

دانشکده دامپزشکی

پایان نامه دکترای عمومی در رشته دامپزشکی

شماره ثبت : ۶۹۹

ارزیابی اثر حفاظتی بتائین در برابر آسیب ناشی از آرسنیت بر بافت بیضه موش
صحرائی

به کوشش :

محجوبه طزری

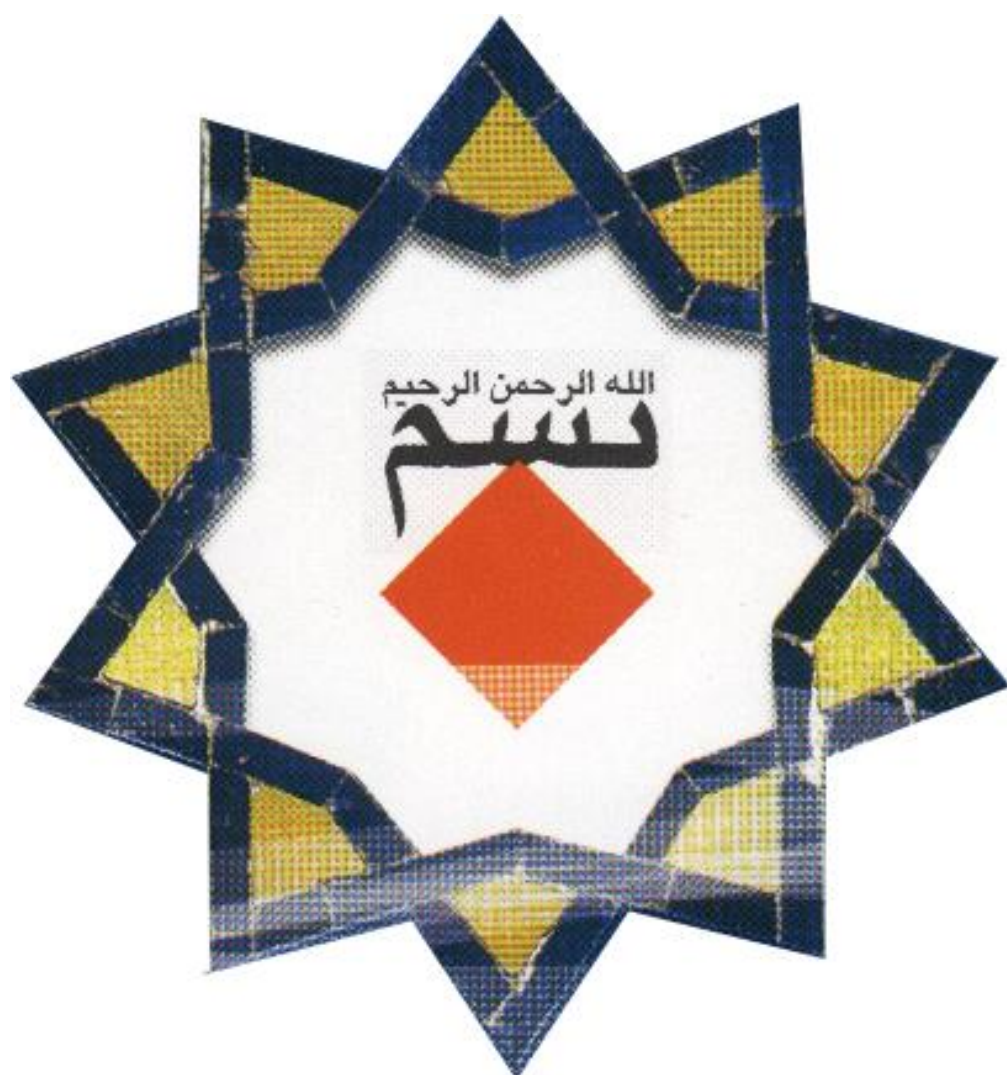
استاد راهنما :

دکتر حسن باغیشنی

استاد مشاور:

دکتر زهرا موسوی

خرداد ۱۳۹۷



اظهارنامه (مربوط به انتشار پایان نامه)

اینجانب محبوه طزری دانشجوی دوره دکترای عمومی رشته دامپزشکی دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد نویسنده پایان نامه ارزیابی اثر حفاظتی بتائین در برابر آسیب ناشی از آرسنیت بر بافت بیضه موش صحرایی تحت راهنمایی آقای دکتر حسن باغیشنی متعهد می شوم:

- تحقیقات در این رساله توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.

