اثر هورمون‌های r-FSH و HMG بر رشد و تکامل فولیکول‌های تخمدانی در موش ماده‌ی نابالغ نژاد Balb/C

جواد بهارآرا [1*]، نزهت موسوی‌فر [2]، محسن جلالی [3]، مریم مغانی [4]

خلاصه

سابقه و هدف: معمولا گنادوتروپین‌ها در حیوانات و انسان برای تحریک تخمک‌گذاری و افزایش تعداد تخمک‌های قابل دسترس برای تکنیک‌هایی مانند IVF استفاده می‌شود. هدف در این مطالعه بررسی اثر هورمون‌های HMG و r-FSH بر تکوین فولیکول‌های تخمدان موش ماده‌ی نابالغ نژاد Balb/C است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی جهت بررسی اثر هورمون‌های HMG و r-FSH بر تخمدان، تعداد ۶۰ موش ماده‌ی ۲۱ روزه Balb/C انتخاب و به ۴ گروه مساوی کنترل، شاهد آزمایشگاهی، آزمون ۱ (HMG) و آزمون ۲ (r-FSH) تقسیم شدند. گروه کنترل در شرایط طبیعی در اتاق پرورش حیوانات نگهداری شدند. به گروه شاهد آزمایشگاهی، فقط سرم نمکی تزریق شد و به گروه آزمون ۱ مقدار ۷/۵ IU/ml HMG و به گروه آزمون ۲ مقدار ۷/۵ IU/ml r-FSH تزریق شد. ۴۸ ساعت بعد از تزریق، موش‌ها تشریح و تخمدان‌ها خارج گردید و پس از بررسی‌های اولیه ریخت‌شناسی و ثبت وزن و اندازه تخمدان‌ها، به کمک مطالعات میکروسکوپی نوری تعداد فولیکول‌های اولیه، فولیکول‌های ثانویه، فولیکول‌های در حال رشد، فولیکول‌های رشدیافته و فولیکول‌های آنترال اولیه بررسی و با نمونه‌های کنترل و شاهد آزمایشگاهی مقایسه شد. داده‌های کمی حاصل برای مقایسه‌ی میانگین تعداد انواع فولیکول‌ها با استفاده از آزمون آماری kolmogorov-smirnov و برای مقایسه‌ی اندازه و وزن تخمدان‌ها با استفاده از تجزیه و تحلیل واریانس تک‌عاملی بررسی گردید.

نتایج: یافته‌های حاصل نشان داد، استفاده از r-FSH باعث افزایش معنی‌دار اندازه‌ی تخمدان‌ها می‌شود ($p\leq ۰/۰۰۶$) لیکن بر وزن تخمدان‌ها و تعداد انواع فولیکول‌ها اثر معنی‌دار ندارد ($p>۰/۰۵$) همچنین استفاده از HMG باعث افزایش معنی‌دار وزن تخمدان ($p\leq ۰/۰۴۷$) و تعداد فولیکول‌های آنترال اولیه می‌شود ($p<۰/۰۰۱$) لیکن بر اندازه‌ی تخمدان و تعداد فولیکول‌های اولیه، فولیکول‌های ثانویه، فولیکول‌های در حال رشد و رشدیافته اثر معنی‌دار ندارد ($p>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از پژوهش حاضر بیانگر آن است که هر دو هورمون r-FSH و HMG تاثیری بر روی مراحل اولیه رشد و نمو فولیکول‌های تخمدانی موش ندارند. در حالی که HMG بر مراحل انتهایی تکوین فولیکول‌ها اثر داشته و در نتیجه میزان تخمک‌گذاری در گروه HMG بیشتر بوده و اثر بهتری در روند تحریک تخمدان دارد.

واژگان کلیدی: فولیکول تخمدان، هورمون محرک فولیکول، موش بالب سی

۱- استادیار گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

۲- استادیار گروه زنان و زایمان و مامایی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳- دکتری علوم آزمایشگاهی آزمایشگاه مرکزی دانشگاه علوم پزشکی مشهد ـ مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری منتصریه

۴- کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی تکوینی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

* **نویسنده مسوول:** جواد بهارآرا

آدرس: مشهد، قاسم‌آباد، امامیه ۴۲، سازمان مرکزی شماره۲ دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، حوزهٔ معاونت دانشجوئی

پست الکترونیک: baharara@yahoo.com

تلفن: ۰۵۱۱ ۶۲۲۴۸۲۲

دورنویس: ۰۵۱۱ ۶۲۲۴۸۲۲

تاریخ دریافت: ۸۶/۷/۳۰

تاریخ پذیرش نهایی: ۸۷/۱/۲۵

مقدمه

معمولا گنادوتروپین‌ها در حیوانات و انسان برای تحریک افزایش تخمک‌گذاری استفاده می‌شود و باعث افزایش تعداد تخمک‌های قابل دسترس برای پژوهش‌های رشد و نمو و تولیدمثلی نظیر IVF و ایجاد جانوران ترانس ژنیک می‌شود، موش نیز نمونه‌ی آزمایشگاهی مناسبی برای این‌گونه پژوهش‌ها است و

