جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

تأثیر هایپرویتامینوز A در دوران جنینی و بررسی اثرات آن بر هورمون‌های گنادوتروپین و تستوسترون در دوران بلوغ در موش صحرایی نر نژاد ویستار

لیلی حسین‌پور*[۱]، عبدالحسین شیروی[۲]، محمدتقی قربانیان[۳]

چکیده

ویتامین A در بسیاری از اعمال فیزیولوژیکی نظیر بینایی، تولیدمثل، توسعه بافت اپیتلیال، تمایز جنینی، رشد و تکامل مغز و نخاع دخالت می‌کند. گرچه ویتامین A به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدان در درمان صرع، موثر در تولیدمثل و در درمان بیماری آلزایمر استفاده می‌شود، اما مکانیسم‌هایی که این ویتامین می‌تواند در مغز بالغ از آن طریق اثراتش را اعمال نماید هنوز ناشناخته می‌باشد. این مطالعه به منظور بررسی تغییرات هورمونی موش صحرایی نر نژاد ویستار تحت تیمار با هایپرویتامینوز A در دوران جنینی، صورت گرفت. بدین منظور پس از تعیین صفر حاملگی، حیوانات باردار به‌صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند گروه‌های تجربی ۱و۲و۳، در روزهای ۸/۵، ۱۰/۵، ۱۲/۵ و ۱۴/۵ بارداری به ترتیب دریافت کننده mg/kg ۱۰، ۲۰ و ۳۰ رتینوئیک اسید به‌صورت IP بودند. سپس به حیوانات اجازه استراحت و زایمان داده شد. در زمان بلوغ زاده‌ها (۱۰ هفتگی)، حیوانات نر، در تمام گروه‌های مورد بررسی، جهت اندازه گیری میزان هورمون‌ها، خون‌گیری به عمل آمد.

نتایج نشان داد اگرچه دریافت رتینوئیک اسید توسط مادران باردار، با دوزهای گزارش شده، منجربه به‌وجود آمدن اختلاف معنی‌داری در سطح این هورمون‌ها نگردید، ولیکن اثرات آن بر هورمون‌های جنسی و استروئیدوژنز نسل آینده در دوران بلوغ قابل اغماض نمی‌باشد.

کلمات کلیدی: هایپرویتامینوز A، رتینوئیک اسید، تستوسترون، FSH، LH

مقدمه

در سال ۱۹۱۵ ویتامین A به‌عنوان یک ماده ضروری برای رشد و حیات شناخته شد. با نام ویتامینA، مواد مختلفی با فعالیت مشابه و ترکیب شیمیائی بسیار نزدیک به‌هم، گروه بندی شده‌اند که بیشتر در بافت‌های حیوانی یافت می‌گردند[۳۱]. رتینوئیک اسید (RA) یک مورفوژن طبیعی است که از ویتامین A (رتینول) سنتز می شود. ولیکن در برخی موارد، حتی ترکیبی که در تکامل طبیعی دخالت دارد، می تواند در صورت مصرف زیاد تراتوژنیک باشد[۱۷].

از آنجایی که مشخص شده است ژنهای مختلف به مقادیر متفاوت RA پاسخ می دهند، تاثیر RA به عنوان یک تنظیم کننده تکامل بطور دقیق به غلظت و توزیع آن بستگی دارد. توسط بررسی چند نژاد موش که در مورد ژن‌های پاسخ دهنده به RA ترانسژنیک هستند، مشخص شد که توزیع RA در سرتاسر جنین یکنواخت نیست، بلکه در عوض RA در مناطق خاصی که در تکامل ارگان ها در جنین نقش دارند، متمرکز شده است [۱۲]. تاثیر اسید رتینوئیک در سلول‌ها بر روی بیان ژن‌هاست، ولی نمی‌تواند مستقیما به ژن‌ها متصل شود و برای تنظیم ژن‌ها باید به یک گروه از فاکتورهای رونویسی که گیرنده‌های هسته‌ای رتینوئیک اسید (RAR) نام دارند، متصل شود. رتینوئیدها در سلول هدف، دارای دو نوع رسپتور بنام رسپتورهای X رتینوئید RXRs و رسپتورهای اسید رتینوئیک RARs هستند. این دو گیرنده از خانواده

*- نویسنده مسئول مکاتبات(hosseinpour.62@gmail.com)
۱- عضو باشگاه پژوهشگران جوان دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان
۲- استادیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان
۳- استادیار دانشگاه علوم پایه دامغان

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

گیرنده‌های هورمونی استروئیدی-تیروئیدی هستند[۲۸] و فقط وقتی فعال می‌شوند که به رتینوئیک اسید متصل شوند. گیرنده‌های رتینوئیک اسید (RAR) و گیرنده‌های X رتینوئیدی (RXR) در سه نوع (α،β،γ) وجود دارند [۱].

