بررسی اثرات تراتوژن رتینوئیک اسید بر تکامل سگمانهای لومبوساکرال لوله عصبی موش

*آتوسا زیرک I
دکتر ملیحه نوبخت II
دکتر مهدی مهدیزاده III

چکیده

در این مطالعه اثرات تراتوژنیک رتینوئیک اسید(RA)، بر تکامل لوله عصبی موش، نژاد Balb.c، مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به استفاده RA در ترکیبات دارویی و از طرفی اهمیت زیاد سیستم عصبی مرکزی، تاثیر تراتوژن دارو از دیدگاه ماکروسکوپی و میکروسکوپی مورد مطالعه قرار گرفت. به این منظور موشهای مورد مطالعه در گروههای دست نخورده (شاهد)، کنترل و ۲ گروه تجربی قرار گرفتند.

در روز هشتم حاملگی به موشهای گروه تجربی، RA Al-trans محلول در(DMSO(Dimethylsulfoxide در دوزهای mg/kg ۶۰ و ۴۰ و به موشهای گروه کنترل، فقط DMSO به روش داخل صفاقی تزریق شد.

گروه شاهد هیچگونه ماده‌ای دریافت نکردند. روز صفر حاملگی، زمان پیدایش پلاک واژینال تعیین گردید. سپس در روز دهم حاملگی با انجام عمل سزارین جنینها خارج و مورد بررسی قرار گرفتند. شاخصهای ماکروسکوپی شامل بررسی شکل ظاهری، اندازه و تعداد جنینها و شاخصهای میکروسکوپی شامل بررسی تکامل لوله عصبی، تغییرات سلولهای نورواپی‌تلیال و ارزیابی مورفومتری لوله عصبی بود. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که RA موجب ناهنجاریهای Craniofacial و کاهش اندازه و تعداد جنینها در گروههای تجربی می‌گردد که با افزایش دوز RA رابطه مستقیم دارد. همچنین با دوز mg/kg ۴۰ در برخی از نمونه‌ها و با دوز mg/kg ۶۰ در کلیه نمونه‌ها عدم انسداد لوله عصبی مشاهده گردید. همچنین تغییرات سلولی و پراکندگی با افزایش دوز شدت یافته بود.

کلیدواژه‌ها: ۱ - جنین موش ۲ - رتینوئیک اسید ۳- تکامل لوله عصبی

مقدمه

ویتامین A (رتینول) شامل گروهی از مواد شیمیایی طبیعی یا ساختگی با فعالیتی شبه هورمونی است(۱) که فقط در بافتهای بدن حیوانات وجود دارد، اما چند نوع پیگمان گیاهی با نام عمومی کاروتنوئیدها در بدن حیوانات قابل تبدیل به ویتامین A هستند(۲).

رتینول در شرایط طبیعی در لومن روده هیدرولیز و پس از جذب توسط شیلومیکرونها وارد جریان خون می‌شود. همچنین در اثر اکسید اسیون در روده به رتینوئیک اسید (RA) تبدیل می‌گردد. رتینول از طریق ورید باب به گردش عمومی خون انتقال می‌یابد. در کبد و کلیه به سرعت متابولیزه شده و توسط صفرا و ادرار دفع می‌گردد(۳).

تبدیل ویتامین A غیر فعال (رتینول) به رتینوئیک اسید فعال، تحت کنترل مجموعه سلولی است که موجب حفظ تعادل عملکرد مناسب سلولها و بافتها می‌شود(٤).

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان نامه خانم آتوسا زیرک جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد در رشته آناتومی به راهنمایی خانم دکتر ملیحه نوبخت و تحت مشاوره آقای دکتر مهدی مهدیزاده، سال ۱۳۷۹، همچنین این مقاله در کنگره تغذیه در امریکا، سال ۱۳۸۰ ارائه شده است.

I) کارشناس ارشد آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران(* مولف مسؤول)
II) استادیار گروه بافت‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.
III) استادیار گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

رتینوئیک اسید به عنوان متابولیت فعال ویتامین A در بسیاری از مراحل تمایز و تکثیر سلولهای پوششی شرکت می‌کند.

در مقایسه با این اثرات، افزایش میزان آن بعنوان یک تراتوژن قوی در جنین عمل کرده و باعث بروز طیف وسیعی از ناهنجاریها تحت عنوان آسیبهای جنینی ناشی از RA می‌گردد(۵ و۶).

All-trans RA (Tretinoin) دارای اثراتی به میزان ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر رتینول است(۷). این ماده بصورت کریستال زرد رنگ تا نارنجی روشن می‌باشد، شرایط نگهداری آن، در ظروف مقاوم به نور و دمای ۱۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد است و از طریق اکسیداسیون گروه رتینالدئید به گروه کربوکسیل تهیه می‌شود.Tertinoin بطور طبیعی در غلظتهای بسیار پایین(۱۴-۴ nmol/L) در خون انسان وجود دارد(۸).

