Original Article

The effect of lithium carbonate on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in adult female Wistar rats

Hosseini SE*, Dalaeli Z

Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, I. R. Iran.

Received May 30, 2015; Accepted October 19, 2015

Background: Lithium is one of the elements of the alkali metal family used in pharmaceutical formulations, which can be used for the treatment of mental disorders, hypothyroidism and depression. This study aimed to determine the chronic effects of lithium on the estrogen, progesterone, FSH, LH hormones and ovarian follicles in adult female Wistar rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 adult female rats were divided into five groups of 8 rats, including control, sham and three experimental groups receiving intraperitoneal doses of 60, 120 and 180 mg/kg lithium carbonate for 21 days, respectively. At the end of the third week, and after taking the blood samples to measure estrogen, progesterone, FSH and LH hormones, the rats' ovaries were removed and after the preparation and staining of the tissue sections, the follicles were counted.

Results: The results showed that lithium significantly caused to increase the number of atresia follicles and also decrease primordial, primary, and secondary follicles, graphs, corpus luteum and estrogen, progesterone, FSH and LH hormones ($P \leq 0.05$).

Conclusion: According to the results of the current study, the use of lithium can increase atresia follicles and decrease other follicles and corpus luteum in adult female rats, and probably due to the reduction of follicles and corpus luteum, the sexual hormone levels are also decreased.

Keywords: Lithium, Ovaries follicles, Estrogen, Progesterone, FSH, LH

*** Corresponding Author.**
Email: ebrahim.hossini@yahoo.com
Tel: 0098 917 118 3917
Fax: 0098 714 331 1172

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2016; Vol. 19, No 6, Pages 450-456

Please cite this article as: Hosseini SE, Dalaeli Z. The effect of lithium carbonate on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in adult female Wistar rats. ***Feyz*** 2016; 19(6): 450-6.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

اثر کربنات لیتیوم بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی ماده بالغ

سید ابراهیم حسینی [1*]، زهرا دلایلی [2]

خلاصه:

سابقه و هدف: لیتیوم عنصری از خانواده فلزات قلیایی است که در ترکیبات دارویی به‌کار رفته و در درمان اختلالات روانی، کم‌کاری تیروئید و افسردگی کاربرد دارد. این مطالعه به‌منظور تعیین اثرات مزمن لیتیوم بر میزان هورمون‌های استروژن، پروژسترون، TSH و LH و فولیکول‌های تخمدانی در موش‌های صحرایی ماده انجام گردید.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی ماده بالغ که به ۵ گروه ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل، شاهد و سه دسته تجربی دریافت‌کننده درون صفاقی دوزهای mg/kg ۱۸۰و۱۲۰، ۶۰ کربنات لیتیوم به‌مدت ۲۱ روز تقسیم شدند، استفاده گردید. در پایان هفته سوم پس از خون‌گیری جهت اندازه‌گیری هورمون‌های استروژن، پروژسترون، FSH و LH، تخمدان‌های آن‌ها خارج شده و پس از تهیه و رنگ‌آمیزی مقاطع بافتی اقدام به شمارش انواع فولیکول‌ها گردید.

نتایج: نتایج نشان داد که لیتیوم باعث افزایش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های آترزی شده و هم‌چنین، باعث کاهش فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه، گرآف، جسم زرد و هورمون‌های استروژن، پروژسترون، FSH و LH می‌شود ($P\leq$۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: مصرف لیتیوم باعث افزایش فولیکول‌های آترزی و نیز کاهش سایر فولیکول‌ها و جسم زرد در موش‌های صحرایی ماده بالغ می‌شود و احتمالا به‌دلیل کاهش فولیکول‌ها و جسم زرد میزان هورمون‌های جنسی نیز کاهش می‌یابند.

