



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

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

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

How to cite this article

Abtahi Froushani S.A, Esmaili Gouvarchin Ghaleh H, Mansouri Mothlagh B, Babaei M. Immunomodulatory Effects of 17 beta-Estradiol in NMRI Mice Immunized by SRBC. *Horizon of Medical Sciences*. 2014;20(3):165-170.

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; Immunity, Humoral; Immunity, Cellular; Adaptive Immunity

*Microbiology Department, Veterinary Faculty, Urmia University, Urmia, Iran

¹Microbiology Department, Veterinary Faculty, Urmia University, Urmia, Iran

Correspondence

Address: Microbiology Department, Veterinary Faculty, Nazlu Pardis, Kilometer 11th of Sarv Road, Urmia, Iran
Phone: +984432770508
Fax: +984432771926
meysamabtahi@hotmail.com

Article History

Received: December 17, 2013

Accepted: August 16, 2014

ePublished: September 23, 2014

CITATION LINKS

[1] The influence of sex steroid hormones in ... [2] Studies of the regulatory effects of the sex hormones on ... [3] Androgens and estrogens modulate the ... [4] Determination of estrogens in environmental water ... [5] Expression and localization of estrogen receptor-alpha protein in ... [6] Human chorionic gonadotropin (hCG) during third ... [7] Oestrogen and immunomodulation: New mechanisms that ... [8] Sex hormones and the immune response in ... [9] Effect of 17 beta-estradiol on wound healing in ... [10] Differential patterns of cyclosporine A-induced inhibition of ... [11] Immunological consequence of sulfur mustard ... [12] Therapeutic effects of all-trans retinoic acid on ... [13] Synergistic effects of atorvastatin and... [14] Immunomodulatory effect of Nigella sativa proteins ... [15] Tissue-dependent expression of estrogen receptor ... [16] A potential role for estrogen in experimental autoimmune ... [17] Estrogen inhibits dendritic cell ... [18] Estradiol and progesterone modulate halothane-induced... [19] Estradiol suppresses NF-kappa B activation through ... [20] Prenatal exposure of mice to diethylstilbestrol disrupts ... [21] Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an ... [22] Estrogen promotes angiogenic activity in human umbilical ... [23] Estrogen mediates innate and adaptive immune ... [24] Effects of transdermal estrogen therapy on ... [25] The effect of estradiol, but not progesterone, on ... [26] Effects of estrogen on CD4(+) CD25(+) regulatory T cell in ... [27] Estrogen promotes B cell activation in ...

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

سیدمیثم ابطی فروشانی* PhD

گروه میکروپشناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

هادی اسمعیلی گورچین قلعه MSc

گروه میکروپشناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

بهمن منصوری مطلق BSc

گروه میکروپشناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

محمد بابایی DVM

گروه میکروپشناسی، 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 ایمنیزه شدند. موش‌های گروه تیمار از ابتدای مطالعه به مدت دو هفته استروژن (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم- تزریق داخل صفاقی) دریافت نمودند. ایمنی هومورال و ایمنی سلولی اختصاصی، قابلیت انفجار تنفسی ماکروفاژها و میزان تکثیر سلول‌های ایمنی سنجیده شد. به منظور 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. به‌طور 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 حیوانات آزمایشگاهی نگهداری شدند. پس از طی زمان مورد نظر برای تطابق موش‌ها (۲ هفته)، حیوانات به‌طور 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 ۰/۱ میلی‌لیتر قرار گرفتند. همچنین موش‌های گروه تیمار از ابتدای مطالعه به‌مدت ۲ هفته ۱۷بتا- استرادیول (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم- تزریق درون‌صفاقی) دریافت نمودند [۹]. موش‌های گروه شاهد مشابه با گروه قبلی تحت چالش با آنتی‌ژن SRBC قرار گرفتند. از

