

## استرس و سیستم ایمنی

دکتر نعمت... خونسازی<sup>۱</sup>، دکتر محمدعلی راد

مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۵۳، شماره ۱، ۷۶-۷۲، (۱۳۷۷)

«استرس» یا «تنش» پدیده‌ای است که می‌تواند تقریباً تمامی فعالیت‌های عصبی و غدد درون‌ریز را تحت تأثیر قرار دهد، بگونه‌ای که نتایج تغییرات ناشی از استرس «می‌تواند تعادل هوموستاز بدن را بهم زده و منجر به نابسامانی‌هایی در سیستم ایمنی بدن گردد. اثرات «استرس» از طریق اعصاب سمپاتیك و شاخه عصب هیپوتالاموس غده هیپوفیز، غده فوق‌کلیوی را تحریک نموده و منجر به افزایش ترشح هورمون‌های گلوکوکورتيكوستيروئيدها می‌شود. این هورمون‌ها نقش مهمی در کاهش پاسخ‌های سیستم ایمنی بدن دارند. بنظر می‌رسد مکانیسم پاسخ‌های ایمنی از طریق جلوگیری از تفکیک لنفوسیت‌های Th-1 توسط بلوکاز ترشح اینترلوکین ۲، اینترلوکین ۱۲ و انترفرون - گاما اتفاق می‌افتد. چون واکنش‌های ناشی از اثر «استرس» سیستم‌های عصبی، غدد درون‌ریز و ایمنی توسط مکانیسم‌های زیست‌مهراری خودکار (بیوفیدبک) تنظیم می‌گردد، بنابراین، هنگامی که تعادل هوموستاتیك بدن در اثر استرس دچار اختلال می‌شود، مکانیسم تنظیمی سیستم نورو-اندوکراین-ایمیون بطور همزمان و با همان شدت فعال می‌گردد و در نهایت سیستم ایمنی بدن تضعیف می‌شود لذا در شرایط تندرستی و تعادل طبیعی با کاهش محرک‌های تنش‌زا یا استرس می‌تواند از آشفتگی‌های ناشی از دخالت استرس جلوگیری کرد و سیستم ایمنی بدن را همواره فعال و دور از تشویش نگهداشت.

واژه‌های کلیدی: استرس، ایمنی، سیتوکین، نورواندوکراین

«استرس» اعم از اینکه ناشی از عوامل فیزیکی، شیمیایی و یا سایر عوامل محیطی باشد سبب ایجاد یکسری فعل و انفعالات در بدن می‌شود که حاصل آن بهم خوردن تعادل فیزیولوژیک بدن خواهد بود. اختلالات حاصله، غالباً زیان‌آور هستند بنحوی که نه تنها روحیات را متأثر می‌کند بلکه سیستم‌های دفاعی و هورمونی را نیز از حالت فیزیولوژیک خود خارج می‌سازند.

در قرون گذشته، اولین اثر استرس که بیشتر از همه مورد توجه قرار می‌گرفت، تأثیر آن بر روی سیستم دفاعی بدن بوده است زیرا گزارش‌های گذشتگان حاکی از آن است که افراد تحت تأثیر «استرس» شدیداً کمتر مبتلا به

بیماری‌های مختلف می‌شده‌اند. براساس گزارش‌های علمی موجود، قداماً معتقد بودند که می‌توان با تقویت روح و روان بر بیماری‌های کشنده‌ای مثل سرطان مقابله نمود. امروزه این اعتقاد را می‌توان با توجیحات علمی تجزیه و تحلیل نمود و تقریباً مکانیسم راه «روان درمانی» را روشن کرد.

اولین گزارش علمی در این زمینه به Ishigami نسبت داده می‌شود که در سال ۱۹۱۹ اپسونیزاسیون (Opsonization) باسیل سل را در بیماران مسلول مطالعه کرد. نامبرده مشاهده کرد در مواقعی که بیمارانش دچار استرس‌های روحی می‌شدند، فاگوسیتوز ماکروفاژهای آنان کاهش پیدا می‌کرد. وی این پدیده را اینطور توجیه نمود که استرس‌های زندگی سبب تضعیف سیستم ایمنی بدن بیمار می‌شوند و در نتیجه حساسیت بدن نسبت به عامل بیماری سل افزایش می‌یابد (۱۱).

