

## تأثير هرمون الاوكسيتوسين في التركيب النسيجي ومعامل الانقسام في طحال الفئران البيض

علي حسين ادحية

وحدة بحوث وامراض المناطق الحارة/ جامعة بغداد

لندا صلاح الدين فوزي

كلية الطب / جامعة النهدين

زينب ثامر شويت الاسدي

كلية التربية - ابن الهيثم / جامعة بغداد

### الخلاصة:

تهدف هذه الدراسة الى تسليط الضوء على تأثير هرمون الاوكسيتوسين في التركيب النسيجي للطحال في ذكور الفئران البيض بعمر أربعة وخمسة أسابيع, إذا حقنت الحيوانات بالتراكيز (0.5, 1.0 وحدة عالمية / فار بمقدار 0.2 سم<sup>3</sup> في جوف الصفاق. وقد أظهرت النتائج حصول عدد من التغيرات النسيجية في الطحال. اذ لوحظ حصول توسيع وتجزئ في الأوعية الدموية في منطقة اللب الأحمر مما أدى إلى حصول نزف دموي. كما لوحظ حصول تفكك في النسيج اللمفي في منطقة الغمد اللمفي حول الشرياني من العقيدة الطحالية ( اللب الأبيض ) وكذلك في منطقة اللب الأحمر المجاورة للتعقيدات الطحالية كما حصل فرط التنسج نتيجة المعاملة بالهرمون والذي يرافقه احتقان الجيوب الدموية وزيادة أعداد الخلايا البلعمية والبلازمية والخلايا نسيج الطحال والذي لوحظ في منطقتي اللب الأحمر واللب الأبيض . .

### المقدمة:

إن واحدة من الاكتشافات المثيرة التي تم التوصل اليها خلال الخمسين سنة الماضية في علم الاحياء هي وجود علاقة متداخلة ما بين الجهاز العصبي الصحي Neuroendocrine system والجهاز المناعي Immune system من خلال وجود علاقة ثنائية الاتجاه متمثلة بالهرمونات والبيبتيدات العصبية التي تؤثر في الوظيفة المناعية من جهة ووجود الاستجابة المناعية التي تعكس التغيرات الحاصلة في الجهاز العصبي الصحي من جهة اخرى (1).

تقوم العديد من الهرمونات بالتاثير في العمليات المناعية لذلك يطلق عليها بالمدلات المناعية (2) Immune modulators ويظهر تأثير هذه الهرمونات على الفعالية المناعية بسبب وجود مستلمات لها على سطوح الخلايا المناعية اذ يوجد اكثر من 30 نوع من المستلمات الهرمونية على سطوح

الخلايا للمفاوية Lymphoid cells (3) والخلايا الاضافية Accessory cells مثل خلايا البلاعم الكبيرة . macrophage (4) . وتتمثل هذه العلاقة المتداخلة ما بين الجهاز العصبي الصحي والجهاز المناعي ايضا بقدرة الخلايا المناعية على بناء وافراز العديد من الهرمونات التي تلعب دوراً مهماً في تنظيم وتعديل الاستجابة المناعية في الموضع الذي تنتج فيه (1). ويأتي في هذا الصدد الدور الذي يمكن ان تقوم به الهرمونات في تعديل وظيفة الجهاز المناعي ومنا هرمون الأوكسيتوسين Oxytocin (OT) وهو أحد الهرمونات البيبتيدية المنتجة من قبل جهاز النخامىء العصبية ايوطائي Hypothalamus – Neurohypophysis System والذي له اهمية في عمليات التكاثر والولادة (5). وقد أشارت العديد من الدراسات الى دور (OT) في تعديل الاستجابة المناعية نظراً لافرازه في بعض الاعضاء للمفاوية مثل غدة التوتة Thymus إذ أشار ميلان وجماعته (6) إلى احتواء خلاصة غدة التوتة لاجنة الانسان على هذا الهرمون . وتحتوي سطوح بعض الخلايا المناعية مثل الخلايا للمفاوية التائية T – Lymphocytes على مستلمات لهذا الهرمون مما يشير الى دوره في عملية تمايز ونضج هذه الخلايا (7) لهذا هدفت هذه الدراسة الى معرفة تأثير هرمون OT على بعض الاعضاء للمفاوية ومنها الطحال وذلك بعد المعاملة بتركيز مختلفة من هذا الهرمون.

