‌سازی با آنتی‌ژن را نشان می‌دهند [۱، ۲]. به نحو قابل توجهی وضعیت در مورد پاسخ‌های ایمنی سلولی متفاوت است به طوری که شانس ابتلا و همچنین شدت ضایعات مرتبط با اختلالات خودایمنی اختصاصی عضو که نتیجه پاسخ‌های ایمنی سلولی است در موجودات ماده نسبت به نرها به مراتب بیشتر است [۱، ۳]. مسلماً هورمون‌های جنسی یکی از عوامل مهم و اثرگذار بر این تفاوت‌ها است.

استروژن (۱۷بتا- استرادیول) یکی از هورمون‌های جنسی زنانه است. از میان هورمون‌های جنسی (استروئیدی)، استروژن نقش کلیدی در تنظیم فعالیت‌های هموستاز مغز استخوان، سیستم قلبی- عروقی و سیستم عصبی مرکزی دارد [۴]. ترکیبات استروئیدی از قبیل استرادیول موجب تغییر در بیان طیف وسیعی از ژن‌ها شده و بدین ترتیب عملکردهای زیستی وسیعی دارند [۱]. سطح هورمون‌های استروئیدی، به‌ویژه استروژن، در سه‌ماهه پایانی حاملگی به نحو قابل توجهی افزوده می‌شود [۵، ۶]. وجود گیرنده‌های ۱۷بتا- استرادیول در سلول‌های دستگاه ایمنی از جمله سلول‌های مونوسیت/ماکروفاژ، سلول‌های دندریتی و لنفوسیت‌های B و T نیز گزارش شده است [۷، ۸].

تنظیم پاسخ‌های ایمنی در ارتباط با عفونت یا آسیب‌های بافتی بسیار پیچیده است و مشخص شده که هورمون‌های استروئیدی تاثیر قدرتمندی بر همه سطوح پاسخ ایمنی ذاتی یا اکتسابی دارد [۷]. با این وجود بیشترین توجه بر هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی متمرکز شده و کمتر به نقش هورمون‌های جنسی از قبیل استروژن بر سیستم ایمنی پرداخته شده است. هدف اصلی این مطالعه، تعیین اثرات احتمالی تعدیل‌کنندگی استروژن بر پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی متعاقب چالش با گویچه‌های سرخ گوسفند (SRBC) در مدل موشی بود.

مواد و روش‌ها

جامعه مورد مطالعه در این بررسی تجربی که به صورت مورد/شاهدی انجام شد، ۱۴ سر موش نر سوری با محدوده سنی ۶ هفته، تهیه‌شده از حیوانخانه دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، بود. این موش‌ها در شرایط استاندارد آب، غذا، دما و نور کافی براساس پروتکل‌های بین‌المللی استفاده از از حیوانات آزمایشگاهی نگهداری شدند. پس از طی زمان مورد نظر برای تطابق موش‌ها (۲ هفته)، حیوانات به طور تصادفی در دو گروه تیمار و شاهد قرار گرفتند. موش‌های گروه تیمار در روز شروع آزمایش و یک هفته بعد از آن به‌صورت درون‌صفاقی تحت تزریق 1×10^9 SRBC در حجم ۰/۱میلی‌لیتر قرار گرفتند. همچنین موش‌های گروه تیمار از ابتدای مطالعه به‌مدت ۲ هفته ۱۷بتا- استرادیول (۵میلی‌گرم‌برکیلوگرم- تزریق درون‌صفاقی) دریافت نمودند [۹]. موش‌های گروه شاهد مشابه با گروه قبلی تحت چالش با آنتی‌ژن SRBC قرار گرفتند. از

www.SID.ir
Archive of SID

روز شروع ایمونیزاسیون به این موش‌ها به صورت یک روز در میان با ۰/۱میلی‌لیتر فسفات بافر سالین (PBS) حاوی ۲٪ دی‌متیل‌سولفوکساید (DMSO) به شیوه درون‌صفاقی تزریق شد.

