

بررسی اثرات تراژنیک 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 شکل‌گیری اندام‌ها انجام گرفت.

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

نتایج : ویتامین A سبب ایجاد ناهنجاری‌های وسیع در اندام‌های 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 گروه‌های تجربی موثرترین دوز ویتامین A که بتواند سبب فراوانی بالایی از ناهنجاری در اندام‌ها شود 2×15000 IU/Kg می‌باشد که در روز دهم بارداری ۲۸/۶ درصد ($\frac{12}{24}$) در اندام‌های جلویی و روز یازدهم بارداری ۲۰/۶ درصد ($\frac{14}{28}$) در اندام‌های پشتی در مقایسه با گروه کنترل صفر درصد بوده است. همچنین در مقایسه با گروه کنترل میزان جذب جنین‌های تجربی افزایش یافته و میانگین وزن و طول سری-دمی جنین‌های تجربی کاهش یافته است و آزمون MANOVA نشان داد که به لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.001$).

استنتاج : نتایج نشان داد که ازدیاد ویتامین A یک تراژن 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. چنانچه جنین در طی دوره بحرانی تکامل اندام‌ها در معرض دوز بالای ویتامین A قرار بگیرد، ممکن است این ماده با پدیده‌های تکاملی معینی مداخله کند و منجر به نقایص متعدد اندام‌ها در نوزادان تازه متولد شده شود.

واژه‌های کلیدی : ویتامین A، جنین موش، شکل‌گیری اندام، تراژن

[✉] 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

✉ ساری: بلوار خزر- دانشکده پزشکی- گروه آناتومی

^{***} استادیار آمار حیاتی- عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

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 تراوتونیک متفاوت بر روی آنها می‌باشد (۱۰،۹،۸). Cohlan در سال ۱۹۵۳ برای اولین بار گزارش کرد که ویتامین A روی تکامل رویانی اثرات تراوتونیک 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 ازدیاد 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 تراوتونیک 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 $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 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 به‌طور 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 به‌طور 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 به‌صورت 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 15000 IU/kg ویتامین A قرار گرفته بود، نقایصی در اندام‌ها به صورت چرخش ناقص و یا کوتاهی یک طرفه در اندام‌های جلویی و پستی در مقایسه با اندام طرف مقابل و نیز گروه کنترل مشاهده گردید که بیشترین

میزان فراوانی آن در اندام‌های جلویی در روز دهم $3/6$ درصد (۳) و در اندام‌های پستی در روز یازدهم بارداری $3/9$ درصد (۵۱) 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 10000 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 پستی، 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 $17/7$ درصد (۱۱) و در روز یازدهم بارداری در اندام‌های پستی $11/8$ درصد (۹) بیشتر از روزهای دیگر بوده است (تساوی 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 15000 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 اگزنفالی) 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 $28/6$ درصد (۱۲) و در روز یازدهم بارداری در اندام‌های پستی $20/6$ 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 ۱۵۰۰ IU/kg ویتامین A دریافت کرده است. هر چه دوز ویتامین A افزایش یافته شدت جذب جنین در روز های ۹ و ۱۰ بیشتر شده است.

در بررسی اندام های جنین های کنترل و تجربی رنگ آمیزی شده با آلسین بلو-آلیزارین رد، وجود نقص در انگشتان و نیز کوتاهی استخوان های دراز اندام های جلویی و پستی جنین های تجربی مشاهده می شود.

کنترل کمتر بوده است. آزمون آماری MANOVA نشان می دهد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار می باشد ($P < 0.001$).

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

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

نقص اندام های پستی	نقص اندام های جلویی	میانگین طول (cm)CR	میانگین وزن (g) M±SD	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 معنی دار می باشد ($P < 0.001$).

