Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol.15, No.1, Spring 2015, Pages 56- 65

Methimazole-Induced Hypothyroidism Enhances HSV-1 Infectivity without Altering Circulating Leukocytes in the Rat

Feizi H[1], Moattari A[2], Amirghofran Z[3], Varedi M[4*]

[1]Department of Physiology, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
[2]Department of Virology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[3]Department of Immunology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[4]Department of Physiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

* Corresponding Author: Tel/Fax: +987112302026 E-mail: varedim@sums.ac.ir

Received: 16 Oct 2014 Accepted: 17 Jan 2015

ABSTRACT

Backgrounds & objectives: In addition to their genomic actions, thyroid hormones (THs) can modulate the immune responses through cell surface receptors. One of these is the antiviral effect of THs. Methimazole, as an anti-thyroid compound, is widely used to treat hyperthyroid patients. It also reduces blood leukocytes, granulocytes in particular, and thereby may affect the immune response. Recently, we reported that methimazole-induced hypothyroidism intensifies herpes simplex virus-1(HSV-1) infectivity. To determine whether the effect is mediated through alterations in circulating leukocytes, we assessed the HSV-1 infectivity and circulating leukocytes in methimazole-induced hypothyroid rat.

Methods: Male Sprague Dawley rats received methimazole (200 µg/ml) in their drinking water for 2 weeks. Rats were then inoculated with a non-lethal single dose of HSV-1, and sacrificed 3 days later to harvest their spleen. Spleen extract was prepared, and virus yield was determined by evaluation of cytopathic effects (CPE) induced by the extract in a Vero cell culture system. For quantitative analysis, standard method of Reed-Muench was employed. The routine Wright's staining protocol was used for blood leukocytes differential count.

Results: The CPE development was significantly increased in the cell cultures exposed to the spleen extract of methimazole-treated animals ($P < 0.05$), indicating a higher virus yield and intensified virus infectivity. However, the effect of methimazole on blood leukocytes was minimal.

Conclusion: Our data suggest that methimazole increases the susceptibility to HSV-1 infection, at least in part, by blocking THs synthesis but not alterations in circulating leukocytes.

Key words: Thyroid Hormones: Methimazole; Blood Leukocytes; HSV-1; Rat

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-04-19]

اثر تیمار با متی مازول بر گلبولهای سفید خون وعفونت زائی ویروس هرپیس سیمپلکس-۱ در موش صحرائی سفید

هادی فیضی[۱]، آفاق معطری[۲]، زهرا امیرغفران[۳]، معصومه واردی[٤]*

[۱]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران [۲] گروه ویروس شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران [۳] گروه ایمنی شناسی و مرکز تحقیقات خود ایمن، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران [٤]گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

* نویسنده مسئول. تلفکس: ۰۷۱۱۲۳۰۲۰۲۶ پست الکترونیک: varedim@sums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: هورمونهای تیروئیدی برسیستم دفاعی بدن اثر می گذارند. از جمله این اثرات تقویت عمل ضد ویروسی اینترفرونها می باشد. متی مازول برای درمان پر کاری غده تیروئیدیا القاءِ حالت هیپوتیروئیدی به کار می رود. این ماده سبب مهار سنتز هورمونهای تیروئیدی می شود و در استفاده مزمن گرانولوسیتهای خون محیطی را کاهش می دهد که می تواند سبب حساسیت به عفونت گردد. در این مطالعه ما همزمان اثر متی مازول را برگلبولهای سفید خون و عفونت زائی ویروس HSV-1 در رت بررسی نمودیم.

روش کار: تعداد ۲۰ سر رت از نژاد اسپرودالی بطور تصادفی در دو گروه کنترل و درمان تقسیم شدند. القاءِ هیپوتیروئیدی در گروه درمان با افزودن متی مازول به آب آشامیدنی حیوانات صورت گرفت. حیوانات گروه کنترل حلال متی مازول (آب آشامیدنی) مصرف کردند. دو هفته بعد ، همه حیوانات ویروس HSV-1 را دریافت نمودند و سه روز بعدخون و طحال حیوانات برداشت شد. تعیین تیتر ویروس درعصاره طحال حیوانات با روش Reed- Muench انجام گرفت. تغییرات گلبول های سفید خون با روش هیستولوژیک بررسی شدند.

یافته ها: سطح سرمی هورمونهای T3 و T4 در حیواناتی که متی مازول دریافت کردند در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشت ($p<۰/۰۱$). تیتر ویروس در عصاره طحال حیوانات هیپوتیروئید در مقایسه با حیوانات کنترل بطور معنی داری افزایش داشت ($p<۰/۰۵$). درمان با متی مازول اثر قابل ملاحظه ای بر گلبولهای سفید خون حیوانات نداشت.

نتیجه گیری: متی مازول بدون تاثیر بر تعدادگلبولهای سفید خون سبب افزایش عفونت زائی ویروس HSV-1 در رت می شود. به نظر می رسد که کاهش هورمونهای تیروئیدی و اثر ضد ویروسی این هورمونها سبب افزایش عفونت زائیHSV-1 شده باشد.