- در استفاده از نتایج پژوهش های محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد کرده ام.
- مطالب مندرج در رساله تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نگردیده است.

- کلیه حقوق مادی و معنوی این اثر متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد می باشد و مقالات و مستخرج با نام «دانشگاه فردوسی مشهد» و یا Ferdowsi University of Mashhad به چاپ خواهد رسید.

- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی رساله تأثیرگذار بوده اند را در مقالات مستخرج از رساله رعایت کنم .

- در کلیه مراحل انجام این رساله، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی داشته یا از آنها استفاده کرده ام، اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق پژوهشی را رعایت نموده ام.

- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافت های آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است.

نام و امضا دانشجو:

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه فردوسی مشهد می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوط ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در رساله /پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نیست.

به نام خدا

گواهی اعضای کمیته‌ی پایان نامه

عنوان:

ارزیابی اثر حفاظتی بتائین در برابر آسیب ناشی از آرسنیک بر بافت بیضه
موش صحرایی

به کوشش:

محبوبه طزری

پایان نامه

ارائه شده به تحصیلات تکمیلی دانشگاه فردوسی مشهد به عنوان بخشی از فعالیت‌های
تحصیلی لازم جهت اخذ درجه دکتراى عمومی

در رشته‌ی:

دامپزشکی

از دانشگاه فردوسی مشهد

جمهوری اسلامی ایران

ارزیابی کمیته‌ی پایان نامه، با درجه بسیار خوب و نمره هجده و هشتاد و شش صدم
استاد راهنما: دکتر حسن باغی‌شنی (دانشیار گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد)
استاد مشاور: دکتر زهرا موسوی (استادیار گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد)
داور پایان نامه: دکتر حمیده قدرتی (دانشیار گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد)
داور پایان نامه: دکتر حسین نورانی (دانشیار گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد)

خرداد ۱۳۹۷



صورت جلسه دفاع از پایان نامه

جلسه دفاع از پایان نامه دکترای خانم محبوبه طرزی به شماره دانشجویی ۹۵۲۵۶۰۰۴۱۴، رشته - کرایش دامپزشکی در ساعت ۱۲ روز شنبه

مورخ ۱۳۹۷/۳/۵ در محل دانشکده دامپزشکی و با عنوان ارزیابی اثر خانگی بتاتین در برابر آسیب ناشی از آرسنیک بر بافت یسه

با حضور امضا کنندگان ذیل برگزار گردید و بر اساس کیفیت پایان نامه و دستاورد های آن، ارائه دفاعیه و نحوه پاسخ به سوالات، رای نهایی

بهات داوران به شرح ذیل اعلام گردید:

نمره پایان نامه به عدد: ۱۸/۸۶ به حروف: هجده و هشتاد و شش صدم درجه پایان نامه: بسیار خوب

استاد (ان) راهنما و مشاور:

۱- استاد راهنمای اول: دکتر حسن باغینی (دانشیار گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد)

۲- استاد مشاور اول: دکتر زهرا موسوی (استادیار گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد)

بهات داوران:

۱- داور: دکتر حمیده قدرتی (دانشیار گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد)

۲- داور: دکتر حسین نورانی (دانشیار گروه پاتوبیولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه فردوسی مشهد)

نماینده تحصیلات تکمیلی: دکتر مهدیه زعیبی

مدیر گروه: دکتر عباس پرهام

رئیس دانشکده: دکتر محسن ملکی

معاون پژوهش و فناوری دانشکده: دکتر محمد محسن زاده

پاس و ستایش خدای راجل و جلاله، آفریدگاری که خویشتن را به ما شناساند
و درهای علم را بر ما گشود و به بهمنشینی رحروان علم و دانش مفتخرمان
نمود و خوشه چینی از آن را در زیان ساخت و عمر و فرصتی عطا فرمود تا
بدان، بنده ضعیف خویش را در طریق علم و معرفت یار نماید. و سلام و درود بر
محمد (ص) و خاندان پاک او، هم آنان که وجودمان و امدار وجودشان است.