در قرن بیستم مطالعات زیادی در زمینه اثرات استرس بر سیستم‌های مختلف بدن بویژه سیستم دفاعی انجام گرفته است و اغلب این گزارش‌ها تأیید می‌نمایند که استرس‌های روانی و بیماری‌هایی نظیر افسردگی روحی سبب کاهش توان سیستم دفاعی بدن می‌گردند. آنچه باعث ارتباط‌های بین سیستم دفاعی و هورمونی می‌شود هورمون‌های سیستم غدد درون‌ریز از یک طرف و سیتوکین‌های (Cytokines) مترشحه از سلول‌های دفاعی بدن از طرف دیگر می‌باشند. با آشکارشدن رابطه تنگاتنگ بین سه سیستم مهم بدن یعنی سیستم غدد درون‌ریز، سیستم دفاعی و سیستم عصبی مرکزی (CNS) وجود تبادل‌های هورمونی بین این سیستم‌ها، زمینه پژوهشی جدیدی را بنام نورو-اندوکراین - ایمونولوژی Neuroendocrinology فراهم کرده است. تحقیقات اولیه Holmes و Rahe در سال ۱۹۶۷ نشان داد که بعد از تغییرات ناگهانی در روند زندگی و یا بروز مشقتهای امور زندگی، موارد بیماری‌های مختلف عفونی افزایش می‌یابند. بنابراین توجه به اینگونه تحقیقات افزایش یافت و ارتباط و همکاری بین محققین رشته‌های ایمونولوژی، اندوکرینولوژی و نورولوژی بیشتر از گذشته رونق گرفت. علیرغم اشکالاتی که در اندازه‌گیری میزان استرس و رابطه آن با افزایش و یا شدت بیماری موجود است، موضوع اثر استرس بر افزایش حساسیت به بیماری‌های عفونی و سرطانیها توجه دانشمندان بیشتری را به خود جلب کرده است. نکته‌ای که باید بیشتر مورد توجه قرار گیرد این است که در آینده روشن شود، آیا با تقویت سیستم دفاعی بدن می‌توان افسردگی و بیماری‌های ناشی از استرس‌های روانی را کاهش داد (۱ و ۷) یا خیر؟

۱) گروه آموزشی ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

۲) گروه آموزشی علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.



اثر استرس بر سیستم غدد درون ریز :

همانطور که ذکر شد، استرسهای مختلف ناشی از عوامل فیزیکی، شیمیایی و سایر عوامل محیطی و همچنین استرسهای داخلی بدن تعادل هورمونی را بهم می‌زنند. بدون توجه به اینکه منشأ استرس چیست و یا استرس از چه نوعی است؟ با ایجاد استرس، غدد فوق کلیوی تحریک می‌شوند و در نتیجه ترشح هورمونهای گلوکوکورتیکوستروئیدی (Glucocorticoides) افزایش می‌یابند. افزایش این هورمونها سبب تحریک اعصاب سمپاتیک و ترشح کاته کولامینها (Catecholamines) می‌شود. کاته کولامینهای ترشح شده خود نیز سبب افزایش ترشح هورمونهای گلوکوکورتیکوستروئیدی می‌گردند (۴ و ۲۳).

اعصاب محیطی تحریکات ناشی از استرسها را کسب و به هیپوتالاموس در سیستم عصبی مرکزی منتقل می‌کنند. این تحریکات بوسیله اعصاب سمپاتیک بین هیپوتالاموس و هیپوفیز به قسمت خلفی غده هیپوفیز منتقل و سبب ترشح هورمونهای قسمت خلفی هیپوفیز مثل وازوپرسین، اکسی توسین و کنترل ترشح هورمون CRF یا عامل آزادکننده محرک کورتیکوتیکوئیدها (Corticotropin Releasing Factor) می‌شوند ترشح هورمون CRF روی سلولهای بتا-۱ هیپوفیز قدیمی اثر گذاشته و سبب ترشح هورمون محرک غده فوق کلیوی (ACTH) می‌گردد. تجربیات پژوهشی نشان داده است که افزایش ترشح ACTH را پس از ایجاد استرس می‌توان با تزریق پادتنهای ضد CRF مهار نمود. هورمونهای وازوپرسین، اکسی توسین و کاته کولامینها نیز سبب ترشح ACTH می‌شوند. علاوه بر کنترل هورمون ACTH بوسیله هیپوتالاموس که متعاقب تحریکات ناشی از استرسهای فیزیکی و روانی اتفاق می‌افتد، اعضای لنفاوی اولیه نیز عامل تنظیم‌کننده این هورمون که بنام هورمون استرس (Stress hormone) نیز نامیده می‌شود، می‌گردند. گزارشهای علمی حاکی از آن است که هورمونهای غده تیموس از قبیل تیموزین (Thymosine) تیموپوئین (Thymopoietine) تیموپنتین (Thymopentine) همگی سبب افزایش ترشح ACTH یا هورمون استرس می‌شوند (۲).

در غده تیموس موش مولکولی با خواص بیولوژیکی شبیه به CRF مشاهده شده است. انترلوکین یک میزان ترشح ACTH را کنترل می‌نماید (۲۶) بنابراین بنظر می‌رسد استرسهای داخلی افزایش رادیکالهای آزاد در پلاسما و یا تهاجم شدید عوامل عفونت‌زا می‌توانند روی اعضای لنفاوی اثر گذاشته و سبب افزایش ترشح ACTH شوند و از این طریق سیستم ایمنی را تضعیف نمایند (این مطلب فقط یک نظریه است).