کلمات کلیدی: هورمونهای تیروئیدی، متی مازول، گلبولهای سفید خون ، HSV-1، رت

دریافت: ۹۳/۷/۲٤ **پذیرش:** ۹۳/۱۰/۲۷

مقدمه

هورمونهای تیروئیدی نقش‌های شناخته شده متعددی را در بدن به عهده دارند که این اعمال از طریق گیرنده های داخل هسته سلولها صورت می گیرند [۱]. در مطالعات اخیر نشان داده شده که این هورمونها همچنین بر عناصر/سلولهای مختلف سیستم ایمنی اثر می گذارند و از این طریق پاسخهای ایمنی را تنظیم می نمایند [۲]. از جمله این تغییرات تقویت اثرات ضد ویروسی اینترفرونها می باشد [۶-۳]. با اینکه مکانیزم دقیق این اثرات هنوز به درستی معلوم نمی باشد، نتایج مطالعات گذشته نشان می دهندکه هورمونهای تیروئیدی از طریق باند شدن

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-04-19]

به گیرنده های سطح سلولی خود (αvβ3 اینتگرین) و فعال سازی مسیرهای انتقال پیام داخل سلولی سبب تغییر پاسخهای ایمنی می گردند [۱۱-۷]. ویروس هرپس سیمپلکس-۱[1]، از مهمترین ویروس‌های بیماریزای انسانی است و موجب تب‌خال می‌شود [۱۲]. عفونت زایی این ویروس بویژه توسط اینترفرون گاما تنظیم می گردد [۱۳]. ما در مطالعات گذشته نشان داده ایم که افزایش هورمون تیروکسین هم در محیط in vivo و هم در محیط in vitro پاسخ سلولهای T کمکی نوع ۲ [2] را نسبت به پاسخ سلولهای T کمکی نوع ۱ [3] در سلولهای طحال موش سوری آلوده به ویروس HSV-1 تضعیف می نماید [۱٤]. بعلاوه گزارش کرده ایم که هیپرتیروئیدی القاءِ شده توسط ال- تیروکسین سبب کاهش، و هیپوتیروئیدی القاءِ شده توسط متی مازول سبب افزایش عفونت زائی ویروس HSV-1 در موش صحرائی می شود [۱۵]. متی مازول عضوی از خانواده تیوآمیدها است. این ماده با مهار آنزیم تیروئیدپراکسیداز مانع اکسیداسیون ید و اتصال آن به تیروزین موجود در تیروگلوبولین می شود و بدین ترتیب از سنتز هورمونهای تیروئیدی جلوگیری می نماید [۱۶]. این ماده برای درمان بیماران هیپرتیروئید در کلینیک و برای القاءِ حالت هیپوتیروئیدی در مطالعات حیوانی بطور گسترده ای بکار گرفته میشود [۱۷].

متی مازول علاوه بر مهار سنتز هورمونهای تیروئیدی سبب بروز عوارض جانبی از جمله کاهش گلبولهای سفید خون می‌شود و حالت آگرانولوسیتوسیس را ایجاد می نماید [۲۲-۱۸]. این عارضه بصورت بالقوه می تواند بر پاسخهای دفاعی سیستم ایمنی بدن در برابر میکرو ارگانیزمها اثر گذاشته و حساسیت به عفونتها را تغییر دهد [۲۳].

اینکه متی مازول از طریق حذف اثر ضد ویروسی هورمونهای تیروئیدی سبب افزایش عفونت زائی ویروس HSV-1 می شود و یا کاهش تعداد گلبولهای سفید خون، معلوم نیست. لذا، در این مطالعه ما اثر متی مازول را بر عفونت زائی ویروس فوق و نیز تعداد گلبولهای سفید خون در موش صحرائی مورد بررسی قرار دادیم.

روش کار

مواد: داروی متی مازول (ساخت شرکت Uetikon) توسط شرکت ایران هورمون فراهم گردید. کیت Radioimmunoassay از شرکت DRG Diagnostics آلمان خریداری شد. مواد لازم جهت کشت سلول ها از Gibco BRL تهیه شدند. سایر مواد از شرکت سیگما خریداری گردیدند.

حیوانات آزمایشگاهی: در این تحقیق که از نوع مداخله ای- تجربی می باشد، از موش های صحرائی سفید نر بالغ از نژاد اسپرودالی با وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم ،پرورش یافته در مرکز پرورش حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز، استفاده شد. حیوانات به مدت ۷۲ ساعت قبل از شروع مطالعه ، به منظور تطابق با محیط به آزمایشگاه منتقل شدند. درجه حرارت محل نگهداری حیوانات حدود ۲±۲۲ درجه سانتیگراد تنظیم می شد. ساعات روشنائی (۱۲ ساعت) و تاریکی (۱۲ ساعت) توسط سیستم خودکار تنظیم می گردید. حیوانات در قفس های پلاستیکی و در گروه های ٤ تائی نگهداری شدند. حیوانات از خوراک پارس دام تغذیه می کردند و به غذا و آب آزادانه دسترسی داشتند. در شروع مطالعه حیوانات بصورت تصادفی به دو گروه کنترل و درمان (۱۰ راس در هر گروه) تقسیم شدند و در نهایت داده های حاصل از حیواناتی که تا انتهای مطالعه زنده ماندند گزارش گردید. در حیوانات گروه کنترل برای عملکرد غده تیروئید مداخله ای صورت نگرفت

[1] Herpes Simplex Virus-1, HSV-1
[2] T- Helper 2, TH2
[3] T- Helper 1, TH1

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-04-19]

اما در حیوانات گروه درمان با استفاده از متی مازول حالت هیپوتیروئیدی القاء گردید.