واژگان کلیدی: لیتیوم، فولیکول‌های تخمدانی، استروژن، پروژسترون، FSH، LH

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۴، صفحات ۴۵۶-۴۵۰

مقدمه

لیتیوم کاتیون تک ظرفیتی از گروه یک جدول تناوبی عناصر است که ارتباط نزدیکی با سدیم و پتاسیم دارد. لیتیوم می‌تواند در بسیاری از کانال‌های سدیمی، جایگزین سدیم شود که از مهم‌ترین آنها می‌توان به کانال‌های تبادل‌کننده سدیم- هیدروژن نوع ۳ در توبول‌های پروکسیمال کلیه، پمپ تبادل کننده کلراید سدیم- پتاسیم نوع ۲ در بخش صعودی قوس هنله و کانال سدیم مخاط در توبول جمع کننده مرکزی کلیه اشاره کرد [۱]. تحقیقات Zhang و همکاران نشان دادکه لیتیوم بسته به نوع سلول، می‌تواند منجر به افزایش تکثیر یا توقف در چرخه سلولی و آپوپتوز در سلول‌های پستانداران شود [۲]. یافته‌های یک بررسی نشان داده است که لیتیوم باعث کاهش وزن غده تیروئید و هورمون TSH و هم‌چنین افزایش هورمون‌های تیروکسین و تری یدوتیرونین می‌شود [۳]. کربنات لیتیوم باعث یادگیری وابسته به وضعیت می‌شود [۴].

[1] دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

[2] دانش آموخته گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

*نشانی نویسنده مسئول:

شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

تلفن: ۰۹۱۷۱۱۸۳۹۱۷ دورنویس: ۰۷۱۴۳۳۱۱۱۷۲

پست الکترونیک: ebrahim.hossini@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۳/۹ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۴/۷/۲۷

در یک بررسی دیگر نشان داده شده است که استفاده از لیتیوم یک اثر محافظتی و پیش گیری کننده از آپوپتوز سلول‌های بیضه در موش‌های صحرایی دارد و از اثرات سمی کادمیوم بر روی بافت بیضه موش صحرایی جلوگیری می‌نماید [۵]. مطالعات نشان می‌دهند که مصرف طولانی مدت کربنات لیتیوم باعث تخریب نفرون‌های کلیه و ایجاد مسمومیت کلیوی می‌شود [۶]. نشان داده شده است که کربنات لیتیوم دارای اثرات سوء فراوانی بر بافت بیضه و روند اسپرماتوژنز می‌باشد [۷]. مصرف کربنات لیتیوم که یکی از داروهای اصلی در درمان فاز مانیا در بیماری مانیک دپرسیو می‌باشد، در دوران بارداری باعث بروز اثرات تراتوژنیک می‌گردد [۸]. مطالعات نشان می‌دهد با فزایش سرتونین، غلظت گنادوتروپین‌ها کاهش می‌یابد [۹]. در بررسی‌ها بیان شده است که لیتیوم سبب افزایش غلظت سرتونین می‌شود که این یکی از مکانیسم درمانی داروهای ضد افسردگی می‌باشد [۱۰]. استفاده از توپیرامات و والپروات سدیم به‌همراه لیتیوم به‌عنوان درمان کمکی در اختلال دوقطبی در نوجوانان تایید شده است [۱۱]. تاکنون یافته‌های محققین نشان داده است که لیتیوم، دارویی موثر در درمان بیماری دوقطبی است اما برخلاف وجود گزارش‌های متعدد از اثرات درمانی لیتیوم در درمان بیماری دوقطبی-که نوعی اختلال روانی همراه با دوره‌هایی از افسردگی و سرخوشی است اثرات منفی آن نیز بر سیستم تولید مثلی ماده و مشکلات در باروری به‌عنوان یکی از آثار جانبی مصرف این دارو گزارش شده است [۱۲]. مصرف