### المواد وطرائق العمل:

أجريت الفحوصات النسيجية لنماذج الطحال والتي تم استئصالها من ذكور الفئران البيض بعمر اربعة وخمسة أسابيع، إذ حقنت هذه الفئران بالتركيزين (0.5, 1.0 وحدة عالمية / فأر) وبمقدار 0.2 سم<sup>3</sup> للجرعة الواحدة ولمدة عشرة ايام وكان موضع الحقن في جوف الصيفاق. ثبتت نماذج الطحال بمحلول بوين ثم اجريت عليها عمليات الغسل والانكاز والترويق ثم الطمر، وقطعت النماذج بالمشراح الدوار Rotary Microtome ولونت بالهيماتوكسلين - ايوسين ثم حملت بـ DPX وفحصت بالمجهر الضوئي (8).

### النتائج:

أوضحت نتائج الفحص النسيجي لمقاطع الطحال في الفئران المعاملة OT وجود أوعية دموية متوسعة ضمن اللب الاحمر والتي من المحتمل ان تكون جيوب دموية (شكل - 1) ولم يلاحظ مثل هذه الاوعية في نماذج الطحال لمجاميع السيطرة (شكل - 2)، ووجد أن بعض هذه الاوعية قد تعرضت للتجزيء او الضرر مما ادى الى انتشار كريات الدم الحمر ضمن النسيج وحصول النزف الدموي (شكل - 3) .

كما بينت نتائج الفحص النسيجي وجود تفكك ضمن النسيج اللمفي وبشكل محدد ضمن اللب الاربيض ( العقيدات الطحالية Splenic nodules ) في المنطقة المحيطة بالشريين المركزي والتي تسمى القمد اللمفي حول الشرياني ( Periarterial Lymphatic Sheath ( PALS ) (شكل - 4) وكذلك في منطقة اللب الاحمر المجاورة للعقيدات الطحالية ( شكل - 5) في نماذج الطحال للحيوانات المعاملة بهرمون OT ولم يلاحظ مثل هذا التفكك في مجموعة السيطرة ( شكل - 2).  
أوضحت مقاطع نماذج الطحال للحيوانات المعاملة بهرمون OT حصول فرط التنسج rlyperplasia ضمن نسيج الطحال وبشكل محدد ضمن نسيج اللب الاحمر ( شكل - 6) يرافقه احتقان الجيوب الدموية بكريات الدم الحمر وزيادة في خلايا اللب الاحمر وبشكل خاص خلايا البلاعم الكبيرة Macrophages والخلايا البلازمية Plasma cells ( شكل - 7) فضلاً عن الخلايا العملاقة Giant cells والتميزة بتكوينها للاقدام الكاذبة لغرض التهام الخلايا الميتة في المنطقة نتيجة المعاملة بالهرمون . ولوحظ حصول ترشيع لخلايا الدم البيض العذلة والخلايا الوحيدة من الدم المحيطي الى اللب الاحمر والتي تترافق مع حالات فرط التنسج.

اما تأثير مرمون OT في معامل انقسام خلايا نسيج الطحال وللفئران بعمر اربعة اسابيع ، فقد بينت النتائج الموضحة في الجدول حصول ارتفاع معنوي (  $p < 0.05$  ) في قيمته في منطقة اللب الاحمر وكان اعلى ارتفاع عند التركيز 1.0 وحدة عالمية / فأر والذي بلغ 6.88 % مقارنة بالسيطرة ، اما في منطقة اللب الابيض فقد حصل ارتفاع في قيمته ايضاً وكانت اعلى قيمة عند التركيز 0.5 وحدة عالمية / فأر والتي بلغت 3.25 % مقارنة بالسيطرة .

اما فئران الفئة العمرية الثانية ( خمسة اسابيع ) فقد بلغت قيمته في مجموعة السيطرة لمنطقة اللب الاحمر 2.13 % ومنطقة اللب الابيض 1.00 % اما في الحيوانات المعاملة بهرمون OT فقد حصل ارتفاع في قيمته في المنطقتين عند التركيز 1.0 وحدة عالمية / فأر 3.00 % في منطقة اللب الاحمر و 5.38 % في اللب الابيض .

ويمكن ملاحظة التوافق في النتائج بين كلا الفئنتين العمرية من حيث تأثير الهرمون على معامل الانقسام في مناطق الطحال المختلفة.