القای حالت هیپوتیروئید: برای کاهش سطح سرمی هورمون های تیروئیدی و القاء حالت هیپوتیروئید در حیوانات ، داروی متی مازول (۲۰۰ میکروگرم در هر میلی لیتر) به آب نوشیدنی حیوانات برای مدت ۲ هفته اضافه شد. میزان آب نوشی برای تعیین میزان مصرف دارو بطور روزانه، و میزان مصرف غذا برای آگاهی از تغییرات اشتهای حیوانات هر سه روز یک بار اندازه گیری شدند. جهت تعیین سطح سرمی هورمون های تیروئیدی در دو نوبت، قبل از شروع و در پایان دوره درمان، نمونه گیری خون از دم حیوانات و تحت بیهوشی سبک با اتر انجام شد. میزان غلظت هورمون های T3 و T4 در هر نمونه به روش Radioimmunoassay و با استفاده از کیت های اندازه گیری T3وT4 (شرکت کاوشیار ایران) تعیین گردیدند.

تهیه ویروس وآلوده نمودن حیوانات: نمونه های آلوده به ویروس هرپس سیمپلکس (HSV) قبلا در بخش ویروس شناسی دانشگاه علوم پزشکی شیراز با اخذ رضایت از بیمار، از زخم لب جدا شده و پس از کشت در سلول های Vero و با استفاده از روش PCR و آنتی بادی مونوکلونال، HSV-1 بودن آن تائید گردیده بود. سپس سوسپانسیونی از ویروس با غلظت غیر کشنده (10^{7} = ۵۰ TCID) از ویروس تهیه گردید و حجمی معادل ۱۰ میکرولیتر از آن به صورت داخل صفاقی به همه حیوانات هر دو گروه تزریق گردید. سه روز پس از تزریق ویروس و با مشاهده علائم عفونت مثل کز کردن و التهاب ملتحمه، حیوانات تحت یک بیهوشی عمیق با اتر و ضمن برداشتن طحال کشته شدند. طحال به عنوان بخشی از سیستم رتیکولواندوتلیال با روشی کاملاً استریل برداشته شد. سپس عصاره ای از طحال حیوانات تهیه شد و در محیط کشت سلولی جهت تعیین میزان عفونت زائی ویروس مورد استفاده قرار گرفت. غده تیروئید حیوانات نیز همزمان برداشت شد و پس از شستشو با سالین برای تثبیت به محلول فرمالین منتقل گردید. پس از پردازش، برش گیری و رنگ آمیزی، برشهای بافتی مورد مطالعه میکروسکوپی قرار گرفتند.

کشت سلولهای vero و تعیین میزان عفونت زائی ویروس HSV-1: سلول‌های vero با تراکم 10^{4} در محیط کشت به همراه ۱۰٪ سرم جنینی گاو و انتی بیوتیک در پلیتهای ۹۶ خانه و در شرایط استاندارد کشت شدند. پس از تکثیر سلولها و تشکیل یک لایه کامل از آنها، محیط کشت آنها خارج شد و سلولها با حجمی معادل ۱۰۰ میکرولیتر از رقتهای مختلف عصاره طحال حیوانات مجاور شدند. کشتها مجدداً به انکوباتور منتقل گردیدند و روزانه به کمک یک میکروسکوپ نوری بروز اثرات آسیب سلولی [1] شامل گرد شدن با منظره خوشه انگوری و تشکیل پلاک های کوچک شکل۳ (الف) بررسی می شدند. این اثرات شاخص میزان تکثیر ویروس در سلولهای Vero است. زمانیکه در بیش از ۸۰٪ از سلول ها CPE ظاهر می شد، رقتی که موجب بروز CPE در ۵۰٪ از سلولها شده بود (TCID50) تعیین می گردید. تیتر نهائی ویروس در روز سوم و با روش Reed- Muench محاسبه شده است.

شمارش افتراقی گلبولهای سفید در خون محیطی: درصد انواع گلبولهای سفید در خون محیطی با مطالعه میکروسکوپی نمونه خون حیوانات تعیین شد. در ابتدا یک قطره خون از دم حیوان بصورت لایه بسیار نازک بر روی یک لام هیستولوژی پخش و سپس با متد رایت رنگ آمیزی و در هوای اتاق خشک می شدند. در پایان به کمک یک میکروسکوپ نوری و بکار گیری لنز ٤٠x گلبولهای سفید بصورت افتراقی شمارش و درصد آنها تعیین گردید. در هر

[1] Cytopathic Effect, CPE

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-04-19]

اسلاید ۵۰۰-۳۰۰ گلبول سفید شمارش شده و در نهایت بصورت درصد نرمال Diff گزارش گردید.

