مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۲، شماره پیوسته ۱۳۴، ۲ آذر ۱۴۰۴ https://doi.org/10.47176/rjms.32.134

مقاله پژوهشی

تاثیر تغییرات ساب کلینیکال هورمون‌های تیروئیدی مادری بر بیان ژن در مغز در حال تکوین رت

حسین نعمتی: دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

کاظم پریور: استاد، گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) kazemparivar1941@gmail.com

دلارام درود: دانشیار، بخش ایمنوتراپی و تحقیقات واکسن لیشمانیا، انستیتو پاستو ایران، تهران، ایران

نسیم حیاتی رودباری: دانشیار، گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

محمد نبیونی: استاد، گروه آموزشی سلولی-مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: هورمون‌های تیروئیدی نقش مهمی در تکوین سیستم عصبی مرکزی ایفا می‌کنند. این هورمون‌ها از طریق اتصال به گیرنده‌های هسته‌ای تیروئید (Thyroid Receptors; TRs) بیان ژن‌های هدف را در سیستم عصبی در حال تکوین تنظیم می‌کنند. همچنین تغییرات ناشی از هورمون‌های تیروئیدی در میزان مصرف غذا و آب توسط رت مادر می‌تواند از طریق سازوکارهای اپی‌ژنتیکی بر بیان برخی فاکتورهای نوروتروفیک اثر گذاشته و رشد سیستم عصبی در حال تکوین را تحت تأثیر قرار دهد.

روش کار: در این مطالعه، کم‌کاری تیروئیدی تحت‌بالینی با استفاده از متی‌مازول (Methimazole; MMI) در غلظت‌های صفر قسمت در میلیون (ppm) به‌عنوان گروه کنترل و ۵۰، ۷۵ و ۱۰۰ ppm به‌عنوان گروه‌های هیپوتیروئید القا شد. متی‌مازول از روز سوم آبستنی تا روز بیستم پس از تولد از طریق آب آشامیدنی در اختیار رت‌های مادر قرار گرفت. در یک گروه دیگر، همراه با ۵۰ ppm متی‌مازول، لووتیروکسین (Levothyroxine; L-T4)با دوز ۲۰۰ میکروگرم در لیتر از طریق گاواژ تجویز شد. تغییرات سرمی هورمون‌های تیروئیدی مادر، تغییرات وزن بدن رت‌های مادر در دوران آبستنی و وزن نوزادان در روز تولد اندازه‌گیری شد. همچنین با استفاده از تکنیک واکنش زنجیره‌ای پلیمراز کمی در زمان واقعی (Polymerase Chain Reaction; qRT-PCR Quantitative Real-Time)، بیان نسبی ژن‌های فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF)، نوروتروفین-۳ (Neurotrophin-3; NT-3)، فاکتور رشد عصبی (Nerve Growth Factor; NGF) و ژن لنفوم سلول B نوع ۲ (B-cell Lymphoma-2; Bcl-2) در مغز در حال تکوین رت‌های نوزاد بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که در شرایط هیپوتیروئیدی، افزایش وزن رت‌های مادر آبستن کاهش یافت. همچنین وزن نوزادان در زمان تولد و روند افزایش وزن آن‌ها در دوره نوزادی نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرد. علاوه بر این، بیان نسبی ژن‌هایBDNF ، NT۳ و Bcl-۲ در روز بیستم پس از تولد افزایش یافت، در حالی که بیان نسبی ژن NGF در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان داد که بیان ژن‌های دخیل در تکوین سیستم عصبی مرکزی به شدت به تغییرات سطح هورمون‌های تیروئیدی مادری وابسته است. این تغییرات می‌تواند با تأثیر بر تنظیم فاکتورهای نوروتروفیک و مسیرهای بقا و مرگ سلولی، موجب اختلال در ریخت‌زایی و عملکرد طبیعی سیستم عصبی مرکزی در حال تکوین شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

متی‌مازول،

بیان ژن،

BDNF،

NGF،

NT-3،

Bcl-2،

سیستم عصبی مرکزی،

کم‌کاری تیروئیدی تحت‌بالینی،

qRT-PCR

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۰۲

تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۹/۰۲

شیوه استناد به این مقاله:

Nemati H, Parivar K, Doroud D, HayatiRoudbari N, Nabiuni M. A Genomic Analysis of Subclinical Hypothyroidism in the Developing Rat Brain. Razi J Med Sci. 2025(23 Nov);32.134.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

Razi Journal of Medical Sciences. 2025(23 Nov);32.134. https://doi.org/10.47176/rjms.32.134

Original Article

The Effect of Subclinical Alterations in Maternal Thyroid Hormone Levels on Gene Expression in the Developing Rat Brain

Husein Nemati: PhD Student, Department of Biology, SR.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran
Kazem Parivar: Professor, Department of Biology, SR.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran (* Corresponding Author)
kazemparivar1941@gmail.com
Delaram Doroud: Associate Professor, Immunotherapy & LeishmaniaVaccine Research Department, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
Nasim Hayati Rudbari: Associate Professor, Department of Biology, SR.C., Islamic Azad University, Tehran, Iran
Mohammad Nabiuni: Professor, Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

Abstract

Background & Aims: Thyroid hormones are essential regulators of central nervous system (CNS) development, maturation, and functional organization. During critical developmental periods, they influence neuronal proliferation, migration, differentiation, synaptogenesis, and synaptic plasticity (1). Maternal hypothyroxinemia or thyroxine (T4) deficiency during pregnancy may cause irreversible structural and functional abnormalities in the fetal brain, leading to long-term neurodevelopmental impairment (2–4). Even mild disturbances in maternal thyroid hormone levels can produce persistent morphological, synaptic, and behavioral alterations (5). Maternal thyroid hormones affect fetal brain development through direct and indirect mechanisms. After entering the brain, T4 is converted to the biologically active hormone triiodothyronine (T3) by deiodinase enzymes, mainly in glial cells. T3 then binds to nuclear thyroid hormone receptors and regulates genes involved in CNS maturation and neuronal differentiation (6–8). Although many thyroid hormone-responsive genes have been identified, several downstream targets involved in neurodevelopment and neuroprotection remain poorly characterized (9–11). Neurotrophic factors such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), and nerve growth factor (NGF) regulate neuronal survival, differentiation, axonal growth, and synaptic plasticity. The anti-apoptotic protein Bcl-2 also supports neuronal survival during development.
This study investigated the effects of methimazole-induced maternal thyroid dysfunction on the expression of BDNF, NT-3, NGF, and Bcl-2 in the developing rat brain using quantitative real-time PCR (qRT-PCR). BDNF protein levels were also measured to determine whether maternal thyroid disruption induces compensatory or maladaptive responses in offspring brain tissue.
Methods: Sixty pregnant Wistar rats (200–250 g) were obtained on gestational day 3 (GD3) and maintained under controlled conditions with free access to food and water. Maternal hypothyroidism was induced by administering methimazole (MMI) in drinking water at 0 ppm (control), 50 ppm, 75 ppm, or 100 ppm from GD3 to postnatal day 20 (PN20). An additional group received 50 ppm MMI plus levothyroxine (T4; 200 µg/L) by daily oral gavage. Animals were housed individually. Maternal body weight was recorded throughout pregnancy, and offspring body weight was measured from birth to PN20.
On PN20, maternal serum concentrations of TSH, total T3, total T4, and free T4 were measured by ELISA. Brain tissues were collected from randomly selected offspring, and the cerebral cortex, hippocampus, cerebellum, brainstem, and olfactory bulb were dissected. Total RNA was extracted, and cDNA was synthesized from 5 µg RNA. Relative expression of BDNF, NT-3, NGF, and Bcl-2 was measured using SYBR Green-based qRT-PCR, with HPRT as the housekeeping gene. Reactions were performed in triplicate, and expression was calculated using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. BDNF protein concentrations were determined by rat-specific ELISA in brain homogenates. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test or generalized linear model analysis. Results are presented as mean ± SEM, with $p \leq 0.05$ considered statistically significant.

Keywords
Methimazole,
Gene expression,
BDNF,
NGF,
NT-3,
Bcl-2,
Central nervous system,
Subclinical hypothyroidism,
qRT-PCR

Received: 24/09/2025
Published: 23/11/2025

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

Results: MMI produced a significant dose-dependent disruption of maternal thyroid function. Serum T3, T4, and free T4 levels decreased significantly, whereas TSH increased markedly in all MMI-treated groups compared with controls ($p < 0.0001$), confirming hypothyroidism. Maternal weight gain was significantly reduced in all treated groups ($F = 85.891$, $p < 0.0001$), particularly after GD15. A significant dose-by-gestational-age interaction was observed ($F = 24.06$, $p < 0.001$; $R^2 = 0.618$), indicating that the effects of MMI varied over time. Levothyroxine partially restored maternal weight gain. Offspring body weight was also significantly reduced after MMI exposure ($F = 146.230$, $p < 0.0001$). Growth impairment became evident from postnatal day 3 and persisted through PN20, with a significant dose-by-age interaction ($F = 70.072$, $p < 0.01$). Birth weight in the 50 ppm group did not differ significantly from controls, whereas the 75 and 100 ppm groups showed significant intrauterine growth restriction-like outcomes. At the molecular level, BDNF mRNA expression was not significantly altered ($p = 0.078$). In contrast, NGF expression was significantly downregulated in all experimental groups ($p < 0.0001$). NT-3 and Bcl-2 showed dose-dependent compensatory increases, and Bcl-2 was significantly upregulated in the 50 ppm group ($p < 0.0001$). Despite the absence of a significant change in BDNF transcript levels, BDNF protein was significantly reduced in the 100 ppm group ($p = 0.0386$), suggesting post-transcriptional regulation. Multivariate analysis confirmed significant overall group effects on neurotrophic and apoptotic gene expression ($p < 0.001$), particularly in the NGF and Bcl-2 pathways.

Conclusion: Methimazole-induced maternal hypothyroidism disrupts maternal thyroid hormone homeostasis, impairs maternal weight gain, restricts offspring growth, and alters neurodevelopmental molecular pathways in the developing brain. The dose-dependent reduction in thyroid hormones and elevation of TSH confirmed successful induction of hypothyroidism, while partial improvement following levothyroxine treatment suggests that hormone replacement may reduce, but not completely prevent, developmental consequences. The consistent reduction in NGF expression indicates that this neurotrophic pathway is highly sensitive to thyroid hormone availability. In contrast, increased NT-3 and Bcl-2 expression at lower MMI doses may represent compensatory neuroprotective responses that support neuronal survival under moderate hormonal stress. The reduction in BDNF protein without a corresponding significant change in BDNF mRNA suggests regulation at the translational or protein-degradation level and demonstrates that transcriptional findings alone may not accurately reflect functional changes.

Overall, maternal thyroid dysfunction produces dose-dependent growth and molecular abnormalities in offspring. Developing brain tissue appears capable of activating limited compensatory mechanisms, but these responses become insufficient under severe thyroid hormone disruption. These findings highlight the importance of maintaining adequate maternal thyroid function during pregnancy and early postnatal development and identify NGF, Bcl-2, NT-3, and BDNF as differentially responsive components of thyroid hormone-dependent neurodevelopment.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:
Nemati H, Parivar K, Doroud D, HayatiRoudbari N, Nabiuni M. A Genomic Analysis of Subclinical Hypothyroidism in the Developing Rat Brain. Razi J Med Sci. 2025(23 Nov);32.134.