این پایان نامه را در کمال افتخار تقدیم میکنم به:

پدر و مادر و بهسر عزیزم
به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از واژه اشاره از خود گذشتگی
آنان که مهر آسمانی شان آرام بخش آلام زمینی ام است
که هر چه آموختم در مکتب عشق شما آموختم
و هر چه بگو شتم قطره ای از
دریای بی کران مهربانیتان را پاس توانم بگویم.
امروز، هستی ام به امید شماست و فردا کلید باغ بهشتم رضای شما
باشد که حاصل تلاشم، نسیم کوزه، غبار خشکیتان را بزداید.
بوسه بردستان پر مهرتان
و همه کسانی که دوستتان دارم.
پروردگار احسن عاقبت، سلامت و سعادت را برای آنان مقدر نما

سپاسگزاری

از استاد بزرگوارم؛ جناب آقای دکتر حسن باغیشنی که در کمال سعه صدر، با حسن خلق و فروتنی، از هیچ کمکی در این عرصه بر من دریغ ننمودند و زحمت راهنمایی این رساله را بر عهده گرفتند.

از استاد عزیزم؛ سرکار خانم دکتر زهرا موسوی که زحمت مشاوره این رساله را متقبل شدند.

از اساتید عالیقدر جناب آقای دکتر حسین نورانی و سرکار خانم دکتر حمیده قدرتی که زحمت داوری این پایان نامه را متقبل شدند.

از جناب آقای محمدنژاد و آقای نقره ای و آقای پورادیب نیز که در انجام مراحل عملی پایان نامه به من کمک کردند نهایت تشکر را دارم.

چکیده:

ارزیابی اثر حفاظتی بتائین در برابر آسیب ناشی از آرسنیک بر بافت بیضه موش صحرایی

به کوشش:

محجوبه طزری

مطالعه حاضر برای بررسی نقش محافظتی بتائین، به عنوان یک ماده مغذی دهنده متیل و آنتی اکسیدان شناخته شده، در برابر تغییرات شاخص های استرس اکسیداتیو و هیستوپاتولوژیک بافت بیضه و نیز هورمون های جنسی درموش های مسموم شده با آرسنیک انجام گرفت. ۲۴ موش نر بالغ به چهار گروه برابر تقسیم شدند. موش های گروه ۱ (کنترل) رژیم غذایی پایه و آب آشامیدنی طبیعی را دریافت می نمودند. گروه ۲ مقدار ۱۰۰ ppm آرسنیک در آب آشامیدنی را دریافت می کردند. گروه ۳ در طی قرار گرفتن در معرض آرسنیک (۱۰۰ ppm) در آب آشامیدنی بتائین به میزان ۲٪ در رژیم غذایی را نیز دریافت می کردند. گروه ۴ فقط بتائین ۲٪ در رژیم غذایی در طول تحقیق (۳۰ روزه) دریافت می نمودند. نتایج تحقیق حاضر نشان دهنده کاهش معنی دار آنتی اکسیدان های اندازه گیری شده شامل گلووتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و گلووتاتیون و کاهش غیر معنی دار مقادیر قدرت آنتی اکسیدان (FRAP) و سوپراکسید دیسموتاز در موش های مواجهه یافته با آرسنیک در مقایسه با گروه کنترلی بوده و همچنین افزایش معنی دار مالون دی آلدئید و افزایش غیر معنی دار گروه های کربونیل پروتئینی نیز در گروه قرار گرفته در معرض آرسنیک در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. تجویز همزمان بتائین همراه با آرسنیک به طور معنی دار مقادیر کاتالاز و گلووتاتیون را در مقایسه با گروه ۲ افزایش داد. قرار گرفتن در معرض آرسنیک باعث کاهش معنی دار در سطوح دی هیدرو تستوسترون و تستوسترون پلازما در مقایسه با گروه کنترل گردید. تجویز بتائین همراه با آرسنیک باعث افزایش سطوح هورمون ها تا حدی گردید که اختلاف معنی دار با مقادیر مربوط به گروه کنترل نداشتند. از طرف دیگر، غلظت تمام متغیرهای هورمونی و وضعیت اکسیداتیو اندازه گیری شده در گروه بتائین به همراه آرسنیک و گروه بتائین با گروه کنترل، اختلاف معنی دار نداشتند. آرسنیک باعث بروز آثار مخرب پاتولوژیکی چون کاهش قطرلوله های سمینی فرس و ضخامت لایه های سلولی آن و کاهش توده اسپرمی داخل مجرا و نکروز سلول های لیدیک در بیضه شد که بتائین به عنوان یک آنتی اکسیدان توانست تا اندازه ای بسیاری از ایجاد این آثار مخرب جلوگیری کند. بر اساس نتایج کنونی، بتائین می تواند به عنوان عامل بهبوددهنده سمیت تولیدمثلی ناشی از آرسنیک پیشنهاد گردد. به هر حال تحقیقات بیشتر به منظور درک بهتر مکانیسم مولکولی اثرات بهبوددهنده بتائین در مسمومیت با آرسنیک مورد نیاز است.

