

# بررسی هیستومورفومتريک اثرات اسید رتینوئیک بر گلبول قرمز و پلاکت خون جنین موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

بهپور یوسفی\* (Ph.D)

## چکیده

سابقه و هدف: اسید رتینوئیک نوع ترانس دارای اثرات مفید و زیان بار است که به نوع کاربرد آن بستگی دارد. هدف این مطالعه بررسی اثرات تزریقی آن در دوران آبستنی بر گلبول قرمز و پلاکت خون محیطی جنین موش سفید بزرگ آزمایشگاهی است.

مواد و روش‌ها: موش‌های سفید آزمایشگاهی ماده سه ماهه از نژاد ویستار به طور تصادفی به دو گروه آزمایش و کنترل تقسیم شدند و به مدت یک شب در مجاورت جنس نر قرار گرفتند. سپس با مشاهده پلاک واژینال و تهیه اسمیر واژن روز صفر حاملگی تعیین گردید. به حیوانات گروه آزمایش داروی *All-Trans-Retinoic Acid (ATRA)* در محلول الکل و روغن ذرت به نسبت ۱ به ۹ و به گروه کنترل فقط محلول الکل و روغن در روز دهم حاملگی از طریق دهان خورانده شد. در روز هیجدهم حاملگی پس از بی‌هوشی حیوانات، با عمل سزارین، شکم را باز کرده و از ناحیه قلب جنین‌ها (۲۳ سر از هر گروه) نمونه‌های خونی، در حالی که هنوز ارتباط خونی آن‌ها با جفت و مادر ادامه داشت به وسیله لوله‌های موئینه هیپارینه، گرفته شده و رنگ آمیزی (گیمسا) شدند. سپس با استفاده از فتوویده‌تومیکروسکوپ (بزرگ‌نمایی ۱۰۰× برای ابعاد و ۴۰× برای شمارش) مجهز به گراتیکول صفحه شطرنجی شمارش سلولی انجام گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از *T-test* و در سطح معنی دار ( $P < 0.05$ ) انجام شد. یافته‌ها: میانگین تعداد گلبول قرمز در گروه آزمایش ( $4/03 \pm 216/8$ ) به طور معنی‌داری ( $P < 0.0001$ ) کم‌تر از گروه کنترل ( $4/80 \pm 242/17$ ) بود. همچنین میانگین تعداد پلاکت در گروه آزمایش ( $0/64 \pm 11/2$ ) به طور معنی‌داری کم‌تر از گروه کنترل ( $0/7 \pm 13/17$ ) عدد بود. نهایتاً تفاوت معنی‌داری بین میانگین قطر گلبول قرمز در گروه آزمایش ( $0/08 \pm 6/16$ ) و کنترل ( $0/11 \pm 5/9$ ) وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های این پژوهش می‌توان گفت که تزریق اسید رتینوئیک (*All-Trans*) در دوران حاملگی احتمالاً از طریق تداخل در تمایز و تکثیر پیش‌سازهای سلول‌ها، موجب کاهش تعداد آن‌ها شده است.

واژه‌های کلیدی: اسید رتینوئیک، سلول‌های خون، هیستومورفولوژی، جنین رت.

## مقدمه

[ ]

[ ]

( )

) ( )

( ±

. [ ]

(Haran)

A

. [ - ]

All- Trans Retiniic Acid (ATRA) روش کار:

( )

[ ]

mg/kg

. [ ]

. [ ]

[ ] Mast

[ ]

. [ ]

( )

×

×

### مواد و روش‌ها

حيوانات:

Wistar (RAT)

روش آماری:

t- test

( ) :