## المناقشة:

لقد تم الكشف عن وجود مستلمات لهرمونات النخامى العصبية على سطوح الخلايا للمفاوية في الطحال وفي الدم المحيطي ولا سيما الخلايا التائية السمية الناضجة (Tc) T – cytotoxic وكذلك الخلايا الشبيهة بالخلايا الحمضية Eiosinophil – like cells في الطحال (7) ، ووجد

ان مستلمات Vassopresin ( VP ) على سطوح الخلايا الطحالية لها القابلية للارتباط مع OT الا ان الفة ارتباطها تكون ضعيفة (9) .

إن التغيرات الحاصلة في الطحال بسبب المعاملة بالتراكيز المختلفة من هرمون OT والمتمثلة بالجيوب الدموية المتوسعة وحصول الضرر فيها وتعرضها للتجزئ و حصول النزف الدموي ضمن نسيج الطحال والتي من الممكن ان يكون سببها واحدة او اكثر من الاليات التي لها دور في احداث مختلف التغيرات خلال الحالات المرضية المختلفة ( 10 ) . ورافقت هذه التغيرات وجود تفكك ضمن النسيج للمفاوي في اللب الاحمر والابيض وحصول فرط التنسج ولا سيما في اللب الاحمر وكثرة الخلايا التي تعاني من الموت وحصول ترشيح للخلايا العدلة والخلايا الوحيدة من الدم المحيطي الى نسيج الطحال. ان جميع هذه التأثيرات يمكن ان تعود الى التأثير المباشر لهرمون OT، اذ تمتلك العديد من الخلايا ولا سيما الخلايا للمفاوية التايئة في الطحال مستلمات متخصصة لهذا الهرمون على سطوحها (9) مما يحفز هذه الخلايا على القيام بوظائفها او تثبيط هذه الوظيفة وذلك بالاعتماد على تركيز الجرعة Dose dependent وذلك لان الارتباط ما بين المستلمات والربط الخاصة بها حتى يكون فعالاً لابد ان يكون تركيز هذه الربط متوافقاً مع تركيز مستلماتها و الفة ارتباط هذه المستلمات على سطوح الخلايا ( 11 ) .

فقد وجدنا بأن اغلب هذه التأثيرات ناتجة من المعاملة بالتركيز 1.0 وحدة عالمية / فأر، إذ يمكن ملاحظة حالات التفكك ضمن نسيج الطحال والناتج من موت العديد من الخلايا ، فضلاً عن نفس التأثير الذي لوحظ في نسيج التوتة بعد المعاملة بهرمون OT ( 12 ) وعلى هذا فإن التفكك في النسيج يمكن ان يعود الى كثرة الخلايا الميتة ضمن النسيج للمفاوي في الطحال . ولوحظ ايضاً حصول فرط التنسج من خلال زيادة اعداد الخلايا البلعمية في النسيج للمفاوي في الطحال فضلاً على زيادة اعداد الخلايا البلعمية والبلازمية والخلايا العملاقة في اللب الاحمر، يرافقه احتقان الجيوب المتوسعة بكريات الدم الحمر والتي وجد انها تترافق مع حصول الالتهاب الحبيبي Granulomatous ( Inflammation ) في النسيج في بعض الحالات المرضية والإصابات البكتيرية (10) فخلال وجود تحفيز مناعي بواسطة المحفزات المناعية او الالتهابات، تتجذب الخلايا الوحيدة من نقي العظم الى الدم لزيادة عددها، ثم يتم هجرتها وانسلاها وتمايزها الى خلايا البلاعم الكبيرة في النسيج (13). إن كثرة الخلايا العدلة والخلايا البلعمية فضلاً عن زيادة اعداد الخلايا العملاقة في نسيج الطحال في الحيوانات المعاملة بهرمون OT ولا سيما التركيز الاعلى منه تكون كنتيجة لحصول الضرر في خلايا الطحال من اجل ازلتها من النسيج والتخلص من تأثيراتها السمية ، اذ نجد ان هنالك ارتفاعاً في نشاط هذه الخلايا ولا سيما الخلايا العملاقة في النهام الخلايا المتضررة وازالتها من الموقع (13) .