دی‌اکسیدکربن انکوبه شد؛ سپس خانه‌ها با محیط کشت هنکس (Sigma؛ ایالات متحده) به منظور حذف لئوسیت‌ها شست‌وشو داده شدند. سلول‌های باقیمانده (مونوسیت/ماکروفاژها) به مدت یک ساعت با مخمر اپسونیزه انکوبه شد. آنگاه ۱۰۰ میکرولیتر محلول زیروزان و نیتروبلو تترازولیوم (NBT) به هر یک از خانه‌ها اضافه و به مدت یک ساعت دیگر انکوبه شد. در نهایت، ۴۰۰ میکرولیتر N-NDی‌متیل‌فورماید به هر یک از خانه‌ها اضافه و با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۴°C سانتیفریوژ شد. ۲۰۰ میکرولیتر از مایع رویی از هر یک از خانه‌ها در میکروپلیت ۹۶خانه‌ای ریخته و نتیجه با الیزانگار در طول موج ۵۴۰ نانومتر خوانده شد [۱۲، ۱۳].

بررسی میزان تکثیر سلول‌های ایمنی با روش MTT:

پس از طی مراحل که در بالا توضیح داده شد، به دنبال شمارش سلول‌ها، سوسپانسونی حاوی $1 \times 10^6 \text{ cell/ml}$ تهیه شد و ۱۰۰ میکرولیتر از آن در هر یک از چاهک‌های پلیت ۹۶خانه‌ای ته تخت ریخته شد. برای هر نمونه ۳ تکرار در حضور ۵۰ میکرولیتر از محلول فیتوهاگلویتینین (۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) و ۳ تکرار بدون حضور فیتوهاگلویتینین در نظر گرفته شد. به عنوان بلانک نیز در ۳ چاهک از محیط RPMI خالی استفاده شد. بعد از ۷۲ ساعت گرمخانه‌گذاری در انکوباتور حاوی ۵٪ CO₂ به هر چاهک ۲۵ میکرولیتر محلول ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در PBS ماده ۳- (۴، ۵- دی‌متیل‌تيازول ۲- ایل)- ۲، ۵- دی‌فنیل‌تترازولیوم بروماید (MTT) افزوده شده، به مدت 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 ۱۰۰ میکرولیتر DMSO به حالت محلول در آمد. سپس شدت رنگ در طول موج ۴۹۰ نانومتر تعیین و ایندکس تحریک براساس رابطه زیر محاسبه شد [۱۲، ۱۳].

$$\text{اندکس تحریک} = \frac{\text{OD}_{490} - \text{OD}_{490} \text{ (بلانک)}}{\text{OD}_{490} - \text{OD}_{490} \text{ (کنترل)}}$$

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

یافته‌ها

میانگین تیترا آنتی‌بادی (معکوس آخرین رقت آنتی‌بادی با قابلیت ایجاد هم‌آگلوتیناسیون) در گروه شاهد در محدوده $39/67 \pm 7/66$ بود ولی در گروه تیمار با افزایش معنی‌داری در سطح $426/7 \pm 147/81$ قرار گرفت ($p < 0/001$). موش‌های گروه تیمار $(0/53 \pm 0/11)$ نسبت به گروه شاهد $(0/24 \pm 0/08)$ پاسخ التهابی بیشتری (درصد تورم کف پا) نشان دادند ($p < 0/001$). نتایج حاصل از آزمون احیای NBT (شدت جذب نوری در طول موج ۵۴۰ نانومتر) حاکی از کاهش معنی‌دار قابلیت انفجار تنفسی

روز شروع ایمنیزاسیون به این موش‌ها به صورت یک روز در میان با ۰/۱ میلی‌لیتر فسفات بافر سالین (PBS) حاوی ۲٪ دی‌متیل‌سولفو کساید (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 تیترا آنتی‌بادی تولیدشده علیه SRBC به شیوه میکروهماگلوتیناسیون تعیین شد [۱۰، ۱۱].

