

ORIGINAL ARTICLE

Serum dynamics of IL-6 and TNF- α in dairy cows during transition periods

Seyed Hossein Alborzi Dareh Riya¹, Seyedeh Zeinab Peighambarzadeh^{1*} , Seyedeh Ommolbanin Ghasemian²

¹Department of Veterinary Medicine, Sho.C., Islamic Azad University, Shoushtar, Iran.

²Department of Veterinary, Be.C., Islamic Azad University, Behbahan, Iran.

Correspondence

Seyedeh Zeinab Peighambarzadeh

Email: z.peighambarzadeh@iau.ac.ir

How to cite

Alborzi Dareh Riya, S. H., Peighambarzadeh, S. Z., & Ghasemian, S. O. (2025). Serum dynamics of IL-6 and TNF- α in dairy cows during transition periods. *Experimental Animal Biology*, 14(54), 45-53.

ABSTRACT

Introduction: Assessing inflammatory factors can be effective in identifying reproductive disorders and inflammation-related diseases following parturition. Given the critical role of pro-inflammatory cytokines in regulating immune responses during pregnancy and delivery, this study aimed to investigate changes in the concentrations of IL-6 and TNF- α in dairy cows during the pre- and postpartum periods.

Method: The present study was a clinical trial conducted over a three-month period in March 2023 on 20 Holstein dairy cows at the 4,000-head industrial dairy farm of Negin Fam Khuzestan. Samples were selected by convenience sampling. To compare and evaluate the inflammatory factors interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), initial blood samples were collected two weeks before and after calving, based on the annual average calving rate. A paired t-test was used for data analysis.

Results: The mean IL-6 concentrations before and after parturition were 313.66 ± 94.07 and 251.92 ± 76.23 , respectively. The mean TNF- α concentrations before and after parturition were 84.63 ± 8.02 and 72.61 ± 9.93 , respectively. The changes in IL-6 and TNF- α concentrations were significantly higher before parturition compared to after ($P < 0.05$).

Conclusion: The results of this study demonstrated that the concentrations of pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF- α were significantly higher before delivery compared to the postpartum period, and gradually decreased within 2 to 3 weeks after childbirth. These findings indicate that labor is associated with a systemic inflammatory response which subsides over time as the immune system progressively returns to a stable state. Therefore, the observed changes in cytokine levels may serve as useful indicators for assessing maternal immune status during the postpartum period and highlight the importance of immune regulation in this critical phase.

KEYWORDS

Natural parturition, Cow, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor-alpha, Inflammatory factors.

نشریه علمی

زیست‌شناسی جانوری تجربی

«مقاله پژوهشی»

تغییرات سرمی IL-6 و TNF- α در گاوهای شیری در طول دوره انتقال

سیدحسین البرزی دره‌ریا^۱، سیده زینب پیغمبرزاده^{۱*} , سیده ام‌البنین قاسمیان^۲

چکیده

مقدمه: ارزیابی فاکتورهای التهابی می‌تواند در شناسایی اختلالات تولیدمثلی و بیماری‌های مرتبط با التهاب پس از زایمان مؤثر باشد. با توجه به نقش حیاتی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی طی بارداری و زایمان، این مطالعه با هدف بررسی تغییرات غلظت IL-6 و TNF- α در گاوهای شیری در دوره‌های قبل و بعد از زایمان انجام شد.

روش: مطالعه حاضر، یک پژوهش بالینی بود که در یک بازه زمانی سه ماهه در اسفندماه ۱۴۰۱ روی ۲۰ رأس گاو شیری نژاد هلشتاین در گاوداری صنعتی ۴۰۰۰ رأسی مجتمع دامداری نگین فام خوزستان انجام گرفت. نمونه‌ها بورت در دسترس انتخاب شدند. به‌منظور مقایسه وضعیت و ارزیابی فاکتورهای التهابی اینترلوکین ۶ (IL-6) و تومور نکروزینگ فاکتور آلفا (TNF- α)، تهیه نمونه خون اولیه دو هفته قبل و بعد از زایش برحسب میانگین زایش سالیانه انجام شد. از آزمون t جفتی آزمون جهت تحلیل داده‌ها استفاده شد.

نتایج: میانگین IL-6 قبل و بعد از زایمان به‌ترتیب $84/63 \pm 8/02$ و $72/61 \pm 9/93$ برآورد شد. تغییرات در غلظت IL-6 و TNF- α قبل و بعد از زایمان به‌ترتیب $313/66 \pm 94/07$ و $251/92 \pm 76/23$ بود. میانگین TNF- α قبل و بعد از زایمان به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از پس از زایمان بود ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که غلظت سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-6 و TNF- α در دوران قبل از زایمان بالاتر از دوران پس از زایمان است و طی دو هفته پس از زایمان کاهش می‌یابد. این یافته‌ها بیانگر آن است که زایمان با یک پاسخ التهابی سیستمیک همراه است که به‌تدریج فروکش کرده و سیستم ایمنی به سمت وضعیت پایدار بازمی‌گردد. بنابراین، تغییرات مشاهده‌شده در این سایتوکاین‌ها می‌تواند به‌عنوان شاخصی برای ارزیابی وضعیت ایمنی مادر در دوره پس از زایمان مورد استفاده قرار گیرد و اهمیت توجه به تنظیم ایمنی در این دوره را برجسته می‌سازد.

واژه‌های کلیدی

زایمان طبیعی، گاو، اینترلوکین-۶، تومور نکروزینگ فاکتور آلفا، فاکتورهای التهابی.