روش های آماری: به منظور بررسی آماری داده ها از نرم افزار SPSS شماره ۱۳ و روش های ANOVA و Paired-samples t-test استفاده گردید. از روش ANOVA برای مقایسه آلودگی ویروسی در گروه ها و از Paired-samples t-test برای مقایسه شمارش گلبولهای سفید قبل و بعد از درمان استفاده شد.

یافته ها بصورت Means ± S.E.M گزارش شده اند و تفاوتهای بین گروهها با P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شده است.

یافته ها

اثر متی مازول بر سطح سرمی هورمونهای تیروئیدی و هیستومورفولوژی غده تیروئید: جدول ۱ میزان هورمونهای تیروئیدی را در حیواناتی که متی مازول دریافت کردند و حیوانات گروه کنترل نشان می دهد. اعداد بیانگر انست که سطح سرمی هورمونهای T3 و T4 در حیواناتی که متی مازول دریافت کردند در مقایسه با سطح سرمی این هورمونها در حیوانات گروه کنترل کاهش قابل ملاحظه ای داشته اند ($P < ۰/۰۵$).

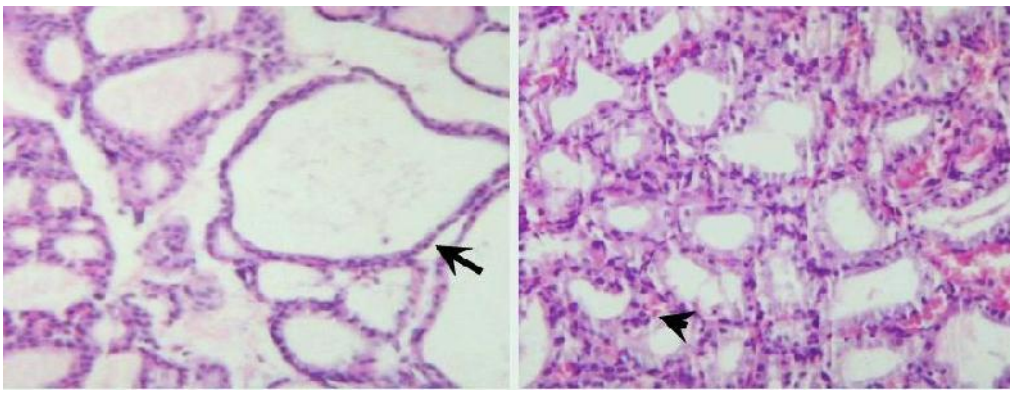
فتومیکروگرافهای تهیه شده از برشهای بافتی رنگ امیزی شده این تغییرات را در شکل ۱ به نمایش گذاشته اند. در مقایسه با غده تیروئید حیوانات گروه کنترل (یوتیروئید)، غده ی حیواناتی که با متی مازول درمان شده بودند دارای فولیکولهای بیشتر با کلوئید کمتر و سلولهای استوانه ای ترهستند.

اثر متی مازول بر گرانولوسیتها گلبولهای سفید خون: در نمونه خون محیطی: نتایج بدست امده از شمارش افتراقی سلولها نشان داد که درمان با متی مازول تآثیر قابل ملاحظه ای برتعداد انواع مختلف، گلبولهای سفید خون حیوانات نداشته است. همانطور که بار گرافها در شکل ۲ نیز نشان می دهند، لنفوسیتها با ٪۸۵/۶±٪۰/۵۱ قبل از درمان با متی مازول و ٪۸۷/۲±٪۱/۷٤ در پایان دوره درمان بیشترین گلبولهای سفید خون حیوانات را تشکیل

جدول ۱. میانگین سطح سرمی هورمونهای T4 و T3 در حیوانات گروههای کنترل و حیوانات درمان شده با متی مازول (هیپوتیروئید). اعداد بصورت Mean ± SEM گزارش شده اند. علامت * نشانه تفاوت معنی دار با P < ۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل می باشد.

	T3 (ng/dl)	T4 (µg/dl)
Control (Euthyroid)	۹۶/۲۰±۷/۳۶	۵/۱۷±۰/٤۳
Methimazole-treated(Hypothyroid)	۵٤/۸۸±٤/۱۶*	۱/۹۶±۰/۲۱*

هیپوتیروئید یوتیروئید

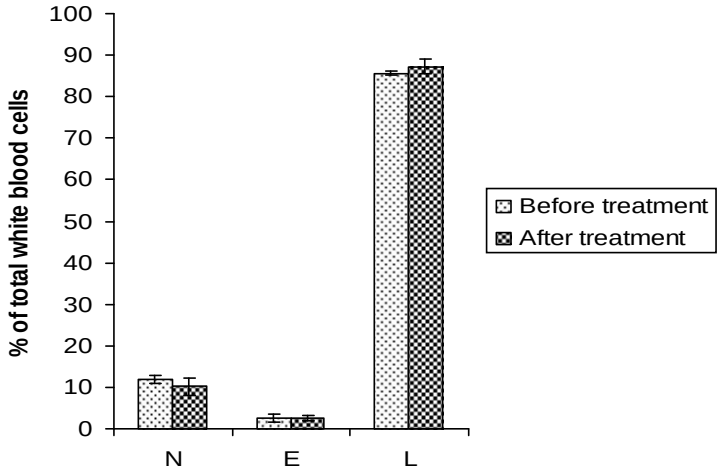


شکل ۱. فتومیکروگرافها برشهای بافت غده تیروئید رنگ امیزی شده با هماتوکسیلین و ائوزین را نشان میدهند. پیکان یکی از فولیکولها را درتیروئید حیوان کنترل (یوتیروئید) و سر پیکان یکی از فولیکولها را در غده حیوان درمان شده با متی مازول (هیپوتیروئید) نشان میدهند.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-04-19]

