

بررسی اثرات تراژونیک ازدیاد ویتامین A در تکامل اندامها در جنین موش

نورالله رضایی (Ph.D.)* سید محمدباقر هاشمی (M.Sc.)**
علیرضا خلیلیان (Ph.D.)*** امیر اسماعیل نژاد مقدم (Ph.D.)*

چکیده

سابقه و هدف : با توجه به اهمیت تکامل اعضاء در جنین و نقش مهم ویتامین A در روند تکامل در طی دوره رویانی، این مطالعه به منظور بررسی اثرات ازدیاد تجویز آمپول ویتامین A روی اندام و تعیین زمان بیشترین اثر آن و زمان بحرانی شکل گیری اندامها انجام گرفت.

مواد و روش ها : مطالعه به روش تجربی روی ۱۴۰ مورد موش باردار از نژاد Swiss webster انجام شده است. موش های باردار به طور تصادفی به دو گروه کنترل و تجربی تقسیم شده اند. سپس موش های گروه تجربی به طور تصادفی به سه زیر گروه الف، ب، و ج تقسیم و به ترتیب یک دوز IU/Kg ۱۵۰۰۰ (در ساعت ۸ صبح)، دو دوز IU/Kg ۱۰۰۰۰ یا ۱۵۰۰۰ (در ساعت های ۸ صبح و ۱۸ عصر همان روز) ویتامین A در یکی از روز های ۹، ۱۰، ۱۱ یا ۱۲ بارداری (روز مشاهده پلاک واژن = روز صفر حاملگی) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. در روز ۱۷ بارداری جنین ها از رحم مادر تخلیه و با استفاده از استرئو میکروسکوپ و تکنیک رنگ آمیزی آلسین بلو و آلیزارین رد-اس مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج : ویتامین A سبب ایجاد ناهنجاری های وسیع در اندام های جلویی و پشتی به صورت کوتاهی و عدم چرخش اندامها، کوتاهی انگشتان، افزایش شکاف بین انگشتی، و نیز نقایصی در سیستم عصبی و کام شده است. در میان گروه های تجربی موثرترین دوز ویتامین A که بتواند سبب فراوانی بالایی از ناهنجاری در اندامها شود IU/Kg 2×15000 می باشد که در روز دهم بارداری ۲۸/۶ درصد ($\frac{22}{42}$) در اندام های جلویی و روز یازدهم بارداری ۲۰/۶ درصد ($\frac{14}{68}$) در اندام های پشتی در مقایسه با گروه کنترل صفر درصد بوده است. همچنین در مقایسه با گروه کنترل میزان جذب جنین ها ی تجربی افزایش یافته و میانگین وزن و طول سری-دمی جنین های تجربی کاهش یافته است و آزمون MANOVA نشان داد که به لحاظ آماری این اختلاف معنی دار می باشد ($P < 0/001$).

استنتاج : نتایج نشان داد که ازدیاد ویتامین A یک تراژون قوی است و سبب ایجاد ناهنجاری در اندامها می شود که میزان فراوانی و شدت این ناهنجاری ها به دوز دارو و زمان تجویز آن بستگی دارد. چنانچه جنین در طی دوره بحرانی تکامل اندامها در معرض دوز بالای ویتامین A قرار بگیرد، ممکن است این ماده با پدیده های تکاملی معینی مداخله کند و منجر به نقایص متعدد اندامها در نوزادان تازه متولد شده شود.

واژه های کلیدی : ویتامین A، جنین موش، شکل گیری اندام، تراژون

این تحقیق طی شماره ۴۸-۷۶ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

* استادیار آناتومی - عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
** مربی ژنتیک - عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
*** استادیار آمار حیاتی - عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
✉ ساری: بلوار خزر - دانشکده پزشکی - گروه آناتومی