از لحاظ کاربرد درمانی، برای درمان ضایعات بدخیم و پیشگیری ثانویه شیمیایی، در سرطانهای پوست، سر و گردن، ریه، مثانه و غدد پستانی استفاده می‌شود(۹).

تکامل دستگاه عصبی مرکزی طی رویدادی، تحت عنوان Neurulation صورت می‌گیرد. Neuralation روند پیچیده‌ای از تکامل است که طی ۴ مرحله شامل تشکیل، شکل‌گیری، خمیدگی صفحه عصبی و بسته شدن ناودان عصبی و نوروپورهای قدامی و خلفی رخ می‌دهد(۱۰).

سلولهای نورواپی‌تلیال موجود در لوله عصبی، پیش‌ساز نورونها و نوروگلیاها هستند. همزمان با تشکیل نورونها لوله عصبی لایه لایه می‌شود و به لایه ونتریکولار (مجاور لوله عصبی)، لایه پوشاننده (حاوی اجسام سلولی نورونها) و لایه حاشیه‌ای (حاوی الیاف عصبی) تبدیل می‌شود(۹).

با توجه به آرایش متفاوت سلولهای نورواپی‌تلیال در مراحل تکاملی و تغییر ضخامت لایه‌های لوله عصبی، در این تحقیق اثر تراتوژنیک RA را بر روند تکامل لوله عصبی مورد مطالعه قرار داده‌ایم.

روش بررسی

به منظور بررسی اثرات تراتوژنیک RA بر تکامل لوله عصبی موش، از ۳۵ سر موش نژاد Balb.c استفاده شد. موشها بالغ، ۲/۵ ماهه و دارای وزن تقریبی ۲۸ تا ۳۴ گرم بودند. شرایط نگهداری حیوانات در دمای ۲۳ تا ۲۷ درجه سانتی‌گراد بود، دوره ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی برای آنها رعایت شد و از نظر آب و دیگر موادغذایی نیز محدودیتی نداشتند. موشهای ماده به نسبت ۳ به ۱ جفت شدند و با مشاهده پلاک واژینال روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد.

نحوه تهیه RA: جهت تهیه RA، براساس وزن موش All-trans RA اندازه‌گیری و دوز بدست آمده در حجم مشخصی از DMSO حل شد.

حیوانات در ۴ گروه قرار گرفتند: گروه شاهد دست نخورده (intact)، که هیچگونه ماده‌ای دریافت نکردند.

گروه کنترل که در این گروه DMSO و در گروههای تجربی RA با دوزهای ۶۰ mg/kg و۴۰ در روز هشتم حاملگی به روش داخل صفاقی تزریق شد. سپس در روز دهم حاملگی جنینها مورد بررسی قرار گرفتند .

مطالعه بصورت بررسیهای ماکروسکوپی، میکروسکوپی و ارزیابیهای مورفومتریک انجام شد. در بررسیهای ماکروسکوپی: شکل ظاهری، قد، وزن و میزان سقط جنین و در بررسیهای میکروسکوپی: تکامل لوله عصبی، تغییرات سلولی در نواحی مختلف و تغییرات هسته سلولهای نورواپی‌تلیوم مورد مطالعه قرار گرفت.

به منظور مطالعات میکروسکوپی، نمونه‌ها به ۲ صورت برشهای ضخیم و نیمه نازک تهیه شدند.

در مورد برشهای ضخیم، نمونه‌ها داخل محلول ۱۰٪ فرمالین قرار داده شدند و پس از قالب‌گیری توسط پارافین، برشهای ۳ میکرونی تهیه و توسط هماتوکسیلین ـ ائوزین رنگ‌آمیزی شدند.

در مورد برشهای نیمه نازک، نمونه‌ها داخل گلوتارالدئید و تتراکسیداسمیوم قرار گرفتند و پس از قالب‌گیری توسط رزین Epon 812، برشهایی به ضخامت ۰/۳ تا ۰/۵ میکرون

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

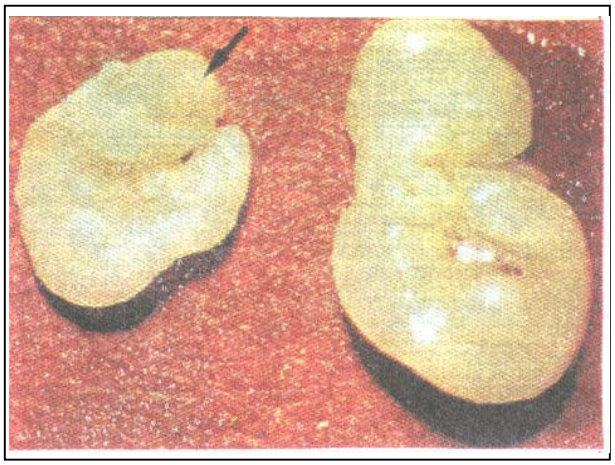
تهیه و توسط مخلوطی از بوراکس و تولوئیدن آبی رنگ‌آمیزی شدند.