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

لیتیوم در بیماران دوقطبی موجب اختلال در سیکل جنسی و تولید مثلی آن‌ها می‌شود [۱۳]. مطالعه دیگر ما نشان داد که مصرف کربنات لیتیوم در دوران بارداری باعث افزایش تعداد فولیکول‌های آترزی شده در فرزندان ماده بالغ آنها می‌شود [۱۴]. لیتیوم کاتیون تک ظرفیتی است که می‌تواند در بسیاری از کانال‌های سدیم جایگزین سدیم شده و در صورت مصرف هم‌زمان با داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و به‌ویژه مصرف هم‌زمان این دارو با دارو-های بازدارنده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین و داروهایی نظیر ریسپریدون منجر به پرادراری گردد [۱۶،۱۵]. نشان داده شده است که در صورت مصرف حاد و یا مزمن لیتیوم دفع ادراری سدیم به-دلیل تداخل عمل این دارو با هورمون آلدوسترون افزایش می‌یابد [۱۷]. بررسی‌ها نشان داده‌اند که لیتیوم از طریق مهار آنزیم آدنیلات سیکلاز با اثر هورمون ضد ترشح ادرار مقابله کرده و سبب پر-ادراری و دیابت بی‌مزه می‌شود [۱۸،۱]. در بررسی‌ها مشخص شده است که ناهنجاری‌های مورفولوژیک به‌وسیله کربنات لیتیوم نمی-تواند از تغییرات عملکردی بیضه‌ای، مانند تمایز سلولی و آنومالی‌های اسپرمی جدا باشد [۱۹]. با توجه به فقدان شواهد کافی و ابهام در چگونگی اثر لیتیوم بر عملکرد محور هیپوفیز-گناد، این پژوهش با هدف بررسی اثر لیتیوم بر تغییرات بافتی تخمدان و هورمون‌های استروژن، پروژسترون و گونادوتروپین‌های هیپوفیزی در موش‌های صحرایی ماده بالغ انجام گردید.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی است که در خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز در سال ۱۳۹۳ انجام شد. در این تحقیق از ۴۰ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم استفاده شد که در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه‌داری شدند. در این بررسی نمونه‌ها به ۵ گروه ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل، شاهد و با توجه به دوز کشنده کربنات لیتیوم در موش (۵۲۵ mg/kg) به سه دسته تجربی ۱ تا ۳ دریافت کننده کربنات لیتیوم با دوزهای ۱۲۰،۶۰ و ۱۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، تقسیم شدند [۳]. در طول مدت دوره تحقیق، حیوانات به-صورت نامحدود از غذا و آب آشامیدنی استفاده کردند. پروتکل این پژوهش بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. در این مطالعه حیوانات گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و حیوانات گروه شاهد نیز تحت تزریق درون صفاقی ۲۱ روزه سالین به‌عنوان حلال دارو قرار گرفتند. گروه‌های تجربی نیز به‌مدت ۲۱ روز تحت تجویز درون صفاقی کربنات لیتیوم با دوزهای فوق قرار گرفتند. کلیه تجویزها در ساعت ۷/۳۰ صبح هر روز انجام شد. در پایان دوره به‌منظور اندازه‌گیری میزان هورمون-های استروژن، پروژسترون، LH و FSH و تعداد فولیکول‌های تخمدانی ابتدا حیوانات به کمک اتر بی‌هوش شده و سپس از قلب آنها خون‌گیری به‌عمل آمد. خون به‌دست آمده از حیوانات به‌وسیله دستگاه سانتریفیوژ با دور ۳۵۰۰ در دقیقه به‌مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید تا سرم آن‌ها جدا گردد. سرم‌های خونی تهیه شده در فریزر با برودت ۲۰°C- تا زمان اندازه‌گیری‌های هورمون-ها نگه‌داری گردیدند. در این بررسی میزان هورمون‌های استروژن، پروژسترون، LH و FSH به‌روش رادیوایمونواسی (RIA) و با استفاده از دستگاه الیزا ریدر (Eliza Reader Hiperion NP4 plus) و به کمک کیت‌های تهیه شده از شرکت Riakey korea اندازه‌گیری شدند. هم‌چنین، به‌منظور بررسی میانگین تعداد فولیکول‌های تخمدانی نیز پس از جداسازی تحمدان‌ها جهت تهیه مقاطع بافتی به‌ترتیب مراحل آب‌گیری توسط اتانول، شفاف سازی با الکل گزیلول و قالب گیری انجام گردید و آنگاه با کمک دستگاه میکروتوم دوار (LEIYZ استرالیا مدل ۱۵۱۲) مقاطع بافتی با ضخامت ۵ میکرون تهیه شده و سپس مقاطع بر روی لام آغشته به چسب Egg albumen منتقل شدند. سپس، جهت رنگ آمیزی مقاطع تهیه شده از روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین استفاده شد. پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی آنها با کمک میکروسکوپ نیکون ساخت کشور ژاپن اقدام به شمارش فولیکول‌های تخمدانی گردید. نتایج حاصل از سنجش هورمونی و شمارش فولیکول‌های تخمدانی با استفاده از آزمون‌های تجزیه واریانس یک طرفه و پی‌گیری توکی و با کمک نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۸ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و معنی‌داری اختلاف داده‌ها در سطح $P\leq$۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج حاصل از آنالیز داده‌های این مطالعه نشان داد که بین گروه‌های شاهد و کنترل اختلاف معنی‌داری در میا نگین سرمی هورمون‌های جنسی و تعداد فولیکول‌های تخمدانی وجود ندارد، درحالی‌که تجویز کربنات لیتیوم در هر ۳ دوز مورد استفاده باعث کاهش معنی‌دار میانگین سرمی هورمون‌های استروژن، پروژسترون، FSH و LH در سطح $P\leq$۰/۰۱ نسبت به گروه شاهد می‌شود. هم‌چنین، در گروه دریافت کننده دوز حداکثر نیز کاهش معنی‌داری در میزان سرمی هورمون‌های استروژن، پروژسترون، FSH و LH در سطح $P\leq$۰/۰۵ نسبت به گروه تجربی دریافت کننده دوز