مقدمه

ویتامین A و مشتقاتش (رتینوئیدها) یک ماده اساسی برای انسان و حیوان است که در تشکیل ساختمان‌های رویانی متعددی مانند صورت، قلب، چشم‌ها، گوش‌ها، اندام‌ها، و سیستم عصبی نقش مهمی ایفاء می‌کند (۱). ویتامین A از جفت عبور می‌کند (۳،۲) و چنانچه در دوران بارداری به صورت ویتامین تکمیلی و یا مصرف مواد غذایی سرشار از این ماده (۶،۵،۴) و یا در درمان بعضی از بیماری‌های پوستی مانند آکنه و نئوپلازی (۷،۴) به مقدار زیاد استفاده شود، احتمالاً در زمان‌های بحرانی تکامل ارگان‌های رویانی، دارای اثرات تراژونیک متفاوت بر روی آنها می‌باشد (۱۰،۹،۸). Cohlan در سال ۱۹۵۳ برای اولین بار گزارش کرد که ویتامین A روی تکامل رویانی اثرات تراژونیک دارد (۱۱). تحقیقات بیشتر در این زمینه نشان داده است که افزایش و یا کاهش ویتامین A در رژیم مادران در طی بارداری، طیفی از ناهنجاری‌های مادرزادی مانند نقایص چشم، گوش، دستگاه عصبی، اندام‌ها، دستگاه تناسلی - ادراری، و دستگاه قلبی - عروقی را ایجاد می‌کند (۱۶ تا ۱۲). مطالعات نشان داده است که ویتامین A و مشتقاتش مانند اسید رتینوئیک به عنوان یک مولکول سیگنال و مرفوژن طبیعی عمل می‌کنند و نقش مهمی را در شکل‌گیری اندام‌ها دارند (۱۷). اندام‌ها در رویان مهره داران به عنوان یک مدل تجربی مناسب، برای مطالعه مکانیسم‌هایی که مرفوژنز استخوان را تنظیم می‌کنند، می‌باشد (۱۸).

در مطالعه قبلی مان روی اثر از دیاد مصرف آمپول ویتامین A در شکل‌گیری لوله عصبی متوجه شدیم که با مصرف بعضی از دوزهای دارو در روزهای تکامل رویانی، نقایصی از سیستم عصبی مرکزی همراه با نقص در اندام‌ها دیده شده است (۱۹) که برای بررسی بیشتر این مطالعه انجام شده است. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات تجویز دوز محدود و مشخص آمپول ویتامین A در

شکل‌گیری اندام‌ها، تعیین دوز تراژونیک مطلوب، و زمان تأثیر آن و نیز زمان بحرانی در تکامل اندام‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها

موش‌های نژاد Swiss webster تحت کنترل، درجه حرارت اتاق $22 \pm 2^{\circ}C$ و سیکل تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته استفاده شدند. سه موش ماده به وزن 30 ± 5 گرم با یک موش نر از همان نژاد در طول تاریکی در یک قفس قرار داده شدند و پس از مشاهده پلاک واژن، موش‌های پلاک دار در قفس جداگانه قرار گرفتند. روز مشاهده پلاک واژن به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد. موش‌های باردار به طور تصادفی به دو گروه کنترل و تجربی تقسیم شدند. موش‌های گروه کنترل تحت درمان قرار گرفتند. موش‌های گروه تجربی بر اساس دوز تجویز ویتامین A و زمان تجویز به طور تصادفی به زیر گروه‌های الف، ب، و ج تقسیم شدند (جدول شماره ۱). به هر موش تجربی آمپول ویتامین A با استفاده از سرنگ انسولین به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

الف: تنها یک دوز $15000 IU/kg$ ویتامین A در ساعت ۸ صبح یکی از روزهای ۹ الی ۱۲ بارداری تزریق شد. ب: دو دوز $10000 IU/kg$ ویتامین A در ساعت ۸ صبح و ۱۸ عصر یکی از روزهای ۹ الی ۱۲ بارداری تزریق شد. ج: دو دوز $15000 IU/kg$ ویتامین A در ساعت ۸ صبح و ۱۸ عصر یکی از روزهای ۹ الی ۱۲ بارداری تزریق شد.

آمپول ویتامین A ساخت کارخانه Weimer Pharma آلمان از داروخانه ۱۳ آبان تهیه شد. در روز ۱۷ بارداری موش‌های باردار هر دو گروه تجربی و کنترل به طریق فشردن ناحیه گردنی (Cervical dislocation) کشته شدند و پس از باز کردن شکم، جنین‌ها را همراه