Copyright: ©2024 The Author(s); Published by Iran University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the CC BY-NC-SA 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.en).

*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

مقدمه

نقش هورمون‌های تیروئیدی در تکوین و عملکرد سیستم عصبی مرکزی همواره مورد توجه پژوهشگران بوده است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که هورمون‌های تیروئیدی در تکوین، بلوغ و عملکرد سیستم عصبی مرکزی پستانداران نقش اساسی داشته و بر فرآیندهایی نظیر مهاجرت نورونی، تمایز سلول‌های عصبی، تمایز سلول‌های گلیال و انتقال پیام‌های عصبی تأثیر می‌گذارند (۱). کمبود هورمون تیروکسین (Thyroxine; T4) در مادر می‌تواند پیامدهای جبران‌ناپذیری بر تکوین سیستم عصبی مرکزی جنین داشته باشد که از جمله آن‌ها می‌توان به بروز ناهنجاری‌های ساختاری پایدار اشاره کرد(۴-۲). حتی تغییرات خفیف در سطح هورمون‌های تیروئیدی در دوره‌های بحرانی تکوین سیستم عصبی مرکزی قادر است موجب تغییرات مورفولوژیک، اختلال در عملکرد سیناپس‌های عصبی و بروز ناهنجاری‌های عصبی شود(۵). هایپوتیروکسینمی مادری در مراحل اولیه تکوین جنینی بر بافت‌زایی و سازمان معماری سلولی بخش‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی از جمله قشر مخ(۶)، هیپوکامپ (۷) و مخچه(۸)تأثیر می‌گذارد. به طور کلی، هورمون‌های تیروئیدی T۴ و تری‌یودوتیرونین (Triiodothyronine; T3) از طریق مجموعه‌ای از ناقل‌های اختصاصی وارد سیستم عصبی مرکزی می‌شوند. این ناقل‌ها شامل ناقل‌های مونوکربوکسیلات ۸ و ۱۰ (Monocarboxylate Transporters 8 and 10; MCT8وMCT10) که به‌ترتیب توسط ژن‌های SLC16A2 و SLC16A10 کد می‌شوند، ناقل پلی‌پپتیدی آنیون‌های آلی (Organic Anion Transporting Polypeptide; OATP1C1) که توسط ژن SLCO1C1 کد می‌شود، ناقل‌های اسیدهای آمینه خنثی با زنجیره بلند (Large Neutral Amino Acid Transporters; LAT1وLAT2) و همچنین ناقل هم‌انتقال‌دهنده سدیم/تائوروکولات (Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide; NTCP) هستند که به‌ترتیب محصولات ژن‌های SLC7A5، SLC7A8 و SLC10A1 می‌باشند (۹).

هورمون‌های تیروئیدی اثرات خود را در سیستم عصبی مرکزی عمدتاً از طریق گیرنده‌های هسته‌ای تیروئید (Thyroid Receptors; TRs) و نیز اینتگرین αvβ۳ اعمال می‌کنند (۱۰). فعال شدن این گیرنده‌ها سبب تنظیم زمانی و مکانی بیان ژن‌های ضروری برای رشد و تکوین سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۱۰).

پس از عبورT۴ از سد خونی ـــ مغزی، این هورمون در سلول‌های گلیال به‌ویژه آستروسیت‌ها و تانوسیت‌ها توسط آنزیم‌های دهیدیناز به فرم فعال T۳ تبدیل شده و سپس در اختیار نورون‌ها و الیگودندروسیت‌ها قرار می‌گیرد. هورمون T۳ با اتصال به گیرنده‌های هسته‌ای خود، رونویسی ژن‌های هدف را تنظیم می‌کند. اگرچه تغییر بیان برخی ژن‌ها در شرایط کم‌کاری تیروئید گزارش شده است (۱۶-۱۲)، اما بسیاری از ژن‌هایی که تحت کنترل گیرنده‌های هسته‌ای تیروئید قرار دارند و در تکوین سیستم عصبی مرکزی نقش حیاتی ایفا می‌کنند، هنوز به‌طور کامل شناسایی نشده‌اند. مطالعات درون‌تنی (In Vivo) نشان داده‌اند که هورمون T۳ در دوره‌های تکوینی و همچنین در دوران بلوغ، بیان تعداد قابل توجهی از ژن‌ها را تنظیم می‌کند. برخی از این ژن‌ها به‌طور مستقیم و برخی دیگر به‌صورت غیرمستقیم تحت تأثیر هورمون تیروئیدی قرار دارند. برآورد شده است که T۳ در نورون‌ها بیان حدود ۵ درصد از کل ژن‌های فعال را تنظیم می‌کند و تقریباً یک‌سوم این ژن‌ها به‌طور مستقیم تحت کنترل هورمون تیروئیدی قرار دارند (۱۷).

از جمله ژن‌های هدف هورمون‌های تیروئیدی، ژن‌های کدکننده فاکتورهای نوروتروفیک هستند. فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (Brain-Derived Neurotrophic Factor; BDNF)، نوروتروفین-۳ (Neurotrophin-3; NT-3) و فاکتور رشد عصبی (Nerve Growth Factor; NGF)از مهم‌ترین اعضای این خانواده محسوب می‌شوند. این مولکول‌ها از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های تیروزین کینازی، نقش مهمی در بقا، رشد، تمایز نورونی و ایجاد انعطاف‌پذیری سیناپسی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی ایفا می‌کنند.

با توجه به اهمیت فاکتورهای نوروتروفیک در رشد و تکامل سیستم عصبی مرکزی، هدف از مطالعه حاضر بررسی تغییرات بیان نسبی ژن‌های BDNF، NT-۳،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

NGF و همچنین ژن ضدآپوپتوزی لنفوم سلول B نوع ۲ (B-cell Lymphoma-2; Bcl-2) در مغز در حال تکوین رت‌های نوزاد در پی تغییر سطح هورمون‌های تیروئیدی مادری و با استفاده از تکنیک واکنش زنجیره‌ای پلیمراز کمی (qRT-PCR) بود. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تغییرات هورمون‌های تیروئیدی مادر علاوه بر تأثیر بر شاخص‌های رشد و نمو جنین و مادر، بیان ژن‌های نوروتروفیک و ضدآپوپتوزی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. افزایش بیان BDNF، NT-۳ و Bcl-۲ احتمالاً از طریق فعال‌سازی مکانیسم‌های جبرانی و مهار آپوپتوز در سلول‌های عصبی، به حفظ بقای نورون‌ها در شرایط کم‌کاری تیروئیدی کمک می‌کند؛ در حالی که بیان ژن NGF در این شرایط کاهش می‌یابد.

روش کار

در مطالعه صورت گرفته بر روی حیوانات ازمایشگاهی در این تحقیق با توجه به دستورالعمل های انستیتو پاستور ایران صورت گرفته است. رت های نژاد ویستار آبستن (n =۶۰) با وزن بین ۲۰۰ – ۲۵۰ گرم، در روز سوم آبستن (GD۳) از انستیتو پاستور ایران تهیه و هر رت آبستن در یک قفس استاندارد در شرایط کنترل دمایی (۱±۲۴ درجه سانتی گراد) و در چرخه ۱۲ ساعت روشنایی (۱۸:۰۰- ۶:۰۰) و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. غذای استاندارد و آب آشامیدنی به میزان برابر در اختیار هر رت قرار گرفت. وزن بدن رت مادر آبستن از روز سوم آبستن تا روز زایمان و وزن بدن نوزاد از روز صفر نوزادی تا روز بیستم نوزادی روزانه با استفاده از ترازوی حساس اندازه گیری شد. به منظور القاء هیپوتیروئیدی از مهار کننده سنتز هورمون تیروئیدی متی مازول (داروپخش، ایران) استفاده گردید. گروه های تحت آزمون به تعداد ۱۲ سر رت آبستن در هر گروه تقسیم شد. به گروه کنترل (۱۲= n) داروی متی مازول داده نشد (صفر پی پی ام). در سه گروه تحت آزمون هیپوتیروئیدی مهار کننده هورمون تیروئیدی متی مازول در غلظت های ۵۰ پی پی ام (۱۲= n)، ۷۵ پی پی ام (۱۲= n) و ۱۰۰ پی پی ام (۱۲= n) از طریق آب آشامیدنی به صورت روزانه در اختیار رت مادر قرار گرفت. در گروه هیپوتیروئیدی پنجم (دریافت کننده ۵۰ پی پی ام متی مازول) (۱۲= n)، هورمون تیروئیدی T۴ (داروپخش، ایران) به میزان ۲۰۰ µg/L که در ۰.۹ درصد از سدیم کلراید محتوی ۱۰mM KOH حل شده بود از طریق گاواژ به صورت روزانه در اختیار رت مادر قرار گرفت. روزانه محلول آب آشامیدنی همراه با متی‌مازول، با محلول جدید جایگزین گردید.

به منظور ایجاد حالت شدید هیپوتیروئیدیسم مادری تحت تاثیر داروی متی مازول در دوز های صدرالاشاره و جلوگیری از بروز رقابت برای دریافت مواد غذایی و آب آشامیدنی، در این تحقیق برای همه گروه های تحت آزمون رت های آبستن به صورت انفرادی در قفس استاندارد قرارداده شده و از اینرو هر رت در هر قفس آزادانه به آب و مواد غذایی دسترسی داشت. در این تحقیق همه حیوانات از روز سوم آبستن تا روز بیستم نوزادی تحت آزمون قرار داشتند. روز زایش به عنوان روز صفر نوزادی در نظر گرفته شد.

تعیین سطح TSH، T۳ و T۴ خون مادری از طریق آزمون سرلوژیکی: در روز PN۲۰ به منظور تعیین سطح TSH، T۳ و T۴ از خون رت مادر از طریق سینوس اربیتال نمونه برداری شد. نمونه خونی در دور g ۳۰۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شده در دمای اتاق پلاسما جدا سازی شد. پلاسما برای تعیین سطح هورمون های تیروئیدی T۳ ، fT۴ ، tT۴ و نیز هورمون محرک تیروئیدی TSH با استفاده از کیت‌های الایزا (پادتن گستر، تهران، ایران) اندازه گیری شد. سطح سرولوژیکی TSH با استفاده از کیت الایزای ویژه رت TSH (life Span Bio Sciences) بر طبق دستور العمل شرکت سازنده اندازه گیری شد.