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

برای به دست آوردن نتایج دلخواه باید شرایط نگهداری حیوان، سن تحریک تخمدان و دوزهای گنادوتروپین بهینه باشد [۱]. هورمون HMG که از گنادوتروپین‌های دوران یائسگی است و از ادرار خانم‌های یائسه به دست می‌آید، شامل نسبت مساوی از FSH و LH است و اولین بار در سال ۱۹۷۰ در آمریکا از آن برای تحریک رشد و نمو فولیکولی در زنان فاقد تخمک‌گذاری استفاده شد [۲]. r-FSH به وسیله کشت سلول‌های تخمدان موش هامستر چینی تولید می‌شود و خلوص بیشتری نسبت به HMG دارد. هر دوی این هورمون‌ها در تحریک رشد فولیکولی و بلوغ موثرند [۳]. مطالعات زیادی در مورد اثر گنادوتروپین‌ها بر تحریک تخمدان در جانوران مختلف صورت گرفته و نتایج متعددی به دست آمده از آن جمله پژوهش‌های Garza نشان داد، درمان با LH گاوی پس از برداشتن هیپوفیز در هامستر باعث رشد و نمو طبیعی فولیکول‌ها قبل از تخمک‌گذاری می‌شود در حالی که درمان با FSH گاوی فقط تعداد فولیکول‌های کوچک را افزایش می‌دهد [۴]. Wang اثر LH و FSH گاوی را بر رشد فولیکول‌های تخمدانی موش‌هایی که هیپوفیزشان برداشته شده است مورد بررسی قرار داد و مشخص شد که FSH تعداد فولیکول‌های آنترال و پری‌آنترال را افزایش می‌دهد در حالی که LH باعث افزایش فولیکول‌های اولیه و ثانویه می‌شود [۵]. همچنین تزریق هم‌زمان استرادیول و FSH گاوی باعث افزایش وزن تخمدان شده و این دو هورمون به طور سینرژیک عمل کرده و باعث افزایش تکثیر و تمایز فولیکولی و از آترزی شدن فولیکول‌ها جلوگیری می‌کنند [۶]. تجربیات Worthington نشان داد در بره‌های ۶ هفته‌ای استفاده از گنادوتروپین سرم مادیان حامله (Pregnant mare serum gonadotrophin (PMSG باعث افزایش وزن رحم، تخمدان، تحریک تبدیل فولیکول‌ها به جسم زرد و افزایش فولیکول‌های حفره‌دار می‌شود [۷]. در خوک‌های نابالغ FSH خوکی باعث افزایش تعداد فولیکول‌ها می‌شود در حالی که LH خوکی رشد فولیکول‌های بزرگ را تحریک می‌کند [۸]. استفاده از PMSG در رت‌های نابالغ باعث افزایش تخمک‌گذاری به خاطر جلوگیری از آترزی شدن فولیکول‌های آنترال و پری‌آنترال می‌شود [۹]. در مطالعه‌ی دیگری که توسط Popova بر روی رت‌های نابالغ انجام شد، مشخص گردید که PMSG و FSH اثر مشابهی در تحریک تخمدان دارند [۱۰]. بررسی‌های Allan بر روی موش‌های ماده‌ی بالغ که غدد جنسی کوچکی داشتند نشان داد FSH باعث دو برابر شدن تعداد فولیکول‌های اولیه می‌شود [۱۱]. پژوهش‌های Yoshimoto بر روی شامپانزه‌ها نیز نشان داد، leuprorelin استات + HMG باعث تحریک رشد و نمو فولیکول‌های تخمدان و افزایش استرادیول سرم می‌شود [۱۲] بنابراین با توجه به اینکه تحریک تخمدان در درمان ناباروری اهمیت زیادی دارد و در بیشتر مراکز درمانی از هورمون‌های HMG و r-FSH برای تحریک فولیکول‌های تخمدانی و افزایش تخمک‌های مورد نیاز استفاده می‌شود و همچنین با توجه به اینکه بررسی اثر این هورمون‌ها در شرایط in vivo روی تکوین فولیکول‌های تخمدانی در انسان به علت موانع قانونی و اخلاقی انجام نمی‌پذیرد. در پژوهش حاضر بررسی اثرات این دو هورمون بر تکوین فولیکول‌ها در تخمدان موش‌های نابالغ Balb/C مورد توجه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