کلمات کلیدی: سدیم آرسنیک، بتائین، استرس اکسیداتیو، بیضه، آندروژن

فهرست مطالب

ارزیابی اثر حفاظتی بتائین در برابر آسیب ناشی از آرسنیک بر بافت بیضه موش صحرایی

مقدمه ۱

فصل اول: مروری بر تحقیقات انجام شده

۱-۱ آرسنیک ۴

۱-۱-۱ فرم‌های فیزیکی و شیمیایی آرسنیک ۴

۱-۱-۲ خواص فیزیکی آرسنیک ۵

۱-۱-۳ خواص شیمیایی آرسنیک ۶

۱-۱-۴ خواص ژئوشیمیایی آرسنیک ۶

۱-۱-۵ ویژگی فیزیکی و شیمیایی آرسنیک ۷

۱-۱-۶ آرسنیت و آرسنات ۸

۱-۱-۷ منابع آرسنیک و مواجهه با آن ۹

۱-۱-۸ تاریخچه مسمومیت با آرسنیک ۹

۱-۱-۹ فارماکوکینتیک و توکسیکوکینتیک آرسنیک ۱۱

۱۱	 ۱-۹-۱-۱ جذب آرسنیک
۱۱	 ۱-۱-۹-۱-۱ جذب گوارشی
۱۱	 ۲-۱-۹-۱-۱ جذب تنفسی
۱۱	 ۳-۱-۹-۱-۱ جذب پوستی
۱۲	 ۲-۹-۱-۱ توزیع
۱۲	 ۳-۹-۱-۱ متابولیسم و حذف آرسنیک
۱۴	 ۴-۹-۱-۱ دفع آرسنیک
۱۵	 ۱۰-۱-۱ توزیع آرسنیک در محیط زیست
۱۵	 ۱-۱۰-۱-۱ خاک
۱۵	 ۲-۱۰-۱-۱ هوا
۱۶	 ۳-۱۰-۱-۱ آب خوراکی
۱۶	 ۴-۱۰-۱-۱ گیاهان
۱۶	 ۵-۱۰-۱-۱ جانداران و انسان
۱۷	 ۱۱-۱-۱ مکانیسم عمل آرسنیک
۱۷	 ۱-۱۱-۱-۱ معرفی
۱۷	 ۲-۱۱-۱-۱ جایگزینی فسفات
۱۷	 ۳-۱۱-۱-۱ مهار آنزیمی
۱۸	 ۴-۱۱-۱-۱ استرس اکسیداتیو
۱۸	 ۱۲-۱-۱ اثرات مسمومیت با آرسنیک
۱۸	 ۱-۱۲-۱-۱ مسمومیت حاد با آرسنیک
۱۹	 ۲-۱۲-۱-۱ مسمومیت مزمن با آرسنیک

۱۹	 ۱۳-۱-۱ درمان مسمومیت با آرسنیک
۲۰	 ۱۴-۱-۱ آسیب ناشی از آرسنیک بر بافت بیضه
۲۰	 ۱-۱۴-۱-۱ آسیب اکسیداتیو
۲۰	 ۲-۱۴-۱-۱ تغییرات هورمون‌ها
۲۰	 ۳-۱۴-۱-۱ آسیب هیستوپاتولوژیک آرسنیک بر بافت بیضه
۲۱	 ۲-۱ بتائین
۲۱	 ۱-۲-۱ مشخصات بتائین
۲۲	 ۲-۲-۱ خواص شیمیایی بتائین
۲۲	 ۳-۲-۱ به‌عنوان مکمل غذایی
۲۴	 ۵-۲-۱ فارماکوکینتیک
۲۴	 ۶-۲-۱ خواص درمانی بتائین
۲۴	 ۱-۶-۲-۱ نقش بتائین به عنوان اسمولیت
۲۵	 ۲-۶-۲-۱ سلامت بیضه
۲۶	 ۳-۶-۲-۱ سلامت کبد
۲۶	 ۴-۶-۲-۱ سلامت قلب
۲۷	 ۵-۶-۲-۱ سلامت کلیه
۲۷	 ۶-۶-۲-۱ اثرات مفید در مسمومیت‌ها
۲۸	 ۳-۱ استرس اکسیداتیو
۲۸	 ۴-۱ شاخص‌های وضعیت اکسیداتیو
۲۹	 ۱-۴-۱ سوپراکسید دیسموتاز (SOD)
۲۹	 ۲-۴-۱ گلووتاتیون پروکسیداز (GPX)