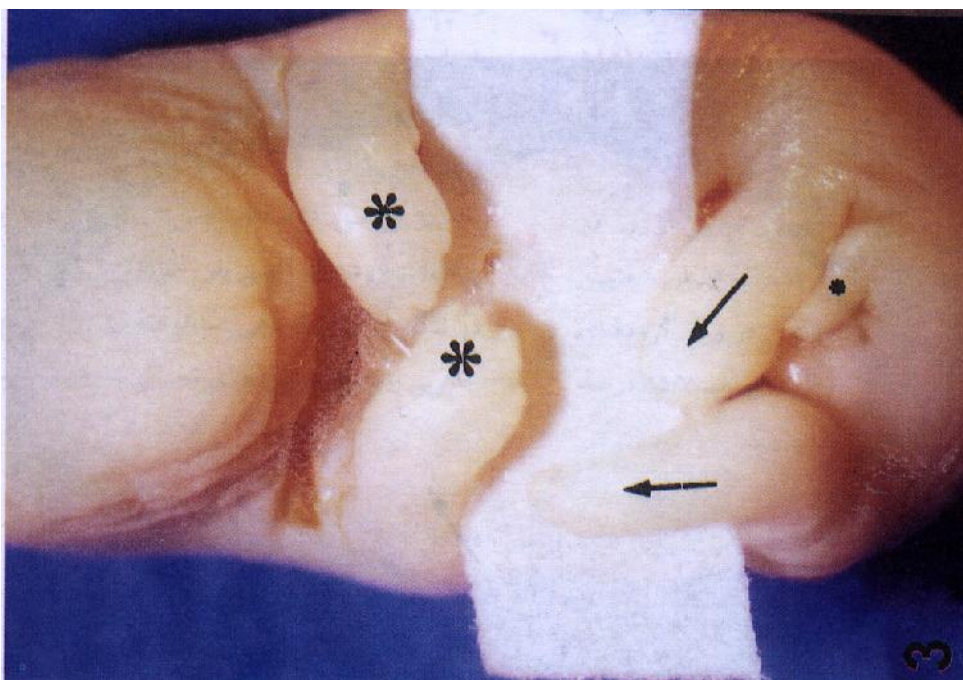
تصاویر شماره ۱ الی ۳ جنین های موش تجربی (روز ۱۷) را نشان می دهند.



تصویر شماره ۱: مادر در روز ۱۰ بارداری دو دوز ۱۰۰۰۰ 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 می‌گیرد به طوری که جوانه اندام‌های جلویی زودتر از جوانه اندام‌های پشتی ظاهر می‌شود (۲۱).

این تحقیق نشان داد که حداقل دوز تراتوژنیک آمپول ویتامین A که سبب نقص در اندام‌های جنین موش به صورت چرخش ناقص و یا کوتاهی یک طرفه اندام‌ها می‌شود یک دوز 15000 Iu/kg می‌باشد که در ساعت ۸ روز دهم یا یازدهم بارداری به مادر تزریق شده است و نیز مؤثرترین دوز تراتوژنیک آمپول ویتامین A دو دوز 15000 Iu/kg می‌باشد که برای ایجاد ناهنجاری در اندام‌های جلویی در ساعت‌های ۸ و ۱۸ روز دهم بارداری (با فراوانی $28/6$ درصد) و برای اندام‌های پشتی در ساعت‌های ۸ و ۱۸ روز یازدهم بارداری (با فراوانی $20/6$ درصد) به مادر تزریق شده است (جدول شماره ۱).

