

چگونگی نقش سیستم اینترلوکین بر آندومتر، جفت و لانه‌گزینی جنین (مقاله مروری)

دکتر صفری بهمن‌پور

^۱ دانشیار گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
مجله پزشکی هرمزگان سال دهم شماره چهارم زمستان ۸۵ صفحات ۳۰۲-۲۹۷

چکیده

مقدمه: اینترلوکین ۱ از جمله سیتوکین‌های پلی‌پپتیدی می‌باشد که در تمام بافتهای بدن وجود داشته و در تغییرات التهابی آن نقش دارد. اینترلوکین ۱ به عنوان سیتوکین هشداردهنده بدن در مکانیسم‌های دفاعی بخصوص در پاسخ‌های ایمنولوژیکی شناخته شده است. گیرنده‌های اینترلوکین در بافتهای مختلف و از جمله در اپی‌تلیوم اندومتری رحم موجود بوده و در دوران قبل از لانه‌گزینی گیرنده آگونیست آن افزایش یافته و در نتیجه در آمادگی اندومتر رحم جهت پذیرش جنین دخالت می‌نماید. به همین دلیل، بلوک گیرنده‌های اینترلوکینی مانع لانه‌گزینی می‌گردد. افزایش این سیستم نیز در سیکل قاعدگی، بخصوص در فازلوتهال مشاهده گردیده است.

شناخت سیستم اینترلوکینی و چگونگی عملکرد آن بعنوان عامل مولکولی کلیدی در چگونگی لانه‌گزینی مهم می‌باشد. موفقیت و یا عدم موفقیت در حاملگی به ارتباط متناسب و یا نامتناسب بین بلاستوسیسیت و اندومتر بستگی دارد، که آن نیز تحت کنترل پاراکرینی سیتوکین‌ها می‌باشد. سیتوکین ۱ به دو گروه α و β تقسیم می‌شود که نوع β در جفت موجود می‌باشد. آنتاگونیست گیرنده آن نیز بعنوان یک ممانعت‌کننده عمل می‌نماید. زیرا این آنتاگونیست ضمن ترکیب با گیرنده اینترلوکین، از عمل آن ممانعت نموده و در نتیجه مانع لانه‌گزینی می‌گردد. ترکیب آنتاگونیست - گیرنده بدون هیچگونه اثر سیتوتاکسیک می‌تواند فعالیت فیزیولوژیکی اینترلوکین ۱ را متوقف و مانع عملکرد آن گردد.

سیستم اینترلوکین در رحم موش، در روز چهارم و پنجم حاملگی به حداکثر فعالیت خود می‌رسد. موارد مذکور ثابت می‌نماید که بلوک نمودن اینترلوکین مانع لانه‌گزینی بلاستوسیسیت گشته و در نتیجه چگونگی واکنش، ترشح، گیرندگی و عوامل دیگر اینترلوکینی بعنوان نقش کلیدی در لانه‌گزینی و ارتباط بین آندومتر و جنین مطرح می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: اینترلوکین - جفت - سیتوکین

نویسنده مسئول:

دکتر صفری بهمن‌پور

گروه علوم تشریحی - دانشکده

پزشکی - دانشگاه علوم

پزشکی شیراز

شیراز - ایران

تلفن: ۴۳۷۲-۲۳۰۴۳۱۱ ۷۱۱۹۸+

پست الکترونیکی:

bahmans@sums.ac.ir

دریافت مقاله: ۸۴/۵/۱ اصلاح نهایی: ۸۴/۴/۲۶ پذیرش مقاله: ۸۵/۴/۱۴

انواع اینترلوکین ۱ و گیرنده‌های آن:

دارای میزان قابل توجهی مولکولهای mRNA بیان‌کننده IL-1 می‌باشند، در بقیه سلولهای سالم این مولکول موجود نمی‌باشد. در عفونتها و در سموم میکروبی، عوامل التهابی، مواد حاصل از فعالیت لنفوسیتی، کمپلمانها و لخته‌ها، اینترلوکین ۱ به میزان زیادی ترشح می‌شود (۲). در بعضی از بیماریها نظیر myeloid leukemia، ژن اینترلوکین ۱ خودبخود ظاهر می‌شود و باعث بروز علائم مربوطه می‌گردد.