وان الضرر في النسيج يمكن ان ينتج من زيادة اعداد الخلايا الوحيدة والخلايا العدلة المنجذبة الى الموقع وزيادة نشاط الخلايا العملاقة بحد ذراتها، فقد وجد ان خلايا البلاعم الكبيرة المسؤولة عن الورم الحبيبي تنتج انظيمات حالة ( Lysozymes ) وذلك لازالة النسيج التالفة وان مجموعة منها تنتج وسائط خلوية مثل  $IL.1\beta$  و  $6-IL$  و  $\alpha-TNF$  و  $2-IL$  و  $8-IL$  التي تساهم بحصول الورم الحبيبي والتسبب بأحداث الضرر في النسيج .

اما نتائج الفحص النسيجي لمعامل انقسام خلايا نسيج الطحال، فقد بينت النتائج حصول زيادة معنوية في قيمته عند التركيز بين ( 0.5, 1.0 ) وحدة عالمية / فأر من هرمون OT ولكلا الفئتين العمرية مقارنة بالسيطرة.

لقد لوحظ التأثير المحفز للانقسام لهرمونات النخامىء العصبية ومنها OT و VP فضلاً عن هرمونات اخرى مثل هرمون النمو Growth Hormone وهرمون الحليب Prolotin عند اضافتها الى مزرع الخلايا التوتية ( 14 ) اما الآلية المحفزة للانقسام فتكون من خلال تأثير هرمون OT على تركيب الغشاء البلازمي للخلايا مما يسهل دخول ايونات الكالسيوم من المحيط الخارجي وبالتالي زيادة تركيزها داخل الخلية مما يحفزها على الانقسام ( 14 ) وتتوسط هذه العملية تحفيز أنزيم (  $2 + Ca - 3 - phospholipase C - protein dependent$  ) (15).

إن دور OT في تحفيز الفعالية الانقسامية للخلايا يماثل الدور الذي يقوم به  $IL - 2$  الضروري لتكاثر الخلايا للمفاوية التائية، اذ يحفز  $IL - 2$  ارومات الخلايا للمفاوية التائية والحاملة لمستلم  $IL - 2$  للانتقال من مرحلة  $G_0 - G_1$  خلال مراحل الانقسام في حالة تحفزها بمحفزات الانقسام و/ أو قد يعود بسبب تأثير OT المحفز للانقسام من خلال تحفيز اطلاق الوسائط الخلوية الضرورية لذلك، حيث بإمكان بعض الهرمونات ان تحفز انتاج  $IL - 2$  مثل هرمون الحليب ( 19 ) وهرمون VP ( 19 ) وعلى هذا ان وجود مستلمات OT على سطوح الخلايا المناعية لاتكون فقط لاطهار دوره في الفعالية المناعية وانما يظهر دوره ايضاً في حث عمليات الانقسام والتكاثر لهذه الخلايا.

**جدول:** تأثير التراكيز المختلفة من هرمون OT في معامل الانقسام في نسيج الطحال وللفئتين العمرية اربعة وخمسة أسابيع.

الفئة العمرية	حالات هرمون OT	نسيج الطحال (%)
---------------	----------------	-----------------

تأثير هرمون الاوكسيتوسين في التركيب النسيجي ومعامل الانقسام في طحال الفئران البيض  
 زينب ثامر شويط الاسدي..... لندى صلاح الدين فوزي ..... علي حسين ادحية

اللب الابيض	اللب الاحمر	السيطرة		( اسبوع )
0.81 ± 1.38	1.95 ± 3.25	السيطرة		
1.95 ± 3.25	2.23 ± 3.88	0.5	تركيز OT IU / 0.2 M L	4
1.55 ± 2.63	4.04 ± 6.88	1.0		
0.60 ± 1	1.23 ± 2.13	السيطرة		5
1.23 ± 2	1058 ± 3	0.5	تركيز OT IU / 0.2 M L	
3.11 ± 5.38	1.73 ± 3	1.0		

المصادر:

1. **Gaillard, R.C.** (1998)/Cytokines in the neuroendocrine system. *Intern. Rev. Immunol.*, **17**: 181- 216.
2. **Besedovsky, H.O. & Rey, A.D.** (1992) / Immune- neuroendocrine circuits: Integrative role of cytokines. *Front Neuroendocrinol*