^۱گروه دامپزشکی، واحد شوشتر، دانشگاه آزاد اسلامی، شوشتر، ایران.
^۲گروه دامپزشکی، واحد بهبهان، دانشگاه آزاد اسلامی، بهبهان، ایران.

نویسنده مسئول:

سیده زینب پیغمبرزاده

رایانامه:

sz.peighambarzadeh@iau.ac.ir

استناد به این مقاله:

البرزی دره‌ریا، سیدحسین؛ پیغمبرزاده، سیده زینب و قاسمیان، سیده ام‌البنین (۱۴۰۴). تغییرات سرمی IL-6 و TNF- α در گاوهای شیری در طول دوره انتقال. فصلنامه زیست‌شناسی جانوری تجربی، ۱۴(۵۴)، ۴۵-۵۳.

مقدمه

مدیریت گاوهای شیری در دوره انتقال (سه هفته قبل و سه هفته پس از زایمان) اهمیت زیادی در پیشگیری از بیماری‌های رحمی و اختلالات تولیدمثلی دارد، زیرا این دوره با استرس فیزیولوژیک قابل‌توجهی همراه است (Mezzetti *et al.*, 2021). در این میان، شبکه پیچیده سایتوکاین‌ها نقش اساسی در تنظیم فرایندهای باروری، بارداری و زایمان ایفا می‌کند. تغییر در سیگنال‌دهی سایتوکاین‌ها می‌تواند پیامدهای نامطلوبی مانند سقط جنین، پره‌اکلامپسی و زایمان زودرس ایجاد کند (Meyyazhagan *et al.*, 2023; Yang *et al.*, 2022).

از میان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) اهمیت ویژه‌ای دارند. مطالعات نشان داده‌اند که بیان این دو سایتوکاین در بافت‌های جفت طی زایمان افزایش می‌یابد و تغییرات آن‌ها می‌تواند بر عملکرد ایمنی، رشد جنین و پیامدهای بارداری اثرگذار باشد (Islam *et al.*, 2013). هم‌چنین، افزایش سطح TNF- α با عوارضی مانند فشار خون بارداری و دیابت بارداری مرتبط گزارش شده است (Christian & Porter, 2014; Ma *et al.*, 2017; Pantham *et al.*, 2021a; *et al.*, 2015; Romanowska-Próchnicka *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2017).

ارزیابی این فاکتورهای التهابی می‌تواند در شناسایی اختلالات تولیدمثلی و بیماری‌های مرتبط با التهاب پس از زایمان مؤثر باشد. فرایند التهابی باید به‌طور دقیق تنظیم شود تا اطمینان حاصل شود که تأثیر مضر بر روند زایمان و در نتیجه مادر و جنین ندارد. در انسان، شروع زود هنگام التهاب می‌تواند باعث زایمان زودرس شود و در گاوها، تغییر پاسخ التهابی احتمالاً یکی از علل جفت‌ماندگی است (Islam *et al.*, 2013). در چند دهه اخیر تحقیقات زیادی در ارتباط با بیماری‌های دوره انتقال در جهت افزایش انرژی جیره‌های دوره خشکی، کاهش تحرک چربی‌ها در بدن، حفظ غلظت کلسیم خون، تقویت سیستم ایمنی و موارد دیگر انجام شده است (Celi & Gabai, 2015). با این حال، اطلاعات کمی در مورد سطوح IL-6 و TNF α در گاوها در طول زایمان وجود دارد.

با توجه به نقش حیاتی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی طی بارداری و زایمان، این مطالعه با هدف

بررسی تغییرات غلظت IL-6 و TNF- α در گاوهای شیری در دوره‌های قبل و بعد از زایمان انجام شد

چارچوب نظری و فرضیه پژوهش

این پژوهش بر این فرض استوار است که غلظت IL-6 و TNF- α در دوره قبل از زایمان بالاتر از دوره پس از زایمان است و کاهش تدریجی آن‌ها نشان‌دهنده بازگشت سیستم ایمنی به وضعیت پایدار پس از زایمان می‌باشد.

روش‌شناسی پژوهش

مطالعه حاضر یک پژوهش بالینی بود که در یک بازه زمانی سه ماهه در اسفندماه ۱۴۰۲ روی ۲۰ رأس گاو شیری نژاد هلشتاین در گاوداری صنعتی ۴۰۰۰ رأسی مجتمع دامداری نگین فام خوزستان، انجام گرفت.

جمع‌آوری نمونه

در ابتدا، پس از مراجعه به گاوداری منتخب، اطلاعات و شماره پلاک‌های گاوهای منتخب ابستن سنگین، اخذ و سپس کد هر نمونه روی لوله‌های آزمایش یادداشت شد. نمونه‌ها به‌صورت در دسترس انتخاب شدند. تهیه نمونه خون اولیه دو الی سه هفته قبل از زایش برحسب میانگین زایش سالیانه انجام شد. بر این اساس، تهیه نمونه خون اولیه از گاوهای چند شکم‌زا در ۲۶۲ روز آبستنی صورت گرفت. میانگین زایش‌های سالیانه در دامداری یادشده برای تلیسه‌ها ۲۶۵ روز آبستنی و برای گاوهای چندشکم‌زا ۲۷۵ روز آبستنی معین شد.