اینترلوکین ۱ گروهی دیگر از سیتوکین‌ها را که دارای ویژگی‌های بیولوژیکی هم‌پوشانی می‌باشند را نیز شامل

اینترلوکین ۱ به دو پلی‌پپتید بنامهای IL-1 α و IL-1 β اطلاق می‌گردد (۱). اینترلوکین ۱ دارای ویژگیهای مختلف از جمله: التهابی، متابولیکی، فیزیولوژیکی، هماتوپوییتیکی و ایمنولوژیکی می‌باشد. اگرچه دو نوع α و β دارای محصولات ژنی متفاوت می‌باشند، ولی هر دو دارای گیرنده‌های سطحی مشترک بوده و فعالیت‌های بیولوژیکی مشترکی را به عهده دارند. بجز کراتینوسیت‌های موجود در پوست، بعضی از سلولهای پوششی و سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system = CNS) که

کاهش می‌دهند. توقف ترجمه IL-1 از طریق تحریک cAMP می‌باشد (۴). اثر cAMP بر سنتز IL-1 و بیان ژن آن بستگی به نوع محرک و شرایط محیطی کشتی که سلول در آن رشد می‌کند، دارد. کنترل ترجمه و نسخه‌برداری IL-1 توسط سایر سیتوکینها نیز انجام می‌شود. عوامل بلوک‌کننده لیبوکسیژن آراشیدونیک اسید نیز باعث کاهش IL-1 می‌گردند.

اینترلوکین و التهاب:

اینترلوکین ۱ بعنوان نوعی سیتوکین پیش التهابی محسوب گشته که باعث تظاهر و بیان ژنهای بسیاری می‌گردد. این ژنها تعداد زیادی از پروتئینها را ساخته که آنها نیز باعث تغییرات التهابی حاد و مزمن می‌گردند. اینترلوکین ۱ در هنگام بروز بیماریهای مختلف در هشدار به بدن جهت پاسخ و دفاع کمک می‌نماید. اینترلوکین به معنی رابط بین لوکوسیتی است، در حالی که این ماده فقط توسط لوکوسیتها ترشح نمی‌شود، بنابراین کلمه مورد استفاده صرفاً به صورت اشتباهی مصطلح نامگذاری شده است. بیشتر تحقیقات در مورد اعمال گوناگون اینترلوکین بر روی حیوانات انجام گرفته است، ولی در انسان فقط دو ویژگی آن یعنی واسط بودن در بیماریها و کمک به دفاع در بدن، به اثبات رسیده است. این تحقیقات نشان داده است که ترشح مداوم و افزایش میزان اینترلوکین می‌تواند به بهبودی و درمان بیماریها کمک کند.

اینترلوکین ۱، جفت و ترشح HCG:

تروفوبلاست جفت منبع مهمی برای ترشح IL-1 β می‌باشد. جفت به عنوان یک اندام اندوکرینی محسوب می‌گردد، که هورمونهای بسیاری را ترشح می‌نماید. سیتوکینها و هورمونهای رشد از جمله این ترکیبات می‌باشند. وجود گیرنده‌های هورمونی در سطح جفت، چگونگی عمل تنظیمی پاراکرینی آنها را ثابت می‌نماید (۹). ترشح HCG در ابتدای حاملگی جهت لانه‌گزینی و حفظ بلاستوسیت ضروری می‌باشد.

می‌شود، که عبارتند از IL-6 و (Tumor Necrosis Factor) TNF (۳)، که تمامی مولکولهای مذکور می‌توانند لنفوسیتهای B و T را تحریک نموده و تکثیر سلولی را باعث گشته و در نتیجه تظاهرات ژنی و تولید پروتئین را شروع و یا متوقف نمایند.