اندازه گیری بیان پروتئین BDNF: بیان پروتئین BDNF با استفاده از کیت الایزای فاکتور نوروتروپیکی مشتق از مغز ویژه رت (BDNF) (Zellbio, Germany) مطابق متد شرکت سازنده اندازه گیری شد. از سیستم عصبی مرکزی نوزادان رت مادران گروه های تحت آزمون برای اندازه گیری مقدار پروتئین BDNF

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

برحسب پیکوگرم بر میلی لیتر به صورت تصادفی [گروه کنترل (n =۸)، گروه های هیپوتیروئیدی (گروه دریافت کننده ۵۰ پی پی ام متی مازول (n =۱۲)، گروه دریافت کننده ۷۵ پی پی ام متی مازول (n =۸)، گروه دریافت کننده ۱۰۰ پی پی ام متی مازول (n =۸) و گروه دریافت کننده همزمان متی مازول و هورمون تیروئید (n =۱۸)] نمونه برداری گردید. نمونه ها به سرعت در محیط حاوی pH۷.۴ mM PBS۱۰۰قرارداده شدند. نمونه ها به طور کامل با استفاده از هموژنایزر به نسبت ۱۰۰ میلی گرم بافت در ۱ میلی لیتر بافر PBSمحتوی کوکتل مهار کننده پروتئازی (سیگما) هموژن شدند. سپس نمونه های هموژن به مدت ۱۰ دقیقه در دور RPM ۶۰۰۰ سانتریفیوژ شدند. سوپرناتانت بلافاصله جمع آوری شد و با استفاده از کیت الایزای BDNF میزان بیان BDNF بالغ به صورت دوپلیکیت اندازه گیری شد.

آنالیز کمی بیان ژن‌های هدف با تکنیک RT-PCR کمی:

به منظور تعیین تغییرات نسبی بیان ژن‌های هدف در گروه های تحت آزمون در نتیجه به کارگیری داروی متی مازول از تکنیک ریل تایم پی سی آر کمی استفاده شد. در هر گروه تحت آزمون ۶ نوزاد در روز PN۲۰ انتخاب و مغز بلافاصله آنها با برداشته شدن جمجمه آنها جدا شد. نواحی کورتکس قشر مخ، هیپوکامپ، بصل النخاع، مخچه و پیاز بویایی آنها جدا گردید. RNA کل از بافت مغز نوزادان رت با استفاده از معرف RNX-Plus (CinnaGen, ایران (طبق دستورالعمل سازنده استخراج شد. غلظت و خلوص RNAبا دستگاه اسپکتروفوتومتر(SHIMADZU, UV-1800. Switzerland) در طول موج ۲۶۰ نانومتر اندازه‌گیری گردید. نمونه‌ها پیش از اندازه‌گیری به نسبت ۱:۵۰ رقیق شدند. میانگین نسبت A260/A280 در تمام گروه‌ها بالاتر از ۱.۶ بود که نشان‌دهنده خلوص قابل قبول و حداقل آلودگی پروتئینی است.

سپس RNA در دمای ^{o}C ۷۰- نگهداری شد. cDNA ی تک رشته ای با بکارگیری µg ۵ کل RNA ی یک نمونه و با استفاده از آنزیم cDNAی تک رشته‌ای سنتاز (سیناژن، ایران) سنتز شد. سطوح نسبی بیانی ژن‌های نوروتروپینی BDNF، NT3 و NGF و نیز ژن فاکتور بقای Bcl2 با استفاده از سیستم ریل تایم PCR استپ وان و روش SYBER green سنجش و با استفاده از ژن HPRT نرمالیزه شدند. هر نمونه سه بار برای ژن های هدف و نیز ژن مرجع تکرار شده و سیگنال ناشی از رنگ گزارشگر با استفاده از رنگ ROX برای تعیین خطاهای آزمون نرمالیزه شدند. پرایمرهای ژن های هدف برای RT-PCR با استفاده از نرم افزار آنالیز پرایمری Oligo 7.0 (Molecular Biology Insights) و توالی های حاصل در وب سایت https://ncbi.nlm.nih.gov بلاست شد. پرایمرهای RT-PCR در جدول ۱ لیست شدند.

آنالیز داده‌های حاصل از qRT-PCR

داده‌های حاصل از RT-PCR با بکارگیری روش مقایسه ای Ct ($۲^{-\Delta\Delta CT}$) انجام گردید. مقدار ΔCt با محاسبه Ct_{target}- $Ct_{reference}$ و با بکارگیری ژن *HPRT* به عنوان ژن مرجع به منظور تعیین نسبی سطوح mRNA مورد استفاده

جدول ۱- توالی‌ها و خصوصیات پرایمرهای مورد استفاده در RT-PCR

Gene Symbole	Direction	Sequences of the PCR primers	Function	Gene bank ID
BDNF	Forward	GATTAGGTGGCTTCATAGGAGAC	Neurotrophic growth factors-Differentiation	NM_001031616.1
	Reverse	AGAACAGAACAGAACAGAACAGG		
NGF	Forward	ACCTCTTCGGACACTCTG	Neurotrophic growth factors-Differentiation	NM_001277055.1
	Reverse	GTGGCTGTGGTCTTATCTC		
NT3	Forward	CAACAGACACAGAACTACTAC	Neurotrophic growth factors-Differentiation	NM_001270868.1
	Reverse	CCTCGGTGACTCTTATGC		
Bcl2	Forward	CTGGTGGACAACATCGCTCTG	Cell survival protein	NM_016993.1
	Reverse	GGTCTGCTGACCTCACTTGTG		
HPRT	Forward	CCAGCGTCGTGATTAGTG	Housekeeping Gene	S79292.1
	Reverse	CGAGCAAGTCTTTCAGTCC		

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

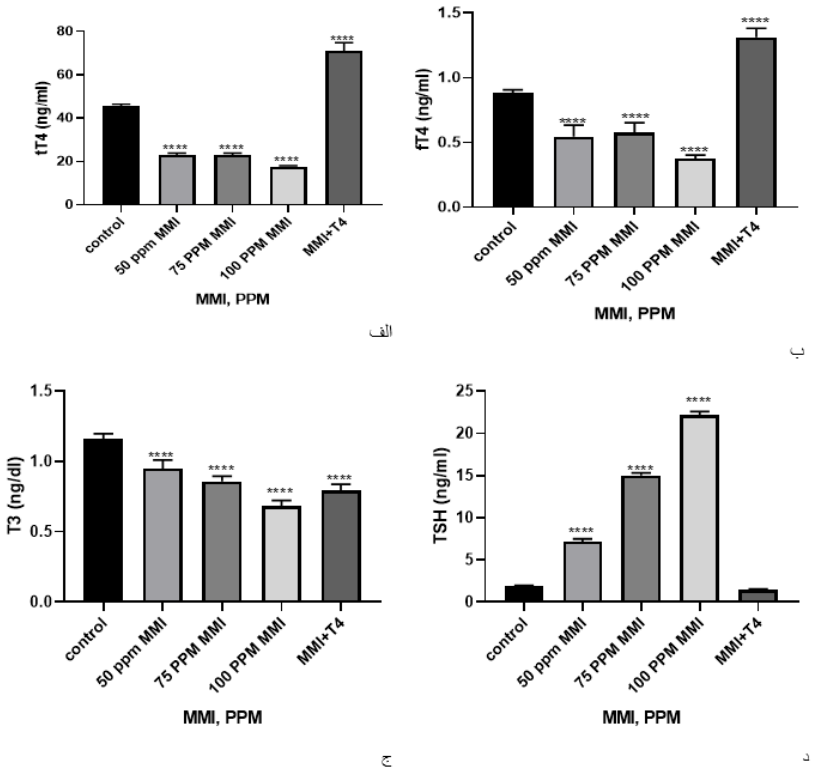
[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

قرار گرفت. بیان این ژن در شـــرایط هیپوتیروئیدی تغییر پیدا نمی کند(۱۸). مقدار ΔΔCt از عبارت مقدار ΔCt نمونه – ΔCt کالیبراتور که همان نمونه کنترلی است به دست آمد. سطح تغییرات در فرمول $۲^{-\Delta\Delta CT}$ تعیین گردید.

آنالیزهای آماری داده‌های حاصـل: سـطح معنی داری داده‌های حاصـــل در داده های با توزیع نرمال با اســتفاده از آزمون تعقیبی توکی در آنالیز واریانس یک طرفه و در داده های با توزیع غیر نرمال با اســـتفاده از آنـالیـز GLM و رگرســـیون خطی در نرم افزار GraphPad PRISM version 7.0 Software, San Diego, CA, USA و نیز SPSS تعیین گردید. داده‌های به صـــورت میانگین ± خطای اســـتاندارد میانگین(SEM) نشان داده شده است. در صورتی که مقدار ρ برابر یا کمتر از ۰.۰۵ باشـــد تفاوت های بین آنها معنی دار است.

یافته‌ها

تعیین سـطح TSH، T۳ و T۴ خون مـادری از طریق آزمون سـرلوژیکی: به عنوان یک مهارکننده



شـــکـل ۱- هـور مـون هـای تـیـروئـیـدی T۳، fT۴ و tT۴ و نـیـز هـورمـون مـحـرک تـیـروئـیـدی TSH در مـادران در نـتـیـجـه MMI. (الف) غلظت سـرمی هورمون تیروئیدیtT۴ در گروهایی که در معرض متی مازول قرار گرفته اند، به طور معنی داری کاهش پیدا نموده اسـت. [P value < ۰.۰۰۰۱ = ۱۴۶.۵ F(۴، ۵۵)]. (ب) غـلـظـت سـرمـی هـورمـون تـیـروئـیـدی fT۴ در گـروهـایـی کـه در مـعـرض مـتـی مـازول قـرار گرفته اند، به طور معنی داری کاهش پیدا نموده اسـت[P value < ۰.۰۰۰۱ = ۳۴.۱۸ F(۴، ۵۵)]. (ج) غلظت سـرمی هورمون T3 نسـبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافته است۰.۰۰۰۱ > P value = ۱۵.۹۵ F(۴، ۵۵)]. (د) سطح هورمون محرک تیروئیدی TSH در گروه هایی که در معرض متی مازول قرار گرفته بودند به طور معنی داری افزایش یافته و در گروهی که همراه با متی مازول هورمون تیروئیدی T۴ را دریافت نموده بود نسب به گروه کنترل کاهش نسبی را از خود نشان می دهد که معنی دار نیست [P value < ۰.۰۰۰۱ = ۱۱.۸۷ F(۴، ۵۵)]. همه داده ها به صورت mean±SEM نشان داده شده است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

سنتز هورمون تیروئیدی، متی مازول با مهار یدیناسیون هورمون تیروئیدی کم کاری تیروئیدی را القاء می‌کند. MMI در یک روش وابسته به غلظت سطح هورمون های تیروئیدیT۳، tT۴ و۴fTرا به طور معنی داری کاهش می دهد. هورمون تیروئیدی tT۴و نیز fT۴ در پاسخ به متی مازول به طور معنی کاهش می یابد. سطح هورمون تیروئیدی T۳ نیز در پاسخ به مهارکننده متی مازول به طور معنی داری کاهش پیدا می کند. در گروه هایی که در معرض متی مازول قرار گرفته بودند سطح هورمون محرک تیروئیدی به طور معنی داری افزایش پیدا می کند (شکل ۱).

