Archive of SID

آسیب‌شناسی درمانگاهی دامپزشکی دوره ۱۳، شماره ۳، پیاپی ۵۱، پاییز ۱۳۹۸، صفحات: ۲۲۱ تا ۲۳۴

"مقاله علمی- پژوهشی"

بررسی اثر نانوذره سلنیم و سلنیت سدیم بر بیان ژن ادیپونکتین در جفت میش‌های آبستن

پدرام معیری[1*]، غلامعلی کجوری[2]، افشین جعفری[3]، علی‌محمد احدی[4]، مهسا ابوالفضل‌زاده[5]

۱- دانش‌آموخته دکترای تخصصی بیماری‌های داخلی دام‌های بزرگ، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

۲- استاد گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

۳- دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

٤- استادیار گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران.

۵- کارشناس پرستاری، واحد آستارا، دانشگاه آزاد اسلامی، آستارا، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: dr.moayeri@hotmail.com

(دریافت مقاله: ۹۶/۱۱/۲٦ پذیرش نهایی: ۹۸/۵/۸)

چکیده

در سال‌های اخیر توجهی ویژه به واسطه‌های مقاومت انسولینی نظیر ادیپونکتین شده است که در دوران آبستنی در بافت جفت تولید و بیان شده و از این طریق اثرات خود را بر جنین در حال رشد و سلامت مادر القاء می‌کنند. در این مطالعه برای اولین بار، تأثیر نانوذره سلنیم و سلنیت سدیم بر میزان نسخه‌برداری ژن ادیپونکتین بافت جفت در دوره انتقالی مورد مطالعه قرار گرفت. بـه ایـن منظـور، ۲۰ رأس میش ٤ ماهه آبستن، به‌صورت تصادفی انتخاب و در زمان ۱۰ روز منتهی به زایمان، هر روز تجویز خوراکی مکمل‌هـای سـلنیت سدیم (به میزان ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و نانوذره سلنیوم (در دو دوز ۰/۰۵ و ۰/۱ میلی‌گرم بـه‌ازای هرکیلـوگرم وزن بدن) به آن‌ها صورت گرفت. به گروه شاهد هم آب مقطر با حجم مشابه خورانده شد. پس از زایمان بـا نمونـه‌برداری از جفـت، میزان نسخه‌برداری از ژن ادیپونکتین به روش real-time RT-PCR و بر اساس روش مقایسه‌ای $2^{-\Delta\Delta Ct}$ تعیین شد. نتایج حاصله نشان داد که اضافه نمودن مکمل‌های سلنیومی به جیره غذایی میش‌های آبستن، موجب کاهش معنی‌دار در میزان نسـخه‌برداری ژن ادیپـونکتین می‌شود که در این خصوص، عملکرد سرکوب‌گری نانوذره سلنیوم به مراتب برتر از سلنیت سدیم بود.

کلیدواژه‌ها: ادیپونکتین، تجویز خوراکی، میش‌های آبستن، نانوذره سلنیوم، سلنیت سدیم.

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

مکانیسم‌های کنترل رشد جنین بسیار پیچیده بوده و با وجود انجام مطالعات فراوان در زمینه شناخت آن، هنوز درک مناسبی از آن به دست نیامده است. در هفته‌های ابتدایی زندگی جنینی، ارگانوژنز اصلی شکل می‌گیرد. در اواسط بارداری پرولیفراسیون و گسترش سلولی به سرعت رخ می‌دهد و پس از آن، سرعت تشکیل سلول شروع به کم شدن می‌کند و در هفته‌های پایانی با بزرگ شدن سلول‌ها، رشد سریعی در اندازه آن‌ها روی می‌دهد (Trusolino *et al*., 2010). به همین ترتیب رشد جفت به رشد جنین مرتبط شده است و از یک الگوی مشابه پیروی می‌کند. مواد مغذی موردنیاز برای رشد جنین همان مواد جذب شده از معده و روده نیستند و کبد مادر باید متابولیت‌های غیر قابل استفاده را به مواد مغذی قابل استفاده برای جنین تبدیل کند. بیشتر گلوکز مورد استفاده جنین و مادر باید به وسیله گلوکونئوژنز از مواد گلوکوژنیک (گلوکزساز) مانند پروپیونات، لاکتات، گلیسرول و برخی اسیدهای آمینه حاصل شود (Collier and Collier, 2010). در طول هفته‌های آخر آبستنی، احتیاجات شدید به گلوکز (برای میش‌های تک‌قلو آبستن ۱/۵ و دوقلو آبستن ۲ برابر سطح نگه‌داری) برای مادر به وجود می‌آید که به خاطر وزن‌گیری چند برابر جنین است. همچنین با کاهش فضای شکمی (به خاطر افزایش جثه جنین و مایعات جنینی)، مصرف خوراک محدود شده و ذخایر بافت چربی به طور روزافزون بسیج می‌شوند که البته با افزایش اسیدهای چرب آزاد و کتون‌بادی‌ها در خون همراه است (Torres-Acosta *et al*., 2012). به بیان دیگر، مادر در مصرف گلوکز به نفع جنین صرفه‌جویی کرده و خود از ذخایر چربی استفاده می‌کند و گلوکز را به مصرف جنین می‌رساند (Ehrhardt and Bell, 1997).