- ۳-۴-۱ مالون دی آلدئید (MDA) ۳۰
- ۴-۴-۱ گلوتاتیون احیا (GSH) ۳۰
- ۵-۴-۱ گروه‌های کربونیل پروتئین‌ها ۳۱
- ۶-۴-۱ پتانسیل آنتی‌اکسیدانت / قدرت احیا کنندگی آهن فریک (FRAP) ۳۱
- ۵-۱ هورمون‌های تستوسترون و دی هیدرو تستوسترون ۳۲

فصل دوم: مواد و روش‌ها

- ۱-۲ وسایل و مواد مورد استفاده ۳۵
- ۲-۲ نگهداری و گروه‌بندی موش‌ها ۳۶
- ۳-۲ نمونه‌گیری و تهیه عصاره بافتی برای آنالیز بیوشیمیایی ۳۷
- ۴-۲ روش‌های مورد استفاده برای اندازه‌گیری پارامترها ۳۷
- ۱-۴-۲ اندازه‌گیری میزان فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) ۳۷
- ۲-۴-۲ اندازه‌گیری کمیت و مقدار گلوتاتیون احیا (GSH) ۳۸
- ۳-۴-۲ اندازه‌گیری آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) ۳۸
- ۴-۴-۲ ارزیابی میزان پراکسیداسیون لیپیدی ۳۹
- ۵-۴-۲ تست بررسی قدرت آنتی‌اکسیدانت/قدرت احیای آهن (FRAP) ۳۹
- ۶-۴-۲ سنجش گروه‌های کربونیل ۴۰
- ۷-۴-۲ روش اندازه‌گیری هورمون تستوسترون و DHT پلاسما ۴۱
- ۵-۲ نمونه‌گیری بافت برای هیستوپاتولوژی ۴۲
- ۱-۵-۲ روش آماده‌سازی نمونه‌های آسیب‌شناسی ۴۲
- ۲-۵-۲ درجه‌بندی ضایعات میکروسکوپی ۴۳
- ۶-۲ روش‌های تجزیه و تحلیل آماری ۴۴

فصل سوم: نتایج

۱-۳	گلوتاتیون احیا (GSH).....	۴۶
۲-۳	مالون دی آلدئید (MDA).....	۴۶
۳-۳	گلوتاتیون پراکسیداز (GPX).....	۴۶
۴-۳	سوپر اکسید دیسموتاز (SOD).....	۴۷
۵-۳	گروه‌های کربونیل پروتئین‌ها.....	۴۷
۶-۳	تست FRAP.....	۴۸
۷-۳	هورمون‌های پلازما.....	۴۸
۱-۷-۳	تست‌سترون و دی هیدرو تستوسترون.....	۴۸
۸-۳	یافته‌های هیستوپاتولوژی.....	۴۹
۱-۸-۳	قطرلوله‌های سمینی فروس.....	۴۹
۲-۸-۳	لایه‌های سلولی لوله‌های سمینی فروس.....	۴۹
۳-۸-۳	توده اسپرمی داخل مجرا.....	۵۰
۴-۸-۳	نکروز سلول‌های لیدیک.....	۵۰