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

حداقل مشاهده گردید (جدول شماره ۱). به‌علاوه، نتایج این بررسی نشان داد که تجویز کربنات لیتیوم در دوزهای متوسط و حداکثر باعث کاهش معنی‌دار در تعداد جسم زرد، فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه در سطح $P\leq ۰/۰۵$ و در مورد تعداد فولیکول-های گرآف در سطح $P\leq ۰/۰۱$ می‌گردد. هم‌چنین، نتایج این بررسی بیانگر افزایش معنی‌دار در تعداد فولیکول‌های آترزی شده در سطح $P\leq ۰/۰۵$ نسبت به گروه شاهد می‌شود. به‌علاوه، در گروه دریافت کننده دوز حداکثر در تعداد فولیکول‌های گراف، اولیه و ثانویه کاهش معنی‌دار و در مورد فولیکول‌های آترزی شده افزایش معنی‌دار در سطح $P\leq ۰/۰۵$ نسبت به گروه تجربی دریافت کننده دوز حداقل مشاهده گردید (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۱- مقایسه میانگین سطح سرمی هورمون‌های FSH، LH، استروژن و پروژسترون در گروه‌های تیمار شده با کربنات لیتیوم نسبت به گروه شاهد (خطای معیار میانگین± میانگین)

هورمون‌ها / گروه‌ها	FSH (ng/dl)	LH (ng/dl)	استروژن (ng/dl)	پروژسترون (ng/dl)
کنتـرل	۱/۶۶±۰/۲۳	۰/۷۵±۰/۰۶	۵۷/۱۵±۰/۹	۱۸/۰۵±۱/۱۳
شاهد	۱/۳۵±۰/۲۱	۰/۸۵±۰/۰۷	۵۶/۰۵±۰/۶	۱۷/۸±۰/۷
تجربی ۱ (۶۰mg/kg)	۰/۸۵±۰/۰۵*	۰/۷۴±۰/۰۶	۴۵/۸۶±۰/۴*	۱۳/۴±۱/۱۳*
تجربی ۲ (۱۲۰mg/kg)	۰/۶۵±۰/۰۷*	۰/۴۵±۰/۰۶*#	۴۱/۸۶±۰/۵*	۱۱/۲±۱/۴۱*
تجربی ۳ (۱۸۰mg/kg)	۰/۴۵±۰/۰۷*#	۰/۲۶±۰/۰۴*#	۳۶/۹±۰/۸*#	۱۰/۰۵±۰/۰۷*#

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $P\leq ۰/۰۱$ نسبت به گروه شاهد

نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $P\leq ۰/۰۵$ نسبت به گروه تجربی یک

جدول شماره ۲- مقایسه تعداد فولیکول های تخمدانی در گروه‌های تیمار شده با کربنات لیتیوم نسبت به گروه شاهد (خطای معیار میانگین± میانگین)