گاوهای انتخاب‌شده در محدوده سنی ۳ تا ۶ سال قرار داشتند. هم‌چنین، وضعیت تغذیه دام‌ها براساس جیره استاندارد دوره خشکی و انتقال تنظیم شده بود و امتیاز وضعیت بدنی (Body Condition Score) آن‌ها در محدوده ۳ تا ۳/۵ قرار داشت. علاوه بر این، دام‌های مورد مطالعه فاقد بیماری‌های زمینه‌ای شناخته‌شده مانند کتوز، تب شیر یا متریت بودند.

به‌منظور مقایسه وضعیت و ارزیابی فاکتورهای التهابی اینترلوکین ۶ (IL-6) و تومورنکروزینگ فاکتور آلفا (TNF- α)، نمونه خون ثانویه ۲-۳ هفته پس از زایش نیز اخذ شد. ارزیابی فاکتورهای التهابی شامل IL-6 (شرکت R & D System، ساخت آمریکا) و TNF- α (شرکت Zell bio ساخت آلمان) با

(50 ± 50 دور در دقیقه). پس از شست‌وشو به هر چاهک $200 \mu\text{L}$ از محلول Human TNF- α Conjugate اضافه شد و دو ساعت در دمای اتاق بر روی شیکر قرار داده شد. پس از شست‌وشوی مجدد محلول سوبسترا اضافه و ۳۰ دقیقه در دمای اتاق در مکان تاریک قرار گرفت و سپس به هر چاهک $50 \mu\text{L}$ از محلول Stop اضافه شد. جذب نوری استاندارد و نمونه‌ها در طول موج 450 نانومتر خوانش شد. غلظت‌های غلظت‌های 8 ، $15/6$ ، 31 ، $5/62$ ، 125 ، 250 ، 500 و 1000 pg/mL از محلول استاندارد تهیه شد. حساسیت کیت حاضر به میزان 2 پیکوگرم بر میلی لیتر و دقت درون‌سنجی $< 3\%$ درصد و برون‌سنجی $> 8\%$ درصد می‌باشد.

محاسبه نتایج

در این مطالعه، برای هر نمونه شامل کنترل، استاندارد و تست، دو چاهک در هر پلیت در نظر گرفته شده است. در ابتدا جذب نوری (Optical Density) مربوط به دو چاهک مرتبط با هر نمونه محاسبه شد. سپس با استفاده از نرم‌افزارهای اختصاصی دستگاه (Point-Point) و در طول مدت 450 نانومتر، منحنی استاندارد رسم شد و براساس فرمول نصب‌شده توسط شرکت سازنده، سایتوکاین مربوط به هر نمونه تعیین و ثبت شد. در ادامه، میانگین قرائت‌های تکراری مربوط به هر یک از نمونه‌ها، کنترل‌ها و استانداردها محاسبه شد. برای اصلاح داده‌ها، مقدار جذب نوری استاندارد صفر از سایر مقادیر کسر گردید. سپس با استفاده از میانگین جذب نوری، منحنی استاندارد تهیه شد و غلظت هر نمونه با استفاده از نقاط منحنی و بهترین تطابق ممکن تعیین گردید. منحنی استاندارد بر روی کاغذ log-log رسم شد. محور افقی (x) مربوط به جذب نوری و محور عمودی (y) مربوط به غلظت سایتوکاین بود. از نرم‌افزار تخصصی رسم منحنی CurveExpert نسخه $1/30$ برای افزایش دقت تحلیل استفاده شد. در نمونه‌های رقیق‌شده، غلظت خوانده‌شده از منحنی استاندارد در ضریب رقت ضرب گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

داده‌های جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۶) و سپس تحلیل آماری صورت گرفت. برای مقایسه مقادیر قبل و بعد از زایمان از آزمون t جفتی دوطرفه با سطح معنی‌داری $0/05$ استفاده شد و فاصله اطمینان ۹۵ درصد برای اختلاف میانگین‌ها گزارش

روش الایزا ساندویچی، طبق دستورالعمل سازنده آنالیز صورت گرفت (مدل Epoch2 شرکت BioTek ساخت آمریکا). نمونه خون از طریق ورید دمی توسط ونوجکت (Venoject) به کمک هولدر و سوزن خون‌گیری سایز G20 در لوله‌های آزمایش ۸ میلی‌لیتر خلأ فاقد هپارین اخذ و بلافاصله در باکس یونولیتی درب‌دار به محیط 25 درجه اتاق منتقل شد. نمونه یک ساعت در دمای محیط حفظ شده و سپس به وسیله دستگاه سانتریفیوژ با دور 2000 در دقیقه به مدت ۳ دقیقه سرم از سلول‌های خونی جدا و با سمپلر دو کاناله با حفظ زنجیره سرما به فریزر -20 درجه سانتی‌گراد منتقل شد تا از اتولیز و تخریب زنجیره‌های ایمنی جلوگیری شود.