ارزیابی مورفومتریک: مورفومتری، اندازه‌گیری ساختمانهای بافتی یا سلولی مورد مطالعه است که براساس اطلاعات اولیه، پارامترهای ثانویه‌ای بدست می‌آیند که برای تشخیص الگوهای ساختمانی بکار گرفته می‌شوند. براساس این مطلب، برای اندازه‌گیری قطرهای طولی، داخلی، خارجی و ضخامت نواحی مختلف لوله عصبی از میکروسکوپ زایس دارای میکرومتر مدرج(Eye-piece) با بزرگنمایی ۱۰ استفاده شد و پس از اندازه‌گیری موارد فوق، داده‌های خام توسط برنامه SPSS و با استفاده از t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

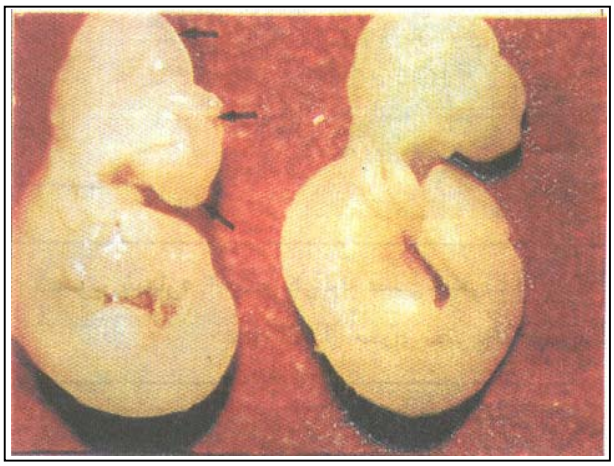
مشاهدات ماکروسکوپیک: شکل ظاهری جنینها با استفاده از استرئو میکروسکوپ مطالعه شد. در مقایسه بین گروه کنترل و گروههای تجربی در دوز ۴۰ mg/kg، اندازه جنینها کاهش چشمگیری یافته بود.

ناهنجاریهای مشاهده شده در این دوز شامل: شکاف در ناحیه سر، کام شکری، شکاف در نواحی سر و صورت، پهن بودن سر و میکروسفالی بودند(تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱- مقایسه بین گروه کنترل و دوز ۴۰mg/kg. در این تصویر پهن بودن سر در دوز ۴۰mg/kg مشهود است.

در دوز ۶۰ mg/kg ناهنجاریهای مشاهده شده عبارت بودند از: شکاف در ناحیه سر، کام شکری، شکاف نواحی سر و صورت، پوزه‌ای شکل‌شدن صورت و شکاف در ناحیه قفسه سینه(تصویر شماره ۲).



تصویر شماره ۲- مقایسه بین گروه کنترل و دوز ۶۰mg/kg در این تصویر ماکروسفالی، پوزه‌ای شکل شدن صورت و کام شکری مشاهده می‌شود.

شایعترین ناهنجاری در دوز ۴۰ mg/kg، شکاف در ناحیه سر (۲۵٪) و در دوز ۶۰ mg/kg شکاف در ناحیه قفسه سینه (۲۰٪) بود.

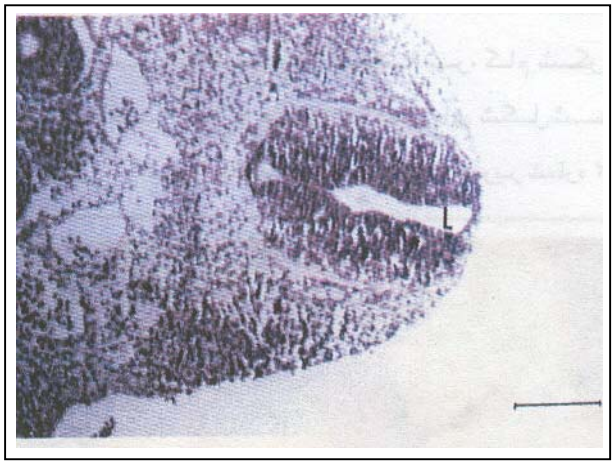
طول CR (Crown-rump) از نظر آماری در دوز ۴۰mg/kg در مقایسه با گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان داد($P<0/01$) و در دوز ۶۰mg/kg بسیار نزدیک به گروه کنترل و شاهد بود.

وزن جنینها در گروههای تجربی اختلاف معنی‌داری را از نظر آماری نشان داد($P<0/01$) که نمایانگر کاهش وزن بویژه در دوز ۴۰ mg/kg می‌باشد.