دودمان سلولی / گروه‌ها	فولیکول اولیه	فولیکول بدوی	فولیکول ثانویه	فولیکول گراف	جسم زرد	فولیکول آترزی شده
کنتـرل	۵/۵ ±۰/۷	۴/۵ ±۰/۰۷	۲/۰±۰/۱۱	۴/۵±۰/۶	۵/۵±۰/۷	۲/۰±۰/۱
شاهد	۵/۴±۰/۶۰	۴/۰±۰/۱	۲/۵±۰/۷	۴/۰±۰/۱	۵/۰±۰/۷	۲/۵±۰/۷
تجربی ۱ (۶۰mg/kg)	۴/۵±۰/۷	۲/۵ ±۰/۷۰	۲/۰±۰/۱	۳/۵±۰/۷	۴/۵±۰/۶	۳/۵±۰/۷
تجربی ۲ (۱۲۰mg/kg)	۳/۵ ±۰/۷*	۲/۰±۰/۱*	۱/۵±۰/۷*	۱/۵±۰/۶**	۳/۵±۰/۴*	۴/۵±۰/۸*
تجربی ۳ (۱۸۰mg/kg)	۲/۰±۰/۶*#	۱/۵±۰/۷*	۱/۰±۰/۱*#	۱/۵±۰/۷#**	۲/۵±۰/۸*	۵/۵±۰/۷*#

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $P\leq ۰/۰۵$ نسبت به گروه شاهد

** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $P\leq ۰/۰۱$ نسبت به گروه شاهد

نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $P\leq ۰/۰۵$ نسبت به گروه تجربی یک

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز کربنات لیتیوم در هر ۳ دوز مورد استفاده باعث کاهش معنی‌دار هورمون‌های استروژن، پروژسترون، FSH و LH و در دوزهای متوسط و حداکثر باعث کاهش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های بدوی، اولیه، ثانویه و گرآف، جسم زرد و افزایش تعداد فولیکول‌های آترزی شده می‌شود. عمل غدد جنسی به‌وسیله گنادوتروپین‌های هیپوفیزی LH و FSH تنظیم می‌شود که تحت تاثیر GnRH آزاد می‌شوند [۲۰]. هم‌سو با نتایج این مطالعه، داده‌های حاصل از یک بررسی نشان داد که کربنات لیتیوم باعث کاهش میزان سرمی هورمون‌های LH و FSH می‌گردد [۲۱]. بر خلاف نتایج مطالعه حاضر در یک بررسی دیگر نشان داده شده است که در موش‌های صحرایی ماده بالغ تحت درمان با لیتیوم سطح استرادیول به‌صورت وابسته به دوز افزایش می‌یابد [۲۲]. هم‌چنین، نتایج مطالعه مذکور نشان داد که در موش-های صحرایی نر که در غلظت سرمی پایین تحت درمان با لیتیوم قرار گرفتند، سطح تستوسترون کاهش می‌یابد و اسپرماتوژنز نیز متوقف می‌گردد [۲۲]. هم‌سو با یافته‌های این بررسی در یک مطالعه دیگر گزارش شده است که لیتیوم موجب کاهش قابل توجه در سطوح هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی و انسان می-گردد و هم‌چنین بیان شده است که این دارو باعث اختلال در تکوین فولیکولی و کاهش فولیکولوژنز نیز می‌شود [۲۳]. بیان شده است که لیتیوم باعث کاهش هورمون‌های FSH، LH، تستوسترون