روش اندازه‌گیری IL-6

ارزیابی فاکتور التهابی اینترلوکین ۶ از نمونه‌های سرمی با کیت تجاری R&D System ساخت کشور آمریکا به روش الایزای ساندویچی انجام گرفت. ابتدا، به هر چاهک $50 \mu\text{L}$ از استاندارد و نمونه اضافه شد و به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق بر روی شیکر 180 دور بر دقیقه قرار داده شد. پس از شست‌وشو به هر چاهک $50 \mu\text{L}$ از آنتی بادی کونژوگه اضافه شد و به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق روی شیکر قرار گرفت. محلول Avidin-HRP پس از شست‌وشو مجدد به هر چاهک 8 اضافه و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق روی شیکر قرار گرفت. سوبسترا (به مدت ۱۵ دقیقه) پس از شست‌وشو سانتریفیوژ شد (شرکت Rotofix328 ساخت کشور آلمان). به هر چاهک $250 \mu\text{L}$ از محلول Stop اضافه شد. جذب نوری استاندارد و نمونه‌ها در طول موج 450 نانومتر خوانش شد. غلظت‌های صفر، 50 ، 100 ، 200 و 400 pg/mL از محلول استاندارد تهیه شد. حساسیت کیت به میزان 2 پیکوگرم بر میلی لیتر و دقت درون‌سنجی $< 3\%$ درصد (Intra assay) و برون‌سنجی $> 8\%$ درصد (Inter assay) می‌باشد.

روش اندازه‌گیری TNF- α

سطوح TNF- α گاوی در نمونه‌های سرم با استفاده از کیت‌های تجاری Douset ELISA: Zell bio ساخت آلمان) ارزیابی شد (Adamiec-Mrocze et al., 2025). به هر چاهک $50 \mu\text{L}$ از محلول Assay Diluent F1RD و استاندارد و نمونه اضافه شد و به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق روی شیکر قرار گرفت

pg/ml به ترتیب قبل و بعد از زایمان تخمین زده شد. نتایج آزمون t جفتی جهت مقایسه تغییرات مقادیر IL-6 و TNF- α قبل و بعد از زایمان در جدول (۲) نمایش داده شده است. یافته‌ها نشان داد که تغییرات در غلظت IL-6 قبل از زایمان به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از پس از زایمان بود ($P < 0.05$). غلظت IL-6 به‌تدریج از ۳ هفته قبل از زایمان از ۳۱۳/۶۶۷ pg/ml بود که دو هفته قبل از زایمان به ۳۰۷/۷۱ pg/ml رسید. دو هفته پس از زایمان غلظت IL-6 به میزان ۲۵۹/۱۸ pg/ml کاهش داشت که در هفته سوم بعد از زایمان به ۲۵۱/۹۲ pg/ml کاهش یافت.

هم‌چنین، تغییرات در غلظت TNF- α قبل از زایمان به‌طور معنی‌داری بیش‌تر از پس از زایمان بود ($P < 0.05$). غلظت TNF- α به‌تدریج از ۳ هفته قبل از زایمان از ۸۴/۶۳ pg/ml بود که دو هفته قبل از زایمان به ۷۶/۵۱ pg/ml رسید. دو هفته پس از زایمان غلظت TNF- α به میزان ۷۲/۶۱ pg/ml کاهش داشت که در هفته سوم بعد از زایمان به ۶۷/۹۴ pg/ml کاهش یافت. مقایسه مقادیر IL-6 و TNF- α در دوره قبل و پس از زایش در نمودار (۱) نمایش داده شده است.

گردید. پیش‌فرض نرمال‌بودن اختلاف‌ها با آزمون Shapiro-Wilk بررسی شد و در صورت تأیید، نتایج آزمون t جفتی ارائه شد.

یافته‌های پژوهش

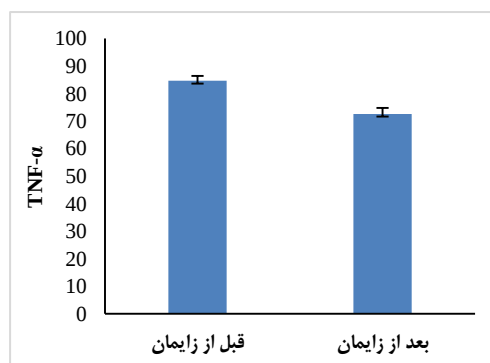
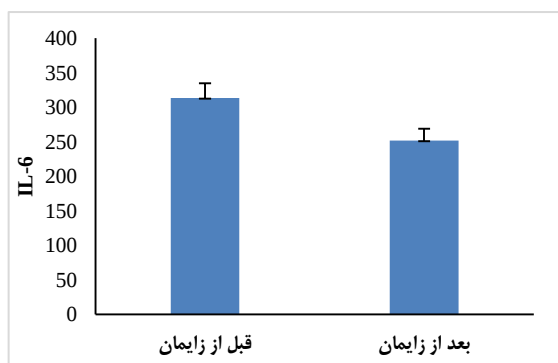
براساس یافته‌ها مطالعه حاضر میانگین مدت بارداری 260.5 ± 5.27 روز بود که در دامنه ۲۵۰ تا ۲۶۹ روز قرار داشت. میانگین دوره شیرواری 2.5 ± 0.92 بود که بین دو تا پنج بار قرار داشت. جدول (۱) میانگین میانگین IL-6 و TNF- α را قبل و بعد از زایمان نمایش می‌دهد. یافته‌ها نشان داد که میزان IL-6 قبل و بعد از زایمان به‌ترتیب 313.66 ± 94.07 و 251.92 ± 76.23 pg/ml بود. کم‌ترین میزان IL-6 قبل و بعد از زایمان به‌ترتیب 192.98 و 136.86 pg/ml و بیش‌ترین میزان آن قبل و بعد از زایمان به‌ترتیب 445.75 و 496.48 pg/ml برآورد شد. هم‌چنین، میانگین TNF- α در گاوهای مورد بررسی قبل و بعد از زایمان به‌ترتیب 84.63 ± 8.02 و 72.61 ± 9.93 pg/ml برآورد شد. کم‌ترین میزان TNF- α قبل از زایمان و بعد از زایمان به‌ترتیب 69.91 و 50.77 pg/ml و بیش‌ترین میزان 99.76 و 84.89 pg/ml