اطلاعاتی که از مطالعات هیبریداسیون بدست آمده است نشان می دهد که انواع RAR و RXR مختلف بطور گسترده در طی دوره رویانی بیان می‌شوند که هر نوع الگوی بیان مخصوص به خود را دارد که می تواند با انواع دیگر هم پوشانی داشته باشد. هر نوع گیرنده رتینوئید دارای ایزوفرم های مختلفی است که هر کدام بطور اختصاصی و الگوی منحصر به فرد خود در طی دوره رویانی بیان می شوند [۱۵]. Balmer و Blomhoff یک فهرست که شامل بیش از ۵۳۲ ژن می باشد را جمع آوری کرده اند که اینها توسط RA تنظیم می شوند. بیشتر مطالعات بر روی این مسئله متمرکز شده است که چگونه RA سبب القاء تمایز بر روی سلول‌های بنیادی جنینی یا دودمان سلول‌های سرطانی می شود [٤٥- ٥].

در ابتدای دهه ۱۹۳۰، محققین اعلام کردند که کمبود ویتامین A در دوره بارداری حیوانات، سبب نقص های گوناگون در جنین می گردد، که بیشترین آسیب ها مربوط به نقص های عمده در مغز است. تقریبا درهمان زمان مطالعات آزمایشگاهی نشان داد که مصرف زیاد ویتامین A نیز موجب نقص های مشابهی می گردد [۳۳].

این مشاهدات پیشنهاد کرد که خانواده‌ای از ترکیبات ویتامین A، –رتینوئیدها – تراتوژن هستند. رتینوئیدها در فرم الکلی رتینول، در فرم آلدئیدی رتینال و در فرم اسیدی رتینوئیک نام دارند [٣٤و١٦].

آزمایشات بعدی در حیوانات نشان داد که رتینوئیدهای دیگر نیز همانند ویتامین A، منجر به نقص های مادرزادی مشابهی می گردند.(هم درهنگام مصرف زیاد و هم در صورت مصرف کم). در سپتامبر ۲۰۰۷ در دانشگاه واشنگتن پژوهشی صورت گرفت که نشان دادند RARA (رسپتور A رتینوئیک اسید) می‌تواند در سلول‌های سرتولی برای ترغیب بقاء و تکوین اسپرماتوسیت‌های پروفاز میوز اول عمل کند، در حالیکه RARA درسلولهای زاینده در پروفاز ۱ و ۲ موجب افزایش تکثیر و تمایز اسپرماتوگونیاها می شود [۱۳].

طی پژوهشی که در سال ۱۹۹۷ در هندوستان با عنوان «تأثیر مصرف بالای ویتامین A بر روی تکوین سلول‌های زاینده در بیضه موش‌های نابالغ» صورت گرفت پیشنهاد گردید که افزایش ویتامین A حتی برای دوره زمانی کوتاه برای تکوین انواع سلول‌ها خطرناک بوده و از پیشروی فرایند اسپرماتوژنیک پس از مرحله اسپرماتید کروی جلوگیری می-کند [۳۰]. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۷۸ در برزیل صورت گرفت Lamano Carvalho و همکاران اثبات کردند که تیمار زیاد از حد ویتامین A در موش‌های بالغ باعث کاهش جرم بیضه، آسیب‌های کانونی در اپیتلیوم لوله سمینال و کاهش رابطه بین حجم بافت بینابینی و حجم هسته‌ای سلول-های لایدیگ می‌گردد. همچنین هایپرویتامینوز جانور یک تغییر در ریتم اسپرماتوژنز و همچنین کاهش سطوح LH هیپوفیزی را نیز نشان داد [٢٤].

از آنجایی‌که رتینوئیک اسید هم به عنوان تراتوژن و هم به عنوان مولکول پیام‌رسان‌های داخلی عمل می کند، مشخص می گردد که رتینوئیدها از طریق پیام‌های طبیعی که بیان ژن‌ها را تحت تاثیر قرارمی دهند، سبب ایجاد نقص های مادرزادی می گردند [٤٠].

استفاده از رتینوئیدها یا مشتقات رتینوئید برای درمان در شرایط کلینیکی سالیانه گسترش می یابد. با وجود هشدارها و برنامه های دائمی جلوگیری از بارداری، خطر در معرض رتینوئیک اسید قرار گرفتن جنین از طریق اکوتان بالا می باشد. نوزادان مادرانی که در طی بارداری در معرض رتینوئیدها قرار گرفته اند، خطر نقایص مادرزادی در آنها ۲۵ برابر افزایش می یابد [۲۰و۳۵].