با مروری بر مقالات موجود چنین بنظر می‌رسد که هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدی تنها هورمونهایی هستند که لنفوسیت‌های فرد را در اثر استرس متأثر می‌سازند (۴) علت این است که هورمونهای گلوکوکورتیکوئید بعنوان داروی ضد التهاب کاملاً شناخته شده هستند ولی در هورمونهای دیگر با وجود اینکه در اثر استرس مقدارشان تغییر می‌کند سبب کاهش و یا افزایش فعالیت لنفوسیتها می‌شوند ولی به اندازه کافی در این خصوص مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. در انسان ترشح هورمون رشد در اثر استرسهای محیطی افزایش می‌یابد ولی در حیوانات نتیجه عکس به چشم می‌خورد (۱۶). در یک تجربه نشان داده شده است که تزریق داخل مغزی CRF به موش (منظور تزریق داخل بطنی مغز است)، کاهش ترشح هورمون رشد بدنبال دارد. در شرایط استرس، ترشح پرولاکتین نیز افزایش می‌یابد. استرس مداوم و شدید باعث کاهش ترشح هورمون گونادوتروپین و توقف ترشح غدد جنسی می‌شود. علاوه بر این تزریق داخل مغزی CRF سبب توقف ترشح LH و همزمان موجب کاهش ترشح GnRF (عامل آزادکننده هورمون گونادوتروپین) می‌شود (۱۸) همچنین نشان داده شده است که ترشح شبه مخدرهای داخلی (Opioids) نظیر بتاندورفین نیز در شرایط استرس افزایش می‌یابد (۱۳). این پپتیدها

نقش مهمی در کاهش درد دارند (۱۹). اطلاعات اخیر نشان می‌دهند که CRF علاوه بر نقشی که در هیپوفیز برای ازدیاد ترشح ACTH دارد، قادر است سبب ترشح POMC یا Propiomelanocortin که یک مولکول پیش‌تاز آندورفین در مغز است، بشود. بنابراین می‌توان پیشنهاد نمود که CRF یک عامل واسطه‌ای در پاسخهای فیزیولوژیک استرس می‌باشد و چنانچه استرس شدید و مداوم باشد می‌تواند بعنوان یک تضعیف‌کننده سیستم ایمنی نقش داشته باشد و در بروز تظاهرات بالینی بیماریهای عفونی و سرطانها مطرح شود. کنترل سیستم ایمنی توسط هورمونهای سیستم عصبی و غدد درون ریز :

تغییرات ایجاد شده در سیستم دفاعی پس از ایجاد استرس بستگی به حاصل تغییرات هورمونی دارد. به اینصورت که بعضی از هورمونها اثر تقویت‌کننده و برخی دیگر اثر تضعیف‌کننده سیستم ایمنی را دارند. بنابراین اثر نهایی استرس بستگی به این دارد که کدامیک از این هورمونها بیشتر ترشح می‌شوند و چه اثری را موجب می‌شوند. هورمونهای سیستم عصبی معمولاً از طریق پلاسما به اعصاب و یاخته‌های مورد نظر می‌رسند و بوسیله گیرنده‌های خود در سطح سلول جذب و سپس اعمال اثر می‌نمایند. گیرنده‌های هورمونهایی که در سطح لنفوسیتها مشخص شده‌اند عبارتند از: ACTH، VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)، پرولاکتین، هورمون رشد، هورمونهای استروئیدی، کاته کولامین، استیل کولین (A) و تعدادی از هورمونهای محرک غدد. علاوه بر این گیرنده‌های مواد مخدر و شبه‌مخدر نیز در لنفوسیتها، گرانولوسیتها، مونوسیتها و پلاکتها مشاهده شده است (۱۳ و ۱۷). عمل متقابل بین هورمونهای سیستم عصبی و گیرنده آنها در سطح ایمونوسیتها می‌تواند بوسیله پیامبرهای ثانویه (Secondary messengers) از قبیل CAMP و CGMP (۱۷) سبب تغییرات در فعالیت این سلولها شود. این تغییرات ممکن است شامل تکثیر و یا تمایز سلولها برای فعالیتهای خاصی باشد. هورمونهای عصبی ممکن است بطور غیرمستقیم با ازدیاد ترشح سیتوکینهای مختلف باعث تغییر در پاسخ ایمنی نیز بشود (۴).

تقریباً تمام هورمونهای عصبی و مواد مشتق شده از آنها که در اثر استرس ترمیم می‌شوند بخوبی روی سلولهای سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارند. این فاکتورها با غلظتهای متفاوت ممکن است اثرات تضعیف‌کننده یا تقویت‌کننده و یا هر دو را روی فعالیت سلولهای دفاعی دارا باشند (جدول ۱).

اخیراً نشان داده شده است که لنفوسیت‌های فعال شده قادرند مقدار کمی از برخی هورمونها مثل ACTH، VIP، هورمون رشد، پرولاکتین، سوماتوتروپین و برخی از آندورفینها را ترشح کنند.

برخی از پژوهشگران معتقدند که این هورمونها عامل انتقال پیامهای بین سلولهای سیستم ایمنی و یا بین سیستم ایمنی و سایر سیستمها و یا هر دو هستند.