فصل چهارم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها

۱-۴	بحث.....	۶۴
۲-۴	نتیجه‌گیری و پیشنهاد.....	۶۷
۷۰	منابع و مراجع.....	۷۰

فهرست جدول ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱ خواص فیزیکی آرسنیک	۵
جدول ۲-۱ خواص فیزیکوشیمیایی ترکیبات آرسنیک	۶
جدول ۳-۱ خصوصیات فیزیکی و شیمیایی بتائین	۲۲
جدول ۱-۲ نحوه درجه بندی ضایعات میکروسکوپی مورد بررسی در رنگ آمیزی هماتوکسیسین و اتوزین	۴۳
جدول ۱-۳ مقادیر گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)، سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون (GSH)، کاتالاز و مالون دی آلدئید (MDA) و FRAP و گروه های کربونیل پروتئین ها در گروه های تحت آزمایش (n=6 در هر گروه). بیان داده ها به صورت Mean±SEM می باشد. حروف غیر متشابه در هر ردیف نشان دهنده اختلاف معنی دار است (p<0.05)	۵۷
جدول ۲-۳ مقادیر هورمون های آندروژنی در گروه های تحت آزمایش (n =۶ در هر گروه). بیان داده ها به صورت Mean±SEM می باشد.	۵۸
جدول ۳-۳ مقادیر مربوط به توده اسپرمی داخل مجرا و نکروز سلول های لیدیک و لایه های سلولی لوله های سمینی فروس و قطر لوله های سمینی فروس. حروف غیر متشابه نشان دهنده اختلاف معنی دار است.	۵۸
جدول ۴-۳ مقایسه میانگین وزن بدن، وزن بیضه در گروه های مختلف موش پس از دریافت آرسنیک و بتائین، مقادیر به صورت mean±SEM می باشد.	۵۹

فهرست شکل ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱ ساختار شیمیایی برخی ترکیبات آرسنیک	۸
شکل ۲-۱ چرخه آرسنیک در محیط زیست	۱۰
شکل ۳-۱ مسیر دفع آرسنیک در کبد (متیلاسیون آرسنیک / گلوٹاتیوناسیون و انتقال MRPS های کبدی)	۱۳
شکل ۴-۱ دو مسیر پیشنهادی برای تبدیل آرسنیک معدنی به محصولات مونو، دی و تری متیله (کلمات اختصاری:	۱۴
شکل ۵-۱ ساختار شیمیایی بتائین	۲۱
شکل ۶-۱ متابولیسم بتائین	۲۳
نمودار ۱-۳ میزان گلوٹاتیون احیا (GSH) در گروه‌های تحت آزمایش (n=۶ در هر گروه). بیان داده‌ها به صورت Mean±SEM می‌باشد. حروف غیر متشابه نشان دهنده‌ی اختلاف معنی داری می‌باشد (p<0.05)	۵۱
نمودار ۲-۳ میزان مالون دی آلدئید (MDA) در گروه‌های تحت آزمایش (n=۶ در هر گروه). بیان داده‌ها به صورت Mean±SEM می‌باشد. حروف غیر متشابه نشان دهنده‌ی اختلاف معنی داری می‌باشد (p<0.05)	۵۱
نمودار ۳-۳ میزان فعالیت GPX در گروه‌های تحت آزمایش (n=۶ در هر گروه). بیان داده‌ها به صورت Mean±SEM می‌باشد (p<0.05)	۵۲

نمودار ۳-۴ میزان فعالیت SOD در گروه‌های تحت آزمایش ($n = 6$ در هر گروه). بیان داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ می‌باشد. ۵۲

نمودار ۳-۵ میزان گروه‌های کربونیل پروتئین‌ها در گروه‌های تحت آزمایش ($n = 6$ در هر گروه). بیان داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ می‌باشد ($p < 0.05$). ۵۳

نمودار ۳-۶ پتانسیل آنتی‌اکسیدانت / احیا کنندگی آهن فریک (FRAP) در گروه‌های تحت آزمایش ($n = 6$ در هر گروه). بیان داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ می‌باشد. ۵۳

نمودار ۳-۷-۱ میزان هورمون تستوسترون در گروه‌های تحت آزمایش ($n = 6$ در هر گروه). بیان داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ می‌باشد. ۵۴

نمودار ۳-۷-۲ میزان هورمون دی‌هیدروتستوسترون در گروه‌های تحت آزمایش ($n = 6$ در هر گروه). بیان داده‌ها به صورت $\text{Mean} \pm \text{SEM}$ می‌باشد. ۵۴

نمودار ۳-۸-۱ مقادیر مربوط به قطر لوله‌های سمینی فروس در گروه‌های تحت آزمایش. حروف غیر معنی‌دار نشان دهنده اختلاف معنی‌دار است. ۵۵