ارزیابی ایمنی هومورال: ۵ روز پس از آخرین تزریق، موش‌ها بیهوش شده و از قلب آنها خون‌گیری شد. سپس تیتر آنتی‌بادی تولیدشده علیه SRBC به شیوه میکروهماگلوتیناسیون تعیین شد [۱۰، ۱۱].

ارزیابی ایمنی سلولی اختصاصی: ۴۸ساعت قبل از خون‌گیری به کف پای چپ حیوانات ۱×۱۰^{۹} SRBC در حجم ۰/۱میلی‌لیتر تزریق شد. همزمان ۰/۱میلی‌لیتر PBS به پای راست جانوران تزریق شد. پس از گذشت ۴۸ساعت و قبل از خون‌گیری ضخامت پای موش‌ها به کمک کولیس (Mauser Dial Caliper؛ آلمان) سنجیده و میزان ایمنی سلولی طبق رابطه زیر محاسبه شد [۱۰، ۱۱].

شاخص واکنش ایمنی سلولی = [ضخامت پای چپ − ضخامت پای راست] / ضخامت پای راست

تهیه کشت سلولی طحال و سنجش قابلیت انفجار تنفسی ماکروفاژها: گیرنده‌های استروژن علاوه بر لنفوسیت‌ها، در سطح سلوهای ایمنی ذاتی از قبیل مونوسیت/ماکروفاژ نیز حضور دارند [۷، ۸]. به‌منظور ارزیابی پاسخ ایمنی ذاتی اقدام به بررسی شدت انفجار تنفسی در جمعیت سلول‌های فاگوسیتیک طحال به شیوه NBT ارزیابی شد. در این آزمون توانایی و ظرفیت لکوسیت‌ها در تولید رادیکال‌های آزاد به ویژه آنیون سوپراکسیداز مشخص می‌شود. آنیون سوپراکسیداز تولیدشده، ماده رنگی NBT (زرد، شفاف و محلول در آب) را احیا نموده و به فورمازان آبی نامحلول و رسوب در داخل فاگوسیت تبدیل می‌کند. میزان فورمازان تولیدشده با روش فتومتری سنجش شده که میزانی از ارزیابی عملکرد انفجار تنفسی فاگوسیت‌ها است [۱۰].

به دنبال خون‌گیری از موش‌ها، طحال آنها تحت شرایط استریل خارج و توزین شد. سپس بافت طحال در ۵میلی‌لیتر محیط کشت RPMI-1640 (Sigma؛ ایالات متحده) حاوی ۱۰٪FBS (Gibco؛ آلمان) قطعه‌قطعه و له شد. بافت حاصل برای تهیه سوسپانسیون سلولی از توری سیمی به قطر ۰/۲میلی‌متر عبور داده شد. پس از سانتریفیوژ به‌مدت ۱۰دقیقه در ۲۰۰۰دور، به‌منظور حذف RBCها، روی رسوب سلولی به‌دست‌آمده ۵میلی‌لیتر بافر لیزکننده افزوده شد. بعد از ۵دقیقه ضمن افزودن ۱۰میلی‌لیتر محیط کشت بار دیگر به‌مدت ۱۰ دقیقه در ۲۰۰۰ دور سانتریفیوژ شد. سپس رسوب سلولی در محیط کشت RPMI حاوی ۱۰٪FBS به حالت سوسپانسون درآورده شد [۱۲]. پس از شمارش، سوسپانسیون سلولی به تعداد ۲×۱۰^{۶}سلول‌درمیلی‌لیتر از آن تهیه شد. این سلول‌ها در پلیت‌های کشت ۲۴خانه به‌مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷°C و ۵٪ دی‌اکسیدکربن انکوبه شد؛ سپس خانه‌ها با محیط کشت هنکس (Sigma؛ ایالات متحده) به‌منظور حذف لنفوسیت‌ها شست‌وشو داده شدند. سلول‌های باقیمانده (مونوسیت/ماکروفاژها) به‌مدت یک ساعت با مخمر اپسونیزه انکوبه شد. آنگاه ۱۰۰میکرولیتر محلول زیموزان و نیتروبلو تترازولیوم (NBT) به هر یک از خانه‌ها اضافه و به‌مدت یک ساعت دیگر انکوبه شد. در نهایت، ۴۰۰میکرولیتر N-Nدی‌متیل‌فورماید به هر یک از خانه‌ها اضافه و با سرعت ۳۰۰۰دوردردقیقه به‌مدت ۱۰دقیقه در دمای ۴°C سانتریفیوژ شد. ۲۰۰میکرولیتر از مایع رویی از هر یک از خانه‌ها در میکروپلیت ۹۶خانه‌ای ریخته و نتیجه با الایزانگار در طول موج ۵۴۰نانومتر خوانده شد [۱۲، ۱۳].