تغییرات وزن‌بدن در رت‌های حامله و نوزادها:

تغییرات وزن بدن رت حامله در گروه‌های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل تغییرات معنی‌داری را از خود نشان می‌دهد (Pvalue <۰.۰۰۰۱ F =۸۵.۸۹۱). در روز GD۱۵ کاهش معنی داری در وزن بدن رت های حامله نسبت به گروه کنترل مشاهده شده که تا روز زایمان تداوم پیدا می‌کند (برهمکنش دوز× سن) (p =۰۰.۱، ۲۴.۰۶= (۴۲، ۶) F (جدول ۲). نتایج تحلیل واریانس یک‌متغیره نشان داد که اثر عوامل دوز دارو و روز بارداری به‌صورت مستقل و همچنین تعامل بین آن‌ها بر وزن رت های حامله به طور معناداری تأثیرگذار است (p < ۰.۰۰۱). مقدار ضریب تعیین مدل (R۲ =۰.۶۱۸) بیانگر توانایی قابل توجه مدل در توضیح تغییرات وزن است. مقایسات چندگانه توکی نشان داد که میانگین وزن در گروه کنترل به طور معناداری بیشتر از تمام گروه‌های تحت درمان با مقادیر مختلف MMI است (p < ۰.۰۰۱). افزایش دوز متی‌مازول با کاهش معنی‌دار وزن همراه بود، در حالی که تجویز همزمانL-T۴ تا حدی این کاهش وزن را جبران کرد؛ به نحوی که تفاوت بین گروه ۵۰PPM + ۲۰۰ $\mu g/L$ L-T۴ و گروه ۷۵ PPM متی مازول معنادار نبود (p=۰.۷۱۵). در طول دوره بارداری، وزن رت مادر به طور قابل توجهی با پیشرفت روزهای حاملگی افزایش یافت، به طوری که اختلاف وزن بین روزهای ابتدایی (GD۰) و روزهای پایانی (GD۱۵ تا GD۲۲) قابل ملاحظه و معنی‌دار بود (p <۰.۰۵). همچنین، تعامل معنی‌دار بین دوز دارو و روز بارداری نشان داد که اثر دوزهای مختلف بر وزن با توجه به زمان بارداری تغییر می‌کند. این نتایج نشان می‌دهند که مصرف MMI باعث کاهش وزن رت های مادر حامله می‌شود و مکمل درمانی با L-T۴ می‌تولند تا حدودی این اثرات منفی را کاهش دهد؛ همچنین رشد تدریجی وزن با افزایش طول مدت بارداری تأیید می‌شود.

وزن بدن نوزاد در گروه های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل تغییرات معنی داری از خود نشان می‌دهد (F=۱۴۶.۲۳۰ Pvalue<۰.۰۰۰۱) کاهش معنی دار در وزن بدن نوزاد از روز PN۳ مشاهده شده (برهمکنش سن× دوز) (Pvalue<۰.۰۰۷ و۷۰.۰۷۲ =F) و تا روز PN۲۰ تداوم پیدا می کند (جدول ۳). در روز صفر نوزادی در این تحلیل ANOVA برای متغیر وزن در روز نوزادی صفر(PN۰)، تفاوت معناداری بین گروه‌های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل مشاهده می شود که نشان دهنده تاثیر کاهش هورمون تیروئید مادری بر وزن نوزاد در روز صفر نوزادی است که می توان به عنوان یک شاخص برای رشد جنینی (IUGR) در نظر گرفت. بررسی ها نشان می دهد که گروه دریافت کننده ppm ۵۰ (میانگین وزنی ۹.۹۹۴ گرم) نسبت به گروه کنترل (میانگین وزنی ۹.۹۴۶) تفاوت معنی داری ندارد(p = ۰.۵۷۸) این در حالی است که در گروه های دریافت کننده ppm ۷۵ و ۱۰۰ متی مازول تغییرات وزن کاهشی بوده و معنی دار است (p=۰.۰۰۰).

تغییر معنی داری در mRNAی *BDNF* در گروه‌های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل مشاهده نمی‌شود [*P*value =۰.۰۷۸۱ =۲.۱۷۱ (۴ ، ۹۵)F]. بیان نسبی mRNA ی NT-۳ در گروه های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل روند افزایشی داشته و این تغییر در گروه تحت آزمون دریافت کننده ۵۰ پی پی ام متی مازول معنی دار است [*P*value<۰.۰۵ ۲.۵۹۰= (۹۵ ، ۴)F]. بیان ژن *NGF* در گروه های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کاهش پیدا می‌کند [*P*value<۰.۰۰۰۱ ۳.۳۳۹ =F(۹۵،۴)].

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

جدول ۲- Mean±SEM وزن بدن رت‌های حامله بر حسب گرم.

	GD۰	GD۳	GD۷	GD۱۰	GD۱۵	GD۱۷	GD۱۹	GD۲۰	GD۲۱	GD۲۲
کنترل	۲۲۲.۵۰۰±۱۰.۱۹۳	۲۲۵.۵۰۰±۱۰.۹۴۲	۲۳۳.۳۳۳±۱۱.۵۲۳	۲۳۴.۰۰۰±۲۵.۱۶۱	۲۵۸.۸۳۳±۱۲.۶۹۸	۲۷۲.۳۳۳±۱۸.۰۹۷	۲۹۲.۹۱۷±۲۳.۷۶۱	۳۰۲.۱۶۷±۲۵.۲۲۲	۳۱۱.۴۱۷±۲۶.۰۷۱	۲۲۴.۰۰±۱۴.۸۶۳
۵۰ پی پی ام متی مازول	۲۱۵.۲۵۰±۱۴.۶۲۳	۲۱۸.۰۰۰±۱۴.۸۴۴	۲۲۱.۲۵۰±۱۵.۶۲۱	۲۲۴.۰۸۳±۱۶.۹۰۳	۲۳۳.۴۱۷±۱۹.۵۲۳	۲۳۶.۴۱۷±۱۹.۱۲۶	۲۳۸.۰۰۰±۲۰.۶۷۶	۲۴۳.۰۴۳±۲۰.۶۷۶	۲۲۶.۵۸۳±۱۱.۵۴۷	۲۲۶.۵۸۳±۱۱.۵۴۷
۷۰ پی پی ام متی مازول	۱۹۷.۵۸۳±۸.۵۴۳	۱۹۸.۵۸۳±۸.۰۲۷	۲۰۲.۶۶۷±۸.۶۱۶	۲۱۰.۴۱۷±۱۰.۴۱۵	۲۱۸.۲۵۰±۱۰.۵۷۵	۲۲۲.۴۱۷±۱۳.۸۹۸	۲۲۲.۴۱۷±۱۵.۰۹۶	۲۲۶.۵۰۰±۱۷.۹۰۱	۲۲۹.۱۶۷±۲۰.۹۱۰	۲۳۵.۰۸۳±۲۷.۸۳۰
۱۰۰ پی پی ام متی مازول	۲۱۶۶۶۷±۹.۴۹۰	۲۱۴.۸۳۳±۹.۸۹۷	۲۱۹.۲۵۰±۱۲.۴۴۷	۲۲۸.۳۳۳±۱۷.۸۳۹	۲۴۴.۴۱۷±۲۷.۸۲۸	۲۴۷.۲۵۰±۳۰.۴۲۷	۲۵۵.۰۸۳±۳۷.۸۲۶	۲۵۸.۵۸۳±۴۲.۶۲۱	۲۶۲.۵۰۰±۴۶.۸۰۲	۲۱۸.۵۰۰±۷.۴۵۲
متی مازول + لووتیروکسین	۱۹۶.۰۰۰±۱۰.۷۸۸	۱۹۸.۰۰۰±۱۱.۱۸۹	۲۰۲.۴۰۵±۱۶.۳۰۵	۲۱۴.۷۲۷±۱۸.۳۶۳	۲۲۹.۸۱۸±۲۹.۰۴۷	۲۴۰.۶۳۶±۳۷.۵۲۴	۲۴۶.۳۶۴±۴۶.۱۲۸	۲۰۰.۷۲۷±۸.۵۲۱	۲۰۰.۷۲۷±۸.۵۲۱	۲۰۰.۷۲۷±۸.۵۲۱

تغییرات معنی دار در پاسخ به متی مازول در گروه‌های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل مشاهده می‌گردد (Pvalue<۰.۰۰۰۱ F=۸۵.۸۹۱). اثرات معنی دار برهمکنش دوز متی مازول و سن با آزمون تحلیل میانگین ANOVA مورد بررسی قرار گرفت و در ادامه توسط آزمون تعقیبی TUKEY's مورد سنجش قرار گرفت.

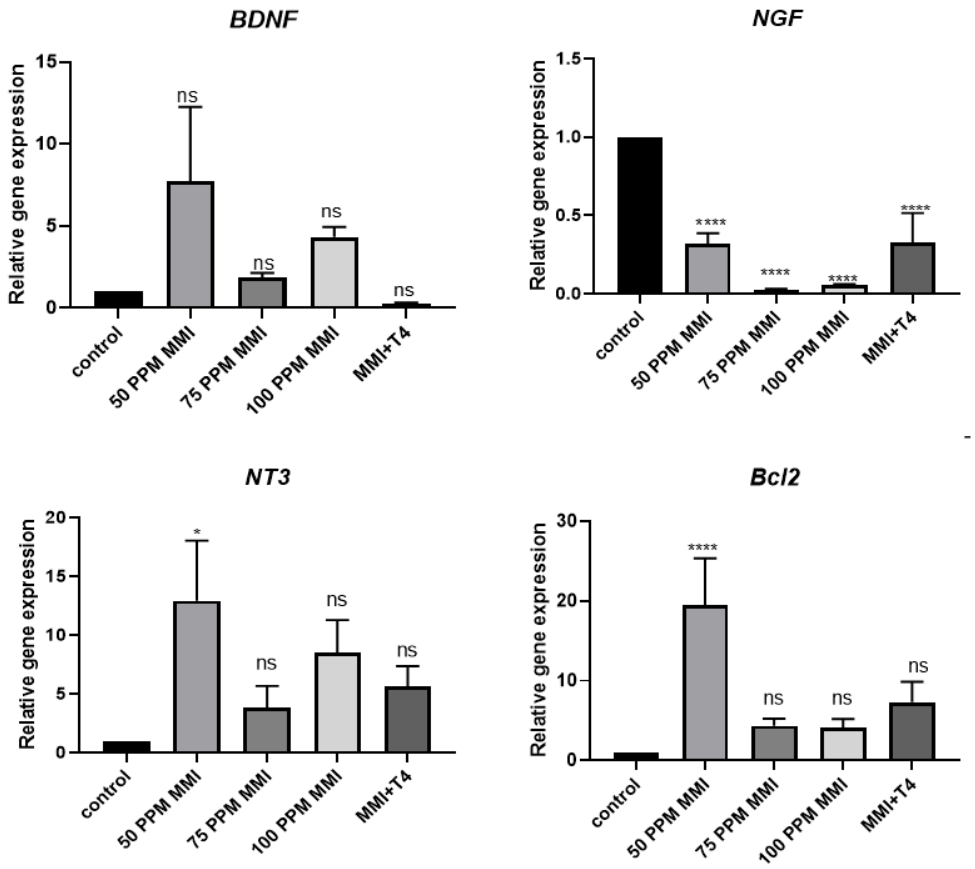
جدول ۳- Mean±SEM وزن بدن رت‌های نوزاد بر حسب گرم