/ ± /

/ ± /

/

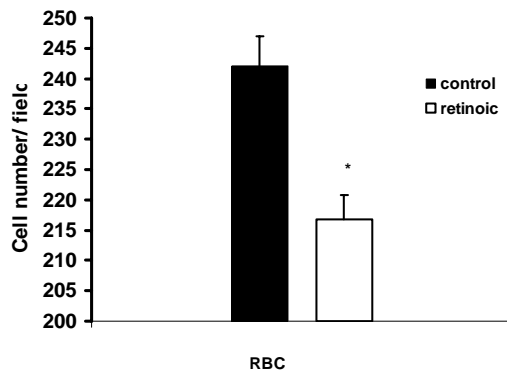
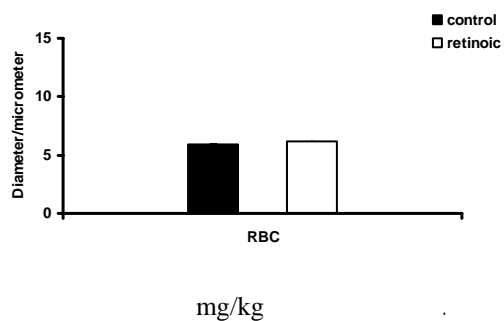
( ) .

/ ± /

/

/ ± /

(P < / ) .



بحث و نتیجه گیری

ATRA

[ ]

% /

mg/kg

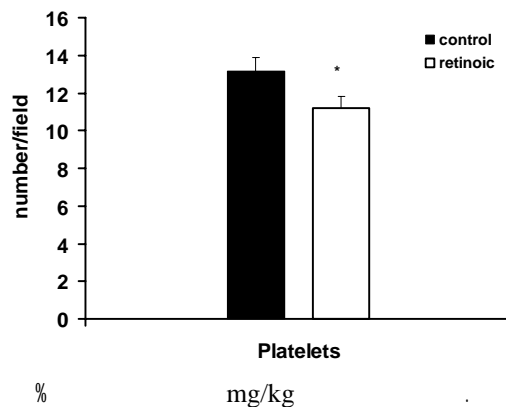
:

(P < / ) .

/ ± /

/ ± /

(P < / ) .



[ ] Douer & Koeffler

ATRA

[ ]

Yasuda

mRNA

ATRA

(P < / ) .

( )

( ) :

CFU-E BFU-E .[ ] unique primitive erythroid colony-forming cells committed (EryP-CFC)

BFU-E burst - forming unit erythroid (BFU-E), colony-forming unit Erythroid (CFU-E)

[ ] /

[ ] .[ ]

/ primitive nucleated erythroblasts

[ ] .

ATRA proerythroblasts

CFU-E polychromatophilic orthochromatic erythroblasts

CFU-E . - /

/

.[ ] .[ ]

nucleated primitive erythroblasts

(megakaryocyte progenitor)

/ BFU-E /

.[ ] / [ ]

.[ ] / .[ ]

/

ATRA

.[ ] erythroid Megakaryocyte .

Kinoshita

, RA mast cell [ ] / /

. [ ]

( , )

CFU-E BFU-E

Sfp1 .[ ] BFU-E

reglon Sch9 [ ]

. [ ]

Conlon & Raff .[ ] / /

RXR-RXR pathway is involved in signaling growth inhibition of human CD34+ erythroid progenitor cells. *Blood*.1996; 87:1728-1736.

[8] Oren T, Sher JA, and Evans T. Hematopoiesis and Retinoids: development and disease. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44: 1881-1891.

[9] Ghatpande S, Ghatpande A, Sher J, Zile Maija H, and Evans T. Retinoid signaling regulates primitive (yolk sac) hematopoiesis. *Blood* . 2002 ; 99: 2379-2386.

[10] Kinoshita T, Koike K, Mwamtemi H H, Ito S , Ishida S, and et al. Retinoic acid is a negative regulator for the differentiation of cord blood – derived human mast cell progenitors. *Blood*. 2000; 95:2821-2828.

[11] Oliva A, Borriello A, Zeppetelli S , Di Feo A, Cortellazzi p, and et al. Retinoic acid inhibits the growth of bone marrow mesenchymal stem cells and induces p27Kip1 and p16INK4A up-regulation . *Mol Cell Biochem*. 2003; 247: 55-60.

[12] Yasuda Y, Konish H, Matsuo T, and Tanimura T. Suppression of erythroid cell differentiation in mouse embryos exposed to Retinoic acid in utero. *Anat Rec*.1989; 223: 1-12.

[13] Padmanabhan R. Retinoic acid-induced caudal regression syndrome in the mouse fetus. *Reprod Toxicol*. 1998; 12:139-151.