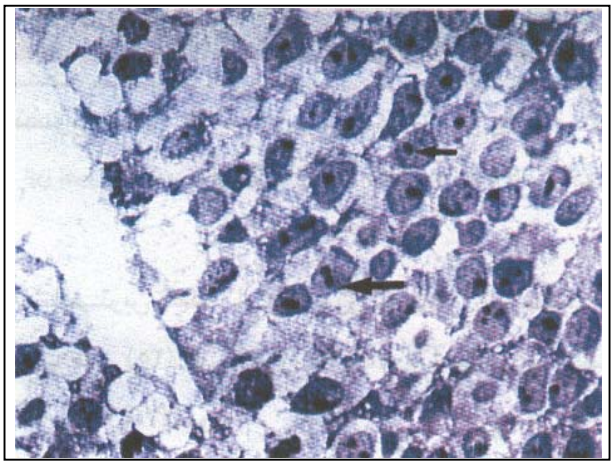
تعداد جنینها در گروههای تجربی در مقایسه با گروه کنترل و شاهد کاهش یافته بود، بطوریکه با بالارفتن دوز مصرفی، میزان سقط جنین افزایش یافته بود.

مشاهدات میکروسکوپیک: در گروه کنترل و شاهد در روز دهم جنینی لوله عصبی کاملاً شکل گرفته و نواحی ونتریکولار، پوشاننده و حاشیه‌ای قابل تفکیک و سلولها یکنواخت بودند(تصویر شماره ۳).

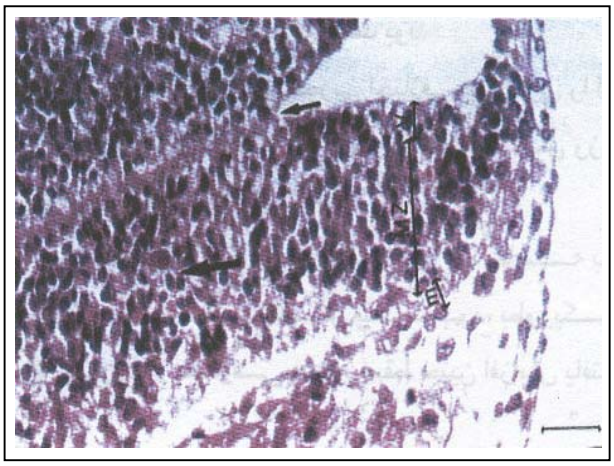
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]



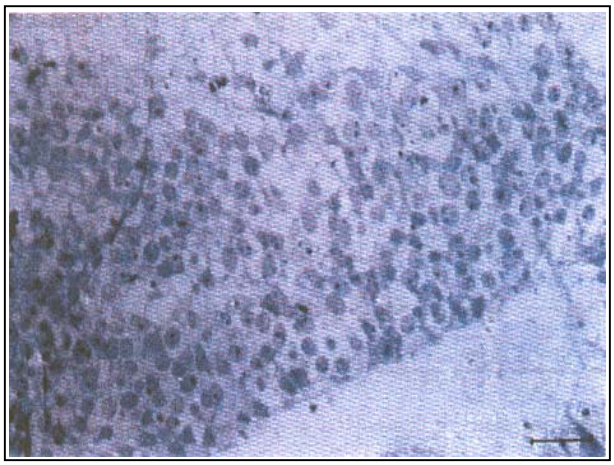
تصویر شماره ۳- نمای کلی لوله عصبی طبیعی(H&E)
L: مجرای میانی لوله عصبی B=500µm



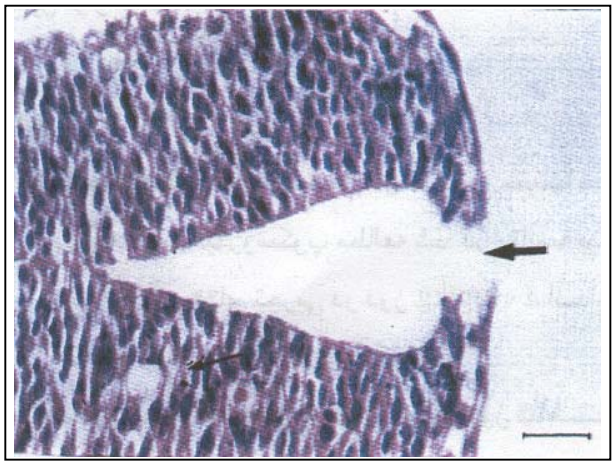
تصویر شماره ۴- نواحی ونتریکولار و پوشاننده لوله‌عصبی‌طبیعی (Semitlin) فلش بزرگ تقسیم میتوز وفلش‌کوچک هستک را نمایش می‌دهد.