ادیپونکتین که به نام‌های Acrp30، GBP28، apM1 و AdipoQ شناخته می‌شود در چهار پژوهش مختلف مورد شناسایی قرار گرفته است (Scherer *et al*., 1995; Hu *et al*., 1996; Maeda *et al*., 1996; Nakano *et al*., 1996). ادیپونکتین یک پپتید حاوی ۲۴۴ اسید آمینه است که از یاخته‌های بافت چربی ترشح شده و به خون می‌ریزد و دارای ویژگی‌های ضد التهاب، ضد چاقی و ضد دیابت است (Jardé *et al*., 2009). سطح ادیپونکتین سرم به طور طبیعی در افراد سالم ۱۰ µg/ml است که شامل ۰/۰۱ درصد از کل پروتئین‌های پلاسما می‌باشد. این هورمون در پلاسما بیشتر به صورت ترایمرهای با وزن مولکولی پایین (low molecular weight; LMW) و الیگومرهایی با وزن مولکولی بالا (high molecular weight; HMW) وجود دارند که بیشترین غلظت آن را HMW به خود اختصاص داده است (Kelesidis *et al*., 2006; Barb *et al*., 2007). ادیپونکتین از طریق مهار پرولیفراسیون ماهیچه صاف رگی در پیشگیری از آترواسکلروز و از طریق تنظیم متابولیسم گلوکز و اسیدهای چرب آزاد و ایجاد حساسیت انسولینی در سلول‌های اپی‌تلیال، در پاتوژنز دیابت تأثیرگذار می‌باشد (Shahar *et al*., 2010) به طوری که در انسان‌های مبتلا به نوع دوم دیابت (مقاوم به انسولین) سطح سرمی آن کاهش می‌یابد و به عبارتی دیگر مابین سطح سرمی آن و میزان حساسیت به انسولین ارتباطی وجود دارد (Hanley *et al*., 2007). ادیپونکتین که از آدیپوسیت‌ها تولید شده است، بر گیرنده‌های کادهرین و کالرتیکولین (مربوط به

www.SID.ir

Archive of SID

کلسیم) و گیرنده‌های ادیپونکتین یک و دو (Adipo R_1 و Adipo R_2) تاثیر گذاشته و اثرات ضد التهابی نیز برای آن گزارش شده است (Izadi and Azadbakht, 2013).

مطالعات مختلف حاکی از آن است که افراد دارای سطح بالاتر هورمون ادیپونکتین در سرم، عموماً غلظت بالاتری از لیپوپروتئین‌های با دانسیته بالا (high density lipoproteins; HDL) و سطوح پایین‌تری از لیپوپروتئین‌های با دانسیته پایین (low density lipoproteins; LDL)، تری‌گلیسرید (triglyceride; TG) و کلسترول تام دارند (Bansal *et al.*, 2006). ادیپونکتین هم‌چنین نقشی مهم در ترشح استروژن و فاکتور رشد شبه انسولینی (insulin growth factor; IGF) دارد که واسطه‌های مهمی در افزایش خطر ابتلا به سرطان هستند (Kaklamani *et al.*, 2008).