اینترلوکین هنگامی که برای اولین بار شناخته شد به عنوان یک پروتئین پیروژن معرفی گردید، بطوریکه تزریق آن به انسان و یا حیوان باعث بروز تب می‌گردد. در آن زمان اینترلوکین به عنوان یک endogenous pyrogen معرفی گردید (۴).

تزریق ۱۰mg/kg اینترلوکین ۱ به جانوران آزمایشگاهی باعث کاهش روی و آهن پلاسما که با بروز تب، نوتروفیلیا، افزایش میزان گردش لوکوسیتی، hypoferrremia، hypozincemia، کاهش آلبومین، anorexia و آزاد نمودن ACTH می‌گردد و تزریق دوز بالاتر یعنی ۵ μ g/kg نیز باعث hypotension و leukopenia می‌شود.

تولید اینترلوکین ۱ در بدن باعث واکنش‌های ناحیه‌ای از قبیل فیبروزیس و یا ورود سلولهای التهابی به محل می‌گردد. IL-1 β از مونوسیت‌های انسانی و IL-1 α از ماکروفاژهای موش به دست آمده است (۵).

مادهای ایمنوهمیستوشیمی نشان داده است که بافت‌های نورواندوکراین نظیر هیپوتالاموس، هیپوفیز، سلولهای کروموفینی آدرنال و اعصاب محیطی سالم دارای اینترلوکین ۱ می‌باشند (۶،۷). اینترلوکین فعال در سلولهای اپیدرم پوست، موجود بوده و در سلولهای اندوتلیال ورید نافی نیز به مقدار قابل ملاحظه‌ای وجود داشته، که ممکن است ناشی از تحریکات زایمانی باشد (۸).

اندوتوکسینها می‌توانند عامل تحریکی مهمی جهت اینترلوکین ۱ باشند. میزان ترشح اینترلوکین به نوع سلول و شرایط تحریکی وابسته می‌باشد، مثلاً مونوسیت در مقایسه با سلولهای عضلانی صاف و یا اندوتلیال عروق دارای ترشح اینترلوکین بیشتری می‌باشد. مطالعات که پروستاگلاندین و پروستاگلین بر روی نسخه‌برداری IL-1 تأثیر کمی داشته، اما ترجمه آن را

در روز پنجم حاملگی در موش صحرائی به پایان می‌رسد. محیط رحمی نیز حالت ایده‌آل جهت پذیرش جنین را بعد از این زمان از دست می‌دهد، بطوری که وجود یک بلاستوسیست در روز ششم حاملگی محکوم به سقط و دفع خواهد بود، زیرا در این زمان قدرت پذیرش آندومتر از بین رفته است (۱۸). سیتوکین‌های مؤثر در لانه‌گزینی ممکن است بطرق مختلف عمل نمایند، از جمله این روشها می‌توان به شیوه‌های اتوکرین و پاراکرین اشاره نمود.

در تحقیقی که بهمن‌پور در روی بلاستوسیست انجام داد (۱۹)، به وجود تعداد زیادی لوکوسیت در ناحیه لانه‌گزینی در بافت آندومتر اشاره نمود. این لوکوسیتها در هنگام لانه‌گزینی و اندکی قبل از آن در بافت آندومتر مشاهده گردید، که خود می‌تواند دال بر فعالیتهای ایمنی در ناحیه لانه‌گزینی باشد (۱۹،۲۰).

در مطالعه دیگری نیز که توسط بهمن‌پور و همکاران روی گلیکوکونژوگیت‌های اپی‌تلیوم رحمی در هنگام لانه‌گزینی انجام شد، به وجود تعداد زیادی ماکروفاژ و ماست سل در بین لایه عضلانی و در سروزای رحم اشاره گردید (۲۱). علاوه بر این افزایش تعداد، لنفوسیت و گرانولوسیت در طی دوران مذکور ملاحظه گردید. وجود سلولهای فوق می‌تواند دلیل دیگری بر چگونگی واکنش‌های مولکولی ایمنولوژیکی بین جنین و آندومتر در هنگام لانه‌گزینی باشد.