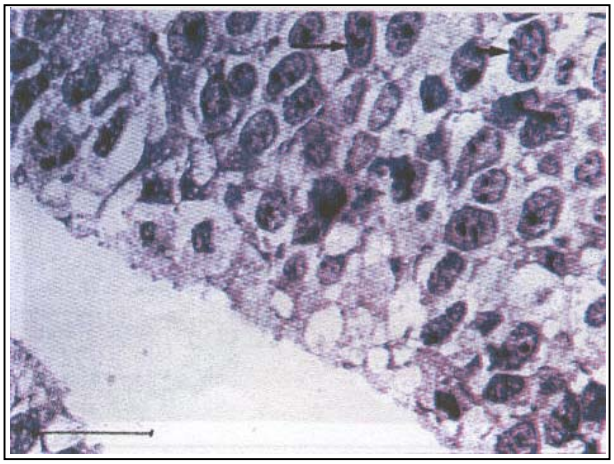
تصویر شماره ۵- نواحی ونتریکولار، پوشاننده و حاشیه‌ای لوله عصبی دوز۴۰ mg/kg(H&E) فلش بزرگ پراکندگی و تغییر جهت سلولها و فلش کوچک بسته شدن لومن را در ناحیه میانی نشان می‌دهد.
VZ: ventricular.z,mz:marginal.z,MZ: Mantle.z, B=100µm



تصویر شماره ۶- نواحی ونتریکولار، پوشاننده لوله عصبی دوز ۴۰mg/kg(Semithin) در این تصویر کاهش تراکم کروماتین و کاهش تعداد هستکها مشهود است. B=100µm



تصویر شماره ۷- نواحی ونتریکولار، پوشاننده لوله عصبی دوز ۶۰mg/kg(H&E) فلش بزرگ باز بودن لوله عصبی و فلش کوچک افزایش فضای بین سلولی را نشان می‌دهد.B=100µm



تصویر شماره ۸- نواحی ونتریکولار، پوشاننده لوله عصبی دوز ۶۰mg/kg(برش semithin) در این تصویر تعداد هستکها افزایش یافته است(فلش کوچک) و فلش بزرگ تقسیم میتوز را نشان می‌دهدB=m

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

در برشهای نیمه نازک، سلولهای نـوروایی‌تلیـوم حـاوی ۳-۱ هستک و در حال تقسیم میتوز مشاهـده شـدند(تصویر شماره ٤).

در دوز ٤٠ mg/kg در برخـی از نمونـه‌ها، لومـن لولـه عصبـی بسـته و در سـایر نمونـه‌ها لومـن بـاز، دیـده شـد. پراکندگی و تغییـر جهت سلولها نیز مشـاهده گردیـد(تصویر شماره ٥). در برشهای نیمـه نـازک تراکـم کروماتین، تعـداد هستکها و میزان تقسیم میتوز در مقایسه با گـروه کنـترل و شاهد کاهش یافته بود(تصویر شماره ٦).

در دوز ٦٠ mg/kg در کلیـه نمونـه‌های مـورد بررسـی، لومـن باز(تصویر شماره ٧) و در مقایسـه با گروه کنتـرل و شاهد پراکنـدگی و تغییـر جـهت سـلولها وجـود داشـت در برشهای نیمه نازک تعداد هستکها، تراکم کروماتین و مـیزان تقسیم میتوز در مقایسه بـا گـروه کنـترل و شـاهد افزایـش یافته بود(تصویر شماره ٨).

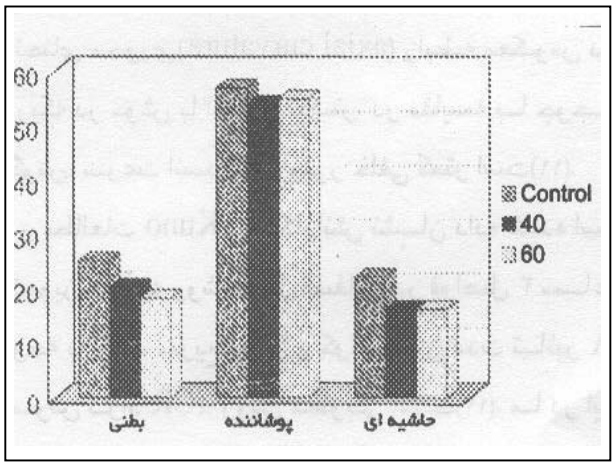
ارزیـابی مورفومـتریک: قطـر طولـی در گـروه کنـترل و شاهد و دوز ٤٠mg/kg اختلاف معنی‌داری را از نظر آماری نشان داد(P< ٠/٠١) که نمایانگر کاهش قطـر طولـی در دوز ٤٠ mg/kg نسبت به گروه کنـترل و شـاهد بـوده اسـت. در مقایسه بین گروههای شاهد و دوز ٦٠ mg/kg، قطـر طولـی کاهش نسبی داشته است.

قطـر داخلـی در گـروه شـاهد در مقایسـه بـا دوزهـای ٦٠ mg/kg و ٤٠، از نظـر آمـاری اختـلاف معنـی‌داری را نشان داد(P< ٠/٠١).

قطـر خـارجی در گروهـای شـاهد و دوز ٤٠ mg/kg از نظر آماری اختلاف معنـی‌داری را نشـان داد.(P< ٠/٠١) کـه نمایانگر کاهش قطر خارجی در دوز ٤٠ mg/kg است.