دو ایزوفرم Adipo R_1 و Adipo R_2 به عنوان گیرنده‌های ادیپونکتین شناسایی شده‌اند که گیرنده‌های R_1عمدتاً در ماهیچه و گیرنده‌های R_2 عمدتاً در کبد بیان می‌شوند (Kelesidis, 2006). اگرچه این هورمون از بافت چربی ترشح می‌شود، اما به نظر می‌رسد با افزایش وزن از سطح پلاسمایی آن کاسته شده و با دریافت رژیم غذایی کاهنده وزن، میزان آن افزایش می‌یابد (Liu *et al.*, 2003). در انسان غلظت ادیپونکتین در جنس مؤنث بیشتر گزارش شده است (Cnop *et al.*, 2003). هورمون تستوسترون در مردان غلظت ادیپونکتین را کاهش داده و از تولید الیگومرهای با وزن مولکولی بالا جلوگیری می‌کند (Xu *et al.*, 2005). بررسی‌های انجام شده حکایت از وجود گیرنده‌های ادیپونکتین در رده‌های مختلف سلول‌های سرطانی دارد (Barb *et al.*, 2007). شواهد حاکی از آن است که میزان ادیپونکتین تنها تحت تأثیر چاقی و مقاومت انسولینی نبوده ولی تأثیرگذاری عوامل مذکور توسط فروبیس و همکاران در سال ۲۰۰۱ بیان شده است (Fruebis *et al.*, 2001). این محققین اظهار داشتند که در نتیجه برش پروتئولیکی ادیپونکتین، افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب در عضله رخ داده و کاهش وزن موش را باعث می شود. علاوه بر آن کیساباه و همکاران در سال ۲۰۰۰ نواحی ژنی کدکننده ادیپونکتین را بر روی کروموزوم ۳q۲۷ انسانی یافتند که به شدت به سندروم‌های متابولیکی در انسان‌های اروپایی لینک می‌باشد (Kissebah *et al.*, 2000). ویونت و همکاران در سال ۲۰۰۰ نواحی ژنومی حساسیت به دیابت را در کروموزوم ۳q۲۷ یافتند (Vionnet *et al.*, 2000). بررسی‌های انجام شده نشان می‌دهد که ادیپونکتین یکی از مهم‌ترین ادیپوکین‌های حساسیت به انسولین بوده و در نتیجه دارای این قابلیت است که در تیمارهای مرتبط با حساسیت به انسولین مورد هدف قرار گیرد (Fasshauer *et al.*, 2002). در نتیجه به نظر می‌رسد که عوامل بسیاری (از جمله تیمارهای تغذیه‌ای) وجود دارند که می‌توانند از طریق کاهش و یا افزایش بیان ادیپونکتین بر روی مقاومت انسولینی، هومئوستازی انرژی و همچنین متابولیسم لیپید و گلوکز تأثیرگذار باشند. گزارش ساسکنا و همکاران در سال ۲۰۱۷ حاکی از آن است که رژیم‌های غذایی حاوی سلنیوم با کاهش ادیپونکتین موجب مقاومت نسبت به التهاب‌های ناشی از سرطان روده بزرگ می‌شود (Saxena *et al.*, 2017). نتایج حاصله از مطالعه ماتسودا و همکاران در سال ۲۰۰۲ روی موش‌های فاقد ژن ادیپونکتین، نقش این

www.SID.ir

Archive of SID

هورمون را در جلوگیری از ضخیم‌شدن عروق و تکثیر عضلات صاف جدار عروق و به‌طور کلی اثرات حفاظتی آن بر سیستم قلبی-عروقی و ضد آترسکلروز را به اثبات رسانید (Matsuda *et al.*, 2002). به نظر می‌رسد این هورمون به‌واسطه اثرات مرکزی بر بخش‌های تنظیم سیری و گرسنگی هیپوتالاموس در تنظیم اشتها نقش داشته باشد (Kubota *et al.*, 2007). ایزدی و آزادبخت در سال ۲۰۱۳ بیان داشتند که ارتباط معکوس میان سطح هورمون ادیپونکتین و خطر سرطان سینه وجود دارد که این ارتباط در مطالعات مورد-شاهدی و آینده‌نگر، هم در زنان قبل از سن یائسگی و هم در زنان بعد از سن یائسگی وجود دارد (Izadi and Azadbakht, 2013). این محققین همچنین خطر سرطان اندومتر در زنانی که سطح ادیپونکتین پلاسمایی بالا داشتند را کمتر دانسته و خطر سرطان پروستات و هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات در مردان با سطح پایین هورمون مذکور را بیشتر از سایر افراد گزارش نمودند. محققین مذکور از ارتباط معکوس میان غلظت سرمی هورمون ادیپونکتین، با خطر سرطان کولورکتال و همچنین ارتباط معکوس میان غلظت ادیپونکتین پلاسما و سرطان پانکراس در مردان اطلاع دادند (Bansal *et al.*, 2006).