شواهد نشان می‌دهد که پرولاکتین نقش مهمی در تنظیم پاسخ ایمنی دارد زیرا پادتن علیه این هورمون لنفوبلاستوژن را متوقف می‌کند. Bemton و همکاران (۱۹۸۸) گزارش کردند که اگر ترشح پرولاکتین هیپوفیز را بوسیله یک دوپامین آگونیست (پروموکرپیتین) متوقف کند، فعال شدن ماکروفاژها و سلولهای T نیز انجام نمی‌گیرد. محققین مذکور دریافتند که افزایش ترشح پرولاکتین با افزایش فعالیت در لنفوبلاستوژن و کاهش ترشح انترفرون گاما بوسیله سلولهای T همراه خواهد شد. بنظر می‌رسد ترشحات غده صنوبری (Pineal) نیز نقش مؤثری روی سیستم ایمنی داشته باشند، زیرا با برداشتن این غده و یا متوقف کردن ترشحات آن اختلالاتی در تولید پادتن و تحریک سلولهای کشنده (Killer cells) بوجود می‌آورد. این عوارض را می‌توان در حیوانی که در معرض نور مداوم خورشید قرار می‌گیرد بوضوح مشاهده کرد. البته با تزریق ملاتونین نیز این عوارض برطرف می‌شود. بنابراین بنظر می‌رسد که می‌توان بدینوسیله، اثر تضعیف‌کننده هورمونهای قندی را خنثی کرد.



جدول ۱ - هورمونهای غدد درون‌ریز و سیستم عصبی که روی سیستم دفاعی مؤثرند

شماره	نام هورمون	عمل هورمون	محل تأثیر هورمون
۱	گلوکوکورتیکوئیدها	تضعیف‌کننده	تولید پادتن، کشته‌های طبیعی N.K.، سابتوکینها، لنفوبلاستوز بوسيله مایتوزها
۲	کانه کولامینها	تضعیف‌کننده	لنفوبلاستوز بوسيله مایتوزها
۳	استیل کولین	تقویت‌کننده	لنفوسیتها و ماکروفاژها در مغز استخوان
۴	هورمونهای جنسی	تقویت‌کننده یا تضعیف‌کننده	لنفوبلاستوز، تحریک سلولهای N.K
۵	بتا آندورفین	تقویت‌کننده یا تضعیف‌کننده	تولید پادتن، فعال‌کردن ماکروفاژها و سلولهای T
۶	مانکفالین	تقویت‌کننده یا تضعیف‌کننده	فعال‌کننده سلولهای T
۷	مورفین	تقویت‌کننده	لنفوبلاستوز سلولهای T بوسيله مایتوز
۸	تیروکسین	تقویت‌کننده	تولید پادتن، فعال‌کردن سلولهای T
۹	هورمون رشد	تقویت‌کننده	تولید پادتن، فعال‌کردن ماکروفاژها، تولید سابتوکینها
۱۰	پرولاکتین	تقویت‌کننده	فعال‌کردن ماکروفاژها، تولید IL-2
۱۱	ACTH	تضعیف‌کننده	تولید سابتوکینها و پادتنها، فعال‌کردن لنفوسیتها

## مشاهدات کلینیکی :

می‌تواند بعد از مدتی اثرات تضعیف‌کننده سیکلوفسفامید را فقط با خوراندن ساکارین تنها در این موشها ایجاد کند. این آزمایشات نشان می‌دهند که پاسخ بدست آمده در این تجارب از طریق ارتباط هیپوتالاموس با هیپوفیز ادامه یافته و تحت کنترل قرار می‌گیرد (۳).

## عصب‌گیری اعضای سیستم لنفاوی :

در مطالعات آناتومیکی انجام شده وجود رشته‌های عصبی خودمختار در اعضای لنفاوی اولیه و ثانویه مشخص شده است (۶). این رشته‌ها در قسمتهای خاصی از این اعضا پراکنده هستند و با عروق خونی و عناصر سلولی ویژه مانند لنفوسیتها و ماکروفاژها ارتباط نزدیک دارند. نورایی نفرین که ناقل عصبی پس عقده‌ای سمپاتیک است در این رشته‌ها وجود دارد و بنظر می‌رسد برای برقراری سیناپس عصبی با لنفوسیتهای PALS یا غشاء لنفاتیک اطراف شریانی (Periarterial Lymphatic Sheath) از این طریق عمل می‌کنند. اعصاب سمپاتیک پس عقده‌ای نورآدرنژیک هم به اعضای لنفاوی اولیه (مغز استخوان و تیموس) و هم به اعضای لنفاوی ثانویه (طحال، گره‌های لنفاوی و بافت لنفاوی روده‌ای) عصب می‌دهند. از این ارتباط تشریحی (آناتومیکی) چنین برمی‌آید که مسیر عصبی کلاسیک از طریق نخاع شوکی و عقده سمپاتیک (که در سایر اعضا وجود دارد) در اعضای لنفاوی نیز وجود دارد. جسم سلولی سلولهای پیش‌عقده‌ای (Preganglionic) در انسان در شوکی از مهره T6 تا مهره T12 قرار گرفته است (برای اعصاب پیش‌عقده‌ای طحالی). سلولهای کانگلیونی در زنجیره سمپاتیک یا عقده‌های کناری نخاع شوکی قرار دارند (گانگلیون خورشیدی، مزانتریک فوقانی برای اعصاب پس‌عقده‌ای طحالی و گانگلیون گردنی فوقانی برای اعصاب پس‌عقده‌ای تیموس). بنابراین همان‌گویی دو نورونی که از اعصاب مرکزی منشعب و به بافت هدف می‌رود در مورد اعضای لنفاوی نیز مشاهده می‌شود. گزارشهای علمی نشان داده است که با قطع اعصاب طحال و گره‌های لنفاوی پاسخ اولیه و ثانویه ایمنی بمیزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد.