بررسی میزان تکثیر سلول‌های ایمنی با روش MTT: پس از طی مراحلی که در بالا توضیح داده شد، به دنبال شمارش سلول‌ها، سوسپانسونی حاوی ۱×۱۰^{۶}cell/ml تهیه شد و ۱۰۰میکرولیتر از آن در هر یک از چاهک‌های پلیت ۹۶خانه‌ای ته تخت ریخته شد. برای هر نمونه ۳ تکرار در حضور ۵۰میکرولیتر از محلول فیتوهماگلوتینین (۱میلی‌گرم‌برمیلی‌لیتر) و ۳ تکرار بدون حضور فیتوهماگلوتینین در نظر گرفته شد. به عنوان بلانک نیز در ۳ چاهک از محیط RPMI خالی استفاده شد. بعد از ۷۲ساعت گرمخانه‌گذاری در انکوباتور حاوی ۵٪ CO2 به هر چاهک ۲۵میکرولیتر محلول ۵میلی‌گرم‌برمیلی‌لیتر در PBS ماده ۳- (۴، ۵- دی‌متیل‌تیازول ۲- ایل)- ۲، ۵- دی‌فنیل‌تترازولیوم‌بروماید (MTT) افزوده شده، به‌مدت ۴ ساعت دیگر گرمخانه‌گذاری شد. در این مدت احیای MTT توسط سلول‌های زنده و در حال تکثیر سبب تشکیل کریستال‌های فورمازون شد که با افزودن ۱۰۰میکرولیتر DMSO به حالت محلول در آمد. سپس شدت رنگ در طول موج ۴۹۰نانومتر تعیین و ایندکس تحریک براساس رابطه زیر محاسبه شد [۱۲، ۱۳].

اندکس تحریک = [OD(تحریک شده) − OD(بلانک)] / [OD(تحریک نشده) − OD(بلانک)]

به‌منظور مقایسه از آزمون من- ویتنی یو در محیط نرم‌افزاری SPSS 19 استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین تیتر آنتی‌بادی (معکوس آخرین رقت آنتی‌بادی با قابلیت ایجاد هم‌آگلوتیناسیون) در گروه شاهد در محدوده ۳۹/۶۷±۷/۶۶ بود ولی در گروه تیمار با افزایش معنی‌داری در سطح ۴۲۶/۷±۱۴۷/۸۱ قرار گرفت (p<۰/۰۰۱). موش‌های گروه تیمار (۰/۵۳±۰/۱۱) نسبت به گروه شاهد (۰/۲۴±۰/۰۸) پاسخ التهابی بیشتری (درصد تورم کف پا) نشان دادند (p<۰/۰۰۱).

نتایج حاصل از آزمون احیای NBT (شدت جذب نوری در طول موج ۵۴۰نانومتر) حاکی از کاهش معنی‌دار قابلیت انفجار تنفسی

Archive of SID

www.SID.ir

مونوسیت/ماکروفاژهای طحالی در گروه تیمار (۰/۰۲±۰/۶۴) نسبت به گروه شاهد (۰/۰۳±۰/۹۶) بود (p<۰/۰۰۱).