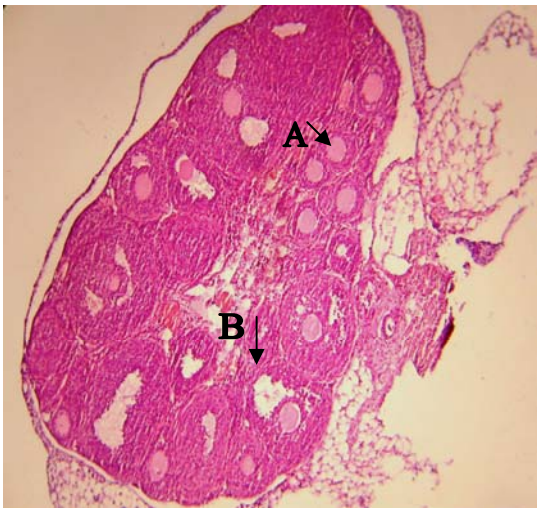
این پژوهش از نوع تجربی آزمایشگاهی است و در طی سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۵ در آزمایشگاه پژوهش‌های سلولی تکوینی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد و مرکز تحقیقاتی ـ درمانی ناباروری منتصریه دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شده است. برای بررسی اثرات HMG و r-FSH بر فولیکول‌های تخمدانی، از موش‌های ماده‌ی ۲۱ روزه‌ی نژاد Balb/C با وزن تقریبی ۱۵-۱۲ گرم استفاده شد. موش مورد مطالعه از موسسه واکسن و سرم‌سازی رازی مشهد تهیه و در اتاق نگهداری حیوانات با دمای ۲۰-۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و دوره‌ی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در تمامی مدت نگهداری حیوانات به آب و غذا دسترسی داشته، غذای آنها از شرکت جوانه‌ی خراسان به صورت آماده تهیه و از آب تصفیه شده استفاده کردند. تعداد ۶۰ موش به صورت تصادفی در چهار گروه تقسیم‌بندی شدند: گروه کنترل: موش‌های این گروه در اتاق پرورش حیوانات و در شرایط طبیعی نگهداری شدند. گروه شاهد آزمایشگاهی (Sham exposed): به موش‌های این گروه محلول سرم نمکی ۹ درصد به مقدار ۰/۱ میلی‌لیتر تزریق شد. گروه آزمون ۱: به موش‌های این گروه مقدار ۰/۱ میلی‌لیتر هورمون HMG (Menogon,Germany) با غلظت ۷/۵ IU/ml تزریق شد. گروه آزمون ۲: به موش‌های این گروه مقدار ۰/۱ میلی‌لیتر هورمون r-FSH (Gonal-F, Sereno) با غلظت ۷/۵ IU/ml تزریق شد. ۴۸ ساعت پس از تزریق، موش‌های تیمار شده را توسط کلروفرم کشته، سپس تشریح و تخمدان‌ها خارج و به ظرف محتوی سرم فیزیولوژیک منتقل گردید و پس از حذف چربی‌های اضافی اطراف تخمدان اندازه‌ی آنها توسط استرئومیکروسکوپ مدرج (Sa Iran) و وزن آنها توسط ترازوی دیجیتالی آنالتیکال (Sartorius ,Germany) اندازه‌گیری و ثبت شد. سپس برش‌های

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

تخمدان‌ها برای انجام مطالعات بافت‌شناسی میکروسکوپی نوری به روش رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین هاریس رنگ‌آمیزی شد. در ادامه تعداد فولیکول‌های اولیه، فولیکول‌های ثانویه، فولیکول‌های در حال رشد، فولیکول‌های رشدیافته و فولیکول‌های آنترال اولیه در مقاطع سهمی میانی بررسی شد. برای جلوگیری از هرگونه اشتباه در شمارش، ابتدا یک فولیکول انتخاب و سایر فولیکول‌ها در جهت عقربه‌های ساعت شمارش می‌شدند. کلیه موارد فوق‌الذکر برای نمونه‌های کنترل و شاهد آزمایشگاهی نیز انجام شد. داده‌های کمی حاصل برای مقایسه‌ی میانگین تعداد انواع فولیکول‌ها (همه گروه‌ها و حتی دو به دو) با استفاده از آزمون آماری kolmogorov-smirnov (هنگامی که داده‌ها گسسته و شمارشی باشند برای مقایسه‌ی جوامع از آزمون‌های ناپارامتری استفاده می‌کنیم که در بین این آزمون‌ها کلموگروف اسمیرنف بیشترین کاربرد را دارد این آزمون برای داده‌هایی که گره دارند روش بسیار مناسبی است) و برای مقایسه اندازه و وزن تخمدان‌ها به کمک تجزیه و تحلیل واریانس تک‌عاملی در سطح معنی‌داری ($p<0/05$) تحلیل گردید.

نتایج

تجزیه و تحلیل‌های آماری نتایج اندازه‌گیری‌های وزن و اندازه‌ی تخمدان، تعداد انواع فولیکول‌های تخمدانی بین گروه کنترل و شاهد آزمایشگاهی تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($p>0/05$). در نتیجه در تجزیه و تحلیل‌های آماری بعدی گروه‌های تجربی با شاهد آزمایشگاهی مقایسه شدند (شکل شماره‌ی ۱ و ۲).



شکل ۱ـ برش سهمی از تخمدان موش کنترل (درشت‌نمایی ۵۰x) A- فولیکول در حال رشد B- فولیکول رشدیافته

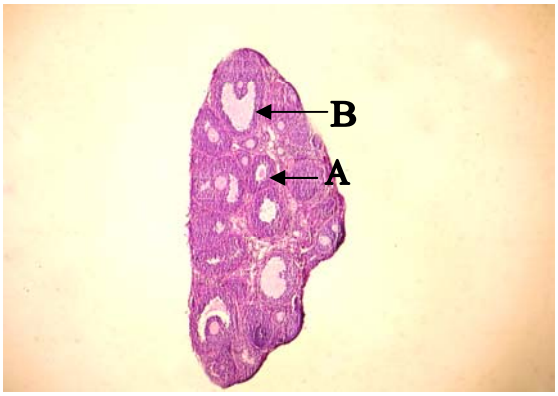


شکل ۲- برش سهمی از تخمدان موش شاهد آزمایشگاهی (درشت‌نمایی ۵۰ x) A - فولیکول رشدیافته B- فولیکول آنترال اولیه