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

و DHEA، میانگین تعداد اسپرماتوگونی‌ها، اسپرماتوسیت‌های اولیه و اسپرماتیدها در موش‌های صحرایی می‌گردد [۲۴]. نشان داده شده است که تستوسترون و استرادیول بعد از روزهای ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ در موش‌های صحرایی نر تحت درمان با لیتیوم کاهش پیدا کرده و اسپرماتوژنز متوقف می‌شود [۲۵]. دخالت مستقیم گیرنده‌های نوروترانسمیتر سروتونین در تعدیل ترشح LH در موش‌های صحرایی به اثبات رسیده است [۲۶]. باتوجه به اینکه سروتونین از طریق گیرنده‌های 5HT2A اثر مهاری بر روی ترشح هورمون‌های گنادوتروپینی هیپوفیز دارد، لذا افزایش سروتونین منجر به کاهش ترشح هورمون‌های گنادوتروپینی از هیپوفیز می‌گردد و از طرفی سروتونین یکی از پیش‌سازهای ضروری در بیوسنتز ملاتونین است و افزایش آن موجب افزایش ترشح ملاتونین از سلول‌های پینه‌آل می‌گردد که منجر به کاهش ترشح نوسانی GnRH و در نتیجه کاهش فعالیت غدد جنسی می‌شود [۲۷]. از آنجا که بیان شده است لیتیوم سبب افزایش غلظت سروتونین می‌شود [۱۱]، لذا این احتمال وجود دارد که لیتیوم با افزایش غلظت سروتونین سبب کاهش هورمون‌های جنسی و گنادوتروپین‌های هیپوفیزی و فولیکول‌های تخمدانی شده باشد. نشان داده شده است که هورمون‌های تیروئیدی و تیروتروپین در حساسیت و پاسخ سلول‌های گونادوتروپ هیپوفیز قدامی به GnRH تاثیر داشته و در نتیجه بر عملکرد غدد جنسی و میزان ترشح هورمون‌های جنسی، LH و FSH موثر می‌باشند [۲۸]. بنابراین، باتوجه به اثرات لیتیوم بر عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید [۳]، کاهش عملکرد غدد جنسی موش‌های تحت تیمار با لیتیوم را می‌توان به اثرات این دارو بر عملکرد غده تیرویید نسبت داد. بیان شده است که لیتیوم با افزایش فرآیند مرگ برنامه ریزی شده سلولی سبب کاهش تعداد فولیکول‌های آنترال و بالغ شده و نیز باعث افزایش تعداد فولیکول‌های آترزی شده می‌گردد که این نشان دهنده کاهش فولیکوژنز توسط لیتیوم می‌باشد [۲۹]. بیان شده است که مسیر بیان ژن Wnt نقش مهمی در تکوین فولیکولی تخمدان بازی می‌کند [۳۰]. نتایج حاصل از یک مطالعه نشان داد که لیتیوم از طرق مختلف، به‌ویژه افزایش مهار فسفوریلاسیون آنزیم Glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) در تنظیم اعمال مختلفی از قبیل بیان ژن‌ها و ساختار سلولی موثر است [۳۱]. مشخص شده است که لیتیوم بخش عمده‌ای از اعمال خود را با مهار آنزیم GSK-3 β که یک مولکول کلیدی در مسیر بیان ژن Wnt و موثر در تکوین غدد جنسی ماده می‌باشد، انجام می‌دهد [۳۳،۳۲]. بنابراین، به‌نظر می‌رسد مسیر Wnt نقش مهمی در تکوین فولیکولی تخمدان بازی می‌کند و این امر باعث افزایش اهمیت بررسی دقیق مکانیسم اثر لیتیوم در تخمدان می‌گردد. از طرف دیگر بیان شده است که کربنات لیتیوم با مهار آنزیم GSK-3β موجب غیرفعال سازی گیرنده‌های استروژنی آلفا شده و مانع از عملکرد استروژن و اختلال در عملکرد فولیکول‌های تخمدانی می‌شود [۳۴]. این احتمال نیز وجود دارد که در پژوهش حاضر لیتیوم با ایجاد اشکال در عملکرد GSK-3β موجب اختلال در مراحل تکوین فولیکول‌ها شده باشد و هم‌چنین با القای آپوپتوز سبب کاهش تعداد فولیکول‌های تخمدانی شده باشد. هم‌چنین، باتوجه به آن که در این مطالعه هورمون‌های FSH و LH کاهش یافته است، کاهش تعداد فولیکول‌های در حال رشد و افزایش فولیکول‌های آترزی شده و کاهش هورمون‌های استروژن و پروژسترون دور از انتظار نیست.

نتیجه‌گیری

مصرف لیتیوم باعث افزایش فولیکول‌های آترزی شده و کاهش سایر فولیکول‌ها و جسم زرد در موش سوری ماده بالغ می‌شود و احتمالا به‌دلیل کاهش فولیکول‌ها و جسم زرد میزان هورمون‌های جنسی نیز کاهش می‌یابند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز که امکانات انجام این پژوهش را فراهم نمودند، تقدیر و تشکر به‌عمل می‌آید.