نمودار ۳-۸-۲ مقادیر مربوط به لایه‌های سلولی لوله‌های سمینی فروس در گروه‌های تحت آزمایش. حروف غیر معنی‌دار نشان دهنده اختلاف معنی‌دار است. ۵۵

نمودار ۳-۸-۳ مقادیر مربوط به توده اسپرمی داخل مجرا در گروه‌های تحت آزمایش. حروف غیر معنی‌دار نشان دهنده اختلاف معنی‌دار است. ۵۶

نمودار ۳-۸-۴ مقادیر مربوط به نکروز سلول‌های لیدیک در گروه‌های تحت آزمایش. حروف غیر معنی‌دار نشان دهنده اختلاف معنی‌دار است. ۵۶

تصویر ۳-۱ بافت طبیعی بیضه رت. رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین. بزرگنمایی $200\times$ ۶۰

تصویر ۳-۲ کاهش ضخامت لایه‌های سلولی لوله‌های سمینی فروس در بافت بیضه رت در گروه آرسنیک. رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین. بزرگنمایی $200\times$ ۶۱

تصویر ۳-۳ نکروز سلول‌های لیدیک در بافت بیضه رت در گروه آرسنیک. رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین. بزرگنمایی $200\times$ ۶۲

﴿مقدم﴾

مقدمه

آرسنیک که یک آلاینده سمی مورد توجه و نگرانی جهانی است، در انواع زیادی از ترکیب‌های ارگانیک و همچنین غیر ارگانیک وجود داشته و شکل سه ظرفیتی آن (As^{3+}) سمی‌تر از شکل پنج ظرفیتی آرسنیک (As^{5+}) شناخته می‌شود. علاوه بر منابع ژئوژنی (در پوسته‌ی زمین) مواد حاوی آرسنیک، کاربرد آن‌ها در تولید، قارچ‌کش‌ها، علف‌کش‌ها، حشره‌کش‌ها، خشک‌کننده‌ها، مواد مربوط به کشتن و از بین بردن جونده‌ها (موش‌ها و...) شیشه و آلیاژها به‌طور گسترده و شدیدی می‌تواند سبب آلودگی آب، خاک و هوا گردد (۱۳۳ و ۱۴۷).

آرسنیک به‌عنوان یک فلز سمی کاملاً شناخته شده است که انتشار محیطی گسترده‌ای دارد. بسیاری از ترکیبات سمی مورد استفاده در کشاورزی در محتوای فعال خود دارای آرسنیک هستند. استفاده بدون دقت از این محصولات می‌تواند منجر به خطرات جدی در سلامت موجودات زنده گردد مانند تغییرات ژنتیکی (۳۰). در مناطق مختلف از جهان مسمومیت با ترکیبات آرسنیک گزارش شده است که این مسمومیت‌ها بر همه‌ی ارگان‌های بدن تأثیر دارد، ترکیبات آرسنیک به صورت آلی و غیر آلی وجود دارد. آرسنیک غیر آلی شامل آرسنیت و آرسنات می‌باشد. آرسنیک غیر آلی از طریق سیستم معده روده‌ای جذب شده و در تمام بدن پراکنده می‌شود. آرسنیک غیر آلی سمیت بیشتری در مقایسه با آرسنیک آلی دارد (۱۰).

قرار گرفتن در معرض آرسنیک تبدیل به تهدیدی عمده و مهم برای سلامت عمومی گشته است و به‌عنوان عامل مرتبط و تأثیرگذار بر بیماری‌های انسانی متعددی مثل سرطان، زخم‌های پوستی، مشکلات قلبی و عروقی، دیابت و اختلالات تولیدمثلی شناخته می‌شود (۱۴۳ و ۱۴۵).

همچنین، طیف گسترده‌ای از اختلالات و ناهنجاری‌های تولیدمثلی جنسی نر القاء شده توسط آرسنیک گزارش شده‌اند. نظیر ممانعت و جلوگیری از اسپرم سازی، مهار عملکرد آنزیم‌های بیضه، مداخله در محور Hypothalamo-pituitary gonadal و استروئید سازی، و القای آسیب‌های هیستوپاتولوژیک بیضه‌ای (۱۴۳ و ۱۴۲). مواد آرسنیکی تولید بیش‌ازاندازه گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) و تخلیه یا تقلیل آنتی‌اکسیدان‌های سلولی را باعث می‌گردند، که نهایتاً سبب ناهماهنگی و عدم تعادل اکسیدانی/ آنتی‌اکسیدانی و آسیب بافتی می‌گردند (۱۲۶ و ۱۳۶). شواهد بسیار نشان می‌دهد که عدم تعادل وضعیت اکسیداتیو یکی از فاکتورهای اصلی مسئول برای ایجاد سمیت بیضه‌ای به واسطه آرسنیک، می‌باشد (۱۴۷ و ۴۲). در این زمینه، استفاده از برخی عوامل آنتی‌اکسیدانی اگزوزن مثل اسید آسکوربیک (۱۲۸)، اسید آرژینونولیک (۱۴۱)، تورین