بر اساس میزان فراوانی نقایص اندام‌ها، این طور به نظر می‌رسد 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 تراتوژنیک می‌توانند 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 تراتوژنیک 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 جنین‌های گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل می‌شود و آزمون MANOVA نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.001$). یافته‌ها نشان می‌دهد که مصرف زیاد ویتامین A سبب افزایش جذب جنین می‌شود که هر چه دوز و

دفعات مصرف این ماده در روزهای ۹ و ۱۰ بارداری در موش بیشتر باشد جذب جنین افزایش می‌یابد. مطالعات گذشته نشان داده‌اند که ازدیاد مصرف ویتامین A و مشتقاتش نظیر اسید رتینوئیک در دوران بارداری به عنوان تراتوژن عمل می‌کنند و سبب ایجاد ناهنجاری در اندام‌ها، کاهش میانگین وزن و طول سری-دمی جنین و افزایش جذب جنین می‌شوند و یافته‌های این تحقیق را تایید می‌کنند (۲، ۳، ۱۴، ۲۲، ۲۳، ۲۴). ویتامین A مانند هورمون‌های استروئیدی عمل می‌کند و وقتی وارد سلول شود به پروتئین‌های متصل شونده به رتینول سلولی متصل می‌گردد. این پروتئین به عنوان یک گیرنده داخل سلولی عمل می‌کند و جایگاه ویژه‌ای برای رتینول دارد. مجموعه رتینول-گیرنده وارد هسته سلول شده و در محل خاصی از DNA قرار می‌گیرد و الگوی فعالیت ژن را تغییر می‌دهد. در این مسیر ممکن است ژن را فعال یا مهار کند. این تغییر در نسخه برداری ژن ممکن است منجر به تغییر در پروتئین‌های اسکلتی، گیرنده‌های سطح سلول و ماتریکس خارج سلولی شود (۱، ۲۵). با توجه به این که ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی در طی مرفوژنز ایفاء می‌کند، 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 می‌یابد و موجب نقص در اندام‌ها می‌شود (۱۲، ۲۶، ۲۷). بنابراین بررسی بیشتر اجزاء متابولیک ماتریکس خارج سلولی به وسیله تکنیک‌های دیگر مانند ایمونوسیتوشیمی قبل و بعد از قرار گرفتن مادر در معرض عوامل تراتوژن نه تنها در فهم مکانیسم عمل تراتوژن‌ها بلکه در وقایع طبیعی که در طی دوره‌های بحرانی تکامل روی می‌دهد، بسیار مفید خواهد بود.

غضروف سازی و تکثیر و تبدیل آنها به استخوان در جنین باشد. این ماده می تواند سبب ایجاد هیپوکوندروژنز و متعاقب آن ناهنجاری های شدید در استخوان های اندام ها شود (۲۳،۲۶).

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

سپاسگزارى

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

یکی از مولکول هایی که روی روند استخوان سازی

داخل غضروفی استخوان های دراز اندام ها مؤثر است، متابولیت ویتامین A (اسید رتینوئیک) می باشد که از طریق یک دسته از گیرنده های هورمونی هسته ای (گیرنده های اسید رتینوئیک و گیرنده های X رتینوئیک) در تنظیم نسخه برداری ژن دخالت می کند. گیرنده های اسید رتینوئیک در مراحل اولیه تکامل استخوان به ویژه در تشکیل هسته های پیش غضروف ساز (پره کوندروژنیک) و تمایز بعدی شان به کندرو بلاست ها نقش اصلی را بازی می کنند (۱۸). یکی از گیرنده های اسید رتینوئیک به نام گیرنده آلفا به طور اختصاصی روی سلول های جوانه اندام اثر می گذارد و از طریق تنظیم روند کوندروژنز و مهار سلول های مزانشیمی نقش مهمی را در تراتوژنز دارد (۲۸،۱۸،۹).

کوتاهی اندام ها می تواند ناشی از تأثیر ازدیاد متابولیت ویتامین A (اسید رتینوئیک) روی مرحله

فهرست منابع

- and applied pharmacology. 1989; 100(7): 162-7.
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 alow oral does during organogenesis in mic. *Toxicology*
 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, Hartmun 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.
 ۱۹. رضایی، نورالله؛ جلالی، مهدی؛ نیکروش، محمدرضا؛ فاضل، علیرضا. اثرات تراژوژنیک 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, Izpisua 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.* 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.