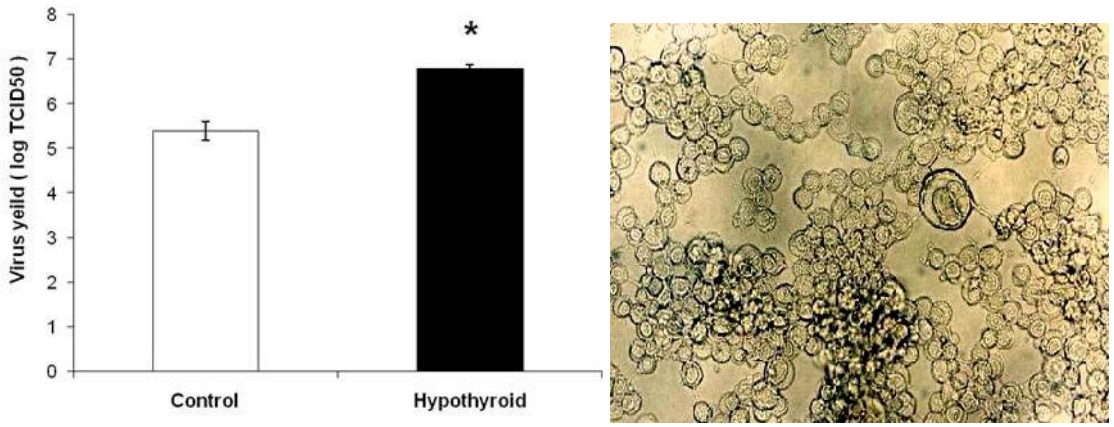
میدادند (p=۰/۳۰۶). به همین ترتیب، نوتروفیلها با ۱/۰۰٪±۱۱/۸٪ و ۲/۲٪±۱۰/۲٪ در رده بعدی قرار داشتند (p=۰/۵۲٤). ائوزینوفیلها نیز با ۰/۹٪±۲/۶٪ و ۰/۶٪± ۲/۶% کمترین جمعیت گلبولهای سفید را به ترتیب در شروع و پایان دوره درمان به خود اختصاص دادند (p=۰/٤۰۹). همانطور که مقادیر P نشان می دهند، تفاوت ها از نظر اماری قابل ملاحظه نیستند.

اثر درمان با متی مازول برعفونت زایی ویروس HSV-1: بارگرافها در شکل ۳ (ب)تیتر ویروس را در عصاره طحال حیوانات نشان می دهند. بر این اساس در حیواناتی که متی‌مازول دریافت کرده و هیپوتیروئید بودند عفونت زائی ویروس حدود ۱۰ برابر بیشتر (۵۰ TCID ۰/۰۹±۶/۸) از حیوانات گروه کنترل یوتیروئید (۵۰ TCID ۰±۲۱/ ۵/٤) می باشد. انالیز آماری نتایج نشان دادکه تفاوت مشاهده شده در تیتر ویروس و میزان آلودگی حیوانات از نظر آماری با p<۰/۰۵ معنی داری می باشد.



شکل ۲. مقایسه تعداد نوتروفیل ها(N) ،p=۰/۵۲٤ ، آئوزینوفیل ها(E)،۰/٤۰۹ =p ،و لنفوسیت ها(L)،۰/۳۰۶ =p ، در حیوانات درمان شده با متی مازول، قبل و بعد از درمان.

الف ب



شکل ۳. الف- فتومیکروگراف آسیب سلولی (CPE) و تشکیل پلاک های کوچک که معیار سنجش الودگی به ویروس میباشد را درکشت سلولهایveroپس از مجاورت با عصاره طحال حیوانات نشان میدهد. ب- میانگین ± انحراف معیار میزان آلودگی ویروسی در حیوانات هیپوتیروئید (n=5) و حیوانات گروه یوتیروئید(n=4).(Endocr Res. 2014; 39(1):50-5). علامت * نشان دهنده تفاوت معنی دار در مقایسه با کنترل می باشد (P < 0.05).