References:

[1] Miroliaee AE, Shaseb E, Ghaeli P. Lithium Induced Polyuria. ***Iran J Psychiatry Clin Psychol*** 2014; 19(3): 241-3. [in Persian]
[2] Zhang WV, Jullig M, Connolly AR, Stott NS. Early gene response in lithium chloride induced apoptosis. ***Apoptosis*** 2005; 10(1): 75-90.
[3] Fakheri F, Sohrabi D, Moradi H. Evaluation of lithium chronic effects on thyroid tissues and its secreted hormones in female rats. ***J Shahrekord Univ Med Sci*** 2014; 16(3): 53-60. [in Persian]
[4] Navaeian M, Pakpour B, Piri M. Modulation of muscimol state-dependent learning by α1-adrenergic receptors of the dorsal hippocampus. ***Sci J Kurdistan Univ Med Sci*** 2015; 74: 46-74. [in Persian]

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

[5] Al-Azemi M, Omu FE, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Omu AE. Lithium protects against toxic effects of cadmium in the rat testes. ***J Assist Reprod Genet*** 2010; 27(8): 469-76.
[6] Nciri R, Allagui MS, Croute F, Vincent C, Elfeki A. Effect of low doses oflithium carbonate injected in to mice, functional changes in kidney seem to to be related to the oxidative status. ***C R Biol*** 2008; 331(1): 23-31.
[7] Zarnescu O, Zamfirescu G. Effects of lithium carbonate on rat seminiferous tubules: an ultrastructural study. ***Int J Androl*** 2006; 29(6): 576-82.
[8] Nokhbatolfoghahai M, Parivar K. Teratogenic effect of lithium carbonate in early development of BALB/c mouse. ***Anat Rec (Hoboken)*** 2008; 291(9): 1088-96.
[9] Yu YH, Anderson OL, Wong JP. Sertonin interferes with Ca and PKC signaling to reduce gonadotropin relasing hormone- stimulated GH sertonin in gold fish pituitary cells. ***Gen Com Endocrinol*** 2008; 159: 58- 66.
[10] Perveen T, Haider S, Mumtaz W, Razi F, Tabassum S, Haleem DJ. Attenuation of stress-induced behavioral deficits by lithium administration *via* serotonin metabolism. ***Pharmacol Rep*** 2013; 65(2): 336-42.
[11] Mahmoudi-gharaei J, Alaghband-rad J, Faridhoseini F, Mohammadi M, Tehranidoost M, Shahrivar Z, et al. Topiramate and Sodium Valproate as Adjunctive Therapy to Lithium Carbonate in Treatment of Bipolar Disorder in Adolescents: A Randomized Clinical Trial. ***Iran J Psychiatry Clin Psychol*** 2008; 14 (2): 122-30. [in Persian]
[12] Jana D, Nandi D, Maiti RK, Ghosh D. Effect of human chorionic coadministration on the activities of ovarian, and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and ovarian and uterine histology in lithium chloride-treated albino rats. ***Reprod Toxicol*** 2001; 15(2): 215-9.
[13] Sheikha SH, Collins TJ, Rassoli AH, LeGate LS, Banerji TK. Effects of lithium on the pituitary-gonadal axis in the rat: evidence for dose-dependent changes in plasma gonadotropin and testosterone levels. ***Life Sci*** 1999; 40(18): 1835-44.
[14] Hosseini E, Dalaeli Z. The Perinatal effects of Lithium Carbonate on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal in Adult Female Wistar Rats. ***J Fasa Univ Med Sci*** 2015; 5(3): 397-404. [in Persian]
[15] Movig KL, Baumgarten R, Leufkens HG, Van Laaroven JH, Egberts AC. Risk factors for the development of lithium-induced polyuria. ***Br J Psychiatry*** 2003; 182: 319-23.
[16] Rej S, Margolese HC, Low NC. Diabetes insipidus secondary to combination typical antipsychotic and Lithium using bipolar disorder patient: a case report. ***Prim Care Companion CNS Disord*** 2011; 13(4): pcc11101138.
[17] Nielsen J, Kwon TH, Christensen BM, Frokiaer J, Nielsen S. Dysregulation of renal aquaporins and epithelial sodium channel in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. ***Semin Nephrol*** 2008; 28(3): 227-44.