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مواد و روش کار

در این مطالعه از موش‌های صحرایی نر و ماده بالغ نژاد Wistar در محدوده سنی ۸-۷ هفته و با محدوده وزنی ۱۰±۲۰۰ گرم که از انیستیتو سرم و واکسن سازی رازی کرج خریداری شدند، استفاده گردید. حیوانات در شرایط دمایی ۲۵-۲۳ درجه سانتی‌گراد و تحت شرایط نوری استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و رطوبت نسبی ۴۰ تا ۶۰ درصد و آب و غذا به صورت یکسان نگهداری شدند. تغذیه از Pellet آماده موش که از شرکت دام و طیور پارس تهیه شده بود، به همراه آب تصفیه شده شهری صورت می‌گرفت.

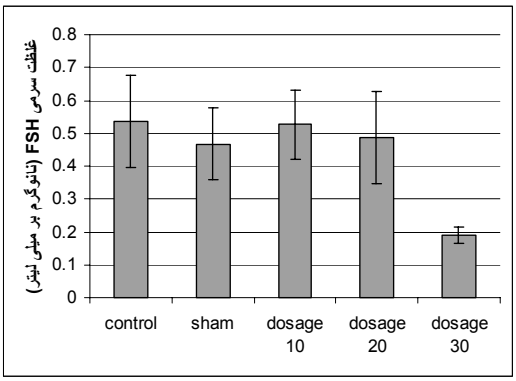
برای شروع کار حیوان‌های ماده با حیوان‌های نر آمیزش داده شدند (با نسبت ۳ به ۱). شاخص جفت‌گیری و بارداری مشاهده اسپرم در واژن در صبح روز بعد بود. حیوانی که تست مثبت بود از سایر حیوانها جدا و صفر حاملگی در آن روز تعیین می شد. در مرحله بعد حیوانات باردار به‌صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند گروه‌های تجربی ۱و۲و۳، گروه sham و گروه کنترل، که گروه‌های تجربی ۱و۲و۳ در روزهای ۸/۵، ۱۰/۵، ۱۲/۵ و ۱۴/۵ بارداری ساعت ۱۲تا ۱۳ ظهر به ترتیب دریافت کننده۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم رتینوئیک اسید به‌صورت درون‌صفاقی بودند. گروه sham، DMSO (dimethyl sulfoxide) و نمونه‌های گروه کنترل هم حجم با گروه‌های آزمایش سرم فیزیولوژی دریافت می‌نمودند. آخرین تزریق (چهارمین) در روز ۱۴/۵ بارداری انجام شد. حیوانات به‌طور طبیعی زایمان نموده و نوزادان تا زمان بلوغ در کنار مادر رشد نمودند. در زمان بلوغ حیوانات نر (۱۰ هفتگی)، در تمام گروه‌های مورد بررسی، جهت اندازه گیری میزان هورمون‌های FSH، LH و تستوسترون، در ساعت مشخص و یکسانی از روز خون‌گیری به عمل آمد. ابتدا حیوانات با تزریق داروی کتامین و زایلزین به صورت درون‌صفاقی بی‌هوش شدند. حیوانات به پشت قرار داده شده و مستقیماً از قلب آنها خون گرفته شد. نمونه‌های خون به مدت ۵ دقیقه با دور ۴۰۰۰ سانتریفیوژ گشته و سرم آن توسط سمپلر تفکیک و تا زمان سنجش هورمون در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. اندازه‌گیری سطح هورمون‌ها به‌وسیله کیت Monobind و با استفاده از دستگاه گاماکانتر به روش رادیوایمونواسی (RIA) انجام شد. تکنیک‌های RIA برای اندازه‌گیری غلظت لیگاند موجود در نمونه‌ای که قرار است آنالیز شود از واکنش ligond- binder استفاده می‌کنند. همچنین جهت بررسی اثر تحریکی یا مهاری RA بر میزان اسپرماتوژنز، تعداد اسپرم‌های موجود در دم اپیدیدم نیز با استفاده از پیپت ملانژور و لام نئوبار شمارش گردید.