چنین بیان شده است که بیان ژن ادیپونکتین به‌وسیله فاکتورها و شبیه‌سازهای رونویسی متعددی از جمله گیرنده پراکسیزومی فعال‌شونده توسط proliferator (PPAR γ) تنظیم می‌شود (Iwaki *et al.*, 2003). درونکی و همکاران در سال ۲۰۱۷ اظهار داشتند که ادیپونکتین و گیرنده‌های آن (Adipo R_1 و Adipo R_2) در چهار بافت سر، بدنه و دم اپیدیدیم و پارانشیم بیضه بره‌های نر در حال رشد نژاد افشاری در دوره پیش از بلوغ بیان می‌شود (Dorounaki *et al.*, 2017).

سلنیم یکی از عناصر کمیاب بوده و جزء کلیدی تعدادی از سلنوپروتئین‌های کاربردی است که در عملکردهای طبیعی بدن دخالت دارند (Ren *et al.*, 2012). یکی از مهم‌ترین نقش‌های این عنصر، در ساختمان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از قبیل گلوتاتیون پراکسیداز و تیرودوکسین ردوکتاز است که عملکرد آن‌ها حذف رادیکال‌های آزاد و گونه‌های اکسیژن فعال و حفاظت بافت‌ها در قبال تخریب اکسیداتیو می‌باشد (Rayman, 2000). غشاء سلول‌ها و ارگانل‌های داخل سلولی از سطوح نسبتاً بالایی از چربی‌های پیچیده غیر اشباع تشکیل شده‌اند و اگر به‌خوبی در برابر اکسیدان‌ها محافظت نشوند، در معرض اکسیداسیون قرار خواهند گرفت. عدم کنترل پراکسیداسیون غشاءها به‌واسطه حضور برخی کمبودها و یا عملکرد ضعیف سیستم حفاظت‌کننده، می‌تواند مخاطراتی را برای سلامت حیوان به دنبال داشته باشد. نقش سلنیم در همین زمان آشکار گشته و با تحکیم عملکرد گلوتاتیون پراکسیداز در انهدام پراکسیدازها، هیدروپراکسیدها و پراکسید هیدروژن و احیاء آن‌ها به الکل‌ها، از خسارات ناشی از اکسیداسیون غشائی جلوگیری می‌نماید (Kojouri and Shirazi, 2007). از سوی دیگر، مشخص شده زمانی که اندازه ذرات به مقیاس نانومتر کاهش می‌یابد، خواص جدیدی مانند اثرات کوانتومی و واکنش‌پذیری بالا در محدوده‌ای وسیع‌تر را آشکار می‌نمایند. از این رو، نانوذره سلنیوم قابلیت زیستی مشابهی با سلنیت دارد، در حالی که خواص توکسیک نانوسلنیوم ۷ برابر کمتر از سلنیت می‌باشد (Zhang *et al.*, 2005).

www.SID.ir

Archive of SID

بر این اساس، هدف از انجام تحقیق حاضر آن بود که با بهره‌گیری از ترکیبات مختلف سلنیم (سلنیت سدیم و نانوذره سلنیم) در دوره انتقالی، به مقایسه اثرات آن‌ها بر میزان نسخه‌برداری ژن ادیپونکتین در جفت، پرداخته شود.