	تحت آزمون					
	PN۰	PN۳	PN۷	PN۱۰	PN۲۰
کنترل (n = ۸۸)	۹.۹۹۴۳±۰.۰۵۳۳۰	۱۰.۹۸۸۶±۰.۱۰۶۶۰	۱۲.۸۰۶۸±۰.۹۸۰۹۴	۱۸.۷۶۱۴±۲.۰۸۵۰	۴۰.۸۴۰۹±۶.۳۵۸۷۹
۵۰ پی پی ام متی مازول (n =۳۷)	۹.۹۴۵۹±۰.۲۲۹۲۴	۱۰.۹۱۸۹±۰.۳۴۳۸۷	۱۲.۵۹۴۶±۰.۸۶۴۷۲	۱۳.۷۴۳۲±۱.۲۶۷۲۲	۳۱.۹۱۸۹±۱۰.۰۳۷۰۹
۷۰ پی پی ام متی مازول (n =۲۸)	۹.۶۹۶۴±۰.۳۴۲۶۳	۱۰.۶۰۷۱±۰.۶۱۳۹۹	۱۱.۵۳۵۷±۰.۷۹۲۶۶	۱۲.۳۷۵۰±۱.۱۱۰۷۶	۲۱.۱۰۷۱±۵.۱۳۰۴۴
۱۰۰ پی پی ام متی مازول (n =۱۴)	۹.۵۰۰۰±۰.۲۷۷۳۵	۹.۸۹۲۹±۰.۴۸۷۴۸	۱۰.۳۵۷۱±۰.۷۱۸۶۷	۱۱.۵۳۵۷±۱.۵۹۸۸۵	۱۹.۸۵۷۱±۳.۴۸۳۰۸
متی مازول + لووتیروکسین (n =۶۴)	۱۰.۰۱۵۴±۰.۱۲۴۰۳	۱۱.۰۰۰۰±۰.۰۰۰	۱۳۱۷۱۹±۰.۸۸۲۹۰	۱۷.۳۹۰۶±۳.۳۵۴۷۰	۲۷۶۵۶۲±۳.۲۴۲۶۷

کاهش معنی داری در وزن نوزادان در گروه های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل از روز سوم نوزادی مشاهده می گردد. کاهش وزن بدن (mean±SEM) از روز سوم مشهود می گردد. اثرات معنی دار برهمکنش دوز و سن با آزمون تحلیل واریانس ANOVA و آزمون تعقیبی TUKEY مورد سنجش قرار گرفت. (برهمکنش دوز×سن، Pvalue<۰.۰۰۷ F =۷۰.۰۷۲). *P<۰.۰۱

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]



شـــکل ۲- اثر وابســـته به دوز کمبود هورمون های تیروئیدی بربیان ژن در مغز در حال تکوین نســـبت به گروه کنترل در روز PN20. اثرات معنی دار دوز در آنالیز تحلیل واریانس ANOVA آشکار می گردد. مقادیر به صورت mean ±SEM نشان داده شده و در هر گروه تحت آزمون ۲۰ سر قرار داشتند
.* p<۰.۰۵ ، ****p<۰.۰۰۰۱

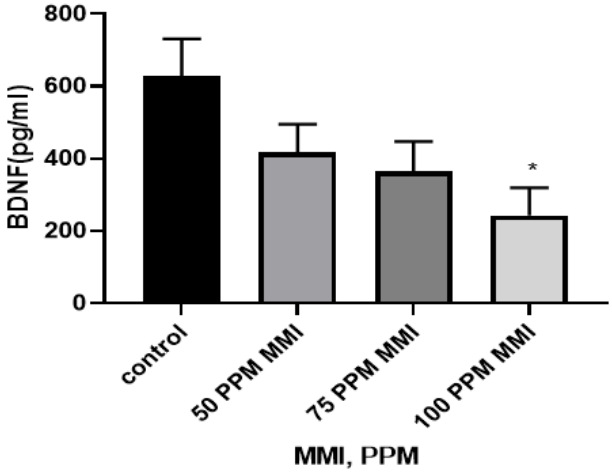
تغییرات بیـان ژن Bcl-۲ بـه طور معنی داری در گروهی کـه در معرض ۵۰ پی پی ام متی مـازول قرار دارند به طور معنی داری افزایش پیدا می‌کند [F(۴ ، ۹۵) =۲.۱۷ *Pvalue*<۰.۰۰۰۱] و این در حالی اســـت که در دیگر گروه های تحت آزمون این افزایش معنی دار نیست (شکل ۲).

نتایج تحلیل مدل خطی کلی چندمتغیره (GLM) نشـــان داد که گروه‌های درمانی مختلف اثر معنی‌داری بر بیان ژن‌های مرتبط با نوروتروفین‌ها و تنظیم آپاپتوز در مغز نوزادان دارند. آزمون‌های چندمتغیره (Pillai's Trace, Wilks' Lambda, Hotelling's Traceو Roy's Largest Root) همه تأیید کردند که تفاوت‌های گروهی در سـطح معنیداری بسـیار قوی (p <۰.۰۰۱) وجود دارد. جزئیات تحلیل اثرات بین‌گروهی نشـان داد که بیان NGF mRNAبه طور قابل توجهی تحت تأثیر متی مـازول در گروه هـای تحـت آزمون قرار دارد [F =۱۹.۵۲۹ p<۰.۰۰۱]، به طوری که گروه کنترل در مقایسه با تمامی گروه‌های تیمار شده با متی مازول بیان بالاتری داشـــت و ژن Bcl-۲ نیز تفاوت معنی داری بین گروه‌های تحت آزمون نشان داد (p<۰.۰۰۱ , F =۵.۸۷۱]، به خصـــوص گروه دریافت کننده ۵۰ پی پی ام متی مـازول کـه افزایش معنی‌داری نســـبت به کنترل داشت.

همچنین mRNA ی NT- ۳با اختلاف معنی داری در پاسخ به تغییرات متی مازول تغییر کرد [p =۰.۰۴۲ F =۲.۵۹۰]، در پاســـخ به تغییرات متی مـازول تغییر کرد، اما تغییرات کمتر از NGF و Bcl-۲ بود.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]



شکل۳- تاثیر متی مازول بر روی سطح پروتئین BDNF بالغ در نوزادان رت ویستار در روز PN20. همانطور که در این تصویر نشان داده شده است BDNF (pg / ml) در مغز گروه های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل مقدار پروتئین روند کاهشی داشته و این کاهش در گروه دریافت کننده ppm ۱۰۰ متی مازول به طور معنی داری کاهش پیدا می کند. [n =۳۶ pvalue =۰.۰۳۸۶ =۳.۱۴۴ (F(۳ ، ۳۲)]. p<۰.۰۵ *.

بیان BDNF mRNAتغییرات گروهی قابل توجه آماری نداشت[p =۰.۰۷۸ ، F=۲.۱۷۱]. ولی روند کاهش در برخی گروه‌ها دیده شد. مقایسه های چندگانه توکی نشان داد که گروه کنترل نسبت به تمامی گروه‌های درمان شده با متی مازول در بیان NGFو Bcl-۲ تفاوت معنادار دارد (p<۰.۰۵)، گروه دریافت کننده ۵۰ پی پی ام متی مازول در بیان Bcl-۲ افزایش قابل توجه ای نسبت به سایر گروه‌ها داشت و تفاوت‌های NT-۳ در بین گروه‌ها کمتر آشکار بود و BDNF نیز تغییرات قابل توجه نداشت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تیمار با متی مازول خصوصاً در دوز ۵۰ پی پی ام تأثیر قابل توجهی بر مسیرهای تنظیمی نوروتروفین‌ها و آپاپتوز دارد و درمان مکمل با لووتیروکسین ممکن است تأثیرات منفی متی مازول را تعدیل نماید. این تغییرات ژنی می‌تواند زمینه‌ساز تغییرات عملکردی در رشد و توسعه مغز نوزادان در شرایط هیپوتیروئیدی باشد.

در شکل ۳ تغییرات سطح پروتئین BDNF در گروه‌های تحت آزمون نسبت به گروه کنترل نشان داده شده است. همانطور که در این شکل نشان داده شده است میزان پروتئین BDNF (pg/ml) نسبت به گروه کنترل کاهش یافته و میزان این کاهش در گروهی که در معرض ۱۰۰ پی پی ام از داروی متی مازول قرار گرفته بود به طور معنی داری کاهش پیدا نموده است [F(۳ ، ۳۲) =۳.۱۴۴ pvalue =۰.۰۳۸۶ n =۳۶].

بحث

هورمون های تیروئیی در تکوین سیستم عصبی مرکزی نقش مهمی بر عهده دارند. از یک سو این هورمون ها با اتصال به گیرنده های خود در هسته ای سلول ها و از طریق تنظیم بیان ژن های نوروتروپینی نقش مهمی در تکثیر، بقاء و تمایز سلول های عصبی بر عهده داشته و از سویی دیگر با تنظیم اشتهای رت آبستن موجب کند شدن متابولیسم پایه و کاهش ذخیره چربی و پروتئین در بدن شده و وزن گیری رت آبستن را در طی دوران حاملگی تحت تاثیر قرار می‌دهد.

هورمون‌های تیروئید مادری در دوران بارداری نقش حیاتی در تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیکی ایفا می‌کنند که از جمله آن‌ها می‌توان به افزایش وزن مادر در طول حاملگی و رشد جنین اشاره کرد(۱۸). مطالعات تجربی با استفاده از مدل‌های موشی نشان داده‌اند که حتی در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]
[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

شـرایطی که هیپوتیروئیدیسـم مادری تاثیری بر مقدار مصـرف غذا در طی این دوران ندارد، اما می‌تواند جذب مواد مغـذی از طریق جفـت و عملکرد متـابولیکی بافت‌های بدن را مختل نماید چنین اختلالاتی به طور مسـتقیم روند رشـد جنین را تحت تأثیر قرار داده (۱۹) و از طریق تغییرات اپی‌ژنتیکی در تنظیم بیان ژن‌های نوروتروپینی، نمو سیستم عصبی مرکزی جنین را دچار اختلال می‌کنند (۲۱، ۲۰). یافته‌های این مطالعه تأثیر معنی دار کم کاری غده تیروئیدی مادری بر کاهش وزن گیری در دوران بارداری موش‌های صـحرایی را نشان می دهد، به طوری که در گروه‌های تحت آزمون در مقایسـه با گروه کنترل کاهش وزن معنی دار است. به ویژه گروه‌های دریافت کننـده ۷۵ پی پی ام متی مازول و گروه های دریافت کننده ۵۰ پی پی ام متی مازول و هورمون تیروئیدی بیشترین میزان کاهش وزن را نشان دادند. این کاهش وزن گیری در رت حامله می تواند بر وزن گیری جنین و نیز نوزاد تاثیر منفی داشته باشـد. از سـوی دیگر، کاهش وزن کمتری در دوز ۱۰۰ پی پی ام متی مـازول نسـبت به ۷۵ پی پی ام متی مازول مشاهده شد که می‌تواند نشانه‌ای از فعال شدن مکانیزم‌های جبرانی فیزیولوژیک باشـد. این سـازگاری جزئی مانع از کاهش بیشتر وزن مادر شده است ولی به طور کامل وزن را به حالت طبیعی بازنگردانده اسـت. در گروه دریافت کننده ترکیب متی مازول و هورمون تیروئیدی، علی‌رغم تزریق هورمون جایگزین، کاهش وزن همچنان قابل توجه بود که نشـان‌دهنده ناکامل بودن جبران هورمون تیروئیدی است.