(۱۲۹) و N- استیل سیستئین (۱۴۷) به عنوان مکمل، گزارش شده است که باعث کاهش و تخفیف اختلالات تولیدمثلی جنسی نر القاء شده توسط آرسنیک می گردد.

با توجه به معایب متعدد و اثرات جانبی سمی شلاته کننده های درمانی فلزات سنگین، نسبت به استفاده از ترکیبات مغذی طبیعی که باعث بهبود و بهتر شدن سمیت القاء شده توسط فلزات سنگین می گردند، توجه خاص و ویژه ای مبذول می گردد (۱۳۶). با استفاده از مدارک و دلایل مستند به خوبی نشان داده می شود که متیلاسیون آرسنیک عمده ترین مکانیزم مسمومیت زدایی این ماده سمی می باشد و به لحاظ علت شناسی، تفاوت ها و اختلافات بارز و مشخص بین گونه ای در سمیت آرسنیک می تواند مربوط با تفاوت های موجود در توانایی ها و قابلیت های متیلاسیون آرسنیک (متیل کردن آرسنیک) باشد. در واکنش های متیلاسیون، آرسنیک متابولیزه شده و به اسید مونومتیل آرسنیک و اسید دی متیل آرسنیک در حضور S- آدنوزیل متیونین (SAM) و دیگر دهنده های متیل تبدیل می گردد (۱۲۳ و ۴۶).

بتائین یا تری متیل گلیسین یک ماده مغذی است که به طور طبیعی در بسیاری از منابع غذایی وجود دارد و در سلامت انسان و حیوانات نتایج مطلوب عمده و چشمگیری را دارا می باشد. بتائین علاوه بر دارا بودن خواص آنتی اکسیدانی، می تواند به طور غیرمستقیم باعث تقویت و پشتیبانی واکنش های متیلاسیون گردد. چرا که یکی از دهنده های شناخته شده متیل در رژیم غذایی می باشد که از طریق مسیر بتائین هوموسیستئین متیل ترانسفراز (BHMT) عمل می کند (۴۹ و ۱۴۲). BHMT که بیان و فعالیت آن در بیضه ها و برخی بافت های دیگر به طور مستند و با مدرک نشان داده شده است، انتقال یک گروه متیل از بتائین به هوموسیستئین برای تولید متیونین و متعاقباً به S- آدنوزیل متیونین (SAM) را کاتالیز یا تسریع می نماید.

SAM اصلی ترین و نخستین دهنده متیل واکنش های متیلاسیون بشمار بوده و در انواع رخدادهای بیوشیمیایی از جمله سنتز کراتین و گلوکاتینون که برای بقاء و پایداری و عملکرد و انجام وظیفه اسپرم ارزشمند هستند، دخیل می باشد (۱۲۱، ۱۳۷). به علاوه، به طور مستند نشان داده شده است که ممکن است نقش اساسی در حفظ و تداوم باروری جنس نر (۲۹) و پیشگیری آسیب اکسیداتیو ایجاد شده توسط برخی مواد سمی در بیضه های موش، داشته باشد (۱۳۸ و ۱۲۱).

با توجه به اهمیت آرسنیک در القاء برخی آسیب های تولیدمثلی، تحقیق حاضر باهدف ارزیابی برخی شاخص های وضعیت اکسیداتیو و نیز تغییرات هیستوپاتولوژیک بافت بیضه و هورمون های آندروژنی پلاسما در موش های مسموم شده با آرسنیک انجام گرفت. همچنین اثرات احتمالی مفید بتائین در پیشگیری از تغییرات بررسی شده ناشی از این سم مورد ارزیابی قرار گرفت.

فصل اول

مروری بر تحقیقات انجام شده