مواد و روش‌ها

- **نمونه‌گیری و تیمارهای آزمایشی:** در مطالعه حاضر ۲۰ رأس میش متعلق به واحد دامپروری دانشکده کشاورزی دانشگاه شهرکرد در محدوده سنی یکسان که ٤ ماه آبستن بودند، به‌صورت تصادفی انتخاب شدند. تمامی مراحل آزمایش در دانشگاه شهرکرد از اسفند سال ۱۳۹۳ الی اسفند ۱۳۹۵ به انجام رسید. تعیین سن میش‌ها با توجه به فرمول دندانی و پرونده موجود از آن‌ها در دامداری انجام شد. تعیین آبستنی نیز بر اساس پرونده آن‌ها و انجام سونوگرافی صورت پذیرفت. قبل از شروع تحقیق، میانگین سطح سلنیوم جیره توسط روش جذب اتمی تعیین و پس از خون‌گیری سطح سرمی سلنیوم میش‌ها نیز به روش اسپکتروفتومتری جذب اتمی در طول موج ٤۹۵ سنجیده شد (Kojouri *et al.*, 2012). میش های آبستن از زمان ۲۱ روز منتهی به زایمان مورد پایش قرار گرفتند و طی ۱۰ روز متوالی قبل از زایش تجویز خوراکی مکمل‌های سلنیت سدیم (Na_2Seo_3) (به میزان ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به ۵ رأس، نانوذره سلنیم (در دو دوز ۰/۰۵ و ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) هریک به ترتیب به ۵ رأس و به ۵ رأس گروه شاهد نیز توسط سرنگ به حجم مساوی آب مقطر خورانده شد. شایان ذکر است که تا زمان زایمان، میش‌ها از نظر درمانگاهی و آزمایشگاهی (بررسی علائم حیاتی و اخذ و بررسی گسترش خونی به طور روزانه) مورد پایش دقیق قرار گرفتند. نمونه‌برداری از جفت در هنگام زایمان صورت پذیرفت و ۵ گرم از بافت کوتیلدون مربوط به جایگاه‌های مختلف در پاکت آلومینیومی جمع‌آوری و به منظور جلوگیری از اضمحلال RNA، نمونه‌ها سریعاً در ازت مایع به آزمایشگاه منتقل و تا انجام مراحل بعدی در برودت ۷۰- درجه سلسیوس نگه‌داری شدند.

- **استخراج RNA و واکنش RT-PCR**: جداسازی RNA با استفاده از کیت تجاری RNAX Plus، ساخت شرکت سیناکلون و بر اساس دستورالعمل شرکت انجام شد. به‌منظور حذف DNA، تمام نمونه‌های RNA به مدت ۱ ساعت با آنزیم DNase (Fermentase، آمریکا) و مطابق روش ارائه شده توسط شرکت تیمار شدند. کیفیت و کمیت RNA استخراج شده با استفاده از ژل آگارز و روش اسپکتروفتومتری با استفاده از دستگاه بیوفتومتر ساخت شرکت اپندورف آلمان سنجیده شد. برای سنتز cDNA از کیت Two-step cDNA Synthesis ساخت شرکت VIVANTIS طبق دستور کار کیت با استفاده از Oligo-dt استفاده شد. به منظور بهینه‌سازی شرایط RT PCR، PCR استاندارد بر روی cDNA سنتز شده با استفاده از پرایمرهای اختصاصی انجام شد. طراحی پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار Vector NTI صورت گرفت. توالی پرایمرها، دمای اتصال آن‌ها و طول اندازه محصول PCR در جدول ۱ نشان داده شده است.

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱- توالی و خصوصیات پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه

نام ژن هدف	نوع پرایمر	توالی پرایمر	دمای ذوب (درجه سلسیوس)	اندازه محصول PCR (bp)
adp1	F	5-CTGGGAGCTCTTCTACTGC-3	۵۸/۸۳	۱۳۲
	R	5-GGTCCCGTTGTGGCCAGG-3	٦۵/۳۰	
ACTB	F	5-TCAGAGCAAGAGAGGCATC-3	۵٦/٦۷	۲۷۷
	R	5-GCTCGTTGTAGAAGGTGTG-3	۵٦/٦۷	

- **آزمون PCR در زمان حقیقی:** برای ارزیابی تغییرات بیان ژن ادیپونکتین، PCR در زمان حقیقی به روش مقایسه‌ای $۲^{-\Delta\Delta Ct}$ و با استفاده از کیت SYBR Premix Ex Taq ساخت شرکت Takara و دستگاه Rotor gene 6000 انجام شد. بررسی کمی نتایج حاصل از روش Real-time PCR با استفاده از نرم‌افزار Gene Expression Relative Quantitation ساخت شرکت بایورد (Biorad) در مقایسه با نمونه کنترل، انجام گرفت. برای اعتبار بیشتر، کل آنالیزها با تست تصادف (نرم‌افزار RES 2009) که مخصوص آنالیز داده‌های Real-time می‌باشد، نیز انجام شد. از ژن ACTB گوسفندی به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد و همه نمونه‌ها به‌صورت تکرار سه تایی ارزیابی شدند.