مطالعه حاضـر یافته‌های قبلی مبنی بر اینکه قرار گرفتن مادر در معرض متی‌مازول منجر به کاهش قابل توجه در افزایش وزن مادر در دوران بارداری و وزن بدن نوزادان می‌شـود را تأیید می‌کند .مطابق با گزارش‌های قبلی، مشـاهده گردید که افزایش دوزهای متی‌مازول با کاهش تدریجی وزن بدن مادر همراه اسـت، رت‌های گروه کنترل مطابق انتظار، افزایش وزن طبیعی مرتبط با بارداری را نشـان دادند. این الگو مؤید نقش مهم هورمون‌های تیروئیدی مادر در تنظیم رشـد طبیعی دوران بارداری است و نشان می‌دهد که اختلال در این محور هورمونی می‌تواند پیامدهای نامطلوبی بر روند بارداری داشـته باشـد. داده‌های ما همچنین وجود تعاملات معنی‌دار بین دوز متی‌مازول و سـن بارداری را نشـان داد که بیانگر تغییر پویای اثر متی‌مازول بر وزن مادر در مراحل مختلف بارداری اسـت. افزون بر این، نتایج نشان داد که کم‌کاری تیروئید پری‌ناتال القاشده توسـط متی‌مازول موجب عقب‌ماندگی رشـد قابل‌توجه در فرزندان می‌شود؛ اثری که از زمان تولد قابل مشاهده بوده و در طول دوره پس از تولد نیز تداوم می‌یابد. این یافته‌ها با محدودیت رشـد داخل رحمی (IUGR) و نقش شـناخته‌شـده هورمون‌های تیروئیدی در تنظیم رشـد و تکامل جنینی سـازگار هسـتند. این یافته‌ها با گزارش‌های پیشـین مبنی بر کاهش وزن هنگام تولد و اختلال در روند افزایش وزن پس از تولد در نوزادان رت در معرض دوزهـای بـالای متی‌مـازول مطـابقـت دارد (۲۲). نکته قابل توجه آن اسـت که مطالعه حاضـر شـواهد جدیدی ارائه می‌دهد مبنی بر اینکه تجویز همزمان متی‌مازول و لووتیروکسـین می‌تولند تا حدی کاهش وزن رت مادر ناشـی از تیمار با متی‌مازول را جبران کند. این یافته نشـان می‌دهد که جایگزینی هورمون تیروئید ممکن اسـت برخی از پیامـدهای نامطلوب کم‌کاری تیروئید مادر را کاهش دهد. اگرچه نتایج مطالعه حاضـر به طور کلی با یافته‌های پیشـین همخوانی دارد، برخی تفاوت‌ها نیز مشـاهده شـد. برای مثال، نوزادان متولدشـده از مادران گروه دریافت‌کننده متی‌مازول با دوز ۵۰ پی پی ام در مقایسـه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری از نظر وزن هنگام تولد نشـان ندادنـد؛ یـافتـه‌ای کـه می‌توانـد بیـانگر وجود یـک اثر آسـتانه‌ای یا تفاوت در حسـاسـیت به متی‌مازول در دوزهای پایین‌تر باشد. افزون بر این، مدل‌سازی آماری انجام‌شده در این مطالعه (R^2 = ۰.۶۱۸) از استحکام و قـدرت این ارتبـاطـات حمـایـت می‌کنـد. در مجموع، یافته‌های حاضـر بر نقش حیاتی وضـعیت هورمون‌های تیروئیدی مادر در تنظیم مسیرهای رشد و تکامل مادر و فرزند تأکید دارند و نشـان می‌دهند که مداخلاتی نظیر تجویز مکمل لووتیروکسـین می‌توانند به‌عنوان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

راهبردی بالقوه برای بهبود پیامدهای بارداری در شرایط کم‌کاری تیروئید مورد توجه قرار گیرند.

از سوی دیگر، یافته‌های مطالعه حاضر تا حد زیادی با گزارش Menezes (۲۰۲۴) درباره اثرات کم‌کاری تیروئید مادر بر رشد جنین و جفت همسو است، با این تفاوت که دیدگاه جدیدی درباره پویایی تغییرات وزن بدن مادر و نوزاد در شرایط درمان با متی‌مازول و مکمل لووتیروکسین ارائه می‌دهد. هر دو مطالعه نشان می‌دهند که کم‌کاری تیروئید رت مادر به‌طور معنی‌داری رشد جنین را مختل می‌کند؛ موضوعی که با کاهش وزن جنین، طول فرق سر تا دم و وزن اندام‌هایی مانند مغز، کبد و کلیه‌ها در رت نوزاد همراه است. این یافته‌ها از وجود یک الگوی تکرارپذیر محدودیت رشد جنینی ناشی از کمبود هورمون‌های تیروئیدی در دوران بارداری حمایت می‌کنند.

علاوه بر این، تغییرات جفتی شامل کاهش کارایی جفت و بازآرایی ساختاری آن، که با افزایش ناحیه لابیرنت و کاهش ناحیه اتصال مشخص می‌شود، نشان‌دهنده اختلال عملکرد جفت در شرایط کم‌کاری تیروئید است. در مطالعه حاضر نیز رت‌های باردار در معرض دوزهای افزاینده متی مازول از روز پانزدهم بارداری کاهش معنی‌دار و وابسته به دوزی را در وزن بدن نشان دادند که با اختلال رشد جنینی گزارش‌شده در مطالعات پیشین مطابقت دارد. همچنین، وزن نوزادان از روز سوم تا بیستم پس از تولد به‌طور معنی‌داری کاهش یافت که با بروز محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) سازگار بود. مشاهده تعاملات معنی‌دار بین دوز و سن در اندازه‌گیری‌های وزن مادر و نوزاد، بر ماهیت پویای تأثیر تغییرات هورمون‌های تیروئیدی در طول بارداری و مراحل اولیه رشد تأکید می‌کند. وضعیت هورمون‌های تیروئیدی مادر تأثیر عمیقی بر روند افزایش وزن مادر در دوران بارداری و رشد پس از تولد فرزندان دارد. نکته قابل توجه آن است که تجویز همزمان لووتیروکسین در مدل حاضر توانست تا حدی کاهش وزن مادر ناشی از متی مازول را جبران کند. این مشاهده حاکی از آن است که جایگزینی هورمون تیروئید می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد بالقوه برای کاهش برخی از پیامدهای نامطلوب کم‌کاری تیروئید مادر مطرح باشد؛ جنبه‌ای که در مطالعه Menezes به‌طور مستقیم مورد بررسی قرار نگرفته بود و می‌تواند زمینه‌ساز پژوهش‌های آینده باشد. علاوه بر این، در تحلیل وزن نوزادان، یک اثر آستانه‌ای مشاهده شد؛ به‌طوری‌که متی‌مازول با دوز ۵۰ پی پی ام در مقایسه با گروه کنترل تأثیر معنی‌داری بر وزن هنگام تولد نداشت، در حالی که دوزهای بالاتر (۷۵ و ۱۰۰ پی پی ام متی مازول) موجب کاهش معنی‌دار وزن هنگام تولد شدند. این یافته نشان می‌دهد که پاسخ جنین به اختلال هورمون‌های تیروئیدی مادر وابسته به دوز بوده و ممکن است تنها پس از عبور از یک آستانه مشخص آشکار شود. اگرچه در مطالعه مرجع، تفاوت‌های وابسته به جنس در رشد جنین، مورفولوژی جفت و نشانگرهای پیام‌رسانی هورمون تیروئید گزارش شده است، این جنبه‌ها در مطالعه حاضر مورد ارزیابی تفصیلی قرار نگرفتند. ازاین‌رو، بررسی اثرات وابسته به جنسیت می‌تواند به‌عنوان یکی از محورهای مهم پژوهش‌های آینده برای شناسایی الگوهای متفاوت آسیب‌پذیری در بارداری‌های همراه با کم‌کاری تیروئید مدنظر قرار گیرد. در مجموع، یافته‌های این پژوهش نقش حیاتی هورمون‌های تیروئیدی مادر را در تنظیم رشد و تکامل مادر و جنین و نیز حفظ عملکرد طبیعی جفت برجسته می‌کنند. نتایج ما ضمن تأیید شواهد موجود، نشان می‌دهد که کم‌کاری تیروئید القاشده توسط متی‌مازول موجب اختلال در افزایش وزن مادر و محدودیت رشد فرزندان می‌شود. در مقابل، تجویز همزمان لووتیروکسین توانست بخشی از این پیامدهای نامطلوب را تعدیل کند که بیانگر ظرفیت بالقوه درمان جایگزینی هورمون تیروئید برای کاهش اثرات زیان‌بار کم‌کاری تیروئید در دوران بارداری است (۲۰).

یافته‌های مطالعه حاضر در مقایسه با نتایج Özgür (۲۰۱۶)، شواهد موجود درباره تأثیر نامطلوب کم‌کاری تیروئید مادر بر رشد و تکامل فرزندان را تقویت می‌کند و نشان می‌دهد که کمبود هورمون‌های تیروئیدی می‌تواند به اختلالات پایدار رشدی و رفتاری منجر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

شود. کاهش معنی‌دار سطوح سرمی T۳ و T۴ آزاد در گروه‌های کم‌کاری تیروئید، القای موفق این وضعیت را تأیید کرد. این تغییرات هورمونی با اختلالات رفتاری قابل توجهی همراه بود و می‌تولند بیانگر آسیب‌های عصبی-رشدی ناشی از کمبود هورمون تیروئید در دوران تکوین باشد.

این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر مبنی بر کاهش وابسته به دوز وزن بدن مادر و نوزاد پس از مواجهه با متی‌مازول در دوران بارداری همخوانی دارد. کاهش معنی‌دار وزن در رت‌های باردار، که تا حدی با تجویز همزمان لووتیروکسین تعدیل شد، نقش اساسی هورمون‌های تیروئیدی مادر را در حفظ افزایش وزن طبیعی دوران بارداری و حمایت از رشد جنین برجسته می‌کند. همچنین، وزن نوزادان از روز سوم پس از تولد به‌طور معنی‌داری کاهش یافت که با بروز محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) ناشی از اختلال در وضعیت تیروئیدی مادر سازگار است (۲۳). در مجموع، یافته‌های دو مطالعه نشان می‌دهد که کم‌کاری تیروئید مادر نه تنها بر رشد جسمی فرزندان اثر منفی می‌گذارد، بلکه می‌تولند پیامدهای عملکردی و رفتاری پایداری نیز به همراه داشته باشد. نتایج حاضر با افزودن شواهدی درباره تغییرات وابسته به دوز در وزن مادر و فرزند و نیز اثرات تعدیل‌کننده لووتیروکسین، درک جامع‌تری از پیامدهای کم‌کاری تیروئید در دوران بارداری و ظرفیت مداخلات درمانی ارائه می‌دهد.