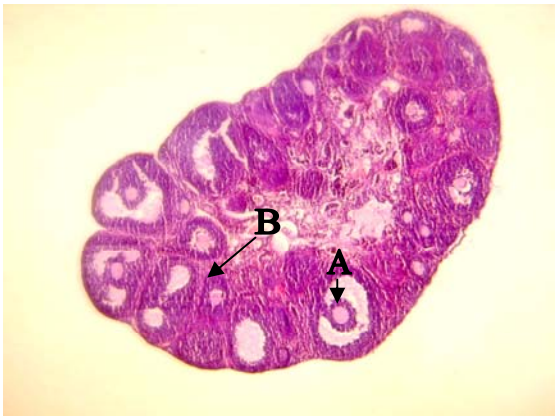
نتایج حاصل از بررسی‌های آماری نشان داد که متوسط وزن تخمدان (gr ۰/۰۰۰۵±۰/۰۰۴۵) و میانگین تعداد فولیکول‌های اولیه (۱/۶±۰/۲۷) فولیکول‌های ثانویه (۲/۱±۰/۲۵) فولیکول‌های در حال رشد (۱۰/۳۰±۰/۷۳) فولیکول‌های رشدیافته (۲/۱۰±۰/۲۵) و فولیکول‌های آنترال اولیه (۲/۳۵±۰/۱۸) در موش‌های تیمارشده با r-FSH نسبت به متوسط وزن تخمدان (gr ۰/۰۰۰۱±۰/۰۰۵۲) و میانگین تعداد فولیکول‌های اولیه (۱/۹۰±۰/۳۲) فولیکول‌های ثانویه (۲/۰۵±۰/۲۷) فولیکول‌های در حال رشد (۷/۹۵±۰/۷۸) فولیکول‌های رشدیافته (۱/۸۵±۰/۲۲) و فولیکول‌های آنترال اولیه (۱/۵۰±۰/۱۳) شاهد آزمایشگاهی تغییر معنی‌دار ندارد ($p>0/05$). لیکن متوسط اندازه‌ی تخمدان (mm ۳/۸۷±۱/۲۸) موش‌های تیمار شده با r-FSH نسبت به متوسط اندازه‌ی تخمدان (۳/۳۰±۱/۴۶mm) شاهد آزمایشگاهی افزایش معنی‌دار داشت ($p\leq0/006$). همچنین نتایج حاصل نشان داد که متوسط اندازه‌ی تخمدان (۳/۰۸±۱/۲۹mm) و میانگین تعداد فولیکول‌های اولیه (۱/۹۰±۰/۲۸) فولیکول‌های ثانویه (۲/۵۵±۰/۲۷) فولیکول‌های در حال رشد (۸/۲۵±۰/۵۳) و فولیکول‌های رشدیافته (۲/۴۰±۰/۲۲) در موش‌های تیمار شده به HMG نسبت به متوسط اندازه‌ی تخمدان (۳/۳۰۵±۱/۴۶mm) و میانگین تعداد فولیکول‌های اولیه (۱/۹۰±۰/۳۲) فولیکول‌های ثانویه (۲/۰۵±۰/۲۷) فولیکول‌های در حال رشد (۷/۹۵±۰/۷۸) فولیکول‌های رشدیافته (۱/۸۵±۰/۲۲) شاهد آزمایشگاهی تغییر معنی‌دار ندارد ($p>0/05$)، لیکن متوسط وزن تخمدان (gr ۰/۰۰۰۵±۰/۰۰۶۵) موش‌های تیمارشده با HMG نسبت به متوسط وزن تخمدان (gr۰/۰۰۱±۰/۰۰۵۲) شاهد آزمایشگاهی افزایش معنی‌دار داشت ($p\leq0/047$). همچنین میانگین تعداد فولیکول‌های آنترال اولیه (۳/۶۵±۰/۲۱) موش‌های تیمارشده

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

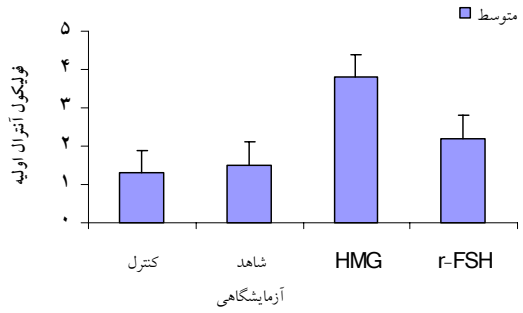
با HMG نسبت به میانگین تعداد فولیکول‌های آنترال اولیه (۱/۵±۰/۱۳) شاهد آزمایشگاهی افزایش معنی‌دار داشت (p<۰/۰۰۱). (شکل شماره‌ی ۳ و ۴ و نمودار شماره‌ی ۱).