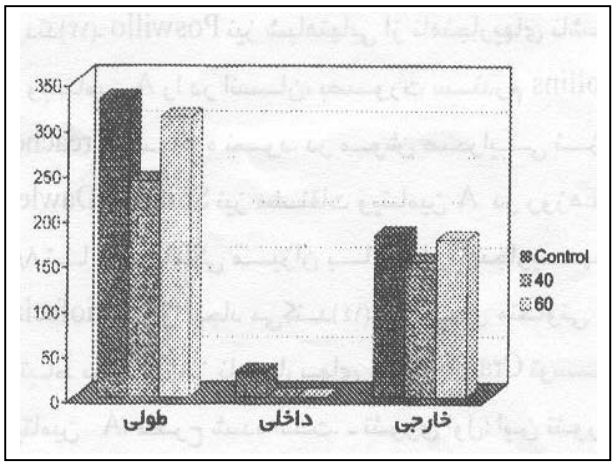
در گروهـای شاهـد و دوز ٦٠ mg/kg نـیز از نظـر آمـاری اختـلاف معنـی‌داری وجـود داشـت(P< ٠/٠١) کـه نشان دهنده کاهش نسـبی قطـر خـارجی در دوز ٦٠mg/kg است.

مقایسـه آمـاری قطرهـای طولـی، داخلـی و خارجـی لولـه عصبـی در نمـودار شـماره ١ نمایـش داده شـده است.



نمودار شماره ١- مقایسه آماری قطرهای طولی، داخلی و خارجی لومن عصبی در روز دهم حاملگی

بررسـی ضخـامت ناحیـه پوشـاننده لولـه عصبـی در گروهـهای شـاهد و دوز ٦٠ mg/kg و ٤٠ نشـان داد کـه در گروههای تجربی، کاهش نسبی وجود داشته است. ضخامت ناحیـه حاشـیه‌ای لولـه عصبـی در گروهـهای شـاهد و دوز ٦٠ mg/kg و٤٠ اختـلاف معنی‌داری را از نظر آماری نشـان داد(P<٠/٠٥) که نمایانگر کاهش نسبی در گروههای تجـربی است. مقایسه آماری ضخامت نواحی ونتریکولار، پوشـاننده و حاشیه‌ای لوله عصبـی در نمـودار شـماره ٢ نمـایش داده شده است.



نمودار شماره ٢- مقایسه آماری ضخامت نواحی ونتریکولار، پوشاننده و حاشیه‌ای لوله عصبی در روز دهم حاملگی

بحث :

در جنین موش سیر تکـاملی لولـه عصبـی از روز هشـتم حـاملگی آغـاز می‌شـود. در روز ٨/٥ تـا ٩ حـاملگی انسـداد نـوروپـور قدامـی و در روز ٩/٥ تـا ١٠ حـاملگی انسـداد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

نوروپور خلفی، روی می‌دهد. سرعت انسداد نوروپور خلفی با انحنای محوری(axial curvature) رابطه معکوس دارد بطوریکه در موش با انحنای بیشتر، در مقایسه با جوجه و خرگوش، سرعت انسداد نوروپور خلفی کمتر است(۱۱).