آنالیز آماری

نتایج به‌دست آمده در بررسی‌های هورمونی بین گروه‌های تجربی، sham و کنترل به‌صورت میانگین و انحراف معیار (Mean±SEM) بررسی شد. محاسبات آماری برای بررسی اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تجربی و کنترل با استفاده از آزمون (ANOVA) و به دنبال آن آزمون تکمیلی Tukey انجام گرفت. مرز استنتاج آماری نتایج $P\leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

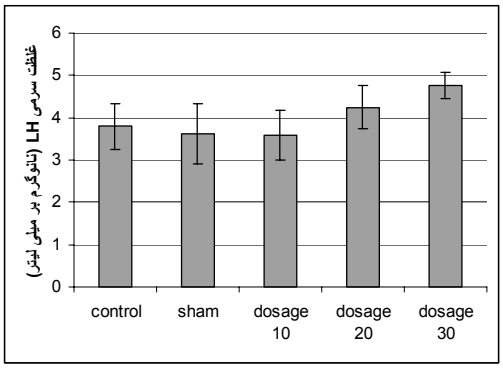
نتایج

بررسی میزان هورمون FSH بین گروه‌های آزمایشی و sham با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری در میزان این هورمون نشان نداد (نمودار ۱). اما می‌توان شاهد کاهش سطح هورمون در گروه آزمایش سوم که ۳۰ میلی‌گرم رتینوئیک اسید دریافت نموده است با گروه کنترل بود.



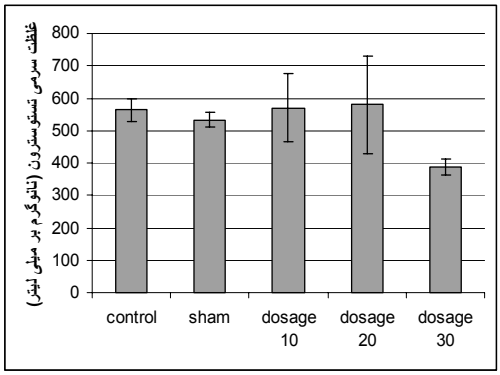
نمودار۱: مقایسه میانگین ± انحراف معیار میزان غلظت هورمون FSH سرم خون بین گروه‌های تجربی، sham و گروه کنترل (n=7)

بررسی سطح معنی‌داری مربوط به هورمون LH بین گروه‌های آزمایشی و sham با گروه کنترل نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری در میزان این هورمون وجود ندارد. اما نتیجه جالب توجه اینجاست که به‌تدریج از دوز ۲۰ به ۳۰ افزایش مختصری در میزان هورمون LH مشهود است (نمودار ۲).



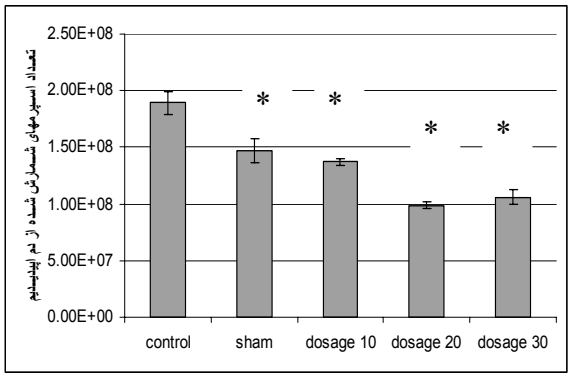
نمودار۲: مقایسه میانگین ± انحراف معیار میزان غلظت هورمون LH سرم خون بین گروه‌های تجربی، sham و گروه کنترل (n=7)

مقایسه میزان هورمون تستوسترون بین گروه‌های آزمایشی و sham با گروه کنترل نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری در میزان این هورمون وجود ندارد. اما در این مورد نیز می‌توان شاهد کاهش سطح تستوسترون در گروه آزمایش سوم در مقایسه با گروه کنترل و شم بود. (نمودار ۳).



نمودار۳: مقایسه میانگین ± انحراف معیار میزان غلظت هورمون تستوسترون سرم خون بین گروه‌های تجربی، sham و گروه کنترل (n=7)

نتایج حاصل از شمارش اسپرم‌های ذخیره شده در ناحیه دم اپیدیدیم نشان داد که تعداد اسپرم‌ها در گروه‌های آزمایشی و sham نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا کرده است (نمودار ٤).



نمودار٤: مقایسه میانگین ± انحراف معیار تعداد اسپرم بین گروه‌های تجربی، sham و گروه کنترل(علامت * نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه‌های تجربی در سطح $p \leq 0.05$ می‌باشد) (n=7)

جدول ۱: مقایسه میانگین ± انحراف معیار میزان هورمون‌های FSH، LH و تستوسترون گروه‌های تجربی، sham و گروه کنترل

Group	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Testosteron (ng/ml)
Control	.14104 ± .5350	3.8 ± .5447	564.17 ± 35.226
Sham	.11056 ± .4675	3.625 ± .7181	534.00 ± 23.249
Exp 1 10 mg/kg	.10628 ± .5263	3.587 ± .5826	570.00 ± 105.386
Exp 2 20 mg/kg	.13943 ± .4875	4.250 ± .5071	580.75 ± 149.965
Exp 3 30 mg/kg	.02449 ± .1900	4.760 ± .2977	387.40 ± 25.535

نتایج به صورت Mean ± SD بیان شده است.