بنظر می‌رسد که اعصاب کولینرژیک نیز در کنترل اعمال سیستم ایمنی دخالت داشته باشند. گیرنده‌های استیل کولین روی یاخته‌های اپیتلیال تیموس مشاهده می‌شوند. احتمالاً این گیرنده‌ها روی تیموسیتها نیز دریافت می‌شوند. بنابراین ممکن است گیرنده‌های کولینرژیک بطور غیرمستقیم سیستم ایمنی را کنترل کنند (بوسيله کنترل ترشح هورمونهایی که از یاخته‌های اپیتلیال تیموس ترشح می‌شوند). یاخته‌های مغز استخوان نیز حاوی گیرنده‌های کولینرژیکی هستند و بنظر می‌رسد که فعال شدن این یاخته‌ها بستگی بعمل و فونکسیون اعصاب مربوطه داشته باشد. قریب چهل سال قبل دو نفر از پژوهشگران یاخته‌های مغز استخوان گربه را در آزمایشگاه با

در حقیقت مشاهدات کلینیکی بود که محققین را به رابطه بین سیستم عصبی و سیستم ایمنی متوجه ساخت زیرا نتایج این مشاهدات حاکی از این بود که اختلالات روانی سبب مستعدنمودن بدن برای ابتلاء به بیماریهای مختلف می‌شود. Tecoma و همکارانش در سال ۱۹۸۵ در یک مقاله تحلیلی نتیجه‌گیری کردند که تحریک شدید روحی اثری روی تعداد سلولهای T و B ندارد ولی سبب تضعیف قابلیت بلاستوز سلولهای T در مجاورت مایتوزها می‌شود (۲۵). در گزارش دیگری مشاهده شد، بیمارانی که بعلت افسردگی شدید در بیمارستان بستری بودند دچار کاهش تعداد لنفوسیتها، تضعیف بلاستوز سلولهای T و افزایش کورتیزول پلاسما شده بودند. خوانساری و همکاران (۱۹۹۰) با مطالعه روی دانشجویان پزشکی نشان دادند که احساس تنهایی دانشجویان در خوابگاههای دانشجویی باعث تضعیف فعالیت سلولهای کشته طبیعی (N.K. cells) آنان می‌شود (۱۴).

احساس تأسف شدید و ناراحتی روحی در افرادی که نزدیکان خانواده آنان دچار سوختگی شده‌اند سبب ضعف سیستم ایمنی آنان شده و مبتلا به بیماریهای عفونی می‌گردند (۲۲). گزارشهای علمی دیگر حاکی از آن است که در بیماران اسکیروفرنی، اختلالهای سیستم دفاعی بدن نیز مشاهده می‌شود (۹ و ۲۳). تحقیقات اخیر نشان داده است علیرغم اینکه ورزش و تمرینات سبک سبب آرامش روحی و افزایش تعداد سلولهای T<sub>H</sub> می‌شود (۲۰۱۵)، تمرینات سنگین و شدید فعالیت سلولهای سیستم دفاعی را تضعیف می‌نمایند. این نوع ورزشها سبب افزایش تولید ACTH سرم و همچنین افزایش مولکولهای دیگری بنام پروتئین گرما شوک (Heat-shock) نیز می‌شوند (۲۱).

مطالعات مقدماتی نشان می‌دهند که تقویت روحی بیماران مبتلا به ایدز (AIDS) سبب افزایش طول عمر آنان و کاهش در سرعت پیشرفت بیمار می‌شود. علت افزایش طول عمر تقویت سیستم دفاعی و دفاع بدن در برابر عفونتهای مکرر ناشی از ابتلا به ویروس « ایدز » می‌باشد. به همین جهت امروزه « روان درمانی » بخشی از رژیمهای درمانی بیماران سرطانی و مبتلایان به بیماریهای عفونی کشته و مزمن را شامل می‌شود.