در مطالعات Kuno و همکارانش نشان داده شده است که تجویز RA به روش داخل صفاقی در فواصل ۳ ساعت، با توجه به رشد سریع موش و کوتاه بودن مدت تاثیر RA در موش نژاد ICR، روش مطلوبی است(۱۲). ما در این تحقیق برای بررسی نقش تراتوژن RA بر تکامل لوله عصبی از موش نژاد Balb.c استفاده کردیم و RA به روش داخلی صفاقی در روز هشتم حاملگی تجویز شد. در ارتباط با تاثیرات تراتوژنیک RA در ایجاد ناهنجاریهای Cranofacial در دوز ۴۰ mg/kg، ناهنجاریهایی مانند شکاف نواحی سر و صورت، کام شکری میکروسفالی و پهن شدن سر و در دوز ۶۰ mg/kg شکاف نواحی سر و صورت و قفسه سینه، پوزه‌ای شکل شدن صورت و کام شکری را مشاهده کردیم، که این تغییرات نمایانگر تاثیر RA بر مهاجرت سلولهای ستیغ عصبی است. Kalter و همکارانش نیز پس از تجویز دوزهای بالای ویتامین A به موش باردار، سندرمی از ناهنجاریهای صورت را گزارش کردند(۱۳). Poswillo نیز شباهتهایی از ناهنجاریهای ناشی از ویتامین A را در انسان، بصورت سندرم Collins Treacher مشاهده نمود. در موش صحرایی نژاد Sprague-Dawley نیز مشتقات ویتامین A در روزهای ۸/۵ تا ۹ حاملگی میزان بالایی از ناهنجاریهای Craniofacial را ایجاد می‌کند(۱۴). تئوریهای متفاوتی در ارتباط با پاتوژنز ناهنجاریهای Craniofacial توسط ویتامین A، مطرح شده است. ـ تئوری اول: این تئوری توسط Johnston در خصوص ناهنجاری قوس برانشیال و مزودرم سر، ناشی از نقص در مهاجرت سلولهای ستیغ عصبی مطرح شد(۱۳) به این ترتیب که کمبود ماتریکس موجب تغییر در ارتباطات مورفولوژیک این ناحیه و ایجاد ناهنجاری می‌شود. ـ تئوری دوم: این تئوری بیان می‌کند که ناهنجاری مادرزادی، ناشی از هماتومهای موضعی یا تاولهای خونریزی دهنده است. در جنین موش، موش صحرایی و جوجه، پس از تجویز تراتوژنها در اطراف گوش و فک اولیه، هماتوم تشکیل می‌گردد و اختلال در شریانهای فاشیال، اینفراارتیال، نازال، رکابی و گوشی ـ گیجگاهی باعث مرگ بافت می‌شود(۱۵، ۱۶و ۱۷). ـ تئوری سوم: این تئوری مطرح می‌کند که تجویز مشتقات ویتامین A درنواحی مرگ برنامه‌ریزی شده، منجر به مرگ بیش از اندازه سلول، ایجاد ناهنجاری و کاهش تعداد سلولهای ستیغ عصبی موجود در قوسهای برانشیال می‌شود(۱۸). علاوه بر ناهنجاریهای Craniofacial، تجویز all trans RA در روز نهم حاملگی طیف وسیعی از اختلالات تیموس، مانند هیپوپلازی و اختلال در بلوغ تیموسیتها را ایجاد می‌کند که بدلیل بروز تغییراتی در سلولهای ستیغ عصبی ناحیه کرانیال (سری) و اندودرم حلقی است(۶). یافته‌های میکروسکوپیک مطالعه ما نشان داد که تاخیر در روند نورولاسیون و شکل‌گیری لوله عصبی بصورت بازماندن لوله عصبی با دوز ۶۰ mg/kg در تمام نمونه‌های مورد بررسی، و با دوز ۴۰ mg/kg، در برخی از نمونه‌ها وجود دارد که این تغییرات بشکل نقصهایی در لوله عصبی، کاهش ضخامت نواحی مختلف لومن و تخریب نوراپی‌تلیوم نمایان گردیده است. بر اساس مطالعات Kapron و همکارانش ژن Splotch با ایجاد تغییر در برخی از اجزای ماتریکس خارجی سلول اطراف لوله عصبی یا سلولهای ستیغ عصبی، موجب جلوگیری از بسته شدن لوله عصبی می‌شود. RA همچنین باعث بوجود آمدن شکل غیر طبیعی در لوله عصبی و بدنبال آن نقص در لوله عصبی(NTD) می‌گردد و اینطور فرض شد که عمل متقابل بین ژن Splotch و RA، عاملی در تاخیر روند تکامل لوله عصبی است(۱۹). در این تحقیق خصوصا در دوز ۶۰ mg/kg در نواحی ونتریکولار و پوشاننده تغییر جهت و عدم یکنواختی در سلولهای نوروایی‌تلیال مشاهده شد. در این ارتباط Yasuda و همکارانش با تجویز RA در روز هشتم حاملگی به موش تاثیر آن را بر نوروایی‌تلیوم مورد مطالعه قرار دادند(۲۰). همچنین در این مطالعه، افزایش فضاهای بین سلولی بدنبال

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

تخریب سلولها مشاهده گردید. Geelen و همکارانش به این نتیجه رسیدند که افزایش فضاهای بین سلولی در نتیجه تجمع مایع سلولی متعاقب تغییر در تعادل مایع جنینی، جلوگیری از بالا آمدن چینهای عصبی و به این ترتیب ایجاد تاخیر در روند تکامل لوله عصبی، می‌باشد(۲۱). چنانچه در این تحقیق برای بررسیهای اولترا استراکچر امکان استفاده از میکروسکوپ الکترونی وجود داشت، بدیهی است که یافته‌های ما جنبه علمی و عملی بیشتری به خود می‌گرفت.

نتیجه

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که RA وسیله تجربی موثری جهت بررسی مراحل تکامل لوله عصبی و ناهنجاریهای Craniofacial است، و به این دلیل استفاده از ترکیبات دارویی حاوی RA، بویژه در ۳ ماهه اول بارداری، برای جنین تراتوژن محسوب شده و توصیه نمی‌گردد.

منابع

۱ـ صادقی علی، آسیب شناسی پایه رابینز، چاپ دوم، موسسه انتشارات پزشکی ایران، ۱۳۷٤ صفحه ۳۰-٤۲۸.

۲- لهراسبی حمزه، منابع غذایی و اثرات حیات‌بخش ویتامینها، چاپ اول انتشارات بخش فرهنگی دفتر مرکزی جهاد دانشگاهی، ۱۳٦۹، صفحه ۵۰.

3- Franklin H. Epstein Dewitt S.Goodman Vitamin A and Retinoids in health and disease. New Eng J Med, 1984, 315: 1523-31.