شکل ۳ – برشی از تخمدان موش تیمارشده با r-FSH (درشت‌نمایی ۵۰x)
A- فولیکول درحال رشد B- فولیکول آنترال اولیه

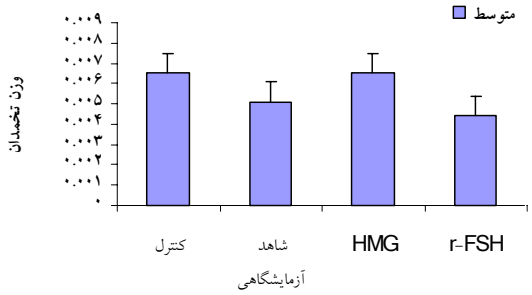


شکل۴- برش سهمی از تخمدان موش تیمارشده با HMG (درشت-نمایی x ۵۰) به فراوانی تعداد فولیکول‌های آنترال اولیه توجه شود
A- فولیکول آنترال اولیه B- فولیکول رشدیافته

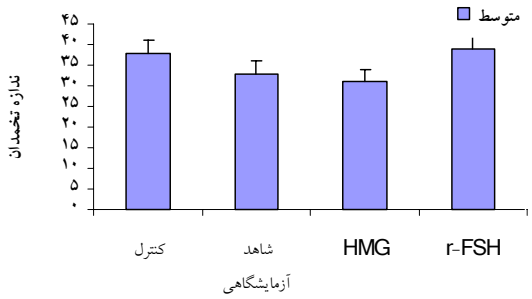


نمودار ۱- متوسط تعداد فولیکول‌های آنترال اولیه در چهار گروه شاهد آزمایشگاهی، کنترل، HMG و r-FSH (مقدار SE درهر گروه در بالای ستون ها نشان داده شده است. تعداد فولیکول‌های آنترال اولیه در گروه HMG اختلاف معنی‌دار مشاهده شد p<۰/۰۰۱

همچنین نتایج حاصل از آزمون‌های آماری بیانگر آن است که متوسط اندازه‌ی تخمدان در گروه HMG (۳/۰۸۰±۱/۹۲ mm) نسبت به گروه r-FSH (۳/۸۷۰±۱/۲۸mm) اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد (p<۰/۰۰۱). همچنین میانگین وزن تخمدان در گروه HMG (۰/۰۰۶۵±۰/۰۰۰۵gr) نسبت به گروه r-FSH (۰/۰۰۴۵±۰/۰۰۰۵gr) تغییر معنی‌دار نشان داد (p≤۰/۰۰۹) (نمودار شماره‌ی ۲ و ۳).



نمودار ۲ – متوسط وزن تخمدان در چهار گروه کنترل، شاهد آزمایشگاهی، HMG و r-FSH (مقدار SE در هر گروه در بالای ستون‌ها نشان داده شده است. وزن تخمدان در گروه HMG دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد p≤۰/۰۴۷



نمودار ۳– متوسط اندازه تخمدان در چهار گروه کنترل، شاهد آزمایشگاهی، HMG و r-FSH (مقدار SE در هر گروه در بالای ستون‌ها نشان داده شده است در p<۰/۰۵ اندازه تخمدان در گروه r-FSH اختلاف معنی‌داری نشان می‌دهد p≤۰/۰۰۶

در حالی که متوسط تعداد فولیکول‌های اولیه در گروه HMG (۱/۹۰±۰/۲۸) نسبت به گروه r-FSH (۱/۶±۰/۲۷) و همچنین متوسط تعداد فولیکول‌های ثانویه در گروه HMG (۲/۵۵±۰/۲۷) نسبت به گروه r-FSH (۲/۱±۰/۲۵) و نیز میانگین تعداد فولیکول‌های در حال رشد در گروه HMG (۸/۲۵±۰/۵۳) نسبت به گروه r-FSH (۱۰/۳۰±۰/۷۳) و همچنین میانگین تعداد فولیکول‌های رشدیافته در گروه HMG (۲/۴۰±۰/۲۲) نسبت به

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

گروه r-FSH (۲/۱۰±۰/۲۵) اختلاف معنـی‌دار نـدارد (p>۰/۰۵). (۳/۶۵±۰/۲۱) نـسبت بـه گـروه r-FSH (۲/۳۵±۰/۱۸) افـزایش لیکن میانگین تعداد فولیکول‌های آنتـرال اولیـه در گـروه HMG معنی‌داری یافته است (p≤۰/۰۱۳) (جداول شماره‌ی ۱ و ۲ و ۳).

جدول ۱- مقایسه آماری میانگین وزن و اندازه تخمدان و تعداد فولیکول‌های اولیه، ثانویه، در حال رشد، رشدیافته و آنترال اولیه در گروه‌های کنترل، شاهد آزمایشگاهی، HMG

گروه	اندازه تخمدان mm	وزن تخمدان gr	فولیکول اولیه	فولیکول ثانویه	فولیکول در حال رشد	فولیکول رشدیافته	فولیکول آنترال اولیه
کنترل	۳/۴۰۵±۱/۴۲	۰/۰۰۶۴±۰/۰۰۱	۱/۸۵±۰/۲۸	۱/۷±۰/۲۳	۶/۸±۰/۶۳	۲/۲۵±۰/۲۷	۱/۴۰±۰/۱۱
SHAM	۳/۳۰۵±۱/۴۶	۰/۰۰۵۲±۰/۰۰۱	۱/۹۰±۰/۳۲	۲/۰۵±۰/۲۷	۷/۹۵±۰/۷۸	۱/۸۵±۰/۲۲	۱/۵۰±۰/۱۳
HMG	۳/۰۸۰±۱/۲۹	۰/۰۰۶۵±۰/۰۰۰۵	۱/۹۰±۰/۲۸	۲/۵۵±۰/۲۷	۸/۲۵±۰/۵۳	۲/۴۰±۰/۲۲	۳/۶۵±۰/۲۱
Pv	۰/۲۵۷	۰/۰۴۷	۰/۹۷۸	۰/۵۶۰	۰/۸۱۹	۰/۰۸۲	۰/۰۰۱