جدول ۱. میانگین IL-6 و TNF- α در گاوهای مورد بررسی

متغیر	وضعیت	تعداد نمونه‌ها	کم‌ترین	بیش‌ترین	میانگین	انحراف معیار
IL-6	قبل از زایمان	۲۰	۱۹۲/۹۸	۴۹۶/۴۸	۳۱۳/۶۶۷	۹۴/۰۷
	بعد از زایمان	۲۰	۱۳۶/۸۶	۴۴۵/۷۵	۲۵۱/۹۲	۷۶/۲۳
TNF- α	قبل از زایمان	۲۰	۶۹/۹۱	۹۹/۷۶	۸۴/۶۳	۸/۰۲
	بعد از زایمان	۲۰	۵۰/۷۷	۸۴/۸۹	۷۲/۶۱	۹/۹۳

جدول ۲. مقایسه تغییرات مقادیر IL-6 و TNF- α قبل و بعد از زایمان

متغیر	درجه آزادی	میانگین	انحراف معیار	انحراف معیار از میانگین	فاصله اطمینان ۹۵ درصد	آزمون t (جفت‌شده)	سطح معنی‌داری
IL-6	۱۹	۶۱/۷۵	۸۹/۰۵	۱۹/۹۱	۲۰/۰۸ - ۱۰۳/۴۳	۳/۱۰	< 0.05
	۱۹	۱۲/۰۲	۱۰/۲۷	۲/۲۹	۷/۲۲ - ۱۶/۸۳	۵/۲۴	< 0.05



نمودار ۱. مقایسه مقادیر IL-6 و TNF- α در دوره قبل و پس از زایش

بحث و نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، یافته‌های این مطالعه نشان داد که غلظت IL-6 و TNF- α پس از زایمان به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. این تمایل در تمام گاوهای عادی مشاهده شد. در سال‌های اخیر مطالعات زیادی در ارتباط با ارزیابی فاکتورهای التهابی در گاوهای شیری و اثرات آن بر بیماری‌های متابولیک و عفونی صورت گرفته است. مشابه یافته‌های مطالعه حاضر، کاهش سطح سرمی IL-6 و TNF- α چند هفته پس از زایمان نسبت به دوره قبل از زایمان در دیگر مطالعات نیز گزارش شده است (Omere *et al.*, 2020; Romanowska-Próchnicka *et al.*, 2021b). این کاهش می‌تواند ناشی از فروکش کردن پاسخ التهابی سیستمیک پس از زایمان باشد، زیرا در این دوره سطح هورمون‌های استرس و عوامل التهابی کاهش یافته و سیستم ایمنی به تدریج به وضعیت پایدار بازمی‌گردد.

در همین راستا، مطالعه Mecitoglu و همکاران (۲۰۱۶) با هدف بررسی تغییرات TNF- α در طول دوره قبل از زایمان گاوهای شیری انجام شد. مشابه مطالعه حاضر، یافته‌ها حاکی از آن بود که غلظت TNF- α در روزهای ۷، ۱۴ و ۲۱ پس از زایمان کاهش یافت (Mecitoglu *et al.*, 2016). دلیل کاهش TNF- α در روزهای پس از زایمان احتمالاً به تغییرات متابولیسم و تنظیم هورمونی مرتبط است که موجب کاهش تحریک ماکروفاژها و در نتیجه کاهش ترشح این سایتوکین می‌شود.

سیتوکین‌های پیش‌التهابی، از جمله IL-1، IL-6، IL-8 و TNF- α ، نقش مهمی در زایمان دارند. افزایش بیان ژن این سیتوکین‌ها در زمان زایمان توسط Cui و همکاران (۲۰۱۹) گزارش شده است. آن‌ها نشان دادند که بیان ژن‌های IL-6، IL-8 و TNF- α پس از زایمان کمتر از ۷ روزگی بود. افزایش بیان ژن این سیتوکین‌ها در گاوهای مبتلا به متریت پس از زایمان در مطالعه مذکور می‌تواند با افزایش بیان سیتوکین بافتی مرتبط باشد (Cui *et al.*, 2019). گاوهای مبتلا به متریت غلظت بالاتری از IL-1 β ، IL-6 و TNF- α در مقایسه با گاوهای سالم دارند (Kasimanickam *et al.*, 2013). تفاوت بین گاوهای سالم و مبتلا به متریت می‌تواند ناشی از فعال‌سازی بیش از حد مسیرهای التهابی در رحم و خون محیطی باشد که منجر به افزایش بیان ژن‌های سایتوکین و ترشح بیش‌تر آن‌ها می‌شود. این نتایج همراه با افزایش لکوسیت‌ها، ممکن است نشان‌دهنده تغییر وضعیت

ایمنی و پاسخ التهابی مداوم در خون محیطی باشد. سیتوکین‌های پیش‌التهابی مسئول اختلالات التهابی و فعال‌شدن سلول‌های ایمنی هستند. افزایش آزادسازی این سیتوکین‌ها در رحم در هنگام آبستنی در مطالعات قبلی تأیید شده است (Ajevar *et al.*, 2014).