در تحقیق دیگری نیز تأثیر مخرب و سمی سیکلوسپورین بر روی جنین، توسط بهمن‌پور و همکاران بررسی گردید. در آن مطالعه مشخص گردید که سیکلوسپورین با اثر بر روی لنفوسیت‌های B و T مانع لانه‌گزینی و یا جذب جنین گردیده است (۲۲).

در انسان وجود IL-1، IL-6، GFβ و گیرنده TNF به صورت محلول، در محیط کشت جنین‌های مربوط به حاملگی خارج رحمی (IVF) گزارش گردیده است (۲۳). در حالی که خود اینترلوکین توسط جنین ترشح می‌گردد، ولی فعالیت‌های واکنشی و گیرندگی اینترلوکین (IL-1ra)، در بافت پوششی آندومتر رحمی موجود می‌باشد، بنابراین

IL-1β از سلولهای فاگوسیتی تک هسته‌ای مربوط به جفت انسان و موش استخراج گردیده است. تحقیقات دیگری نیز نشان داده است که IL-1β مترشح از جفت باعث تحریک و ترشح HCG می‌گردد (۱۰،۱۱). دسیدوای رحمی نیز در سه ماهه اول بارداری سطح بالایی از IL-1β و بیان mRNA مربوط به IL-1β را دارا می‌باشد، و قدرتی معادل GnRH در تنظیم HCG دارد. در صورت قطع GnRH، باز هم ترشح HCG را کنترل و باعث می‌شود، که این خود بیانگر این است که IL-1β بدون واسطه GnRH ترشح HCG را باعث می‌شود.

نظر به اینکه گیرنده IL-1β در بافت جفت مشاهده نشده است، ولی در اپی‌تلیوم آندومتر رحمی این گیرنده موجود می‌باشد، لذا بنظر می‌رسد که IL-6 به عنوان واسطه سلولی در این فرآیند باشد (۱۲).

IL-1β در کمترین غلظت (10^{-9} M) توانسته است که باعث ترشح HCG گردد و این غلظت دارای میزان فیزیولوژیکی خاصی می‌باشد، بطوریکه ترشح HCG می‌تواند تا غلظتی معادل 10^{-11} M نیز میسر گردد (۱۳).

IL-1β با دارا بودن خاصیت تشخیص آنتی‌ژنهای بیگانه، تحریک و تکثیر سلولی لنفوسیت‌های T و B، جهت ترشح سیتوکین می‌تواند در تشخیص ایمنولوژیکی تقابل مادری - جنینی مؤثر باشد (۱۴).

اینترلوکین ۱، آندومتر، لانه‌گزینی و بلاستوسیست:

در هنگام تشکیل بلاستوسیست در رحم، مجموعه‌ای از وقایع سلولی - مولکولی در آندومتر بوقوع پیوسته که باعث پذیرش آن می‌گردد. اگرچه بعضی از این وقایع ممکن است در غیاب بلاستوسیست نیز اتفاق بیفتد ولی لقاء بلاستوسیست بخاطر ارتباط متقابل بین جنین و خاصیت پذیرشی (Receptive) آندومتر می‌باشد، که برای همه این تغییرات نیاز به یک پنجره لانه‌گزینی "Implantation window" می‌باشد (۱۵،۱۶). از جمله وقایعی که در پاسخ به بلاستوسیست و جهت پذیرش آن توسط رحم بوقوع می‌پیوندد، می‌توان به نفوذپذیری عروق در آندومتر اشاره نمود (۱۷)، که این نفوذپذیری

تأثیر اینترلوکین در لانه گزینی از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد (۲۴).

اینترلوکین ۱ و آنتاگونیست گیرنده آن:

مطالعات ایمنوفلورسانس مشخص نموده که گیرنده اینترلوکینی نوع ۱، در اپی‌تلیوم آندومتری موجود بوده و قبل از لانه‌گزینی نیز افزایش قابل‌توجهی دارد. عوامل مولکولی مؤثر در لانه‌گزینی جنین و چگونگی شناسایی این عوامل می‌تواند عامل کلیدی در مکانیسم کنترل تولیدمثل باشد. در هر حال یک لانه‌گزینی موفق به ارتباط متقابل و متناسب بین بلاستوسیست و جنین بستگی داشته و تا اندازه‌ای نیز تحت کنترل پاراکرینی سیتوکین می‌باشد.