نتایج آزمون MTT (شدت جذب نوری در طول موج ۴۹۰نانومتر) حاکی از افزایش در میزان تکثیر لنفوسیتی در گروه تیمار (۰/۲۲±۱/۲۴) در قیاس با گروه شاهد (۰/۱۶±۰/۶۹) بود (p<۰/۰۵). میانگین وزن طحال در موش‌های گروه تیمار (۱/۷۶±۲۸/۶۲گرم) نسبت به گروه شاهد (۱/۸۳±۲۱/۰۰گرم) افزایش معنی‌داری را نشان داد (p<۰/۰۵).

بحث

سیستم ایمنی وظیفه حفاظت موجود زنده در برابر عوامل خارجی و همچنین حفظ هموستاز بدن را برعهده دارد. تعدیل واکنش‌های ایمنی نقش مهمی را در حفاظت بدن به خصوص از آسیب‌های ایجادشده به دنبال واکنش‌های ایمنی بازی می‌کند. در مواقعی که دستگاه ایمنی میزبان نیازمند مهار یا بالعکس تقویت عملکرد است، ترکیباتی که دارای خاصیت تعدیل‌کنندگی واکنش‌های ایمنی هستند، می‌توانند به عنوان رهیافت جایگزین داروهای شیمی‌-درمانی مرسوم استفاده شوند [۱۴]. از طرفی به نظر می‌رسد که بین سیستم ایمنی و دستگاه اندوکراین بدن ارتباط متقابل زیادی وجودی دارد. در این زمینه مطالعات زیادی در مورد تاثیر حاملگی بر بیماری‌های خودایمنی اختصاصی عضو از قبیل آنسفالومیلیت تجربی خودایمن (EAE) یا خودایمنی عمومی از قبیل لوپوس سرخ سیستمیک (SLE) صورت پذیرفته است. بر این اساس نشان داده شده است که شدت بیماری آنسفالومیلیت تجربی خودایمن در موش‌های آبستن یا تحت درمان با استروژن به نحو قابل توجهی کاهش می‌یابد [۷، ۱۳، ۱۵، ۱۶]. استروژن همچنین موجب کاهش قابل توجه علایم دیابت از جمله اختلال در روند ترمیم زخم در مدل تجربی شده است [۷]. اما به طور بالعکس شدت بیماری SLE در موش‌های آبستن یا تحت درمان با استروژن به نحو قابل توجهی تشدید شده است [۱۷]. به‌منظور ارزیابی دقیق‌تر اثرات استروژن بر پاسخ‌های ایمنی، در این مطالعه اقدام به بررسی پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی در موش‌های نر تحت تیمار با استروژن متعاقب چالش با گویچه‌های سرخ گوسفند شد.