در دوران بارداری، TNF- α بر سنتز هورمون، ساختار جفت و رشد جنین تأثیر می‌گذارد. افزایش سطح TNF- α با از دست دادن بارداری و پره اکلامپسی مرتبط است و با تغییر مشخصات ترشحات عوامل تعدیل‌کننده سیستم ایمنی جفت، به‌نوبه خود بر سلول‌های ایمنی مادر تأثیر می‌گذارد. سیتوکین‌های متابولیک/پیش‌التهابی می‌توانند عملکرد و رشد اولیه جفت را در سه ماهه اول بارداری برنامه‌ریزی کنند (Romanowska-Próchnicka *et al.*, 2021b).

دیگر یافته مطالعه حاضر حاکی از کاهش غلظت IL-6 پس از زایمان بود. اینترلوکین-۶ یک سیتوکین التهابی شناخته شده با عملکرد پلی‌تروپیک است که واسطه ایمنی ذاتی و تطبیقی و فرایندهای فیزیولوژیکی متعدد، از جمله موارد حفاظتی و احیاکننده است. این IL-6 به‌وفور در فصل مشترک جنین و مادر در طول دوران بارداری بیان می‌شوند و در بسیاری از رویدادهای مرتبط با بارداری مانند از دست‌دادن بارداری، پره اکلامپسی، دیابت بارداری و عفونت التهابی شرکت می‌کنند (Vilotić *et al.*, 2022). کاهش IL-6 پس از زایمان می‌تواند به دلیل کاهش نیاز به پاسخ‌های ایمنی تطبیقی و تنظیمی در این دوره باشد، زیرا پس از خروج جفت و پایان بارداری، تعامل ایمنی بین مادر و جنین قطع شده و سطح سایتوکین‌های تنظیمی کاهش می‌یابد.

هم‌راستا با یافته‌های مطالعه حاضر، مطالعه Ishikawa و همکاران (۲۰۰۴) نشان داد که غلظت IL-6 قبل از زایمان بیش‌تر از پس از زایمان بود. آن‌ها نشان دادند که سطوح پایین IL-6 در خون محیطی قبل از زایمان تمایل به تأثیر بر جفت‌ماندگی و سطح بالای IL-6 قبل از زایمان تمایل به تأثیر بر آندومتریت دارد. این نتایج نشان می‌دهد که اندازه‌گیری تغییر در غلظت IL-6 در دوران بارداری یکی از ابزارهای مفید برای پیش‌بینی بحران در بیماری‌های تولید مثلی پس از زایمان در گاوهای شیری است (Wooldridge & Ealy, 2019).

فاکتور IL-6، در حفظ بارداری و زایمان با هورمون‌های مختلف و عوامل دیگر تحت تأثیر قرار می‌گیرند. مقدار IL-6 نشان‌دهنده تغییر در فاکتورهای مختلف برای بیماری‌های

مورد استفاده در مطالعات، شرایط نگهداری و سایر عواملی است که بر رشد سیستم ایمنی تأثیر می‌گذارند، باشد.

تفاوت مشاهده شده در غلظت سائتوکین‌ها بین دوره قبل و بعد از زایمان را می‌توان ناشی از تغییرات هورمونی (مانند کاهش استروژن و پروژسترون)، تغییر وضعیت متابولیکی گاوهای شیری در دوره انتقال، و کاهش تحریک ایمنی ناشی از حضور جفت دانست. این عوامل همگی در کنار هم باعث کاهش تدریجی IL-6 و TNF- α پس از زایمان می‌شوند.

به طور کلی، نقش IL-6 به عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی فرایندهای سلولی متعدد در سطح تماس جنین و مادر برجسته است. IL-6 با واسطه‌گری تهاجم تروفوبلاست و بازسازی جریان ماریپیچی، تداخل ایمنی-غدد درون‌ریز را در دوران بارداری واسطه‌گری می‌کند. به عبارت دیگر، IL-6 سنتز زیر واحد β گنادوتروپین جفتی انسان و لاکتوژن جفتی انسان، دو هورمون اصلی جفتی ضروری برای بارداری، را تنظیم می‌کند (Vilotić et al., 2022).

در این مطالعه، با توجه به حجم نمونه نسبتاً کم که می‌تواند قدرت آماری نتایج را کاهش دهد، باید در تفسیر یافته‌ها احتیاط شود. همچنین، نحوه نمونه‌گیری تعمیم داده‌ها را به دیگر جمعیت‌ها مشکل می‌سازد. عدم بررسی سایر سائتوکین‌ها از دیگر محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. پیشنهاد می‌شود تحقیقات آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر و در دامداری‌های مختلف انجام شوند تا قابلیت تعمیم نتایج افزایش یابد، همچنین بررسی سایر سائتوکین‌ها و شاخص‌های ایمنی در کنار IL-6 و TNF- α می‌تواند تصویر جامع‌تری از تغییرات ایمنی در دوره انتقال ارائه دهد؛ علاوه بر این، ارتباط تغییرات سائتوکین‌ها با شاخص‌های بالینی مانند بروز بیماری‌های رحمی، جفت‌ماندگی و کتوز باید ارزیابی شود و مطالعات طولی با پیگیری طولانی‌تر طراحی گردد تا روند بازگشت سیستم ایمنی به وضعیت پایدار پس از زایمان دقیق‌تر مشخص شود، در نهایت بررسی نقش عوامل تغذیه‌ای و مدیریتی بر تغییرات سائتوکین‌ها می‌تواند راه کارهای عملی برای بهبود سلامت گاوهای شیری فراهم کند.