در حقیقت عوامل مؤثر در لانه‌گزینی شامل دو نوع اینترلوکین β و α ، گیرنده آنها و آنتاگونیست گیرنده آنها می‌باشد. گیرنده اینترلوکینی نیز شامل دو نوع گیرنده نوع I و II می‌باشد، که آنتاگونیست آنها ضمن ترکیب با این گیرنده‌ها می‌تواند، از لانه‌گزینی جلوگیری نماید (۲۵). گیرنده نوع I در بیشتر سلولها یافت می‌شود و در تقویت عمل اینترلوکین مؤثر می‌باشد. گیرنده نوع II نیز بیشتر در لنفوسیت، نوتروفیل و مونوسیت یافت می‌شود (۲۶). آنتاگونیست گیرنده اینترلوکین می‌تواند با ترکیب با گیرنده آن از اعمالی نظیر تحریک و ترشح پروستاگلاندین و یا ترشح کلاژناز جلوگیری نماید.

وجود mRNA مربوط به گیرنده اینترلوکین I در اندومتر انسان در طی سیکل قاعدگی ثابت شده است و افزایش آن در طی فاز لوتئال نشان‌دهنده فعالیت اینترلوکین در اندومتر می‌باشد (۲۷). چنانچه مقدار اینترلوکین در محیط‌های کشت جنین‌های مربوط به IVF بالا باشد، می‌توان یک لانه‌گزینی موفق را پیش‌بینی نمود.

مطالعات نشان می‌دهد که میزان اینترلوکین در موشهای حامله در مرحله قبل از لانه‌گزینی افزایش یافته و در روزهای چهارم و پنجم حاملگی مقدار آن به حداکثر می‌رسد، به همین دلیل می‌تواند با اتصال به گیرنده‌های اینترلوکین و بلوک نمودن آن در لانه‌گزینی تأثیر داشته باشد (۲۸).

نتایج متضاد تأثیر اینترلوکین بر لانه‌گزینی:

تحقیقات نشان می‌دهد که فاکتور رشد (Growth Factor) و سیتوکین‌ها، هر دو نقش عمده‌ای در رابطه متقابل بین جنین و مادر دارا می‌باشد، بطوریکه در موش فاکتور رشد می‌تواند جایگزین استروژن در تکثیر آندومتر گردد (۲۹).

جهت بررسی بیشتر چگونگی واکنش بین اینترلوکین، گیرنده اینترلوکین و آنتاگونیست گیرنده آن باز هم تحقیقاتی انجام شده است. تکثیر و پرورش موش‌های موتاسیون یافته و فاقد گیرنده اینترلوکینی، از دیگر مانورهای محققان در این زمینه بوده است (۳۰). نمونه‌های بدون گیرنده در مقایسه با نمونه‌های طبیعی دارای گیرنده، هیچگونه تفاوتی از نظر لانه‌گزینی نداشتند. تنها تفاوت مشاهده شده در وزن نوزادان بود. نوزادان موشهای موتاسیون یافته، با جثه کوچک متولد شدند. بدین ترتیب چنانچه از نتایج بر می‌آید، فقدان گیرنده اینترلوکینی تأثیری خاص بر تولیدمثل نخواهد داشت که این موضوع در راستای تحقیقی است که نشان داد فقدان IL-1 β و یا آنزیم فعال کننده آن در تولیدمثل بی‌تأثیر می‌باشد. در حالی که در تحقیقی دیگر تزریق IL-1ra مانع لانه‌گزینی گردید.

تحقیقاتی که در حال حاضر انجام شده است در تقابل در مطالعات قبلی نشان داده است، که عدم وجود گیرنده اینترلوکینی در رحم مانع لانه‌گزینی نمی‌گردد، اما دلایل جهت پاسخ این تضادها بسیار متفاوت می‌باشد (۳۱).