3. **Bhatena, S.J.; Gazdar, A.F; Schechter, G.P.; Russel, E.K.; Soehnlen, F.E.; Gritsman, A. & Recan, L.** (1982) / Expression of glucagon receptors on T- and B- lymphoblasts: comparison with insulin receptors. *Endocrinol.*, **111**: 684- 689.
4. **Bost, K.L.** (1988). Hormone and neuropeptide receptors on mononuclear leukocytes. *Prog. Allergy*, **43**: 68- 72.
5. **Smith, E.L.; Hill, R.L.; Lehman, R.; Lefkowitz, R.J; Handler, P. & White, A.** (1983)/*Principle of Biochemistry, Mammalian Biochemistry*. 7th Ed., McGraw- Hill Book Company, London pp 575.
6. **Milan, J.; Barbijeri, M.; Kovacevic, D.; Arambasic, M.; Kartaljevic, G.; Natalic, D. & Pazin, S.** (1990) / Identification of neuroendocrine oxytocic activity of the human fetal thymus. *Thymus*, **15**: 181- 185.
7. **Geenen, V.; Kecha, O.; Brilot, F; Charlet- Renard, C. & Martens, H.** (1999) / The thymic repertoire of neuroendocrine-related self antigens: biological role in T-cell selection and pharmacological implications. *Neuroimmunomod*, **6**: 115- 125.
8. **Bancroft, J.8 Stevens, A.** (1982) / *Theory and Practice of Histological techniques*. 2ed., Churchill Livingstone, Edinburgh.
9. **Elands, J.; Resink, A. & Dekloet, E.R.** (1990) / Neurohypophysial hormone receptors in the rat thymus, spleen and lymphocytes. *Endocrinol*, **126**: 2703- 2710.
10. **Anderson, W.A.D** (1971)/ *pathology*. . 6th. Ed., the C.V. Mosby Company, USA.
11. **Martens, H.; Robert, F.; Legros, J.J., Geenen, V. & Franchimont, P.** (1992) / Expression of functional neurohypophysial peptide receptors by immature and cytotoxic T cell lines. *Prg. Neuroendocrin-immunol.*, **5**: 31- 39.

12. **AL- Shaibani, H.S.A.** (2001) / The effect of oxytocin on the neuro-endocrine- immune axis of the thymus in mouse. M SC. thesis, University of Baghdad, Iraq.
13. **Paul, W.E.** (1999) / *Fundamental Immunology* 4th Ed., Lippincott-Raven, Philadelphia.
14. **Whitfield, J.F.; Perris, A.D. & Youdale, T.** (1969)/ The calcium mediated promotion of mitotic activity in rat thymocyte population by growth hormone, neurohormones, parathyroid hormone and prolactin. *J. Cell physiol.*, **73**: 203- 211.
15. **Molnar, M. & Hertelendy, F.** (1990) / Regulation of interacellular free calcium in human myometrial cells by prostaglandin F2: comparison with oxytocin. *J. Clin. Endocrinol.Metab.*, **71**: 1243- 1250.
16. **Johnson, H.M. & Forres, B.A.** (1985)/ Regulation of lymphokine production by arginine vasopressin and oxytocin: modulation of lymphocyte function by neurohypophyseal hormones. *J. Immunol.* **135**: 773- 775
17. **Roitt, I.M.** (1988) / *Essential Immunology*. 6th Ed, Blackwell Scientific Publication, London.
18. **Torres, B.A. & Johnson, H.M.** (1988) / Arginine vasopressin (AVP) replacement of helper cell requirement in IFN $\gamma$  production. Evidence for a novel AVP receptor on mouse lymphocytes. *J. Immunol*, **81**: 132- 136
19. **Mukherjee, P.; Mastro, A.M. & Hymer, W.C.** (1990) / Prolactin induction of interleukin- 2 receptors on rat splenic lymphocytes. *Endocrinol.*, **126**: 88- 94.



## The Effect of oxytocin on Histological structure and mitotic Index of Spleen in Albino Mice

### Abstract

The aimed of these research to shed some light on the effect of oxyticin in histological structure for spleer in male albino mice at age of four and five weeke , the animals were injected intra peritonealy at a dose of 0.2 ml . The results showed some histological changes in spleen, the blood vessels demonstrated vasodilation and fractionation which caused hemorrhage.

The lymphoid tissue in periarterial lymphatic sheath (PALS) region of splenic nodule and in red pulp was loose and hyperplasia was present represented by blood vessel congestion and increasing in the number of phagocytes, plasma cells and giant cells and also theme was a significant elevation in the value of spleens cells mitotic Index which was seen in red and white pwlp.