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که در پاسخ به کم‌کاری تیروئید رت مادر، برخی مکانیسم‌های جبرانی در مغز در حال تکوین نوزادان رت فعال می‌شوند. این پاسخ جبرانی با افزایش بیان نسبی ژن‌های نوروتروفینی، از جمله BDNF و NT-۳، و همچنین ژن ضدآپوپتوزی Bcl-۲ همراه بود که احتمالاً با هدف افزایش بقا و حفظ عملکرد سلول‌های عصبی صورت می‌گیرد. با این حال، افزایش بیان mRNA این ژن‌ها لزوماً به افزایش سطح پروتئین‌های متناظر منجر نمی‌شود. بر اساس یافته‌های ما، کاهش بیان فاکتورهای متصل‌شونده به mRNA نظیر HuD (داده‌ها ارائه نشده‌اند) می‌تواند موجب کاهش پایداری mRNA و در نتیجه کاهش ترجمه و سطح پروتئینی برخی از این عوامل، از جمله BDNF شود.

علاوه بر این، بررسی‌های هیستولوژیک نشان‌دهنده افزایش مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی در بافت عصبی بود، در حالی که بیان ژن Bcl-۲ افزایش یافته بود (داده‌ها ارائه نشده‌اند). این مشاهدات نشان می‌دهد که اگرچه مکانیسم‌های جبرانی در سطح رونویسی برخی ژن‌ها فعال شده‌اند، با این وجود این پاسخ‌ها برای خنثی‌سازی کامل پیامدهای ناشی از کمبود هورمون‌های تیروئیدی مادر کافی نیستند و آسیب‌های سلولی همچنان تداوم می‌یابند.

از سوی دیگر، کاهش بیان نسبی ژن فاکتور رشد عصبی (NGF) در تمامی گروه‌های تیمار شده نشان داد که این ژن در مقایسه با سایر فاکتورهای نوروتروفیک، حساسیت بیشتری به تغییرات هورمون‌های تیروئیدی مادر دارد. بیان mRNA ژن NGFدر همه گروه‌های دریافت‌کننده متی‌مازول به‌طور معنی‌داری کاهش یافت و کمترین میزان بیان در گروه دریافت‌کننده ۷۵ پی پی ام متی‌مازول مشاهده شد. این یافته می‌تواند بیانگر عدم فعال شدن مکانیسم‌های جبرانی مؤثر برای این ژن و نیز اثر مستقیم کم‌کاری تیروئید بر بقا و عملکرد نورون‌های کولینرژیک باشد. در مجموع، نتایج حاضر نشان می‌دهد که پاسخ‌های جبرانی مولکولی در مغز در حال تکوین، اگرچه تا حدی فعال می‌شوند، اما برای پیشگیری کامل از اثرات زیان‌بار کم‌کاری تیروئید مادرانه بر رشد و بقای نورون‌ها کافی نیستند.

یافته‌های مطالعه حاضر با نتایج گزارش‌شده توسط Gilbertو همکاران (۲۰۱۶) همخوانی دارد. این پژوهش نشان داد که در فرزندان رت‌های مبتلا به کم‌کاری تیروئید مادرانه القاشده با پروپیل‌تیواوراسیل (PTU)در دوزهای پایین (۲ تا ۱۰ پی پی ام) ، بیان mRNAفاکتور رشد عصبی (NGF) در هیپوکامپ در روز چهاردهم پس از تولد (PN14) به طور معنی‌داری کاهش می یابد ($p < 0.0001$) این یافته با کاهش بیان NGF مشاهده‌شده در روز بیستم پس از تولد (PN20) در مطالعه حاضر مطابقت دارد و نشان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

می‌دهد که NGF از جمله فاکتورهای نوروتروفیکی است که نسبت به اختلال در وضعیت هورمون‌های تیروئیدی مادر حساسیت بالایی دارد. علاوه بر این، Gilbert و همکاران گزارش کردند که بیان پایه ژن‌های BDNF و NT-۳ در روز ۱۴ نوزادی تغییر معنی‌داری نشان نمی‌دهد، اما در رت‌های بالغ و پس از تحریک نورونی طولانی‌مدت، کاهش قابل توجهی در بیان این فاکتورها مشاهده می‌شود. این الگو می‌تواند بیانگر وجود اختلالات پایدار در تنظیم نوروتروفین‌ها و فرآیندهای نوروپلاستیسیته وابسته به فعالیت باشد. یافته‌های مذکور با نتایج مطالعه حاضر نیز همسو است؛ به‌طوری‌که علی‌رغم افزایش نسبی بیان mRNA برخی ژن‌های نوروتروفینی، کاهش سطح پروتئینی BDNF مشاهده شد. این ناهمخوانی میان سطح mRNA و پروتئین می‌تواند ناشی از اختلال در مراحل پس از رونویسی، کاهش پایداری mRNA یا نقص در ترجمه باشد (۲۴).

در مجموع، نتایج دو مطالعه نشان می‌دهد که فعال شدن مکانیسم‌های جبرانی در سطح رونویسی لزوماً به حفظ عملکرد نوروتروفین‌ها در سطح پروتئین منجر نمی‌شود و محدودیت‌هایی در تنظیم پس از رونویسی وجود دارد. این محدودیت‌ها می‌توانند به اختلال در نوروپلاستیسیته وابسته به فعالیت و تداوم آسیب‌های عصبی ناشی از کم‌کاری تیروئید مادرانه در مراحل بعدی زندگی منجر شوند.

یافته‌های مطالعه Sinha و همکاران (۲۰۱۸) نیز از نتایج پژوهش حاضر حمایت می‌کند. این پژوهش نشان داد که در فرزندان رت‌های مادر تیمارشده با متی‌مازول(۰.۰۲۵٪ وزن بر حجم)، بیان mRNA فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) در هیپوکامپ در روز بیست‌ویکم پس از تولد (PN21) به‌طور معنی‌داری افزایش می یابد ($p < ۰.۰۱$)، به‌ویژه در نواحی CA۱ و دنتیت ژیروس. این یافته با افزایش نسبی بیان ژن‌های نوروتروفینی BDNF و NT-۳ در مطالعه حاضر همخوانی دارد و می‌تواند نشان‌دهنده فعال شدن پاسخ‌های جبرانی در برابر کم‌کاری تیروئید مادرانه باشد. با این حال، Sinhaو همکاران گزارش کردند که علی‌رغم افزایش بیانmRNA ، سطح پروتئین BDNF به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است ($p < ۰.۰۵$). نویسندگان این ناهمخوانی را به کاهش ترجمه ناشی از افت بیان فاکتور آغازگر ترجمه eIF4E نسبت دادند. این مشاهده با یافته‌های مطالعه حاضر نیز همسو است و از این فرضیه حمایت می‌کند که تنظیمات پس از رونویسی نقش مهمی در تعیین سطح نهایی پروتئین‌های نوروتروفینی در شرایط کم‌کاری تیروئید ایفا می‌کنند. در مطالعه حاضر نیز افزایش بیان mRNA برخی ژن‌های نوروتروفینی با کاهش سطح پروتئینی BDNF همراه بود که می‌تواند ناشی از اختلال در پایداریmRNA ، فرآیند ترجمه یا سایر مکانیسم‌های تنظیمی پس از رونویسی باشد. علاوه بر این، Sinhaو همکاران افزایش بیان ژن ضدآپوپتوز ۲-Bcl را نیز گزارش کردند که بیانگر فعال شدن پاسخ‌های جبرانی ضد مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی در بافت عصبی است. این یافته با افزایش بیان ۲-Bcl در مطالعه حاضر مطابقت دارد و نشان می‌دهد که مغز در حال تکوین در پاسخ به کمبود هورمون‌های تیروئیدی مادر، مکانیسم‌هایی را برای افزایش بقای نورونی فعال می‌کند. با وجود این، شواهد هیستولوژیک مطالعه حاضر حاکی از تداوم مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی است که نشان می‌دهد این پاسخ‌های جبرانی برای جلوگیری کامل از آسیب‌های عصبی ناشی از کم‌کاری تیروئید کافی نیستند. در مجموع، نتایج مطالعه Sinha و همکاران در مدل رت، یافته‌های پژوهش حاضر را تقویت کرده و بر اهمیت مکانیسم‌های تنظیمی پس از رونویسی در پاتوژنز اختلالات عصبی ناشی از کم‌کاری تیروئید مادرانه تأکید می‌کند (۲۵).

از سوی دیگر، برخی مطالعات نتایجی متفاوت از یافته‌های پژوهش حاضر گزارش کرده‌اند. از جمله، Kawahori و همکاران (۲۰۱۸) در یک مدل موشی مبتلا به هیپوتیروکسینمی خفیف مادرانه القاشده با متی‌مازول (۰.۰۲۵٪)، کاهش معنی‌دار بیان mRNA ایزوفرم IV ژن BDNF را در هیپوکامپ فرزندان در روز بیست‌وهشتم پس از تولد (PN28) مشاهده کردند ($p < ۰.۰۵$). این کاهش با هایپرمتیلاسیون پروموتر

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

BDNFهمراه بود و تا روز هفتادم پس از تولد (PN70) نیز تداوم داشت که بیانگر نقش تنظیمات اپی‌ژنتیکی در اثرات طولانی‌مدت کمبود هورمون‌های تیروئیدی مادر بر رشد عصبی است. برخلاف یافته‌های مطالعه حاضر، در این پژوهش هیچ افزایشی در بیان mRNA ژن‌های BDNF و NT-۳ مشاهده نشد و بیان NGF نیز کاهش یافته بود. این نتایج با افزایش نسبی بیان BDNF و NT-۳ مشاهده‌شده در مطالعه حاضر در روز بیستم پس از تولد مغایرت دارد و می‌تواند فرضیه فعال شدن پاسخ‌های جبرانی در سطح رونویسی را به چالش بکشد. با این حال، تفاوت‌های موجود ممکن است ناشی از عوامل متعددی از جمله تفاوت گونه جانوری، شدت و مدت اختلال تیروئیدی، یا تفاوت در زمان نمونه‌برداری باشد. این احتمال وجود دارد که افزایش بیان ژن‌های نوروتروفینی در مطالعه حاضر بازتاب یک پاسخ جبرانی زودهنگام باشد، در حالی که در مراحل بعدی رشد، مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی موجب سرکوب پایدار بیان این ژن‌ها شوند. نکته مهم آن است که در مطالعه Kawahori و همکاران تنها سطح mRNA مورد بررسی قرار گرفت و ارزیابی سطح پروتئینی نوروتروفین‌ها انجام نشد. از این رو، امکان مقایسه مستقیم میان تغییرات رونویسی و پیامدهای عملکردی آن در سطح پروتئین وجود ندارد. در مجموع، این یافته‌ها بر پیچیدگی پاسخ‌های مولکولی به کم‌کاری تیروئید مادرانه تأکید کرده و نشان می‌دهد که تنظیم بیان ژن‌های نوروتروفینی ممکن است تحت تأثیر مکانیسم‌های زمانی و اپی‌ژنتیکی متفاوتی قرار گیرد (۲۶).