با رحم خارج و پس از شکافتن رحم، جنین‌ها را دریافت کردیم و تعداد جنین‌های زنده و جذب شده ثبت گردید و همزمان با استفاده از میکروسکوپ استرئو (Nikon SMZ-2T Japan) از نظر ناهنجاری ظاهری مورد بررسی قرار گرفتند و نقایص مشاهده شده خارجی در هر جنین ثبت گردید. سپس نمونه‌ها در فیکساتیو فرمالین ده درصد فیکس شدند. همچنین تعدادی از نمونه‌های کنترل و تجربی ابتدا با الکل خالص فیکس شده و با تکنیک رنگ آمیزی آلسین بلو-آلیزارین رد-اس رنگ آمیزی شده (۲۰) و سپس با استفاده از میکروسکوپ استرئو از نظر نقایص استخوانی مورد بررسی قرار گرفتند. پنج روز بعد از فیکساسیون در فرمالین همه جنین‌های تجربی و کنترل با استفاده از ترازوی دیجیتال (Sartorius type PT 210 German) با دقت یک صدم گرم وزن و طول سری-دمی‌شان با استفاده از کولیس اندازه‌گیری شد. سپس جنین‌ها از نظر ظاهری با استفاده از میکروسکوپ استرئو مجدداً مورد بررسی دقیق قرار گرفتند و نتیجه مشاهدات ثبت گردید. برای آزمون آماری از آنالیز واریانس چند طرفه (MANOVA) استفاده شده است.

نتایج

جنین‌های تجربی و کنترل روز ۱۷ بارداری با استفاده از میکروسکوپ استرئو مورد بررسی قرار گرفتند. مشخصات جنین، دوز دارو، و فراوانی ناهنجاری اندام‌ها در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

در جنین‌های گروه تجربی (الف) که مادر در ساعت ۸ یکی از روزهای ۹، ۱۰، ۱۱ یا ۱۲ بارداری فقط در معرض یک دوز ۱۵۰۰۰ IU/kg ویتامین A قرار گرفته بود، نقایصی در اندام‌ها به صورت چرخش ناقص و یا کوتاهی یک طرفه در اندام‌های جلویی و پشتی در مقایسه با اندام طرف مقابل و نیز گروه کنترل مشاهده گردید که بیشترین

میزان فراوانی آن در اندام‌های جلویی در روز دهم ۳/۶ درصد (۳) و در اندام‌های پشتی در روز یازدهم بارداری ۳/۹ درصد (۵) بوده است.

در جنین‌های گروه تجربی (ب) که مادر در ساعت‌های ۸ و ۱۸ عصر یکی از روزهای ۹ الی ۱۲ بارداری در معرض دو دوز ۱۰۰۰۰ IU/kg ویتامین A قرار گرفته بود، میزان بالایی از ناهنجاری در اندام‌ها در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. ناهنجاری اندام‌ها در این گروه شامل کوتاهی یک طرفه یا دوطرفه اندام‌های جلویی و پشتی، چرخش ناقص اندام‌ها، عدم تشکیل و یا ناقص تشکیل شدن انگشتان، و افزایش شکاف بین انگشتی بوده است که میزان فراوانی آن در روز دهم در اندام‌های جلویی ۱۷/۷ درصد (۱۱) و در روز یازدهم بارداری در اندام‌های پشتی ۱۱/۸ درصد (۹) بیشتر از روزهای دیگر بوده است (تصاویر ۱ الی ۳).

در جنین‌های گروه تجربی (ج) که مادر در ساعت‌های ۸ و ۱۸ یکی از روزهای ۹ الی ۱۲ بارداری در معرض دو دوز ۱۵۰۰۰ IU/kg ویتامین A قرار گرفته بود، ناهنجاری در اندام‌ها مشابه جنین‌های گروه (ب) بوده اما شدیدتر و میزان فراوانی آن بیشتر بوده است. در بعضی از جنین‌های تجربی این گروه علاوه بر ناهنجاری‌های اندام‌ها، ناهنجاری‌هایی در سیستم عصبی (به صورت اگزنسفال) و در کام (به صورت شکاف کام) وجود داشت (که نیاز به بررسی بیشتر دارد و در اینجا آورده نشده است) که فراوانی آن در روز دهم بارداری در اندام‌های جلویی ۲۸/۶ درصد (۱۲) و در روز یازدهم بارداری در اندام‌های پشتی ۲۰/۶ درصد (۱۴) بوده است.