نتایج این مطالعه نشان داد که غلظت سائتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-6 و TNF- α پس از زایمان در گاوهای شیری به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. این کاهش می‌تواند نشان‌دهنده بازگشت تدریجی سیستم ایمنی به وضعیت پایدار پس از زایمان باشد. یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج مطالعات پیشین

تولیدمثلی پس از زایمان است. اندازه‌گیری مواد مرتبط با ایمن‌سازی برای حفظ آبستنی و زایمان در گاوهای آبستن امکان پیش‌بینی بحران اختلالات تولیدمثلی پس از زایمان را قبل از زایمان نشان می‌دهد (Cui et al., 2019; Vilotić et al., 2022). مطالعه Wooldridge و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که IL-6 تعداد سلول‌های ICM را در جنین‌های گاو افزایش می‌دهد و رشد بلاستوسیست گاو را در جنین‌های کشت شده به صورت جداگانه تسهیل می‌کند (Wooldridge & Ealy, 2019).

IL-6 بیش‌تر در سلول‌های اپیتلیال و غده‌ای آندومتر قرار دارند و الگوی بیان وابسته به چرخه قاعدگی را نشان می‌دهند که نشان‌دهنده نقش آن‌ها در فیزیولوژی آندومتر است. IL-6 در طول فاز تکثیر به طور ضعیفی بیان می‌شود، اما بیان آن پس از تخمک‌گذاری به تدریج افزایش می‌یابد و در اواسط تا اواخر فاز ترشچی به اوج خود می‌رسد. این الگوی بیان از نظر زمانی با پنجره لانه‌گزینی مطابقت دارد و نشان‌دهنده نقش IL-6 در پذیرش آندومتر است. در سه ماهه اول بارداری، بیان IL-6 در جمعیت‌های سلولی مختلف از بافت‌های رحمی-جفتی تشخیص داده می‌شود. مطالعه روی نمونه‌های کشت‌شده از سه ماهه اول و دوم و جفت در زمان زایمان، نشان می‌دهد که ترشح IL-6 در طول بارداری افزایش می‌یابد و حداکثر تولید در سه ماهه دوم و در زمان زایمان است (Vilotić et al., 2022).

همچنین، تجزیه و تحلیل‌ها نشان داده‌اند که آندومتر در فاز ترشچی در بیمارانی که در آن‌ها لانه‌گزینی مکرراً با شکست مواجه می‌شود، بیان پایین‌تری از IL-6 دارد که از نقش این سائتوکین در عملکرد آندومتر حمایت می‌کند (Zhou et al., 2021). بلاستوسیست‌ها همچنین IL-6 را بیان و ترشح می‌کنند. علاوه بر این، سطح بالاتر IL-6 در مایع فولیکولی نیز با موفقیت لانه‌گزینی در بیمارانی که تحت لقاح آزمایشگاهی قرار می‌گیرند، همبستگی دارد (Yang et al., 2020). با این حال، مطالعات روی مدل‌های حیوانی در مورد نقش IL-6 در ایجاد و حفظ بارداری متناقض است. کاهش باروری، کاهش تعداد محل‌های لانه‌گزینی مناسب و افزایش میزان سقط جنین در اواسط بارداری و عدم تغییر در باروری، لانه‌گزینی یا رشد اولیه جنین در برخی مطالعات گزارش شده است (Adamczak et al., 2021; Zhang et al., 2022). اختلاف می‌تواند به دلیل شرایط آزمایشگاهی متفاوت باشد و می‌تواند منعکس‌کننده تفاوت در رده‌های فاقد IL-6

این زمینه می‌تواند به بهبود راه کارهای پیشگیری و درمان بیماری‌های مرتبط با التهاب در دام‌های شیری کمک کند.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان وجود ندارد.

هم‌راستا بوده و نقش کلیدی این سایتوکین‌ها را در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهابی در دوره‌های بارداری و پس از زایمان تأیید می‌کند. در مجموع، بررسی تغییرات سایتوکین‌ها می‌تواند به‌عنوان شاخصی برای ارزیابی وضعیت ایمنی و پیش‌بینی اختلالات پس از زایمان مورد استفاده قرار گیرد. ادامه تحقیقات در