[18] Li Y, Show S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PM, Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenylat cyclase activity. ***J Am Soc Nephrol*** 2006; 17(4): 1063-72.
[19] Ali A, Kttaann A, Alqudisi F, Karim S. Ultrastructural changes of the testicular tissues of immature and mature mice under the effect of lithium carbonate. ***Bull Alex Fac Med*** 2008; 44(3): 805-15.
[20] Grinspon RP, Rey RA. Anti-mullerian hormone and sertoli cell function in paediatric male hypogonadism. ***Horm Res Paediatr*** 2010; 73(2): 81-92.
[21] Toghiani T, Gholami M, Zendedel A, Assadollahi V. The Effects of Low-Dose Lithium Carbonate on the Spermatogenic Parameter in the adults Male Wistar Rats. ***Life Sci J*** 2012; 9(4): 4360-7.
[22] Allagui MS, Hfaiedh N, Croute F, Guermazi F, Vincent C, Soleilhavoup JP, et al. Side effects of low serum lithium concentrations on renal, thyroid, and sexual functions in male and female rats. ***C R Biol*** 2005; 328(10-11): 900-11.
[23] Ghosh PK, Biswas NM, Ghosh D. Effect of lithium chloride on testicular steroidogenesis and gametogenesis in immature male rats. ***Actan Endocrinol (Copenh)*** 1991; 124(1): 76-82.
[24] Seyedhosseini Ghaheh H, Sohrabi D, Mousavi M, Ghanbari Gorgani M, Sarshar S, Mazoumzadeh S. Effects of Lithium on Levels of Testosterone, Pituitary Gonadotropins, and Testis Tissue in Adult Male Rats. ***J Isfahan Med Sch*** 2013; 31(227): 191-9.
[25] Allagui MS, Hfaiedh N, Vincent C, Guermazi F, Murat JC, Croute F, et al. Changes in growth rate and thyroid- and sex-hormones blood levels in rats under sub-chronic lithium treatment. ***Hum Exp Toxicol*** 2006; 25(5): 243-50.
[26] Vital ML, Chiocchio SR. Serotonin, a neurotransmitter involved in the regulation of luteinizing hormone release. ***Endocr Rev*** 1993; 14(4): 480-93.
[27] Adriaens I, Jacquet P, Cortvrindt R, Janssen K, Smitz J. Melatonin has dose-dependent effects on folliculo-genesis, oocyte maturation capacity and steroidogen-esis. ***Toxicology*** 2006; 228(2-3): 333-43.
[28] Veeresh T, Moulali DS, Sarma DVH. A study on serum FSH, LH and prolactin levels in women with thyroid disorders. ***Int J Sci Res Publications*** 2015; 5(3): 1-4.
[29] Mirakhori F, Zeinali B, Parvaneh Tafreshi A, Shirmohammadian A. Lithium induces follicular atresia in rat ovary through a GSK-3 β/ β-catenin

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]

dependent mechanism. ***Molecular Reproduction Development*** 2013; 80(4): 286-96.
[30] Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Hsieh M, Doyle KH, Falender AE, et al. Novel signaling pathways that control ovarian follicular development, ovulation, and luteinization. ***Recent Prog Horm Res*** 2002; 57: 195- 220.
[31] Jope RS. Lithium and GSK-3: one inhibitor, two inhibitory actions, multiple outcomes. ***Trends Pharmacol Sci*** 2003; 24(9): 441-3.
[32] Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleman F, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2005; 102(19): 6990-5.
[33] Ricken A, Lochhead P, Kontogiannea M, Farookhi R. Wnt signaling in the ovary: Identification and compartmentalized expression of wnt-2, wnt-2b, and frizzled-4 mRNAs. ***Endocrinology*** 2002; 143(7): 2741-9.
[34] Medunjanin S, Hermani A, De Servi B, Grisouard J, Rincke G, Mayer D. Glycogen synthase kinase-3 interacts with and phosphorylates estrogen receptor alpha and is involved in the regulation of receptor activity. ***J Biol Chem*** 2005; 280(38): 33006-14.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-01]