مقایسه نقایص اندام‌ها در زیر گروه‌های تجربی نشان داد که شدت ناهنجاری اندام‌ها در یک جنین با جنین دیگر و حتی در یک اندام با اندام دیگر از همان جنین متغیر است. میانگین وزن و میانگین طول سری-دمی جنین‌های گروه تجربی در مقایسه با گروه

$\frac{36}{42}$

بارداری دو دوز ۱۵۰۰۰ IU/kg ویتامین A دریافت کرده است. هر چه دوز ویتامین A افزایش یافته شدت جذب جنین در روزهای ۹ و ۱۰ بیشتر شده است.

در بررسی اندام‌های جنین‌های کنترل و تجربی رنگ‌آمیزی شده با آلسین بلو-آلیزارین رد، وجود نقص در انگشتان و نیز کوتاهی استخوان‌های دراز اندام‌های جلویی و پستی جنین‌های تجربی مشاهده می‌شود.

کنترل کمتر بوده است. آزمون آماری MANOVA نشان می‌دهد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.001$).

بررسی جنین‌های گروه کنترل و تجربی در روز ۱۷ بارداری نشان داد که ویتامین A سبب جذب جنین می‌شود. مقایسه میزان جذب جنین در زیر گروه‌های تجربی نشان داد که بیشترین میزان جذب ۸۵/۷ درصد () در جنین‌هایی بوده است که مادر در روز دهم

جدول شماره ۱: اثرات تزریق سه دوز مختلف آمپول ویتامین A در روزهای ۹ تا ۱۲ بارداری در جنین موش‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل

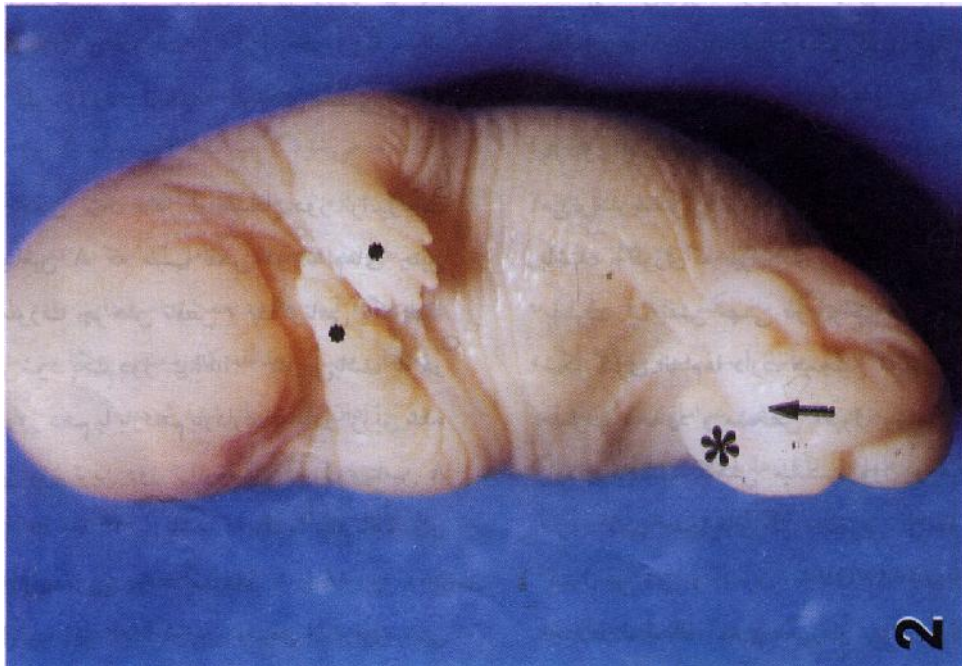
نقص اندام‌های پستی	نقص اندام‌های جلویی	میانگین طول (cm)CR	میانگین وزن (g)	تعداد جنین جذب شده	تعداد جنین زنده	تعداد حیوان	دوز IU/Kg	زمان تزریق ویتامین A
۰	۲	۲/۰۳ ± ۰/۱۳ *	۱/۰۹ ± ۰/۰۶ *	۰	۷۲	۱۰	۱ × ۱۵۰۰۰	۹
۱	۳	۲/۰۳ ± ۰/۲۱ *	۱/۱۲ ± ۰/۰۲ *	۱	۷۲	۱۰	۲ × ۱۰۰۰۰	۹
۱	۵	۱/۹۴ ± ۰/۱۹ *	۱/۰۳ ± ۰/۱۶ *	۴	۸۹	۱۲	۲ × ۱۵۰۰۰	۹
۱	۳	۱/۹۴ ± ۰/۲۱ *	۱/۰۹ ± ۰/۱۶ *	۰	۸۴	۱۰	۱ × ۱۵۰۰۰	۱۰
۶	۱۱	۱/۹۴ ± ۰/۲۱ *	۰/۹۸ ± ۰/۲۶ *	۱۳	۶۲	۱۲	۲ × ۱۰۰۰۰	۱۰
۸	۱۲	۲/۱۶ ± ۰/۲۵ *	۱/۳۸ ± ۰/۳۱ *	۳۶	۴۲	۱۲	۲ × ۱۵۰۰۰	۱۰
۲	۱	۲/۰۸ ± ۰/۲۳ *	۱/۱۵ ± ۰/۲۱ *	۸	۵۱	۱۰	۱ × ۱۵۰۰۰	۱۱
۹	۷	۲/۲ ± ۰/۲۱ *	۱/۳۶ ± ۰/۲۴ *	۷	۷۶	۱۰	۲ × ۱۰۰۰۰	۱۱
۱۴	۱۰	۲/۲۶ ± ۰/۱۹ *	۱/۴۲ ± ۰/۲۵ *	۶	۶۸	۱۰	۲ × ۱۵۰۰۰	۱۱
۰	۰	۲/۱۷ ± ۰/۱۷ *	۱/۳۳ ± ۰/۲۹ *	۵	۸۱	۱۰	۱ × ۱۵۰۰۰	۱۲
۷	۵	۲/۰۲ ± ۰/۱۴ *	۱/۰۹ ± ۰/۱۷ *	۲	۷۰	۱۱	۲ × ۱۰۰۰۰	۱۲
۸	۷	۱/۸۸ ± ۰/۲۲ *	۱/۱۳ ± ۰/۴۶ *	۷	۷۳	۱۱	۲ × ۱۵۰۰۰	۱۲
۰	۰	۲/۰۵ ± ۰/۲۵ *	۱/۲۲ ± ۰/۲۶ *	۰	۷۹	۱۱	۰	کنترل