واکنش‌های ایمنی سلولی از قبیل DTH نتیجه همکاری سلول‌های T از دسته Th1 و سلول‌های ماکروفاژ است [۱۳]. نتایج مطالعه ما حاکی از آن است که ۱۷بتا- استرادیول علی‌رغم آنکه موجب افزایش میزان تورم کف پای موش‌ها، یعنی تجمع سلول‌های T و ماکروفاژ در یک واکنش کلاسیک DTH می‌شود، ولی ظرفیت انفجار تنفسی سلول‌های ماکروفاژ را به نحو قابل توجهی کاهش دهد. ظرفیت انفجار تنفسی و به تبع آن تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن موجب کاهش آسیب بافتی به دنبال واکنش‌های ایمنی سلولی خواهد شد. این مساله می‌تواند توجیه‌کننده برخی از اثرات مفید منتسب به استرادیول در بیماری‌های خودایمن اختصاصی بافت از قبیل اسکلروز متعدد باشد. البته در فرآیند حذف موثر یک پاتوژن مرحله اساسی پس از برداشت پاتوژن به راه‌افتادن سازوکارهای انفجار تنفسی و تولید نیتریک اکساید برای نابودی موثر عامل برداشت شده است. این پدیده به علت عدم توانایی ماکروفاژ برای ازبین‌بردن پاتوژن‌ها ممکن است که سبب فراخوانی بیشتر ماکروفاژها و به تبع خود بالاتربردن آسیب بافتی و گسترده‌ترشدن ضایعات در عفونت‌های مزمن و پایدار داخل سلولی خواهد شد. در همین راستا به‌تازگی نشان داده شده است که در موش‌های ماده اخته‌شده نسبت به موش‌های ماده سالم به دنبال چالش با میکروب سل واکنش‌های گرانولومای با سرعت بیشتر و در محدوده گسترده‌تری رخ داده و در کل میزان مرگ‌ومیر بیشتری نسبت موش‌های ماده سالم دارند [۱]. همچنین نشان داده شده است که استروژن به طور معنی‌داری موجب کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از قبیل TNF-α، IL1-β و IL-6 از نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها شده است [۱۸، ۱۹]. به نظر می‌رسد که استروژن از طریق مهار پیام‌رسانی به واسطه NFκB موجب ایجاد اثرات فوق می‌شود [۷، ۱۹، ۲۰]. از طرفی ماکروفاژهای تحت تیمار با استروژن سطح بیشتری از TGF-ß و فاکتورهای رشد بافتی را تولید می‌کنند [۲۱، ۲۲]. مطالعه ما نیز کاهش ظرفیت انفجار تنفسی در جمعیت فاگوسیتیک سلول‌های تک‌هسته‌ای طحال را نشان داد. بنابراین می‌توان این طور استنتاج کرد که استروژن موجب ایجاد فنوتیپ ضدالتهابی M2 در رده مونوسیت/ماکروفاژ می‌شود. کاهش تام ظرفیت واکنش‌های ایمنی سلولی در موش‌های آبستن یا تحت تیمار با استروژن به دنبال چالش با ویروس آنفولانزا مشاهده شده است [۱۷، ۲۳].

پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهند که ۱۷بتا- استرادیول بر میزان بیان ژن‌های Fas/FasL تاثیر دارد. از آنجایی که این مولکول‌ها در القای فرآیند مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی دخالت دارند، می‌توان بیان کرد که ۱۷بتا- استرادیول در تنظیم فرآیند مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی نیز دخالت دارد. نتایج مطالعه *زهانگ* و همکاران حاکی از کاهش بیان لیگاند Fas در سطح سلول‌های لنفوسیت T و به تبع آن افزایش زنده‌مانی این سلول‌ها به دنبال مجاورت آنها با ترکیبات استرادیولی است [۲۰، ۲۴]. بنابراین افزایش واکنش ازدیاد حساسیت تاخیری و تکثیر لنفوسیت‌های طحالی که در مطالعه ما مشاهده شده است، می‌تواند به دلیل کاهش میزان بیان لیگاند Fas و افزایش زنده‌مانی سلول‌های لنفوسیت T فعال‌شده با ۱۷بتا- استرادیول باشد. افزایش وزن طحال موش‌های گروه تیمار نیز در راستای افزایش میزان تکثیر لنفوسیت‌ها در پاسخ به آنتی‌ژن است. مشتقات استروژن بر وضعیت پلاریزه‌شده لنفوسیت‌های T نیز موثر هستند. لنفوسیت‌های T تحت تیمار با استروژن در حضور فیتوهماگلوتینین سطح بیشتری از

Archive of SID
www.SID.ir

IL-10 را همزمان با INF-γ (شاخص Th1) تولید می‌کنند [۲۵]. همچنین نشان داده شده است که همزمان با پیشرفت حاملگی و افزایش سطح استروژن سطح سلول‌های T تنظیمی ($T\ CD4^+$ $CD\ 25^+FoxP3^+$) افزایش می‌یابد [۲۶].