جدول ۲- مقایسه آماری میانگین وزن و اندازه تخمدان و تعداد فولیکول‌های اولیه، ثانویه، در حال رشد، رشدیافته و آنترال اولیه در گروه‌های کنترل، شاهد آزمایشگاهی، rFSH

گروه	اندازه تخمدان mm	وزن تخمدان gr	فولیکول اولیه	فولیکول ثانویه	فولیکول در حال رشد	فولیکول رشدیافته	فولیکول آنترال اولیه
کنترل	۳/۴۰۵±۱/۴۲	۰/۰۰۶۴±۰/۰۰۱	۱/۸۵±۰/۲۸	۱/۷±۰/۲۳	۶/۸±۰/۶۳	۲/۲۵±۰/۲۷	۱/۴۰±۰/۱۱
SHAM	۳/۳۰۵±۱/۴۶	۰/۰۰۵۲±۰/۰۰۱	۱/۹۰±۰/۳۲	۲/۰۵±۰/۲۷	۷/۹۵±۰/۷۸	۱/۸۵±۰/۲۲	۱/۵۰±۰/۱۳
r-FSH	۳/۸۷۰±۱/۲۸	۰/۰۰۴۵±۰/۰۰۰۵	۱/۶۰±۰/۲۷	۲/۱۰±۰/۲۵	۱۰/۳۰±۰/۷۳	۲/۱۰±۰/۲۵	۲/۳۵±۰/۱۸
Pv	۰/۰۰۶	۰/۶۹۶	۱	۱	۰/۰۸۲	۰/۹۷۸	۰/۰۸۲

جدول ۳- مقایسه آماری میانگین وزن و اندازه تخمدان و تعداد فولیکول‌های اولیه، ثانویه، در حال رشد، رشدیافته و آنترال اولیه در گروه‌های HMG و r-FSH

گروه	اندازه تخمدان mm	وزن تخمدان gr	فولیکول اولیه	فولیکول ثانویه	فولیکول در حال رشد	فولیکول رشدیافته	فولیکول آنترال اولیه
HMG	۳/۰۸۰±۱/۲۹	۰/۰۰۶۵±۰/۰۰۰۵	۱/۹۰±۰/۲۸	۲/۵۵±۰/۲۷	۸/۲۵±۰/۵۳	۲/۴۰±۰/۲۲	۳/۶۵±۰/۲۱
r-FSH	۳/۸۷۰±۱/۲۸	۰/۰۰۴۵±۰/۰۰۰۵	۱/۶۰±۰/۲۷	۲/۱۰±۰/۲۵	۱۰/۳۰±۰/۷۳	۲/۱۰±۰/۲۵	۲/۳۵±۰/۱۸
Pv	۰/۰۰۱	۰/۰۰۹	۰/۵۶	۰/۸۱۹	۰/۵۶	۰/۵۶	۰/۰۱۳