* با استفاده از آزمون آماری MANOVA معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.001$).

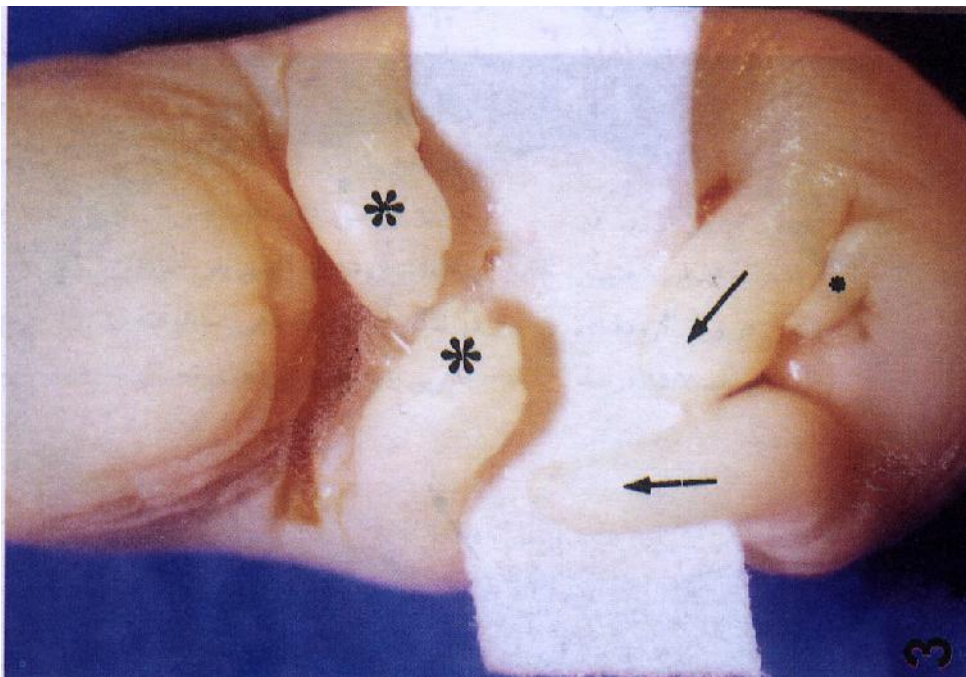
تصاویر شماره ۱ الی ۳ جنین های موش تجربی (روز ۱۷) را نشان می دهند.