منابع

- Adamczak, R., Ukleja-Sokołowska, N., Lis, K., & Dubiel, M. J. M. (2021). Function of follicular cytokines: roles played during maturation, development and implantation of embryo. *57*(11), 1251.
- Adamiec-Mroczek, J., Kluz, J., Chwałek, S., Rabczyński, M., Gostomska-Pampuch, K., Lewandowski, Ł., ... Dumas, I. J. F. i. m. b. (2025). Development of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for determining neutrophil elastase (NE)—a potential useful marker of multi-organ damage observed in COVID-19 and post-Covid-19 (PCS). *12*, 1542898.
- Ajevar, G., Muthu, S., Sarkar, M., Kumar, H., Das, G. K., & Krishnaswamy, N. J. V. r. c. (2014). Transcriptional profile of endometrial TLR4 and 5 genes during the estrous cycle and uterine infection in the buffalo (*Bubalus bubalis*). *38*(2), 171-176.
- Celi, P., & Gabai, G. (2015). Oxidant/antioxidant balance in animal nutrition and health: the role of protein oxidation. *Frontiers in Veterinary Science*, *2*, 48.
- Christian, L. M., & Porter, K. J. C. (2014). Longitudinal changes in serum proinflammatory markers across pregnancy and postpartum: effects of maternal body mass index. *70*(2), 134-140.
- Cui, L., Wang, H., Ding, Y., Li, J., & Li, J. J. B. v. r. (2019). Changes in the blood routine, biochemical indexes and the pro-inflammatory cytokine expressions of peripheral leukocytes in postpartum dairy cows with metritis. *15*(1), 157.
- Islam, R., Kumar, H., Nandi, S., & Rai, R. J. T. (2013). Determination of anti-inflammatory cytokine in periparturient cows for prediction of postpartum reproductive diseases. *79*(6), 974-979.
- Kasimanickam, R. K., Kasimanickam, V. R., Olsen, J. R., Jeffress, E. J., Moore, D. A., Kastelic, J. P. J. R. B., & Endocrinology. (2013). Associations among serum pro-and anti-inflammatory cytokines, metabolic mediators, body condition, and uterine disease in postpartum dairy cows. *11*(1), 103.
- Ma, J., Zhang, X., He, G., Yang, C. J. R. b., & endocrinology. (2017). Association between TNF, IL1B, IL6, IL10 and IFNG polymorphisms and recurrent miscarriage: a case control study. *15*(1), 83.
- Mecitoglu, Z., Senturk, S., Akgul, G., Udum, D., Uzabacı, E., Kasap, S., & Catik, S. J. J. o. V. R. (2016). Changes in circulating adiponectin and tumour necrosis factor- α and their relationship with insulin resistance in periparturient dairy cows. *60*(2), 163-167.
- Meyyazhagan, A., Kuchi Bhotla, H., Pappuswamy, M., Tsibizova, V., Al Qasem, M., Di Renzo, G. C. J. I. J. o. G., & Obstetrics. (2023). Cytokine see-saw across pregnancy, its related complexities and consequences. *160*(2), 516-525.
- Mezzetti, M., Cattaneo, L., Passamonti, M. M., Lopreiato, V., Minuti, A., & Trevisi, E. J. D. (2021). The transition period updated: A review of the new insights into the adaptation of dairy cows to the new lactation. *2*(4), 617-636.
- Omere, C., Richardson, L., Saade, G. R., Bonney, E. A., Kechichian, T., & Menon, R. J. F. i. P. (2020). Interleukin (IL)-6: a friend or foe of pregnancy and parturition? Evidence from functional studies in fetal membrane cells. *11*, 891.
- Pantham, P., Aye, I. L., & Powell, T. L. J. P. (2015). Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *36*(7), 709-715.
- Romanowska-Próchnicka, K., Felis-Giemza, A., Olesińska, M., Wojdasiewicz, P., Paradowska-Gorycka, A., & Szukiewicz, D. (2021a). The Role of TNF- α and Anti-TNF- α Agents during Preconception, Pregnancy, and Breastfeeding. *22*(6), 2922.
- Romanowska-Próchnicka, K., Felis-Giemza, A., Olesińska, M., Wojdasiewicz, P., Paradowska-Gorycka, A., & Szukiewicz, D. J. I. j. o. m. s. (2021b). The role of TNF- α and anti-TNF- α agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. *22*(6), 2922.
- Vilotić, A., Nacka-Aleksić, M., Pirković, A., Bojić-Trbojević, Ž., Dekanski, D., & Jovanović Krivokuća, M. J. I. j. o. m. s. (2022). IL-6 and IL-8: an overview of their roles in healthy and pathological pregnancies. *23*(23), 14574.
- Wang, Q., Wang, C. J. C., & Biology, M. (2020). Comparison of the expression levels of TNF- α , IL-6, hsCRP and sICAM-1 inflammatory factors, bone mineral density and nutritional status between diabetic and normal pregnant women. *66*(3), 132-137.
- Wang, T., Lu, N., Cui, Y., Tian, L. J. G., & Systems, G. (2019). Polymorphisms in interleukin genes and their association with the risk of recurrent pregnancy loss. *94*(3), 109-116.

- Wooldridge, L. K., & Ealy, A. D. J. B. d. b. (2019). Interleukin-6 increases inner cell mass numbers in bovine embryos. *19*(1), 2.
- Yang, J., Yang, X., Yang, H., Bai, Y., Zha, H., Jiang, F., . . . Genetics. (2020). Interleukin 6 in follicular fluid reduces embryo fragmentation and improves the clinical pregnancy rate. *37*(5), 1171-1176.
- Yang, X., Tian, Y., Zheng, L., Luu, T., & Kwak-Kim, J. J. I. j. o. m. s. (2022). The update immune-regulatory role of pro-and anti-inflammatory cytokines in recurrent pregnancy losses. *24*(1), 132.
- Zhang, M., Xu, J., Bao, X., Niu, W., Wang, L., Du, L., ... Sun, Y. J. P. o. (2017). Association between genetic polymorphisms in interleukin genes and recurrent pregnancy loss—a systematic review and meta-analysis, *12*(1), e0169891.
- Zhang, Y., Liu, H., Zhang, Z., Yun, C., Zhao, L., & Yang, X. J. A. o. C. P. (2022). Correlation analysis of progesterone, IL-4, IL-6 and TNF- α in the serum of missed abortion. *49*(2).
- Zhou, M., Xu, H., Zhang, D., Si, C., Zhou, X., Zhao, H., ... Zhang, A. J. J. o. A. R. (2021). Decreased PIBF1/IL6/p-STAT3 during the mid-secretory phase inhibits human endometrial stromal cell proliferation and decidualization. *30*, 15-25.