فو و همکاران گزارش می‌کنند که ۱۷بتا- استرادیول میزان تولید آنتی‌بادی IgG و زنده‌مانی سلول‌های B طحالی را افزایش می‌دهد [۲۷]. در مطالعه حاضر نیز افزایش معنی‌دار تیتر آنتی‌بادی در گروه تیمار نسبت به گروه شاهد می‌تواند ناشی از تاثیر ۱۷بتا- استرادیول بر سلول‌های لنفوسیت B و تقویت ایمنی هومورال باشد. تشدید بیماری‌های خودایمن عمومی از قبیل SLE به دنبال حاملگی یا تجویز استروژن به دلیل تشدید تولید اتوآنتی‌بادی‌ها است.

پیشنهاد می‌شود که مطالعه مقدماتی حاضر به‌منظور ارزیابی دقیق‌تر اثرات تجویز ۱۷بتا-استرادیول در مدل‌های تجربی بیماری خودایمنی اختصاصی بافت نیز بررسی شود. در عین حال، مطالعات تکمیلی به‌ویژه در مورد خاصیت پلاریزه‌کنندگی احتمالی ۱۷بتا- استرادیول بر لنفوسیت‌های T نیز لازم است.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که ۱۷بتا- استرادیول می‌تواند به عنوان ترکیب تعدیل‌کننده دستگاه ایمنی مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی: نگارندگان از زحمات *آقای مهندس اصغر علیاری* کارشناس آزمایشگاه ایمنی‌شناسی و کارشناسان بخش خانه‌حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه کمال تقدیر و تشکر را دارند.

تاییدیه اخلاقی: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

تعارض منافع: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

منابع مالی: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

منابع

1- Bini EI, Espinosa DM, Castillo BM, Payan JB, Colucci D, Cruz AF, et al. The influence of sex steroid hormones in the immunopathology of experimental pulmonary tuberculosis. PLoS One. 2014;9(4):e93831.

2- Eidinger D, Garrett TJ. Studies of the regulatory effects of the sex hormones on antibody formation and stem cell differentiation. J Exp Med. 1972;136(5):1098-116.

3- Cutolo M, Seriolo B, Villaggio B, Pizzorni C, Craviotto C, Sulli A. Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2002;966:131-42.

4- Socas-Rodríguez B, Hernández-Borges J, Asensio-Ramos M, Herrera-Herrera AV, Palenzuela JA, Rodríguez-Delgado MA. Determination of estrogens in environmental water samples using 1,3-dipentylimidazolium hexafluorophosphate ionic liquid as extraction solvent in dispersive liquid-liquid microextraction. Electrophoresis. 2014;doi: 10.1002/elps.201400024

5- Bukovsky A, Cekanova M, Caudle MR, Wimalasena J, Foster JS, Henley DC, et al. Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in normal and abnormal term placentae and stimulation of trophoblast differentiation by estradiol. Reprod Biol Endocrinol. 2003;1:13.

6- Edelstam G, Karlsson C, Westgren M, Löwbeer C, Swahn ML. Human chorionic gonadatropin (hCG) during third trimester pregnancy. Scand J Clin Lab Invest. 2007;67(5):519-25.

7- Nadkarni S, McArthur S. Oestrogen and immunomodulation: New mechanisms that impact on peripheral and central immunity. Curr Opin Pharmacol. 2013;13(4):576-81.

8- Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. Hum Reprod Update. 2005;11(4):411-23.

9- Shahabi N, Khaksari M. Effect of 17 beta-estradiol on wound healing in overiectomized rats. Koomesh. 2002;3(1-2):1-10. [Persian]

10- Zimecki M, Wieczorek Z. Differential patterns of cyclosporine A-induced inhibition of humoral and cellular immune responses to sheep erythrocytes in mice. Pol J Pharmacol. 2001;53(5):495-500.