[14] Kuratani S, Ueki T, Hirano S, and Aizawa S. Rostral truncation of a Cyclostome, *Lampetra Japonica*, induced by all-trans retinoic acid defines the head/trunk interface of the vertebrate body. *Dev Dyn*.1998; 211:35-51.

[15] Kennedy M, Firpo M, Choi K, Wall C, Robertson S, and et al. A common precursor for primitive erythropoiesis and definitive haematopoiesis. *Nature*.1997; 386:488-493.

[16] Kingsley PD, Malik J, Fantauzzo KA, and Palis J. Yolk sac-derived primitive erythroblasts enucleate during mammalian embryogenesis. *Blood*.2004; 104:19-25.

[17] Thesingh CW. Formation sites and distribution of osteoclast progenitor cells during ontogeny of the mouse. *Dev Biol*.1986; 117:127-134.

[18] Wrog PMC, Chung S-W, Reicheld SM, and Chui DHK. Hemoglobin switching during murine embryonic development: evidence for two populations of embryonic erythropoietic progenitor cells. *Blood*.1986; 67:716-721.

[19] Brotherton TW, Chui DHK, Gauldie J, and Patterson M. Hemoglobin ontogeny during normal mouse fetal development. *Proc Natl Acad Sci .USA*1979; 76:2853-2857.

[20] Palis J, Tober J, and Koniski A. Primitive and definitive erythropoiesis in the yolk sac of the mammalian embryo are each associated with megakaryopoiesis. doi:10.1016/j. bcmd. 2006. 10.107.

[21] Tober J, Koniski A, McGrath KE, Vemishetti R, Emerson R, and et al. The megakaryocyte lineage originates from hemangioblast precursors and is an integral component both of primitive and of definitive hematopoiesis .*Blood* .2007; 109:1433-1441.

[22] Hafen E, and Stocker H. How are the sizes of cells, organs, and bodies controlled. *PLoS Biology*. 2003; 1(3): E86.

[23] Jorgensen P, Rupes I, Sharom JR, Schneper L, Broach JR, and Tyers M.A. Dynamic transcriptional network communicates growth potential to ribosome synthesis and critical cell size. *Genes& Dev*.2004; 18:2491-2505.

[24] Conlon I, and Raff M. Control and maintenance of mammalian cell size: Response, *BMC Cell Biol* .2004; 5:36.

[25] Maqli MC, Largman C, and Lawrence HJ. Effects of HOX homeobox genes in blood cell differentiation. *J Cell Physiol*. 1997; 173: 168-177.

[26] Muth K, Bruyns R, Thorey IS, and Von MH. Disruption of genes regulated during hematopoietic differentiation of mouse embryonic stem cells. *Dev Dyn*.1998; 212:277-283.

cell-size checkpoints

[ ]

نتیجه گیری: ATRA

[ ]C

[ ]HOX

## تشکر و قدردانی

## منابع

[1] McGrath K E, and Palis J. Hematopoiesis in the yolk sac: more than meets the eye. *Exp Hemtol*. 2005; 33: 1021- 1028.

[2] Palis J, Robertson S, Kennedy M, Wall C, and Keller G. Development of erythroid and myeloid progenitors in the yolk sac and embryo proper of the mouse. *Development*.1999; 126: 5073-5084.

[3] Bedi A, and Sharkis SJ. Mechanisms of cell commitment in myeloid cell differentiation. *Curr Opin Hematol*. 1995; 2 : 12 - 21.

[4] Douer D, and Koeffler HP. Retinoic acid enhances growth of human early erythroid progenitor cells in vitro. *J. Clin. Invest*. 1982; 69:1039-1041.

[5] Tobler A, Dawson MI, and Koeffler HP. Retinoid: Structure-function relationship in normal and leukemic hematopoiesis in vitro. *J. Clin. Invest*.1986; 78:303-309.

[6] Smeland EB, Rusten L, Jacobsen SE, et al. All-trans retinoic acid directly inhibits granulocyte colony-stimulating factor-induced proliferation of CD34+ human hematopoietic progenitor cells. *Blood* .1994; 84:2940-2945.

[7] Rusten LS, Dybedal I, Blomhoff HK, Blomhoff R, Smeland EB, and Jacobsen SE. The RAR-RXR as well as the

( )

---