بحث

مراحل متابولیسم رتینوئید بیضه‌ای که امروزه شناخته شده است، پیچیده بوده و انواع مختلف سلول‌ها را درگیر می‌کند. اولین مرحله در این متابولیسم ورود رتینول به سلول‌های پری‌توبولار است، که محتوی تعداد بسیار زیادی CRBP (پروتئینی درون سلولی که با تمایل بسیار زیادی به رتینول متصل می‌شود) می‌باشد [۳] . سلول‌های پری‌توبولار، رتینول در حال گردش را جذب کرده و به پروتئین‌های ناقل دیگر مثل پروتئین متصل شونده به رتینول (RBP) و Transthyretin (TTR) متصل می‌کنند و به‌عنوان یک کمپلکس متشکل از RBP جدید، به‌داخل سلول سرتولی ترشح می‌شوند [۹].

CRBP در داخل سلول‌های سرتولی نیز وجود داشته و میزان بیان آن وابسته به مرحله‌ای از چرخه اپیتلیوم لوله‌های سمینیفروس متفاوت است. این امر نشان‌دهنده‌ی آن است که نیاز به رتینول بسته به نوع ژرم‌سل‌های موجود متفاوت است [٤و ۳۷]. سلول‌های سرتولی جایگاه اصلی سنتز RA هستند [٦]. بنابراین آنزیم‌های اکسیدکننده رتینول به RA (یعنی الکل دهیدروژناز و رتینال دهیدروژناز) عمدتاً در سلول‌های سرتولی جای دارند [۱۱و٤٤]. پس این سلول‌ها می‌توانند RA را به سلول‌های مجاور (ژرم‌سل‌ها) توزیع نمایند. همچنین سلول‌های سرتولی جایگاه اصلی ذخیره رتینول هستند. سلول‌های لایدیگ نیز، آنزیم‌های لازم برای تبدیل شدن رتینول به RA را بیان می‌کند [۱۰].

دودمان سلول‌های زاینده در بیضه جنین از Primordial germ cellها ا منشأ می‌گیرد، که این سلول‌ها در رت در روز ۱۳/۵ بارداری به نوارهای تناسلی می‌رسند [۱۰و۲۹]. این سلول‌ها گونوسیت نامیده می‌شوند. هر دو گروه فاکتورهای در گردش و فاکتورهای درون بیضه‌ای [۳۸و۳٦] در کنترل اسپرماتوژنز دخیل هستند [۲۱و۲۲و۱۸]. از جمله فاکتورهای در گردش شامل ویتامین A و رتینوئیدها می‌باشد که برای حفظ اسپرماتوژنز نرمال ضروری است [۲۳].

هر دو هورمون FSH و LH توسط یک نوع سلول در هیپوفیز قدامی موسوم به سلول‌های گنادوتروپ ترشح می‌شوند. در صورت عدم ترشح GnRH از هیپوتالاموس، گنادوتروپ‌ها نیز FSH یا LH ترشح نمی‌کنند. FSH و LH از جنس گلیکوپروتئین هستند. این هورمون‌ها اثرات خود را بر بافت-های هدف بیضه عمدتاً از طریق فعال کردن پیام‌بر ثانویه cAMP اعمال می‌کنند و cAMP هم باعث فعال شدن دستگاه‌های خاص آنزیمی در سلول‌های هدف می‌شود [۱۹]. جهت تنظیم اسپرماتوژنز FSH به گیرنده‌های مخصوص خود در سطح سلول‌های سرتولی لوله‌های اسپرم‌ساز متصل شده و باعث رشد این سلول‌ها و ترشح مواد مختلف مؤثر در اسپرماتوژنز از آنها می‌شود. گیرندهٔ FSH یک G پروتئین است و هنگام قرار گرفتن FSH بر روی آن، منجر به افزایش cAMP می‌گردد که آن نیز به نوبه خود سبب تحریک فسفریلاسیون تعدادی از پروتئین‌های سلولی شده و در نهایت سبب افزایش سنتز mRNA و سنتز پروتئین توسط سلول‌های سرتولی می‌شود [۱۱].