11- Hassan ZM, Ebtekar M. Immunological consequence of sulfur mustard exposure. Immunol Lett. 2002;83(3):151-2. [Persian]

12- Abtahi Froushani SM , Delirezh N, Hobbenaghi R , Mosayebi Gh. Therapeutic effects of all-trans retinoic acid on experimental autoimmune encephalomyelitis and its role in T-helper lymphocyte responses. Tehran Univ Med J. 2012;69(11):710-7.

13- Abtahi Froushani SM, Delirezh N, Hobbenaghi R, Mosayebi G. Synergistic effects of atorvastatin and all-trans retinoic acid in ameliorating animal model of multiple sclerosis. Immunol Invest. 2014;43(1):54-68.

14- Haq A, Lobo PI, Al-Tufail M, Rama NR, Al-Sedairy ST. Immunomodulatory effect of Nigella sativa proteins fractionated by ion exchange chromatography. Int J Immunopharmacol. 1999;21(4):283-95.

15- Jones RE, Kaler L, Murphy S, Offner H. Tissue-dependent expression of estrogen receptor β in 17β-estradiol-mediated attenuation of autoimmune CNS inflammation. Open Autoimmun J. 2010;2:197-204.

16- Offner H, Polanczyk M. A potential role for estrogen in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 2006;1089:343-72.

17- Escribese MM, Kraus T, Rhee E, Fernandez-Sesma A, López CB, Moran TM. Estrogen inhibits dendritic cell maturation to RNA viruses. Blood. 2008;112(12):4574-84.

18- Toyoda Y, Miyashita T, Endo S, Tsuneyama K, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T. Estradiol and progesterone modulate halothane-induced liver injury in mice. Toxicol Lett. 2011;204(1):17-24.

19- Murphy AJ, Guyre PM, Pioli PA. Estradiol suppresses NF-kappa B activation through coordinated regulation of let-7a and miR-125b in primary human macrophages. J Immunol. 2010;184(9):5029-37.

20- Singh NP, Singh UP, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Prenatal exposure of mice to diethylstilbestrol disrupts T-cell differentiation by regulating Fas/Fas ligand expression through estrogen receptor element and nuclear factor-κB motifs. J Pharmacol Exp Ther. 2012;343(2):351-61.

21- Ashcroft GS, Dodsworth J, van Boxtel E, Tarnuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels. Nat Med. 1997;3(11):1209-15.

22- Morales DE, McGowan KA, Grant DS, Maheshwari S, Bhartiya D, Cid MC, et al. Estrogen promotes angiogenic

Archive of SID
www.SID.ir

activity in human umbilical vein endothelial cells in vitro and in a murine model. Circulation. 1995;91(3):755-63.
23- Pazos MA, Kraus TA, Muñoz-Fontela C, Moran TM. Estrogen mediates innate and adaptive immune alterations to influenza infection in pregnant mice. PLoS One. 2012;7(7):e40502.
24- Zhang J, Chen X, Zhang S, Zhou G, Xia X, Lu L. Effects of transdermal estrogen therapy on expressions of estrogen receptors and T-lymphocyte apoptosis in surgically menopausal women. Cell Mol Immunol. 2009;6(4):277-83.
25- Matalka KZ. The effect of estradiol, but not progesterone, on the production of cytokines in stimulated whole blood, is concentration-dependent. Neuro Endocrinol Lett. 2003;24(3-4):185-91.
26- Xiong YH, Yuan Z, He L. Effects of estrogen on CD4(+) CD25(+) regulatory T cell in peripheral blood during pregnancy. Asian Pac J Trop Med. 2013;6(9):748-52.
27- Fu Y, Li L, Liu X, Ma C, Zhang J, Jiao Y, You L, Chen ZJ, Zhao Y. Estrogen promotes B cell activation in vitro through down-regulating CD80 molecule expression. Gynecol Endocrinol. 2011;27(8)593-6.

Archive of SID

www.SID.ir