مشاهدات ذکر شده با دلایل با واسطه‌ای (غیرمستقیم) همراه بودند که دلالت بر اثر متقابل سیستم ایمنی و سیستم عصبی دارند و اما دلایل بدون واسطه‌ای (مستقیم) نیز وجود دارد که ادعای فوق را تأیید می‌کنند. از جمله این دلایل و شواهد می‌توان به تجربات Ader و همکارانش در سال ۱۹۸۱ اشاره نمود (۳). نامبرندگان نشان دادند که تزریق مستقیم یک داروی تضعیف‌کننده سیستم ایمنی نظیر سیکلوفسفامید همراه با خوراندن ساکارین به موش،



سیستم عصبی نیز می‌باشند. مشاهده شده است که مقدار هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدی سرم در زمانی که پاسخ ایمنی به حداکثر خود می‌رسد افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کند. این افزایش در حیواناتی مشاهده شده است که دارای سیستم ایمنی قوی هستند. بنابراین بنظر می‌رسد که وجود هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدی در سرم بیماران فیزیولوژیک خود اثری روی سیستم دفاعی ندارند. اما وقتی این میزان فیزیولوژیک در اثر «استرس» یا تحریکات دیگر افزایش پیدا کند، اثر کاهش‌دهنده سیستم دفاعی توسط این هورمونها ظاهر می‌شود. باید خاطر نشان شد که برخی از فرآورده‌های ایمونوسیتها نظیر اینترلوکین یک (IL-1)، اینترلوکین شش (IL-6) و اینترفرون گاما (INF- $\gamma$ ) سبب افزایش مقدار هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدی در سرم می‌شوند.

Besedovsky و همکارانش در سال ۱۹۸۶ نشان دادند که اگر مایع رویی کشت لنفوسیت‌های موش Rat را به موش دیگری تزریق کنند، مقدار هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدی موش مذکور افزایش می‌یابد (۵). بنظر این محققین فاکتور تزریق شده روی هیپوفیز اثر می‌گذارد، زیرا مقدار ACTH سرم موش نیز افزایش نشان می‌دهد. سایر فرآورده‌های سیستم ایمنی نیز قادر به افزایش هورمونهای قندی می‌باشند. اینترلوکین یک (IL-1) و تیموزین آلفا (Thymosin- $\alpha$ ) هر دو سبب افزایش ترشح این هورمونها و هورمونهای ACTH و CRF می‌شوند (۲). مشاهدات دیگری که تأییدکننده مطالب فوق می‌باشند، حاکی از آنند که سیستم‌های عصبی و ایمنی هر دو تولیدکننده فاکتورهای تنظیم‌کننده یکدیگر هستند. بعنوان مثال آستروسیتها IL-1، IL-3 را تولید می‌کنند و سلولهای سیستم ایمنی نیز می‌توانند ACTH، پیش‌ساز آنکفالین، آندورفین، سوماتواستاتین، هورمون رشد، گونادوتروپین، کسی‌توسین، وازوپرسین و نوروفیزین را تولید کنند.

### نتیجه‌گیری

«استرس» تقریباً روی تمام فعالیت‌های عصبی و غدد درون‌ریز و در نتیجه روی سیستم ایمنی بدن می‌تواند تأثیر گذارد. اثر «استرس» از طریق اعصاب سمپاتیک و شاخه هیپوتالاموسی، هیپوفیز غدد فوق‌کلوی را تحریک نموده و با افزایش هورمونهای گلوکوکورتیکوئیدی موجب کاهش پاسخ ایمنی می‌شود. بنظر می‌رسد مکانیسم کاهش پاسخ‌های ایمنی از طریق جلوگیری از نفیکیک لنفوسیت‌های Th-1 و ترشح سیتوکین‌های (Cytokines) مربوط به سلولها یعنی IL-12، IL-2، INF- $\gamma$  صورت می‌پذیرد. فعل و انفعالاتی که در اثر استرس بین سیستم عصبی، غدد درون‌ریز و سیستم ایمنی بدن انجام می‌گیرند بوسیله مکانیزم عکس‌العمل‌های Biofeed back و بصورت واکنش‌های متقابل بین این سیستمها تنظیم می‌گردند. بنابراین هنگامی که آرامش بدن توسط تحریکات خارجی بهم می‌خورد، بعلاوه استرس ایجاد شده حالت تعادل سیستم‌های بدن یا هوموستاز (Homeostasis) بدن مختل می‌شود، مکانیسم‌های تنظیمی فوق‌الاشاره نیز دچار اختلال شده و سیستم ایمنی بدن تضعیف می‌گردد. لذا با از بین بردن تحریکات خارجی و تنشها یا از راه به حداقل رساندن آنها و ایجاد آرامش در حفظ تعادل درونی بدن می‌توان تا حدود زیادی سیستم دفاعی بدن را در حداکثر توان خود حفظ نمود و در نتیجه از بیماری‌هایی که تضعیف سیستم ایمنی بدن موجب تقویت و بروز آنها می‌شود نظیر برخی از بیماری‌های عفونی و سرطانها جلوگیری کرد.

### منابع

۱. خوانساری، ن. و دوکان، ج. اثر داروهای ضدافسردگی امی‌تریپتالین بر سیستم ایمنی، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه تهران، ۲۱-۱۶: (۵۳)، (۱۳۷۳).
۲. خوانساری، ن. و راد، م.ع. اثرات تیموزین آلفا و تافسین کونژوگه بر سیستم ایمنی بدن گاو، مجله دانشکده پزشکی دامپزشکی دانشگاه تهران، ۲۰-۱۰: (۱)، ۴۶: (۱۳۷۰).