در مطالعه Sheikhi و همکاران (۲۰۲۳) نیز نتایجی متفاوت از یافته‌های پژوهش حاضر گزارش کرده است. این محققان در فرزندان رت‌های مبتلا به کم‌کاری تیروئید مادرانه القاشده با پروپیل‌تیواوراسیل (PTU)، کاهش معنی‌دار بیان mRNA ژن BDNF را در هیپوکامپ بین روزهای ۲۱ تا ۲۸ پس از تولد (PN21–PN28) مشاهده کردند ($p < ۰.۰۱$) بدون آنکه شواهدی از افزایش جبرانی بیان این ژن وجود داشته باشد. این یافته با افزایش نسبی بیان BDNF و NT-۳ مشاهده‌شده در مطالعه حاضر مغایرت دارد. علاوه بر این، بیان mRNA ژن‌های NGF و NT-۳ نیز در مطالعه مذکور کاهش یافته بود، در حالی که تجویز مکمل کولین توانست بیان این ژن‌ها را تا حدی بازیابی کند. این نتایج نشان می‌دهد که عوامل تغذیه‌ای نیز می‌توانند در تعدیل مسیرهای عصبی وابسته به هورمون‌های تیروئیدی نقش داشته باشند. با این حال، از آنجا که در این مطالعه سطح پروتئینی نوروتروفین‌ها ارزیابی نشد، امکان مقایسه مستقیم نتایج آن با یافته‌های حاضر در زمینه ناهمخوانی میان سطوح mRNAو پروتئین محدود است (۲۷).

در همین راستا، نتایج Liu و همکاران (۲۰۱۹) نیز چالشی برای فرضیه فعال شدن پاسخ‌های جبرانی نوروتروفینی در مطالعه حاضر محسوب می‌شود. این پژوهش که در یک مدل موشی مبتلا به هیپوتیروئیدی تحت‌بالینی مادرلنه انجام شد، کاهش معنی‌دار بیان mRNA ژن‌هایBDNF، NGF و NT-3 را در مغز جنین (E18) و نوزادان (PN7) گزارش کرد ($p<۰.۰۰۱$) این یافته‌ها نشان داد که در مراحل اولیه رشد، مکانیسم افزایش جبرانی در بیان این فاکتورهای نوروتروفینی رخ نمی‌دهد. افزون بر این، کاهش سطح پروتئین BDNF نیز مشاهده شد که نویسندگان آن را به اختلال در سیگنالینگ گیرنده TRα ۱ نسبت دادند. این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر، که در آن افزایش بیان mRNA همراه با کاهش سطح پروتئینی BDNF مشاهده شد، تفاوت دارد و احتمال وجود مکانیسم‌های تنظیمی متفاوت در مراحل مختلف رشد را مطرح می‌کند. اگرچه ژن Bcl-۲ در مطالعه Liu و همکاران ارزیابی نشد، اما جمع‌بندی کلی این پژوهش حاکی از سرکوب گسترده مسیرهای نوروتروفینی در مراحل ابتدایی کم‌کاری تیروئید مادرانه بود. در مقابل، یافته‌های مطالعه حاضر از فعال شدن نسبی پاسخ‌های جبرانی در سطح رونویسی حکایت دارد. این تفاوت‌ها احتمالاً به عواملی نظیر تفاوت گونه جانوری، شدت و نوع اختلال تیروئیدی، زمان نمونه‌برداری و مرحله تکاملی بافت عصبی مربوط می‌شود. در مجموع، مقایسه این مطالعات نشان می‌دهد که پاسخ ژن‌های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

نوروتروفینی به کم‌کاری تیروئید مادرلنه پدیده‌ای پویا و وابسته به زمان است و ممکن است در مراحل مختلف رشد، الگوهای متفاوتی از تنظیم رونویسی و ترجمه را نشان دهد (۲۸).

نتیجه‌گیری

هورمون‌های تیروئیدی نقش اساسی در رشد و تکامل سیستم عصبی مرکزی و وزن‌گیری مادر و جنین در دوران بارداری دارند. کم‌کاری تیروئید مادری با کاهش وزن مادر و جنین، اختلال در جذب مواد مغذی، و تغییرات ساختاری جفت همراه است که منجر به رشد کند جنین و عقب‌ماندگی رشد داخل‌رحمی می‌شود. یافته‌های ما نشان می‌دهد که مصرف متی‌مازول باعث کاهش وزن مادر به صورت دوز-وابسته می‌شود و مکمل لووتیروکسین تنها تا حدی این اثرات را جبران می‌کند. همچنین، فعال شدن مکانیسم‌های جبرانی در بیان برخی ژن‌های نوروتروفینی مشاهده شد، اما این مکانیسم‌ها به‌طور کامل قادر به جبران آسیب‌های ناشی از کم‌کاری تیروئید نیستند. این نتایج اهمیت حفظ سطح مناسب هورمون تیروئید مادر در دوران حاملگی برای تضمین رشد سالم جنین و توسعه نوروساختاری را برجسته می‌کند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران و نیز بخش علوم حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران و تمامی افرادی که در انجام این مطالعه همکاری داشته اند قدردانی می کنند.

ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل مطالعه مطابق دستورالعمل‌های مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران انجام شد.

مشارکت نویسندگان

حسین نعمتی: ۶۰ درصد؛ انجام فرایندهای تحقیقاتی، آنالیز داده ها

کاظم پریور: ۲۰ درصد؛ هدایت علمی کامل پروژه، مشاوره در آنالیز داده‌ها

دلارام درود: ۱۰ درصد؛ مشاوره در آنالیز داده‌ها فراهم ساختن زیرساخت انجام مطالعات آزمایشگاهی

نسیم حیاتی رودباری: ۵ درصد؛ مشاوره در آنالیز داده‌های آماری

محمد نبیونی: مشاوره علمی فرایندهای تحقیقاتی

References

1. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2007;3(3):249-59.
2. Opazo MC, Gianini A, Pancetti F, Azkcona G, Alarcón L, Lizana R, et al. Maternal hypothyroxinemia impairs spatial learning and synaptic nature and function in the offspring. Endocrinology. 2008;149(10):5097-106.
3. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(11):3975-87.
4. Kasatkina EP, Samsonova LN, Ivakhnenko VN, Ibragimova GV, Ryabykh AV, Naumenko LL, et al. Gestational hypothyroxinemia and cognitive function in offspring. Neurosci Behav Physiol. 2006;36(6):619-24.
5. Gilbert ME, Zoeller RT. Thyroid hormones--impact on the developing brain: possible mechanisms of neurotoxicity. In: Harry GJ, Tilson HA, editors. Neurotoxicology. 3rd ed. New York (NY): Informa Healthcare; 2010. p. 79-111.
6. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe MC, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. J Clin Invest. 2003;111(7):1073-82.
7. Gong J, Liu W, Dong J, Wang Y, Xu H, Wei W, et al. Developmental iodine deficiency and hypothyroidism impair neural development in rat hippocampus: involvement of doublecortin and NCAM-180. BMC Neurosci. 2010;11:50.
8. Günther AL, Karaolis-Danckert N, Kroke A, Remer T, Buyken AE. Dietary protein intake throughout childhood is associated with the timing of puberty. J Nutr. 2010;140(3):565-71.
9. Friesen TL, Faris JD, Solomon PS, Oliver RP.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]

Host-specific toxins: effectors of necrotrophic pathogenicity. Cell Microbiol. 2008;10(7):1421-8.

10. Reynvaan J, Gruenwald J, Mayer M, Knoll P. Multiple fireballs in a reactive H2/CH4 plasma. IEEE Trans Plasma Sci. 2014;42(10):2848-9.

11. Oppenheimer JH, Schwartz HL. Molecular basis of thyroid hormone-dependent brain development. Endocr Rev. 1997;18(4):462-75.

12. Flamant F, Koibuchi N, Bernal J. Editorial: "Thyroid hormone in brain and brain cells". Front Endocrinol (Lausanne). 2015;6:99.

13. Poguet AL, Legrand C, Feng X, Yen PM, Meltzer P, Samarut J, et al. Microarray analysis of knockout mice identifies cyclin D2 as a possible mediator for the action of thyroid hormone during the postnatal development of the cerebellum. Dev Biol. 2003;254(2):188-99.

14. Di Monte DA, Royland JE, Anderson A, Castagnoli K, Castagnoli N Jr, Langston JW. Inhibition of monoamine oxidase contributes to the protective effect of 7-nitroindazole against MPTP neurotoxicity. J Neurochem. 1997;69(4):1771-3.

15. Takahashi K, Ichikawa M, Kimura Y. Direct measurement of force between colloidal particles in a nematic liquid crystal. J Phys Condens Matter. 2008;20(7):075106.

16. Thompson CC, Potter GB. Thyroid hormone action in neural development. Cereb Cortex. 2000;10(10):939-45.

17. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Thyroid hormone transporters--functions and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(7):406-17.

18. Kent NL, Atluri SC, Moritz KM, Cuffe JSM. Maternal hypothyroidism in rats impairs placental nutrient transporter expression, increases labyrinth zone size, and impairs fetal growth. Placenta. 2023;139:148-58.

19. Pande A, Anjankar A. A narrative review on the effect of maternal hypothyroidism on fetal development. Cureus. 2023;15(2):e34824.

20. da Cunha Menezes E, de Abreu FF, Davis JB, Maurer SV, Roshko VC, Richardson A, et al. Effects of gestational hypothyroidism on mouse brain development: Gabaergic systems and

21. Zhao L, Selvaratnam I, Cunningham J, Filion KB, Grandi SM. Maternal hypothyroidism and subsequent metabolic outcomes in children: a systematic review and meta-analysis. BMC Pediatr. 2024;24(1):490.

22. Ramhøj L, Svingen T, Frädrich C, Rijntjes E, Wirth EK, Pedersen K, et al. Perinatal exposure to the thyroperoxidase inhibitors methimazole and amitrole perturbs thyroid hormone system signaling and alters motor activity in rat offspring. Toxicol Lett. 2022;354:44-55.

23. Özgür E, Özgür B, Aksu H, Cesur G. The effect of congenital and postnatal hypothyroidism on depression-like behaviors in juvenile rats. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016;8(4):439-44.

24. Gilbert ME, Lasley SM, Ferguson DG, Goodman MV. Mild thyroid hormone insufficiency during development compromises activity-dependent neuroplasticity in the hippocampus of adult male rats. Endocrinology. 2016;157(2):774-87.

25. Sinha RA, Pathak A, Kumar A, Tiwari M, Shrivastava A, Godbole MM. Enhanced neuronal loss under perinatal hypothyroidism involves impaired neurotrophic signaling and increased proteolysis of p75(NTR). Mol Cell Neurosci. 2009;40(3):354-64.

26. Kawahori K, Hashimoto K, Yuan X, Tsujimoto K, Hanzawa N, Hamaguchi M, et al. Mild maternal hypothyroxinemia during pregnancy induces persistent DNA hypermethylation in the hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene in mouse offspring. Thyroid. 2018;28(3):395-406.

27. Sheikhi S, Derafshpour L, Aghazadeh R, Sayyadi H, Saboory E, Bagheri M. Effects of choline supplementation in mothers with hypothyroidism on the brain-derived neurotrophic factor gene expression changes in pre-pubertal offspring rats. Mol Biol Rep. 2023;50(3):2351-6.

28. Liu D, Teng W, Shan Z, Yu X, Gao Y, Wang S, et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy on brain development in rat offspring. Thyroid. 2010;20(8):909-15.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

[DOI: 10.47176/rjms.32.134]