نتایج حاصل از این پژوهش اختلاف معنی‌داری بین سطح هورمون‌ها در گروه‌های مختلف آزمایش و گروه کنترل نشان نداد، اما کاهش سطح هورمونی FSH در گروه آزمایش سوم که ۳۰ mg/kg رتینوئیک اسید را به‌صورت درون صفاقی (از طریق مادر در دوران جنینی) طی ٤ روز دریافت نموده است، با توجه به مسیر متابولیسم RA در بیضه شایان توجه است.

تحقیقات نشان داده، RA اثر تحریکی FSH بر روی تولید cAMP در سلول‌های سرتولی رت را در طول دوره جنینی و زندگی نوزادی مهار می‌نماید. استفاده از آنالوگ سنتزی انتخابی RAR و RXR مختلف آشکار کرد که این نتیجه RARα درگیر می‌کند[۲۵]. در مطالعه حاضر اگرچه مقایسه سطح هورمون FSH بین گروه‌های آزمایش، sham و کنترل، اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ولیکن کاهش سطح این هورمون در دوز ۳۰ mg/kg نسبت به گروه کنترل با مطالعه

Livera G و همکاران در سال ۲۰۰۱ مطابقت دارد. زیرا احتمالاً تیمار RA بر روی مادران باردار در روزهای تعیین شده منجربه مهار اثر تحریکی FSH بر روی تولید cAMP در سلول‌های سرتولی گشته و در نتیجه سنتز mRNA و سنتز پروتئین توسط سلول‌های سرتولی دچار اختلال شده و می‌تواند دلیلی برای اثبات کاهش تعداد اسپرم‌های شمارش شده از دم اپیدیدیم باشد.

در مطالعه‌ای که Livera G و همکاران در سال ۲۰۰۰ با موضوع اثرات چندجانبه رتینوئیدها بر روی تکوین سلول‌های سرتولی، ژرم‌سل‌ها و سلول‌های لایدیگ جنین و نوزاد تازه متولد شده موش‌های صحرایی، به‌انجام رساندند، مشخص گردید که رتینوئیدها ترشح پایه تستوسترون در سلول‌های لایدیگ جنینی رت‌ها را در طول تمایز این سلول‌ها کاهش می‌دهند [۲۶]. بنابراین با وجود این‌که در پژوهش حاضر، مقایسه سطح تستوسترون در بین گروه‌های آزمایش، sham و کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد اما می‌توان با استناد بر نتایج Livera G و همکاران کاهش سطح تستوسترون در دوز mg/kg ۳۰ نسبت به گروه کنترل را توجیه نمود. از طرفی باز هم با وجود این‌که معنی‌دار نبودن داده‌های مربوط به مقایسه سطح هورمون LH در بین گروه‌های آزمایش، sham و کنترل در مطالعه حاضر ما شاهد افزایش سطح این هورمون در دوز mg/kg ۳۰ نسبت به گروه کنترل هستیم. زیرا میزان ترشح تستوسترون با میزان LH رابطه مستقیم دارد و تستوسترون مترشحه از بیضه‌ها در پاسخ به LH، خود اثر فیدبک منفی بر ترشح LH از هیپوفیز قدامی دارد [۱۹]. بنابراین احتمالاً با کاهش تستوسترون در اثر تیمار با دوز mg/kg ۳۰ رتینوئیک اسید، مهار فیدبکی تستوسترون از روی سلول‌های هیپوفیز قدامی برداشته شده و سطح LH مترشحه به جریان خون افزایش خواهد یافت. از طرفی شاید این کاهش در میزان هورمون تستوسترون دلیلی برای کاهش تعداد اسپرم‌های بالغ در دم اپیدیدیم باشد.

ناگفته نماند که Biswas و همکاران در سال ۱۹۶۵ اعلام کردند، در هر دو حالت افزایش و کاهش تیمار حیوان با رتینوئیک اسید برای استروئیدوژنز مضر بوده و باعث اختلال در آن می‌گردد [۲].

بنابراین ماحصل تجربه حاضر نشان می‌دهد که اگرچه دریافت رتینوئیک اسید توسط مادران باردار، با دوزهای گزارش شده، منجربه به‌وجود آمدن اختلاف معنی‌داری در سطح هورمون‌های گنادوتروپین و تستوسترون، بین گروه‌های آزمایش و کنترل نگردید، ولیکن اثرات آن بر استروئیدوژنز فرزندان در دوران بلوغ قابل اغماض نمی‌باشد. در نتیجه تعیین مکانیسم عمل و تعریف دوزهای دقیق قابل استفاده در دوران بارداری، پژوهش‌های دیگری را می‌طلبد تا بتوان با اطمینان بیشتر، الگوی مشخصی را برای تجویز در دوران بارداری تعریف نمود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات ارزنده‌ی جناب آقای دکتر محمد مهدی اجتهادی و پرسنل محترم آزمایشگاه تشخیص طبی دکتر اجتهادی (مشهد) جهت همکاری صمیمانه‌شان در امر سنجش هورمون، قدردانی و تشکر ویژه می‌گردد.