استیل‌کولین یا آدرنالین مجاور نمودند. مجاورت این یاخته‌ها با استیل‌کولین سبب کاهش تعداد لنفوسیتها و ماکروفاژهای مغز استخوان شد در حالیکه مجاورت آنها با آدرنالین سبب کاهش تعداد لنفوسیتها و افزایش تعداد ماکروفاژها شد.

### مطالعه پاسخ‌های ایمنی متعاقب تخریب سیستم عصبی مرکزی :

بهترین راه برای نشان دادن رابطه مستقیم بین سیستم عصبی مرکزی و سیستم ایمنی بدن آن است که یکی را تخریب کرده و عمل دیگری را ارزشیابی کنیم. در این تجربیات نشان داده شد که تخریب هیپوتالاموس موجب تغییراتی در تعداد ایمونوسیت‌های اعضای لنفاوی می‌شود و فعالیت این یاخته‌ها را نیز تغییر می‌دهد. تخریب هیپوتالاموس قدامی نیز سبب کاهش بلاستوزن لنفوسیت‌های طحال در پاسخ به آنتی‌ژن و مایتوزن می‌گردد در حالیکه تخریب اجسام پستانی (Mammary bodies) و کمپلکس یادامی شکل (Amygdaloid complex) باعث افزایش بلاستوزن یاخته‌های فوق‌الذکر می‌شود.

نکته جالب توجه آن است که این تغییرات ۱۴ روز بعد از تخریب عصبی به حال طبیعی اولیه برمی‌گردند. تخریب هیپوکمپ نیز سبب افزایش تعداد تیموسیت‌ها می‌شود. مطالعات نشان داده است که تغییرات فوق، رابطه‌ای با تغییر میزان کورتیکوسترون ندارد.

بنظر می‌رسد که این تغییرات در اثر دگرگونی‌های حاصله در ماکروفاژهای سوپرسور طحال (Splenic suppressor macrophages) ایجاد شود که پس از تخریب سیستم عصبی تغییرات ظاهر می‌شوند. نشان داده شده که این ماکروفاژها فاکتور سوپرسور محلول در سرم را ترشح می‌کنند (۲۰).

تغییرات دیگری که در اثر تخریب سیستم عصبی بروز می‌کند نقض پاسخ ایمنی علیه تومورهاست بطوری که تخریب هیپوتالاموس سبب افزایش رشد تومور در جوندگان می‌شود. مطالعات انجام‌شده روی این حیوانات نشان داده است که عمل سلولهای کشته‌کننده طبیعی (N.K. cells) کاهش می‌یابد.

Jankovic و همکارانش در سال ۱۹۸۶ در زمینه تخریب سیستم عصبی و تأثیر آن روی پاسخ‌های ایمنی مطالعاتی انجام داده‌اند. آنان مدعی هستند که برداشتن قسمتی از مغز جنین مرغ سبب بروز تغییراتی در تعداد و فعالیت ایمونوسیت‌های جنین مرغ می‌شود. بعلاوه ترشح هورمونها در سلولهای اپیتلیال تیموس جنین نیز مختل می‌گردد. نتایج این مطالعات نشان می‌دهند که رابطه پویایی بین سیستم عصبی و سیستم ایمنی وجود دارد (۱۲).

### اثر پاسخ‌های ایمنی روی فعالیت‌های عصبی :

شواهدی در دست است که نشان می‌دهند پاسخ‌های ایمنی سبب بروز تغییراتی در فعالیت یاخته‌های عصبی در برخی از قسمت‌های مغز می‌گردد. تحریک ایمونوسیتها توسط آنتی‌ژن سبب تغییر در ایمپالس‌های عصبی نورونهای هسته‌ای هیپوتالاموس می‌گردد (۶). بعد از ایمن‌سازی موش علیه گویچه‌های قرمز گوسفند فعالیت نورونهای هسته‌ای هیپوتالاموس مورد مطالعه قرار گرفت. در روز پنجم پس از ایمن‌سازی که تعداد سلولهای B سازنده پادتن در طحال به حداکثر خود رسید، افزایش ایمپالس (Impulse) نورونهای هسته‌ای بطن وسطی (Median ventricle) هیپوتالاموس نیز مشاهده شد ولی تغییری در موج عصبی (ایمپالس) نورونهای هسته‌ای بطن قدامی (Anterior ventricle) هیپوتالاموس مشاهده نشد. محققین نتایج فوق را دال بر این دانستند که هیپوتالاموس نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی دارد. آزمایش‌های دیگری که توسط Felton و همکارانش در سال ۱۹۸۷ انجام گرفت نشان داد که ایمن‌سازی موش علیه گویچه‌های قرمز گوسفند با کاهش نورآدرنالین در نورونهای مجاور بطنی (Paraventricuar) هیپوتالاموس همراه و همزمان با افزایش پاسخ ایمنی علیه آنتی‌ژن مذکور خواهد بود.