4- Allan R. Sinning. Role of Vitamin A in the Formation of congenital Heart Defects. New Anat 1998, 253: 143-53.

5- Johnthan Corcoran. What are the molecular mechanisms of neural tube defects? Bio Essays, 1998, 20: 5-8.

6- Guy B., Mulder, Nancy Manley, Lillan Maggio RA. induced thymic abnormalities in the mouse are associated with Altered pharyngeal morphology. Teratology 1998, 58: 263-75

7- Adamson Pc., Chastang C., Fenaux P., Clinical and pharmacokinetic Studies of all-trans retinoic acid in pediatric patients with cancar ; Leukemia 1994, 8: 1813-6.

8- Mario B. Regazzi – Isabella - Iacona Clinical pharmacokinetics of tretinoin., Clin pharmacokinetics, 1997, 32: 382-402

9- William J. Larsen, Churchill Livingstone, First edition Essentinal of Human Embryology. 1998, pp 51-61.

10- Roger A. sousedo, Godi Lsmith. Role of nonrandomly cell division in shaping and Bending of neural tube, J comp Neur 1997, 381:473-88.

11- Marian C. E peeters. Neurulation in the rabbit embryo, Anat Embryol 1998,197:167-75.

12- Naohiko Kuno, Kenji, Kadomatsu. Determination of the optimal dosage of all - trans RA for Induction of Murine Excencephaly, Teratology 1999, 60:1-9.

13- Arja. Kulla-Gosta.G, Experimental Craniofacial Malformations induced by retinoids and Resembling Arch Syndroms. Second j plast Reconstr Hand Surg.1995,24:3-12.

14- Poswillo DE, Johnston MC, Morris GM, The pathogenesis of treacher Collins syndrome. Br J oral surg, 1975, 13:1-9.

15- Granstrom G, Kullaa-Mikkonen Retinoid induced eye malformations, Br j ophtalmology 1989, 34: 217-26.

16- Granstrom G,kullaa-Mikkonen, Retinoid induced nasal malformations,ORL 1989,112: 190-8.

17- Granstrom. G,Kullaa-Mikkonen, Retinoid induced ear malformations. Otolaryng, Head Neck Surg, 1989, 102: 384-90.

18- Sulik kk, Johnston MC, Smiley SJ Retioic-acid- induced limb malformations resulting form apical ectodermal ridge cell death, Teratology, 1988, 37: 527-32.

19- Carolyn M.kapron- Bras, Histological Comparison of the Effects of the Splotch Gene and RA on the Closure of the Mouse Neural Tube.Teratology, 1988, 37: 398-9.

20- Yoshiko yasuda, Hiroyoshi, konishi Aberrant differentation of neuroepithelial cell in developing mouse brains subsequent to RA exposure Inutero, Am J Anat, 1989,186: 271-84.

21- Geelen JAG, Langmam J, Lowdom JD, The influence of excess Vitamin A on the neural tube Closure in the mouse embryo. Anat Embryol, 1985, 159: 223-7.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

THE TERATOGENIC EFFECTS OF RETINOIC ACID ON DEVELOPMENT OF LUMBOSACRAL OF NEURAL TUBE IN MOUSE

*A. Zirak, Msc [I] M. Nobackt, Ph.D [II] M. Mehdizadeh, Ph.D [III]

ABSTRACT

The present study has been investigated the teratogenic effects of retinoic acid (RA) on development of neural tube in mice. We has studied the effects of teratogenic retinoic acid on central nervous system development, because use of RA in drug-compositions and significance of this system .

For teratogenic studies, after natural mating, pregnant mice were divided into a intact group, control group and two experimental groups. On the 8th day of gestation, the pregnant mice were given DMSO and RA in DMSO intraperitoneally in a dose of 40 or 60 mg/kg of body weight. Embryos were then isolated at 10th day of gestation and evaluated for macroscopic (apparent form, size and number of embryos), microscopic (neuroepithelial cells changes) and morphometric characteristics.

The results show that RA cause craniofacial anomallies, decrease of size and the number of embryos of experimental groups which has a direct relation with the higher dose of this substance. Some cases show unfused neural folds in the dose of 40 mg/kg, but in the dose of 60 mg/kg this anomally is found in all the cases. Changes of neuroepithelial cells and disorganization enhance with the increase of dose. As a whole, doses of 40 and 60 mg/kg, cause disorganization and qualitative changes and also, delay the process of neural tube development .

Key Words: 1) Mice 2) Retinoic Acid 3) Development of Naral tube

This article is a summary of the thesis of Msc of A. Zirak under supervision of M. Nobackt, Ph.D. and consultation of M.Mehdizadeh Ph.D. 2000. Also presented in congeress of nutrition, USA, 2001

I) *Msc in anatomy, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Corresponding author)*

II) *Ph.D, Assistant professor of histology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

III) *Ph.D, Assistant professor anatomy, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]