منابع

1- Ameen C, Edvardsson U, Ljungberg A, Asp L, Akerblad P, Tuneld A, Olofsson SO, Linden D, Oscarsson J., 2005, Activation of peroxisom proliferated-activated receptor alpha increase the expression and activity of micrisomal triglyceride transfer protein in the liver. J Biol Chem 280, 1224-1229.

2- Biswas NM., Deb C., 1965, Testicular degeneration in rats during hypervitaminosis A Endokrinologie 49 64–69.

3- Blaner WS, Galdieri M and Goodman DS., 1987, Distribution and levels of cellular retinol- and cellular retinoic acid-binding protein in various types of rat testis cells Biology of Reproduction 36 130–137.

4- Blaner WS, Galdieri M and Goodman DS., 1987, Distribution and levels of cellular retinol- and cellular retinoic acid-binding protein in various types of rat testis cells Biology of Reproduction 36 130–137

5- Bouillet P, Oulad-Abdelghani M, Vicaire S, Garnier JM, Schuhbaur B, Dolle P, and Chambon P., 1995, Efficient cloning of cDNAs of retinoic acid-responsive genes in P19 embryonal carcinoma cells and characterization of a novel mouse gene, Stra1 (mouse LERK-2/Eplg2). Dev Biol 170: 420–433.

6- Cavazzini D, Galdieri M and Ottonello S., 1996, Retinoic acid synthesis in the somatic cells of rat seminiferous tubules Biochimica et Biophysica Acta 1313 139–145

7- Chen S and Gardner DG., 1998, Retinoic acid uses divergent mechanisms to activate or suppress mitogenesis in rat aortic smooth muscle cells. J Clin Invest 102: 653–662.

8- Cocco S, Diaz G, Stancampiano R, Diana A, Carta M, Curreli R, et al., 2002, Vitamin A deficiency produces spatial learning and memory impairment in rats. Neuroscience, 115(2): 475-82.

9- Davis JT and Ong DE., 1995, Retinol processing by the peritubular cell from rat testis. Biology of Reproduction 52 356–364

10- De Felici M, Dolci S, Pesce M., 1992, Cellular and molecular aspects of mouse primordial germ cell migration and proliferation in culture. Int J Dev Biol, 36:205–213.

11- Deltour L, Haselbeck RJ, Ang HL and Duester G., 1997, Localization of class I and class IV alcohol dehydrogenases in mouse testis and epididymis: potential retinol dehydrogenases for endogenous retinoic acid synthesis Biology of Reproduction 56 102–109

12- Department of Anatomical Sciences, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, 1999, 7 York Road, 2193 Parktown, South Africa. 19 July.

13- Doyle TJ, Braun KW, McLean DJ, Wright RW, Griswold MD, Kim KH, 2007, Potential Functions of Retinoic Acid Receptor A (RARA) in Sertoli Cells and Germ Cells During Spermatogenesis, Ann N Y Acad Sci.,

14- Duester G, Mic FA, Molotkov A., 2003, Cytosolic retinoid dehydrogenases govern ubiquitous metabolism of retinol to retinaldehyde followed by tissue-specific metabolism to retinoic acid. Chem Biol Interact, 143(144): 201-10.

15- Durston AJ, Van Der Wees J, Pljnappel Wwn, Schilthuls JG, AND Godsave SF., 1997, Retinoid signalling and axial patterning during early vertebrate embryogenesis. Cell Mol Life Sci 53: 339-349.

16- Geelen JAG., 1979, Hypervitaminosis A induced teratogenesis. CRC Crit Rev Toxicology: 351–375.

17- Gilbert S., developmental biology Part2. Early embryonic development. chapter11, early Mammalian Development

18- Gnessi L, Fabbri A, Spera G., 1997, Gonadal peptides as mediators of development and functional control of the testis: an integrated system with hormones and local environment. Endocr Rev, 18:541–609.

19- Guyton, Ac., Hall, JE., 2000, Medical physiology. Tenth edition. W.B. Saunders company.

20- Honein MA, Paulozzi LJ, and Erickson JD. Continued occurrence of Accutane-exposed pregnancies. Teratology 64: 142–147, 2001

21- Jégou B., 1993, The Sertoli-germ cell communication in mammals. Int Rev Cytol, 47:25–96.