### چرخه تنظیم دو طرفه :

اگر قبول کنیم که سیستم عصبی روی سیستم ایمنی کنترل دارد، باید پذیرفت که تنظیم اعمال دو سیستم مذکور روی یکدیگر دو طرفه است. شواهد علمی حاکی از آن است که فرآورده‌های سیستم ایمنی قادر به تغییر فعالیت



3. Ader, R. and Cohn, N. **Text book of psychoneuroimmunology**, Academic press publication, (1981).
4. Berkenbosch, F. Corticotropin - Releasing factor - producing Neurons in the rat activated by IL-1: *Sci*, 238: 524-526, (1987).
5. Besedovsky, H.O. Immunoregulatory feedback between IL-1 and glucocorticoid hormones. *Science*, 236: 652-659, (1986).
6. Bulloch, K. **Neural Modulation of Immunity**, Raven Press, (1985).
7. Calabrese, J.R. Alterations in immunocompetence during stress, bereavement, and depression : Focus on Neuro-adenroendocrine regulation. *Am., J. of Physiology*. 144: 1123, (1987).
8. Cruickshankd, J.M. Reduction of stress/catecholamine induced necrosis by Beta-Selective blockade. *Lancet*, 2: 582, (1987).
9. Fudenburg, H.H. Sigma receptors and Autoimmune mechanisms in Schizopherni (preliminary findings and hypotheses) *Biomedical and pharmacotech*. 38: 285-290, (1984).
10. Hall, N.R. and Goldstein, A.L. **Psychoneuroimmunology text book** edited by Ader, R., Academic Press, (1981).
11. Ishigami, T. *Am. Res. Tuberculosis*, 2: 470-484, (1919).
12. Jankovic, B.D. and Spector, N.H. **Enkephalins and Endorphins stress and immune system**, text book edited by Plotnikoff, Plenum Press, (1986).
13. Kavaliers, M. Evidence for Opoind and non-opoind forms of stress-induced analgesia in the snail, *Brain. Res.* 410: 111, (1987).
14. Khansari, N. Effects of stress on the immune system. *J. Immunol. Today*, 11: 170-175, (1990).
15. Laperriere, A. *Int. J. of Sport. Med.* 12: 53-57, (1991).
16. Munck, A. *Endocrinology Rev*, 5: 25-30, (1984).
17. Murgu, A.J. **Enkephalins and Endorphins**, text book of stress - induced Immunomodulation, Plennum Press, 221-239, (1986)
18. Petralgia, F. *Endocrinology*, 120: 1083-1088, (1987).
19. Plonikoff, N.P. **Enkephalins and endorphins stress on the immune system** Plenum Press, pp: 440-447, (1986).
20. Rad, M.A., Khansari, N. and Gustad, T. Study of an endogenous Immunosuppressor factor derived fram Human and Bovine serum, *J. of Science*, Islamic Republic of Iran, 5: 89-97, (1994).
21. Seymour, M. (1991) *J. Clinical Periodontology*, 18: 421-426.

22. Shelby, J. *J. Burn care Rehabil*, 13: 58-63, (1992).
23. Simpson, J.W. **Text book of digestive diseases in the dog and cat**, **Blackwell Scintific Publications** London: 73, (1997).
24. Su, T.P. **Steroid binding at sigma receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune system**. *Science* 240: 219, (1988).
25. Tecoma, E.S. and Huey, L.Y. **Psychic distress and the immune response**, *Life Science*, 36: 1799, (1985).
26. Zwickler, D. 70th Meeting of Endocrine Society (Abst. 446), (1988).

## Stress and Immunity

Khansari N.<sup>1</sup>, Rad M.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Department of Immunology, Faculty of Medicine, Tehran Unviersity, Tehran - Iran.* <sup>2</sup>*Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran - Iran.*

" Stress " can almost affect all of the nervous and endocrine activites, so that the results of alterations in body homeostasis can affect the immune system. The effects of stress stimulate adrenal glands through the sympathetic nerves as well as the branch hypothalamic-hypophis nerve resulting increase of the secretion of glucocorticoid hormones. These hormones have an important role in decreasing the immune response. It seems the mechanism of the immune responses occur through the prevention of differentiation of Th-1 lymphocytes by blocking the secretion of cytokines related to these cells such as IL-2, IL-12 and INF-gamate resulted reactions from the effect of stress on the nervous, endocrine and immune system are regulated via the bio-feedback mechanisms and through the pathway of bilateral reations. Therefore, when the body homeostasis is disturbed by the effects of stress, the regulated mechanism of neuroendocrine-immune system will be activated accordingly and ultimately the immune system will be suppressed. Thus, in the normal and healthy conditions, by decreasing the stress stimulants and preventing the alterations in homeostasis, we will be able to keep the immune system in an active and calm state. This will be helpful in prevention and control of some infectious and neoplastic diseases which are associated with immunosuppressive factors, such as stress, in human and animal medicine.

**Key words :** Stress, Immunity, Neuroendocrine, Cytokines