ارزیابی ایمنی سلولی اختصاصی: ۴۸ ساعت قبل از خون‌گیری به کف پای چپ حیوانات 1×10^9 SRBC در حجم ۰/۱ میلی‌لیتر تزریق شد. همزمان ۰/۱ میلی‌لیتر PBS به پای راست جانوران تزریق شد. پس از گذشت ۴۸ ساعت 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].

$$\text{ضخامت پای} = \frac{\text{ضخامت پای (گروه تیمار)}}{\text{ضخامت پای (گروه کنترل)}} = \text{شاخص واکنش ایمنی سلولی}$$

تهیه کشت سلولی طحال و سنجش قابلیت انفجار

تنفسی ماکروفاژها: گیرنده‌های استروژن علاوه بر لئوسیت‌ها، در سطح سلول‌های ایمنی ذاتی از قبیل مونوسیت/ماکروفاژ نیز حضور دارند [۷، ۸]. به منظور 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 لئوسیت‌ها 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 فتومتر 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 ۵ میلی‌لیتر 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 ۰/۲ میلی‌متر عبور داده شد. پس از سانتیفریوژ به مدت ۱۰ دقیقه در ۲۰۰۰ دور، به منظور حذف RBC، روی رسوب سلولی به دست آمده ۵ میلی‌لیتر بافر لیزکننده افزوده شد. بعد از ۵ دقیقه ضمن افزودن ۱۰ میلی‌لیتر محیط کشت بار دیگر به مدت ۱۰ دقیقه در ۲۰۰۰ دور سانتیفریوژ شد. سپس رسوب سلولی در محیط کشت RPMI حاوی ۱۰٪ FBS به حالت سوسپانسیون درآورده شد [۱۲]. پس از شمارش، سوسپانسیون سلولی به تعداد 2×10^6 سلول در میلی‌لیتر از آن تهیه شد. این سلول‌ها در پلیت‌های کشت ۲۴خانه به مدت ۲ ساعت در دمای ۳۷°C و ۵٪

مونوسیت/ماکروفاژهای طحالی در گروه تیمار ($0/64 \pm 0/02$) نسبت به گروه شاهد ($0/96 \pm 0/03$) بود ($p < 0/001$). نتایج آزمون MTT (شدت جذب نوری در طول موج ۴۹۰ نانومتر) حاکی از افزایش در میزان تکثیر لنفوسیتی در گروه تیمار ($1/24 \pm 0/22$) در قیاس با گروه شاهد ($0/69 \pm 0/16$) بود ($p < 0/05$). میانگین وزن طحال در موش‌های گروه تیمار ($28/62 \pm 1/76$ گرم) نسبت به گروه شاهد ($21/00 \pm 1/83$ گرم) افزایش معنی‌داری را نشان داد ($p < 0/05$).

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 آبتن یا تحت درمان با استروژن به نحو قابل توجهی کاهش می‌یابد [۷، ۱۳، ۱۵، ۱۶]. استروژن همچنین موجب کاهش قابل توجه علائم دیابت از جمله اختلال در روند ترمیم زخم در مدل تجربی شده است [۷]. اما به طور بالعکس شدت بیماری SLE در موش‌های آبتن 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 اسکروز 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 از بین بردن پاتوژن‌ها ممکن است که سبب فراخوانی بیشتر ماکروفاژها و به تبع خود بالاتر بردن آسیب بافتی و گسترده‌تر شدن 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 ، IL-1 β و IL-6 از نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها شده است [۱۸، ۱۹]. به نظر می‌رسد که استروژن از طریق مهار پیام‌رسانی به واسطه NF κ B موجب ایجاد اثرات فوق می‌شود [۷، ۱۹، ۲۰]. از طرفی ماکروفاژهای تحت تیمار با استروژن سطح بیشتری از TGF- β 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 آبتن یا تحت تیمار با استروژن به دنبال چالش با ویروس آنفلوآنزا 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 برنامه‌ریزی شده سلولی دخالت دارند، می‌توان بیان کرد که ۱۷بتا- استرادیول در تنظیم فرآیند مرگ برنامه‌ریزی شده 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 فیتوهمگلوتینین سطح بیشتری از

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 placenta 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 gonadotropin (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 ovariectomized 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, Eftekar 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 17 β -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- κ B 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

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

- 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.
- 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.