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

بحث

استفاده از گنادوتروپین‌ها به عنوان یک روش شناخته شده برای افزایش تعداد فولیکول‌ها و تخمک‌گذاری در حیوانات و انسان می‌باشد [۱۳]. سلول‌های سوماتیک فولیکول‌ها (سلول‌های گرانولوزا وکومولوس) تحریک تخمک‌گذاری را تشخیص می‌دهند و از سرگیری میوز و آزاد شدن تخمک‌ها، همچنین تغییر ساختمان فولیکول را هدایت می‌کند. ارتباط داخل سلولی پیچیده‌ای برای بلوغ تخمک و مراحل آزاد شدن از فولیکول وجود دارد تخمک‌گذاری از طریق چندین عامل که شامل هورمون‌های آندوکرینی، پیام‌های متابولیکی و عوامل پاراکرینی داخل فولیکولی که از تک، سلول‌های گرانولوزای کومولوس و خود تخمک می‌باشد کنترل می‌شود، وقایع آبشاری تخمک‌گذاری با افزایش گنادوتروپین‌های LH و FSH دریافتی از هیپوفیز توسط فولیکول شروع می‌شود [۱۴]. در پژوهش حاضر اثر هورمون‌های HMG و r-FSH بر اندازه وزن و رشد و نمو فولیکول‌های تخمدان موش ۲۱ روزه Balb/C مورد بررسی قرار گرفت. از نتایج این پژوهش افزایش معنی‌دار اندازه‌ی تخمدان در گروه r-FSH و همچنین افزایش معنی‌دار وزن تخمدان در گروه HMG می‌باشد که با نتایج Wang مبنی بر افزایش وزن تخمدان در موش‌های فاقد هیپوفیز تیمار شده با FSH+LH سازگار است [۵]. در حالی که با گزارش Allan در مورد بیان FSH ترانس ژنیک که باعث افزایش وزن تخمدان در موش‌های بالغ هیپوگونادال که کمبود گنادوتروپین دارند تناقض دارد [۱۱]. احتمالا این تفاوت‌ها به علت تغییر برخی عوامل مهم مانند نژاد حیوان، میزان هورمون و مدت زمان تیمار باشد. مطالعه‌ی ساختار بافتی تخمدان‌های موش‌های تیمار شده به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری افزایش معنی‌داری از نظر تعداد فولیکول اولیه، فولیکول ثانویه، فولیکول در حال رشد و فولیکول رشدیافته نشان نداد که با نتایج گزارش شده توسط Karnitis و Zelinsk مبنی بر اثرات مشابه HMG و r-FSH در تعداد و اندازه‌ی فولیکول‌های تخمدان در میمون‌های تیمار شده با این هورمون‌ها مطابقت دارد [۱۵، ۱۶]. از دیگر نتایج این پژوهش افزایش معنی‌دار تعداد فولیکول‌های آنترال اولیه در گروه HMG است. این نتایج نشان می‌دهد که HMG بر مراحل انتهایی رشد فولیکولی اثر مثبت داشته و باعث افزایش فولیکول‌های آنترال اولیه می‌شود که با گزارشات Wang مبنی بر افزایش فولیکول‌های آنترال در موش‌های تیمار شده با FSH+LH [۵] و یافته‌های Braw در رت‌های نابالغ [۹] و بره‌های شش‌هفته مطابقت دارد [۷]. مطالعات نشان داده است که گنادوتروپین‌ها برای رشد فولیکول آنترال ضروری‌اند، اما برای رشد فولیکول‌های پری‌آنترال ضروری نیستند، با این حال مشخص شده است که بعد از برداشت هیپوفیز موش‌ها [۱۷] و میش‌ها [۱۸] گنادوتروپین‌ها بر رشد فولیکول‌ها در مرحله‌ی پری‌آنترال تاثیر می‌گذارند. آزمایشات انجام شده توسط Wu نشان داد که در موش‌ها، LH برای رشد فولیکول‌های آنترال کوچک به مرحله‌ی آنترال در آزمایشگاه ضروری است [۱۹]. FSH نقش مهمی در تنظیم ترشح استرادیول و رشد و نمو فولیکول‌های آنترال دارد [۹] FSH در ترکیب با LH رشد فولیکول قبل از تخمک‌گذاری را تحریک می‌کند در واقع پاسخ مستقیم به افزایش LH در طی تخمک‌گذاری در سلول‌های گرانولوزا مربوط به گیرنده‌های بیشتر آن نسبت به سلول‌های کومولوس است [۲۰]. افزایش LH فعالیت مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی متعددی را در سلول‌های گرانولوزا راه‌اندازی می‌کند. بعد از درمان با LH میزان تولید اینوزیتول تری‌فسفات در سلول‌های گرانولوزای موش صحرایی و همچنین فعالیت فسفولیپاز C و کلسیم داخل سلولی در سلول‌های گرانولوزای موش صحرایی افزایش یافته و باعث افزایش تکثیر این سلول‌ها می‌شود و شاید بتواند علت افزایش وزن تخمدان در گروه HMG را توجیه کند [۲۱]. مسیرهای پیام‌رسانی که توسط LH القا می‌شود به سرعت سیستم نسخه‌برداری سلول‌های گرانولوزا و برنامه‌نویسی سلول برای تخمک‌گذاری هم‌زمان با تشکیل جسم زرد را تعدیل می‌کند. عوامل نسخه‌برداری Sp1,Sp3 نقش مهمی در تخمک‌گذاری دارند و LH اتصال آنها را به پروموتر تنظیم می‌کند [۲۲]. مطالعات Russell نشان داد که FSH به سرعت بیان عامل رونویسی Egr-1 را در سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های در حال رشد تحریک می‌کند، این ژن هدفی برای عمل هورمون‌های FSH و LH است که ممکن است به طور غیرمستقیم برنامه‌های مولکولی تمایز و تکثیر در طی رشد فولیکول، تخمک‌گذاری و تشکیل جسم زرد را تنظیم کند [۲۳]. برای کنترل رشد و نمو فولیکول‌ها در طی تولید فولیکول ساز و کارهای مولکولی زیادی دخالت دارند که توسط پیام‌رسانی LH FSH، راه‌اندازی می‌شوند و به نظر می‌رسد با توجه به اینکه هورمون HMG ترکیب مساوی از این دو هورمون است و به صورت سینرژیک عمل نموده و باعث افزایش تکثیر و تمایز فولیکولی شده و از آترزی شدن فولیکول‌ها جلوگیری می‌شود، در نتیجه در این گروه تعداد فولیکول‌های آنترال اولیه نسبت به گروه r-FSH افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که هر دو هورمون r-FSH و HMG تاثیری بر روی مراحل اولیه رشد و نمو فولیکول-

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

های تخمدان موش بالب سی ندارند، لیکن HMG باعث افـزایش وزن تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال اولیه نسبت به گـروه r-FSH و گروه شاهد در موش‌هـای ۲۱ روزه مـی‌شـود. در نتیجـه میزان تخمک‌گذاری در گروه HMG بیشتر بوده و اثـر بهتـری در روند تحریک تخمدان دارد.

تشکر و قدر دانی

از همکاران محترم آزمایشگاه پژوهش‌های سلولی تکوینی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد به ویژه خانم‌ها سـعیده ظفربـالانژاد و سعیده ثمره موسوی و همکاران مرکز تحقیقاتی ـ درمانی ناباروری منتصریه که در اجرای ایـن پـژوهش همکـاری داشـتند تقـدیر و سپاس‌گزاری می‌شود.