وجود ویژگیهای ژنتیکی و فیزیولوژیکی درون گونه‌ای می‌تواند یکی از این دلایل باشد، بطوریکه تولید موشهای هیبریدی و یا موتاسیون یافته می‌تواند ویژگیهای درون گونه‌ای را کاملاً برهم زده و تشکیل فنوتیپی جدید و خاص را بدهد. محققین معتقدند که در غیاب گیرنده اینترلوکین ۱، اینترلوکین دیگری بنام δ ، که به تازگی مطرح می‌باشد، روند لانه‌گزینی را کنترل نماید (۳۲).

در مجموع می‌توان نتیجه گرفت که سیتوکین در روند تولیدمثل دخالت دارد (با تکیه بر شواهد موجود) و تکثیر و تولید موشهای موتاسیون یافته خاص، احتمالاً می‌تواند

در تعیین فاکتورهای اساسی و یا عوامل جنبی و فرعی
مؤثر در تولیدمثل کمک نماید (۳۳).

References

منابع

1. Tewari A, Starnes HF, Buhles WC. Preliminary report: Effects of interleukin-1 on platelet counts. *The Lancet*. 1990;336:712-714.
2. Dinarello CA, Goldin NP, Wolff SM. Demonstration and characterization of two distinct human leukocytic pyrogen. *J Exp Med*. 1974;139:1369-1381.
3. Nishida T, Nishino N, Takano M, Kawa K, Bando K, Masui Y. cDNA cloning of IL-1 alfa and IL-1 beta from mRNA of U937 cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987;143:345-352.
4. Atkins E: Pathogenesis of fever. *Physiol Rev*. 1960;40:580-646.
5. Lamedico PT, Gubler R, Hellmann CP, Dukovich M, Giri JG, Pan YC. Cloning and expression of murine interleukin-1 cDNA in Escherichia coli. *Nature*. 1984;312:458-462.
6. Breder CD, Dinarello CA, Saper CB. Interleukin-1 immuno-reactive innervation of the human hypothalamus. *Science*. 1988;240:321-324.
7. Schultzberg M, Anderson C, Uden A. Interleukin-I-like immunoreactivity in peripheral tissue. *Neurosci Res*. 1987;18:184-189.
8. Hauser C, Saurat JH, Schmitt A, Jaunin F, Dayer JM. Interleukin-1 is present in normal human epidermis. *J Immunol*. 1986;136:3317-3323.
9. Talamantes F, Ogren L. The placenta as an endocrine organ: polypeptides. In: Knobil E, Neil JD. The physiology of reproduction. New York: Raven Press; 1988.
10. Flynn A, Finke JH, Hilfiker ML. Placental mononuclear phagocyte as a source of interleukin-1. *Science*. 1982;218:475-477.
11. Yagel S, Lala PK, Powell WA, Casper RF. Interleukin-1 stimulates human chorionic gonadotropin secretion by first trimester human trophoblast. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989;68:992-995.
12. Masuhiro K, Matsuzaki N, Nishino E, Taniguchi T, Kameda T, Li Y, et al. Trophoblast derived interleukin-1 stimulates the release of human chorionic gonadotropin by activating IL-6-receptor system in first trimester human trophoblast. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72:594-601.
13. Steel GL, Currie WD, Leung EH, Yuen BH, Leung PC. Rapid stimulation of human chorionic gonadotropin secretion by interleukin-1 beta from perfused first trimester trophoblast. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75:783-788.
14. Oppenheim JJ, Kovacs EJ, Matsushima K, Durum SK. There is more than one interleukin-1. *Immunology Today*. 1986;7:45-56.
15. Massai MR, Bergeron C, Martel D, Monier MN, de Ziegler D, Meduri G, Psychoyos A, et al. Physiological Oestradiol and progesterone replacement cycles in women with ovarian failure: a model to study endometrial and sex steroid receptor regulation by exogenous hormones. *Hum Reprod*. 1993;8:1828-1834.
16. Psychoyos A: The "implantation window", can it be enlarged or displaced? In: Lizuka R, Semm K. Human reproduction, current status / future prospect. Amsterdam, Expecta Medica (International Congress). 1988;768:231-232.