22- Kierszenbaum AL., 1994, Mammalian spermatogenesis in vivo and in vitro: a partnership of spermatogenic and somatic cell lineages. Endocr Rev, 15:116–134.

23- Kim KH, Wang Z., 1993, Action of vitamin A on the testis: role of the Sertoli cell. In: Russel LD, Griswold MD (eds.), The Sertoli Cell. St. Louis: Focus Graphics; 517–536.

24- Lamano Carvalho, T.L., Lopes, R.A., Azoubel, R., Ferreira, A.L., 1978, Morphometric study of the reversibility of testicle alterations in rats submitted to hypervitaminosis A, International Journal for Vitamin and Nutrition Research, 48: 316-324

25- Livera G, Rouiller-Fabre V and Habert R., 2001, Retinoid receptors involved in the effects of retinoic acid on rat testis development Biology of Reproduction 64 1307–1314.

26- Livera G, Rouiller-Fabre V, Durand P., Habert R., 2002, Multiple effects of retinoids on the development of Sertoli, germ and Leydig cells of fetal and neonatal rat testis in culture. Biology of Reproduction 62 1303–1314

27- Ma Y, Koza-Taylor PH, DiMattia DA, Hames L, Fu H, Dragnev KH, Turi T, Beebe JS, Freemantle SJ, Dmitrovsky E., 2003, Microarray analysis uncovers retinoid targets in human bronchial epithelial cells. Oncogene 22: 4924–4932.

28- Maden, M., 2002, Retinoid signalling in the development of the central nervous system. Nat Rev Neurosci 3:843–853.

29- McLaren A., 1994, Germline and soma: interactions during early mouse development. Semin Dev Biol, 5:43–49.

30- Misro, M.M., Jena, S., Paul, P.K., 1997, Effect of vitamin A excess on germ cell development in prepubertal rat testis, Indian Journal of Experimental Biology, 35:576-580

31-Murtaugh, L.C. and Melton, D.A., 2003, Genes, signals, and lineages in pancreas development. Annu Rev Cell Dev Biol 19:71–89.

32- Norman, A.W., Litwack, G., 1997, Hormones. Second edition. Academic Press. pp: 343-354.

33- R. L. Johnson and C. J. Tabin., 1997, Molecular models for vertebrate limb development Cell 90: 979-990.

34- R. M. Evans., 1988, The steroid and thyroid hormone receptor superfamily Science 240: 889-895.

35- Robertson JA, Martinez LP, Gallegos S, Leen-Mitchell MJ, Garcia V, Neuman J, Carey JC., 2002, Accutane cases: a teratogen information service's approach. Teratology 66: 1–2.

36- Saez JM., 1994, Leydig cells: endocrine, paracrine and autocrine regulation. Endocr Rev, 15:574–626

37- Schmitt C and Ong D., 1993, Expression of cellular retinol-binding protein and lecithin-retinol acyltransferase in developing rat testis Biology of Reproduction 49 972–979

38- Sharpe RM., 1994, Regulation of spermatogenesis. In: Knobil E, Neill JD (eds.), The Physiology of Reproduction, vol. 1. New York: Raven Press; 1363–1434.

39- Shatenstein B, Kergoat MJ, Reid I., 2007, Poor nutrient intakes during 1-year follow-up with community-dwelling older adults with earlystage Alzheimer dementia compared to cognitively intact matched controls. J Am Diet Assoc, 107(12): 2091-9

40- Sinauer Associates second edition, 2001, NeuroscienceS.Mark Williams, Jamse O.McNamara,

41- Sobaniec H, Sobaniec W, Sendrowski K, Sobaniec S, Pietruska M., 2007, Antioxidant activity of blood serum and saliva in patients with periodontal disease treated due to epilepsy. Adv Med Sci, 52(1): 204-6

42- Tafti M, Ghyselinck NB., 2007, Functional implication of the vitamin A signaling pathway in the brain. Arch Neurol, 64(12): 1706- 1711.

43- Tiboni GM, Bucciarelli T, Giampietro F, Sulpizio M, Diilio C.,2004, Influence of cigarette smoking on vitamin E, vitamin A, beta-carotene and lycopene concentrations in human preovulatory follicular fluid. Int J Immunopathol Pharmacol, 17(3): 389-93.

44- Zhai Y, Sperkova Z and Napoli J., 2001, Cellular expression of retinal dehydrogenase types 1 and 2: effects of vitamin A status on testis mRNA Journal of Cellular Physiology 186 220–232

45- Zhuang Y, Faria TN, Chambon P, and Gudas LJ., 2003, Identification and characterization of retinoic acid receptor ß2 target genes in F9 teratocarcinoma cells. Mol Cancer Res 1: 619–630.