تصویر شماره ۱: مادر در روز ۱۰ بارداری دو دوز 10000 IU/kg ویتامین A دریافت کرده است . کاهش رشد و نقایص شدید در اندام های جلویی و پشتی جنین دیده می شود (ستاره و پیکان).



تصویر شماره ۲: مادر در روز ۱۱ بارداری دو دوز ۱۰۰۰۰ IU/kg ویتامین A دریافت کرده است. پیکان‌ها افزایش شکاف بین انگشتی در اندام‌های جلویی و پستی را نشان می‌دهند.



تصویر شماره ۳: مادر در روز ۱۰ بارداری دو دوز ۱۵۰۰۰ IU/kg ویتامین A دریافت کرده است. کوتاهی دو طرفه اندام‌های جلویی (ستاره) و کوتاهی همراه با نقص در اندام‌های پستی (پیکان) و کوتاهی دم (ستاره کوچک) نشان داده شده است.

بحث

شکل گیری اندامها در جنین موش از روزهای نهم تا دوازدهم بارداری صورت می گیرد به طوری که جوانه اندامهای جلویی زودتر از جوانه اندامهای پشتی ظاهر می شود (۲۱).

این تحقیق نشان داد که حداقل دوز تراژونیک آمپول ویتامین A که سبب نقص در اندامهای جنین موش به صورت چرخش ناقص و یا کوتاهی یک طرفه اندامها می شود یک دوز ۱۵۰۰۰ Iu/kg می باشد که در ساعت ۸ روز دهم یا یازدهم بارداری به مادر تزریق شده است و نیز مؤثرترین دوز تراژونیک آمپول ویتامین A دو دوز ۱۵۰۰۰ Iu/kg می باشد که برای ایجاد ناهنجاری در اندامهای جلویی در ساعت های ۸ و ۱۸ روز دهم بارداری (با فراوانی ۶/۲۸ درصد) و برای اندامهای پشتی در ساعت های ۸ و ۱۸ روز یازدهم بارداری (با فراوانی ۶/۲۰ درصد) به مادر تزریق شده است (جدول شماره ۱).

بر اساس میزان فراوانی نقایص اندامها، این طور به نظر می رسد که زمان بحرانی شکل گیری اندامهای جلویی در جنین موش روز دهم و اندامهای پشتی روز یازدهم بارداری است که در این زمان حساس، عوامل تراژونیک می توانند بیشترین اثر را در ایجاد نقایص اندامها داشته باشند، به طوری که میزان دوز آمپول ویتامین A و زمان مصرف آن نقش مهمی در اثرات تراژونیک اش در شکل گیری اندامها دارد. همچنین تحقیق نشان داد که مصرف محدود و مشخص آمپول ویتامین A در زمان بارداری سبب کاهش میانگین وزن و میانگین طول سری-دمی جنین های گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل می شود و آزمون MANOVA نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار می باشد ($P < 0.001$). یافته ها نشان می دهد که مصرف زیاد ویتامین A سبب افزایش جذب جنین می شود که هر چه دوز و

دفعات مصرف این ماده در روزهای ۹ و ۱۰ بارداری در موش بیشتر باشد جذب جنین افزایش می یابد.

مطالعات گذشته نشان داده اند که ازدیاد مصرف ویتامین A و مشتقاتش نظیر اسید رتینوئیک در دوران بارداری به عنوان تراژون عمل می کنند و سبب ایجاد ناهنجاری در اندامها، کاهش میانگین وزن و طول سری-دمی جنین و افزایش جذب جنین می شوند و یافته های این تحقیق را تایید می کنند (۲، ۲، ۱۴، ۲۲، ۲۳، ۲۴).