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-04-19]

بحث

یافته های این مطالعه نشان می دهند که متی مازول با کاهش سطح خونی هورمونهای تیروئیدی و بدون تاثیر قابل ملاحظه برگلبولهای سفید خون سبب افزایش عفونت زائی ویروس HSV-1 می شود. این کاهش سطح خونی هورمونهای تیروئیدی بیانگر انست که متی مازول با دوز بکار گرفته شده در این مطالعه قادر به القاءِ هیپوتیروئیدی بوده است. برای اطمینان از القای هیپوتیروئیدی در سطح بافت، تغییرات هیستومورفولوژی غده تیروئید نیز بررسی شدند. اگر چه مقدار TRH و TSH اندازه گیری نشد، ولی این تغییرات نشان می دهند که کاهش هورمونهای تیروئیدی توسط متی مازول به حدی بوده که باعث فعال سازی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز و در نتیجه هیپرتروفی غده تیروئید حیوانات شده است. گزارش اخیر ما نیز حاکی از انست که عفونت‌زائی ویروس HSV-1 در حیوانات هیپرتیروئید در مقایسه با حیوانات هیپوتیروئید و یوتیروئید بطور قابل ملاحظه ای کاهش می یابد [۱۵]. ما در یک مطالعه جداگانه نیز نشان داده ایم که هورمونهای تیروئیدی با تضعیف بازوی TH2 و تقویت بازوی TH1 میتوانند پاسخهای ضد ویروسی را در بدن ارتقاءِ بخشند. در محیطهای *in vitro* هورمونهای تیروئیدی با تقویت فعالیت اینترفرونها اثرات ضد ویروسی این سیتوکینها را تقویت می نمایند [۶-۳].

به دنبال عفونت ویروسی، پاسخهای ایمنی اعم از اختصاصی و غیر اختصاصی در بدن فعال می شوند [۲٤]. در این میان تولید سیتوکینها به خصوص اینترفرونها از اهمیت خاصی بر خوردار می باشند [۲۵]. اثرات ضد ویروسی اینترفرونها و نقش انها در مقابله ی بدن با عفونتهای ویروسی از سالها پیش شناخته شده و به اثبات رسیده است [۲۶]. در یک سری مطالعه پیوسته، Lin و همکاران نشان داده اند که اضافه نمودن تیروکسین به همراه اینترفرون به محیط کشت سلولی الوده به ویروس سبب تقویت اثر اینترفرونها و غیر فعال شدن ویروسها میگردد [۶-۳]. به علاوه نشان دادند که هورمونها این اثرات را از طریق گیرنده های سطح سلولی خود اعمال میکنند [۳]. به دنبال این گزارشات بود که محققین دیگر نیز بر روی نقش هورمونهای تیروئیدی درسیستم ایمنی بدن متمرکز شدند به نحوی که De Vito و همکارانش این هورمونها را به عنوان یکی از تنظیم کننده های اصلی پاسخهای سیستم ایمنی معرفی نموده اند [۲]. یافته های ما نه تنها نتایج مطالعات گذشته را تآئید می نماید بلکه به دلیل بکار گیری مدل حیوانی و محیط *in vivo* از اهمیت خاصی بر خوردار می باشد.

بعلاوه پدیده دخالت گیرنده های سطح سلولی هورمونهای تیروئیدی فعالیت ضد ویروسی انها را تقویت می‌نماید. ما معتقدیم که هورمونهای تیروئیدی از طریق باند شدن به گیرنده های سطح سلولی خود، یعنی اینتگرین های αvβ3(۱۰،۱۱)، نه تنها اثرات ضد ویروسی اینترفرونها را تقویت می نمایند بلکه می توانند اتصال ویروسها را به سلولها مهار نمایند و از این طریق نیز اثرات ضد ویروسی را در بدن اعمال کنند. ویروسها میکرو اورگانیزمهای داخل سلولی محسوب می شوند. لذا، اتصال به سلول که اولین مرحله در چرخه تکثیر انها می باشد برای عفونت زائی انها الزامی است [۲۷]. برخی از ویروسها از جمله ویروس مورد مطالعه ما نیز از طریق اینتگرین ها ی αvβ3 به سلولها متصل می شوند [۲۹،۲۸]. بر این اساس می توان گفت که هورمونهای تیروئیدی با اشغال این گیرنده ها در سطح سلول، اتصال ویروسها به سلول را مهار نموده و از این طریق نیز می توانند سبب کاهش عفونت زائی انها شوند. گر چه مابرای اولین بارنشان داده ایم که هورمونهای تیروئیدی در محیط *in vivo* سبب تقویت پاسخهای دفاعی بدن در برابرعفونت با

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-04-19]

ویروس HSV-1 می شوند، اما کشف مکانیسم دقیق این پدیده مطالعات بیشتری را می طلبد.