17. Psychoyos A, Casmiri V. Factor involved in uterine receptivity and refractoriness. In: Leroy F, Finn CA, Psychoyos A, Hubinont PO. Blastocyst-endometrium relationships (Progress in Reproductive Biology) Basel: Karger; 1980.
18. Psychoyos A. Hormonal control of uterine receptivity for nidation. *J Repord Fertil.* 1976;25:17-28.
19. Bahmanpour S. A study of blastocyst implantation and related histological changes of endometrium in mice. *Journal of Medical Research.* 2003;3:10-17.
20. Bahmanpour S, Nasr MH. A study on preimplantation period of development in mouse embryo, *Journal of Isfahan Medical School.* 2000;57:17-20.
21. Talaei T, Esmalpour T, Karbalaeeoost S, Bahmanpour S. A study of glycoconjugate changes in uterus epithelium during implantation in mouse. *Journal of Birjand University of Medical Sciences.* 2003;10(2):23-27.
22. Bahmanpour S, Namavar MR: A study of the effect of cyclosporine-A on pregnancy, birth rate and mortality of embryo. *Scientific Medical Journal of Ahwaz University of Medical Sciences.* 2002;33:1-4.
23. Austgulen R, Arntzen KJ, Vatten LJ, Kahn J, Sunde A. Detection of cytokines interleukin-1, interleukin-6, transforming growth factor-beta and soluble tumor necrosis factor receptors in embryo culture fluids during in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1995;10:171-176.
24. Simon C, Frances A, Piquette GN, el Danasouri I, Zurawski G, Dang W, et al. Embryonic implantation in mice is blocked by IL-1 receptor antagonist. *Endocrinology.* 1994;134:521-528.
25. Horuk R, McCubrey JA. The interleukin-1 receptor in Raji human B-lymphoma cells. *Biochem J.* 1989;260:657-663.
26. Dower SK, Kronheim SR, Hopp TP, Cantrell M, Doeley M, Gillis S, et al. The cell surface receptors for Interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta are identical. *Nature.* 1986;324:266-268.
27. Simon C, Piquett GN, Frances A, Westphal LM, Heinrichs WL, Polan ML. Interleukin-1 type I receptor messenger ribonucleic acid expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 1993;59:791-796.
28. De M, Sanford TR, Wood GW: Expression of IL 1, IL 6 and TNF alpha in mouse uterus during the peri-implantation period of pregnancy. *J Reprod Fertil.* 1993;97:83-89.
29. Simon C, Frances A, Piquette GN, el Danasouri I, Zurawski G, Dang W, et al. Embryonic implantation in mice is blocked by IL-1 receptor antagonist. *Endocrinology.* 1994;134:521-528.
30. McIntyre KW, Stepan GJ, Kolinsky KD, Benjamin WR, Plocinski JM, Kaffka KL, Campen CA, Chizzonite RA, Kilian PL: Inhibition of IL-1 binding and bioactivity in vitro and modulation of acute inflammation in vivo by IL-1 receptor antagonist and anti IL-1 receptor monoclonal antibody. *J Exp Med.* 1991;173:931-939.
31. Threadgill DW, Dlugosz AA, Hansen LA, Tennenbaum T, Lichti U, Yee D, et al. Targeted disruption of mouse EGF receptor: Effect of genetic background on mutant phenotype. *Science.* 1995;269:230-234.
32. Bazan JF, Timans JC, Kastelein RA. A newly defined interleukin-1? *Nature.* 1996;379(6566):591-593.
33. Abbondanzo SJ, Cullinan EB, McIntyre K, Labow MA, Stewart CL: Reproduction in mice lacking a functional type 1 IL-1 receptor. *Endocrinology.* 1996;137:3598-3601.