ویتامین A مانند هورمون های استروئیدی عمل می کند و وقتی وارد سلول شود به پروتئین های متصل شونده به رتینول سلولی متصل می گردد. این پروتئین به عنوان یک گیرنده داخل سلولی عمل می کند و جایگاه ویژه ای برای رتینول دارد. مجموعه رتینول-گیرنده وارد هسته سلول شده و در محل خاصی از DNA قرار می گیرد و الگوی فعالیت ژن را تغییر می دهد. در این مسیر ممکن است ژن را فعال یا مهار کند. این تغییر در نسخه برداری ژن ممکن است منجر به تغییر در پروتئین های اسکلتی، گیرنده های سطح سلول و ماتریکس خارج سلولی شود (۱، ۲۵). با توجه به این که ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی در طی مرفوژنز ایفاء می کند، چنانچه محتویاتش از جمله هیالورونات در طی مراحل بحرانی مرفوژنز کاهش یابد میانکنش بین ستیغ اکتودرمی راسی موجود در راس جوانه اندامها و مزانشیم زیرش کاهش می یابد و موجب نقص در اندامها می شود (۱۲، ۲۶، ۲۷). بنابراین بررسی بیشتر اجزاء متابولیک ماتریکس خارج سلولی به وسیله تکنیک های دیگر مانند ایمونوسیتوشیمی قبل و بعد از قرار گرفتن مادر در معرض عوامل تراژون نه تنها در فهم مکانیسم عمل تراژون ها بلکه در وقایع طبیعی که در طی دوره های بحرانی تکامل روی می دهد، بسیار مفید خواهد بود.

غضروف‌سازی و تکثیر و تبدیل آنها به استخوان در جنین باشد. این ماده می‌تواند سبب ایجاد هیپوکوندروژنز و متعاقب آن ناهنجاری‌های شدید در استخوان‌های اندام‌ها شود (۲۳،۲۶).

نتایج نشان داد که ازدیاد ویتامین A در زمان رویانی یک تراژون قوی است و سبب ایجاد ناهنجاری در اندام‌ها می‌شود که میزان فراوانی و شدت این ناهنجاری‌ها به دوز دارو و زمان تجویز آن بستگی دارد و چنانچه جنین در طی دوره بحرانی تکامل اندام‌ها در معرض دوز بالای این ماده قرار بگیرد ممکن است این ماده با پدیده‌های تکاملی معینی مداخله کند و منجر به نقایص متعدد اندام‌ها در نوزادان تازه متولد شده شود.

سپاسگزاران

بدینوسیله از شورای محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

1. Smith SM, Dikman ED, Power SC, Lancman J. Retinoids and their receptors in vertebrate embryogenesis. *J Nutr.* 1998; 128(2 Supp): 467- 70.
2. Eckoff C, Chari S, Kroma M, et al. Teratogenicity and transplacental pharmacokinetics of 13 – cis – retinoic acid in rabbits. *Toxicology and applied pharmacology.* 1994; 125(1): 34-41.
3. Kraft G, Nau H. Teratogenicity and placental transfer all- trans-13-cis; 4-oxo all-trans and 4-oxo-13-cis. Retinoic acid after administratin of a low oral dose during organogenesis in mic. *Toxicology*

یکی از مولکول‌هایی که روی روند استخوان‌سازی

داخل غضروفی استخوان‌های دراز اندام‌ها مؤثر است، متابولیت ویتامین A (اسیدرتینویک) می‌باشد که از طریق یک دسته از گیرنده‌های هورمونی هسته‌ای (گیرنده‌های اسیدرتینویک و گیرنده‌های Xرتینویک) در تنظیم نسخه برداری ژن دخالت می‌کند. گیرنده‌های اسیدرتینویک در مراحل اولیه تکامل استخوان به ویژه در تشکیل هسته‌های پیش غضروف ساز (پره‌کوندروژنیک) و تمایز بعدی شان به کندروبلاست‌ها نقش اصلی را بازی می‌کنند (۱۸). یکی از گیرنده‌های اسیدرتینویک به نام گیرنده آلفا به طور اختصاصی روی سلول‌های جوانه اندام اثر می‌گذارد و از طریق تنظیم روند کوندروژنز و مهار سلول‌های مزانشیمی نقش مهمی را در تراژونز دارد (۲۸،۱۸،۹).

کوتاهی اندام‌ها می‌تواند ناشی از تأثیر ازدیاد متابولیت ویتامین A (اسیدرتینویک) روی مرحله

فهرست منابع

- and applied pharmacology.* 1989; 100(7): 162-7.
4. DE Luca L. Retinoids and their receptors in differentiation, embryogenesis, and neoplasia. *The FASEB journal.* 1991; 5: 2924-2933.
 5. Lammer E.J, Chen D.T, Hoar R. M, et al. Retinoic acid embryopathy. *The new England journal of medicine.* 1985; 313(14): 837-41.
 6. Gerster H. Vitamin A functions, dietary requirements and safety in humans. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1997; 67(2):71.
 7. Olson JA, Vitamin A, retinoids and carotenoids. In: Shild ME, Olson JA,