درمان با متی مازول بر لنفوسیتها که بزرگترین جمعیت گلبولهای سفید در موشهای صحرائی می باشند بی تاثیر بود. گزارشات کلینیکی حاکی از آنست که درمان با متی مازول میتواند سبب کاهش تعداد گلبولهای سفید خون محیطی بخصوص گرانولوسیتها شود. بر این اساس ممکن است تصور شود که افزایش عفونت زائی ویروس در حیواناتی که با متی مازول درمان شده اند به دلیل کاهش گلبولهای سفید خون بوده است. بزرگترین جمعیت گلبولهای سفید در خون انسان گرانولوسیتها هستند. این سلولها پپتیدی موسوم به دفنسین نیز تولید میکنند که ظاهراً در عفونت زائی ویروسها نقش دارد [۳۰]. بررسی های گذشته نشان میدهند که اتصال گرانولوسیتها از طریق دفنسین میتواند اثر مهاری برعفونت زائیHSV-1 داشته باشد [۳٤-۳۱]. نتایج حاصل ازشمارش افتراقی گلبولهای سفید خون حاکی از آنست که متی مازول اثر قابل ملاحظه ای بر تعداد این سلولها نیز نداشته است

اما این احتمال وجود دارد که متی مازول برمیزان تولید دفنسین توسط گرانولوسیتها اثر گذاشته باشد لذا ، بررسی اثر متی مازول برتولید دفنسین ممکن است به تعیین مکانیزم دقیق تر افزایش عفونت زائی ویروس HSV-1 در حیوانات درمان شده با متی مازول کمک نماید. گر چه نقش هورمونهای تیروئیدی در حساسیت/ مقاومت به عفونتهای ویروسی هنوز معلوم نیست، تضعیف پاسخهای لنفوسیتی TH2 و کاهش عفونت زائی ویروس HSV-1 درحیواناتی که افزایش سطح سرمی هورمونهای تیروئیدی دارند [۱۵،۱٤] این فرضیه را تقویت مینماید که کاهش هورمونهای تیروئیدی با تغییر پاسخهای ایمنی سبب افزایش عفونت زائی ویروس گردیده است.

با توجه به اینکه داده های مطالعه حاضر از نمونه های حیوانی بدست آمده و شرائط آزمایش تحت کنترل بود، با محدودیت خاصی در این پژوهش مواجه نشدیم.

نتیجه گیری

متی مازول بدون تاثیر بر تعدادگلبولهای سفید خون سبب افزایش عفونت زائی ویروس HSV-1 در رت می شود. به نظر می رسد که کاهش هورمونهای تیروئیدی و اثر ضد ویروسی این هورمونها سبب افزایش عفونت زائی HSV-1 شده باشد. چنانچه اثر هورمونهای تیروئیدی بر کاهش عفونت زائی ویروسها به اثبات برسد، شاید بتوان در آینده نزدیک آنها را برای پیشگیری، درمان و یا واکسیناسیون بر علیه بیماریهای ویروسی در کلینیک بکار گرفت.

تقدیر و تشکر

نویسندگان بر خود لازم میدانند که از زحمات سرکار خانم مهین شعف کارشناس محترم ازمایشگاه خون شناسی به خاطرمهارت بی نظیروکمک شایان ایشان در شمارش افتراقی گلبولهای سفید نمونه های خونی قدردانی و تشکر نمایند. این طرح با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شیراز (گرانت شماره ۸٤-۲۶۲۸، دکتر معصومه واردی) انجام شده است. نتایج ارائه شده در این مقاله بخشی از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد (۱۳۸۶) دکتر هادی فیضی می باشد.

References

1- Boelaert K, Franklyn JA. Thyroid hormone in health and disease. J Endocrinol. 2005 Oct; 187: 1-15.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-04-19]

2- De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. Thyroid. 2011 Aug; 21(8):879-90. doi: 10.1089/thy.2010.0429.
3- Lin HY, Thacore HR, Davis PJ, Davis FB. Thyroid hormone potentiates the antiviral action of interferon-γ in cultured human cells. J Clin Endocrinol Metab.1994 Jul; 79(1): 62-65.
4- Lin HY, Thacorf HR, Davis FB, Davis PJ. Potentiation by thyroxine of interferon-gamma-induced antiviral state requires PKA and PKC activities. Am J Phsiol. 1996 Oct; 271(4): 1256-1261.
5- Lin HY, Thacore HR, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormone analogoues potentiates the antiviral action of interferon-γ by two mechanisms. J of cell Physiology. 1996 May;167(2):269-276.
6- Lin HY, Yen PM, Davis FB, Davis PJ. Protein synthesis-dependent potentiation by thyroxine of antiviral activity of interferon-γ. Am J Physiol. 1997 Oct; 273(4Pt1): 1225-1232.
7- Davis PJ, Davis FB, Cody V. Membrane receptors mediating thyroid hormone action. Trends Endocrinol Metab. 2005 Nov; 16(9): 429-435.
8- Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. Front Neuroendocrinol. 2008 May; 29(2):211-8.
9- Davis PJ, Davis FB, Mousa SA, Luidens MK, Lin HY. Membrane receptor for thyroid hormone: physiologic and pharmacologic implications. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2011 Feb; 51: 99-115.
10- Bergh JJ, Lin HY, Lancing L, Mohamed SN, Davis FB, Mousa Sh, et al. Integrin αvβ3 contains a cell surface receptor site for thyroid hormone that is linked to activation of mitogen-activated protein kinase and induction of angiogenesis. Endocrinology. 2005 Jul; 146(7): 2864-2871.
11- Cohen K, Ellis M, Khoury S, Davis PJ, Hercbergs A, Ashur-Fabian O. Thyroid hormone is a MAPK-Dependent growth factor for human myeloma cells acting via alpha v beta 3 integrin. Mol. Cancer Res. 2011 Oct; 9(10): 1385-1394.
12- Koelle DM, Corey L. Herpes simplex: insights on pathogenesis and possible vaccines. Annu Rev Med. 2008 Feb; 59: 381-95.
13- Bigley NJ. Complexity of Interferon-γ Interactions with HSV-1. Front Immunol. 2014 Feb; 5: 15.
14- Varedi M, Shiri H, Moattari A, Omrani GH, Amirghofran Z. Hyperthyroid state or in vitro thyroxine treatment modulates TH1/TH2 responses during exposure to HSV-1 antigens. J Immunotoxicol. 2014 Apr-Jun;11(2):160-5.
15- Varedi M, Moattari A, Amirghofran Z, Karamizadeh Z, Feizi H. Effects of hypo- and hyperthyroid states on herpes simplex virus infectivity in the rat. Endocr Res. 2014 Jul; 39(1): 50-5.
16- Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med. 2005 Mar; 352(9): 905-17.
17- Nakamura H, Noh JY, Itoh K, Fukata S, Miyauchi A, Hamada N. Comparison of methimazole and propylthiouracil in patients with hyperthyroidism caused by Graves' disease". J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun; 92(6):2157-62.
18- Douer D, Eisenstein Z. Methimazole-induced agranulocytosis: Growth inhibition of myeloid progenitor cells by the patient's serum. Eur J Haematol. 1988 Jan;40(1):91-4.
19-Tamai H, Mukuta T, Matsubayashi S, Fukata S, Komaki G, Kuma K, et al. Treatment of methimazole-induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF). J Clin Endocrinol Metab. 1993 Nov; 77(5):1356-60.
20- Meyer-Gessner M, Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. J Endocrinol Invest. 1994 Jan; 17(1):29-36.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-04-19]