References:

[1] Ozgunen KT. Erdogan S. Mazmanoglu N. Pamuk I. Logogolu G Ozgunen T. Effect of gonadotrophin dose on oocyte retrieval in superovulated BALB/c mice. ***Theriogenology*** 2001; 56: 435-445.
[2] Gleicher N. Vietzke M. Vidail A Recombinant FSH: A real progress in ovulation induction and IVF. ***Human Reproduction*** 2003; 18: 476-482.
[3] Ng EH. Lau EY . Yeung WS. Ho PC. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality. ***Human Reproduction*** 2001; 16: 319-325.
[4] Garza F. Shaban MA. Terranova PF. Luteinizing hormone increase the number of ova shed in the cyclic hamster and guinea-pig. ***Endocrinol J*** 1984; 101: 289-298.
[5] Wang XN. Greenwald GS. Hypophysectomy of the cyclic mouse. Effects of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone on folliculogenesis, FSH and human chorionic gonadotropin receptore, and steroidogenesis. ***Biol Reprod*** 1993; 48: 595-605.
[6] Wang XN. Greenwald GS. Synergistic effects of steroids with FSH on folliculogenesis, steroidogenesis and FSH and HCG receptors in hypophysectomized mice. ***Reprod Fertil*** 1993; 99: 403-413.
[7] Worthington CA. Kennedy JP. Ovarian response to exogenous hormones in six-week-old lamb .***Bio Sci J*** 1979; 32: 91-95.
[8] Guthrie HD. Bolt DJ. Cooper BS. Effects of gonadotrophin treatment on ovarian follicle growth and granulosal cell aromatase activity in prepuberal gilts. ***Animal Sci*** 1990; 68: 3719-3726.
[9] Braw RH. Tsafriri A. Effect of PMSG on follicular atresia in the immature rat ovary. ***Reprod Fertil*** 1980; 59: 276-272.
[10] Popova E. Krivokharchenko A. Ganten D. Bader M. Comparison between PMSG and FSH induced superovulation for the generation of transgenic rats. ***Molecular Reproduvtion and Development*** 2002; 63: 177-182.
[11] Allan CM. Wang Y. Jimenez M. Marshan B. Spaliviero J. IIIingworth P. et al. Follicle stimulating hormone increases primordial follicle reserve in mature female hypogonadal mice. ***Endocrinology*** 2006; 188: 549-557.
[12] Yoshimoto N. Shimoda K. Mori Y. Honda R. Okamura H. Ide Y. et al Ovarian follicular development stimulated by leuprorelin acetate plus human menopausal gonadotrophin in chimpanzees. ***J Med Primatol*** 2005; 34: 73-85.
[13] Wide L. Bakos O. More basic forms of both human follicle- stimulating hormone and luteinizing hormone in serum at midcycle compared the follicular and luteal phase. ***J Clin Endocrinol Metab*** 1993; 76: 885-889.
[14] Russell DL. Ochsner SA. Hsieh M. Mulderss Richards JS. Hormone-regulated expression and localization of versican in the rodent ovary. ***Endocrinology*** 2003; 144: 1020-1031.
[15] Karnitis VJ. Townson DH. Friedman CI. Danforth DH. Recombinant human follicle stimulating hormone stimulates multiple follicular growth but minimal estrogen production in gonadotropin releasing hormone antagonist treated monkeys: examining the role of luteinizing hormone in follicular development and steroidogenesis. ***Clin Endocrional Metab*** 1994; 79: 91-97.
[16] Zelinski-Wooten MB. Hutchison JS. Hess DL. Wolf DP. Stouffer RL. Follicle stimulating hormone alone supports follicle growth and oocyte development in gonadotrophin releasing hormone antagonist treated monkys. ***Human Reprod*** 1995; 10: 1658-1666.
[17] Edvards RG. Fowler RE. Gore-Langton RE. Gosden RG. Jones EC. Readhead C. et al. Normal and abnormal follicle growth in mouse, rat and human ovaries. ***J Reprod Fertile*** 1977; 51: 237-263.
[18] Dufour J. Cahill LP. Mauleon P Short and long term effects of hypophysectomy and unilateral ovariectomy on ovarian follicular populations in sheep. ***J Reprod Fertil*** 1979; 57: 301-309.
[19] Fortune JE. Cushman RA. Wahl CM. Kito S. The primordial to primary follicle transition. ***Mol Cell Endocrinol.*** 2000; 163: 53-60.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]

[20] Familiari G. Heyn R. Relucenti M. Nottola SA. Sathananthan AH. Ultrastructural dynamics of human reproduction, from ovulation to fertilization and early embryo development. ***Int Rev Cytol*** 2006; 249: 53-141.
[21] Gudermann T. Birnbaumer M. Birnbaumer L. Evidence for dual coupling of the murine luteinizing hormone receptor to adenylyl cyclase and phosphoinositide breakdown and Ca2+ mobilization. Studies with the cloned murine luteinizing hormone receptor expressed in L cells. ***J Biol Chem*** 1992; 267: 4479-4488.
[22] Russell DL. Robker RL. Molecular mechanisms of ovulation: coordination through the cumulus complex. ***Human Reprod*** 2007; 13: 289-312.
[23] Russell DL. Doyle K. Gonzales Robayana I. Pipaon C. Richards J. Egr-1 induction in rat granulosa cells follicle stimulating hormone and luteinizing hormone: combinatorial regulation by transcription factors cyclic Adenosine 3,5 monophosphate regulatory element binding protein serum response factor Sp1 and early growth response factore -1. ***Molcular Endocrinology*** 2002; 17: 520-533.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-03]