- Shike M, (eds). *Modern nutrition in health and disease*. 8 the edition, philadelphia: Lea and Febiger, 1994: 287- 306.
8. Bolla GW, Vitamin A and retinoids: from nutrition to pharmacotherapy in dermatology and oncology. *The lancet*. 1983(april); 16: 860-863.
 9. Jick H. Retinoids and teratogenicity. *J. Am. Acead. Dermatol*. 1998; 39(2pt3): 118- 22.
 10. Pinock C.B, Alderman C.P. The potential for teratogenicity of vitamin A and its congeners. *The Medical Journal of Australia*. 1992; 157: 804-9.
 11. Cohlan SW. Excessive intake of vitamin A as a cause of congenital abnormalities in the rat. *Science*. 1956; 111: 535-6.
 12. Rothman K.J, Moore L.L, Singer M.R, et al. Teratogenicity of high vitamin A intak. *The New England Journal of Medicine*. 1995; 333(21): 1369-73.
 13. Soprano D.R, Soprano K. Retinoids as teratogenesis. *Annu. Rev. Nutr*. 1995; 15: 111-32.
 14. Piersma AH, Bode W, Verhoef A, Olling M. Teratogenicity of a single oral dose of retinyl palmitate in the rat, and the role of dietary vitamin A stata. *pharmacol-toxicol*. 1996; 79(3):131-5.
 15. Wiegand UW, Hartmann S, Hummler H. Safety of vitamin A recent results. *Int. J. Vitamin. Nutr. Res*. 1998; 68(6):411-6.
 16. Werler MM, Lammer EJ, Rosenbery L. Maternal vitamin A supplement in relation to selected birth defects. *Teratology*. 1990; 42: 497-503.
 17. Ritchie HE, Webster WS, Eckhoff C, Oakes DJ. Model predicating the teratogenic potential of retinyl palmidate using a combined in vivo in vitro approah. *Teratology*. 1998; 58(3-4): 113-23.
 18. Underhill TM, Weston AD. Retinoids and their receptors in skeletal development. *Microsc. Res. Tech*. 1998; 43(2): 137-55.
 19. رضایی، نورالله؛ جلالی، مهدی؛ نیکروش، محمدرضا؛ فاضل، علیرضا. اثرات تراژونیک ویتامین A در شکل گیری لوله عصبی در جنین موش. *مجله دانشکده پزشکی گیلان*، بهار ۷۷، صفحات: ۵۲-۶۱، ۱۳۷۷.
 20. Mcleod MJ. Differential staining of cartilage and bone whole mouse fetuses by alcian blue and alizarin red S. *Teratology*. 1980; 22: 299-301.
 21. Kaufman MH. The atlas of mouse development. 1991; 8-12.
 22. Morris GM. Morphogenesis of the malformains induced in rat embryos by maternal hyper vitaminosis. *A. J. Anat*. 1972; 113(2): 241-250.
 23. Sucov HM, Izipisua Belmonte JC, Ganan Y, Evans RM. Mouse embryos lacking RXR alpha are resistant to retinoic acid induced limb defects. *Development*. 1995; 121(12): 3997-4003.
 24. Cash DE, Bock CB, Schughart K, Linney E, Underhill TM. Retinoic acid receptor

- alpha function in vertebrate limb skeletogenesis: modulator of chondrogenesis. 1997; 136(2): 445-57.
25. Crawford K, Vincenti DM. Retinoic acid and thyroid hormone may function through similar and competitive pathways in regenerating axolotis. *Exp. Zool. Dec.* 1998; 282(6): 724- 38.
26. Lee KK, Tany MK, Yew DT, Chow PH, Yee SP, Soheider C, Brancolini C. Gas 2 is a multifunctional gene involved in the regulation of apoptosis and chondrogenesis in the developing mouse limb. *Dev. Biol.* 1999; 207(1): 14-25.
27. Mohanty C, Singh G. Teratogenic effects of intra-amniotic vitamin A on rat fetus. *J. Anat. India.* 2000; 49(1): 43-5.
28. Jiang H, Sorano DR, li SW, Modulation of limb bud chondrogenesis by retinoic acid and retinoic acid receptor. *Int. J. Dev. Biol.* 1995; 39(4): 617-27.