21- Hirsch D, Luboshitz J, Blum I. Treatment of antithyroid drug-induced agranulocytosis by granulocyte colony-stimulating factor: a case of primum non nocere. Thyroid. 1999 Oct; 9(10): 1033-5.
22- Takata K, Kubota S, Fukata S, Kudo T, Nishihara E, Ito M, et al. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30 mg daily than with 15 mg daily. Thyroid. 2009 Jun; 19(6):559-63.
23- Sheng WH, Hung CC, Chen YC, Fang CT, Hsieh SM, Chang SC, et al. Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. QJM. 1999Aug; 92(8):455-61.
24- Aoshi T, Koyama S, Kobiyama K, Akira S, Ishii KJ. Innate and adaptive immune responses to viral infection and vaccination. Curr OpinVirol. 2011Oct; 1(4):226-232.
25- Samuel CE. Antiviral actions of interferons. Clin Microbiol Rev. 2001Oct; 14(4): 778–809.
26- Van den Broek MF, Müller U, Huang S, Aguet M, Zinkernagel RM. Antiviral defense in mice lacking both alpha/beta and gamma interferon receptors. J Virol. 1995 Aug; 69(8):4792-6.
27- Campadelli-Fiume G, Cocchi F, Menotti L, Lopez M. The novel receptors that mediate the entry of herpes simplex viruses and animal alphaherpesviruses into cells. Rev Med Virol. 2000 Sep-Oct; 10(5): 305-19.
28- Gianni T, Campadelli-Fiume G. αVβ3-integrin relocalizes nectin1 and routes herpes simplex virus to lipid rafts. J Virol. 2012 Mar; 86(5): 2850–5.
29- Gianni T, Gatta V, Campadelli-Fiume G. {alpha}V{beta}3-integrin routes herpes simplex virus to an entry pathway dependent on cholesterol-rich lipid rafts and dynamin2. Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Dec; 107(51): 22260–5.
30- Daher KA, Selsted ME, Lehrer RI. Direct inactivation of viruses by human granulocyte defensins.J Virol. 1986 Dec; 60(3):1068-74.
31- Zajac BA, O'Neill K, Friedman HM, MacGregor RR. Increased adherence of human granulocytes to herpes simplex virus type 1 infected endothelial cells. In Vitro Cell Dev Biol. 1988 Apr; 24(4):321-5.
32- Dugan AS, Maginnis MS, Jordan JA, Gasparovic ML, Manley K, Page R, et al. Human alpha-defensins inhibit BK virus infection by aggregating virions and blocking binding to host cells. J Biol Chem. 2008 Nov; 283(45):31125-32.
33- Ryan LK, Dai J, Yin Z, Megjugorac N, Uhlhorn V, Yim S, et al. Modulation of human beta-defensin-1 (hBD-1) in plasmacytoid dendritic cells (PDC), monocytes, and epithelial cells by influenza virus, herpes simplex virus, and sendai virus and its possible role in innate immunity. J Leukoc Biol. 2011 Aug; 90(2):343-56.
34- Chouinard F, Turcotte C, Guan X, Larose MC, Poirier S, Bouchard L, et al. 2-Arachidonoyl-glycerol- and arachidonic acid-stimulated neutrophils release antimicrobial effectors against E. coli, S. aureus, HSV-1, and RSV. J Leukoc Biol. 2013 Feb; 93(2):267-76.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-04-19]