- **روش تهیه نانوذره سلنیم:** تولید نانوذره سلنیم طبق روش کجوری و همکاران به انجام رسید. بدین منظور محلول اکسید سلنیوم با بهره‌گیری از محلول اسید آسکوربیک احیاء شد و طی این روند نانو ذرات سلنیم به مرور تشکیل و رسوب داده شدند (Kojouri *et al.*, 2007). در واقع، نانوذرات سلنیم به روش شیمیایی و با احیاء نمودن اکسید سلنیم و با بهره‌گیری از محلول اسید آسکوربیک تهیه شد. بر این اساس، ذرات قرمزرنگ نانو سلنیم در محلول کلوئیدی آشکار و ترسیب حاصله پس از گذشت ۷۲ ساعت جداسازی و مورد استفاده قرار گرفت. بدین منظور ترسیب قرمز رنگ مذکور در لوله آزمایش جمع‌آوری و دور از نور در دمای ٤ درجه سلسیوس نگه‌داری شد. سپس طی سه مرحله اقدام به حرارت‌دهی ۱ میلی‌لیتر از محلول یکنواخت و قرمز رنگ نانوذره بر صفحه داغ در دمای ٤۵ درجه سلسیوس گردید تا میزان ماده مؤثر توزین و تعیین گردد. بدین ترتیب میانگین ماده مؤثر نانوذره در هر میلی‌لیتر مشخص شد و از آن پس ملاک عمل قرار گرفت (Zhang *et al.*, 2004).

- **تحلیل آماری داده‌ها:** با بهره‌گیری از نرم‌افزار سیگمااستات (Ver 3.1) اقدام به آنالیز داده‌ها به روش آنالیز واریانس و مقایسه میانگین با استفاده از آزمون t-Test در سطح $p<۰/۰۵$ شد.

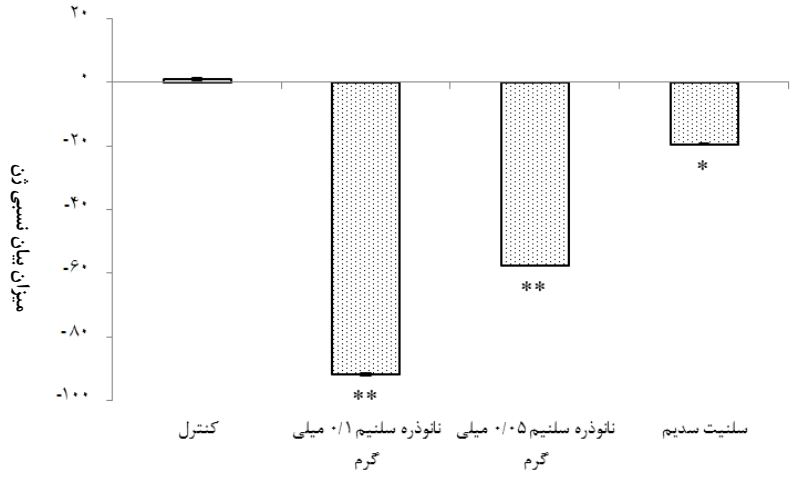
یافته‌ها

میزان متوسط سلنیم جیره طی سه مرتبه نمونه‌برداری و با بهره‌گیری از روش جذب اتمی معادل

www.SID.ir

Archive of SID

۰/۰±٦٨/٣٤ میلی‌گرم در هر کیلوگرم ماده خشک تعیین شد. نمودار ۱ میزان بیان ژن ادیپونکتین در تیمارهای حاوی تجویز خوراکی نانوذره سلنیم و سلنیت سدیم به همراه گروه شاهد را نشان می‌دهد. بر اساس نتایج به‌دست آمده، ژن ادیپونکتین در کلیه تیمارهای مورد مطالعه بیان شد و گروه شاهد که دارای بیشترین مقدار بود، اختلاف معنی‌داری با سایر تیمارها داشت (p<۰/۰۵). بنابراین، افزودن مکمل‌های سلنیومی به جیره غذایی میش‌های آبستن، موجب کاهش بیان ژن ادیپونکتین شده است. با مقایسه تیمارهای حاوی سلنیم مشخص شد که افزودن نانوذره سلنیم در هر دو دوز مورد مطالعه، نسبت به سلنیت سدیم در کاهش معنی‌دار بیان ژن ادیپونکتین نقش چشمگیری داشته است. در خصوص نانوذره سلنیم نیز می‌توان بیان داشت که تأثیرگذاری آن وابسته به دوز مصرفی می‌باشد، به‌گونه‌ای که بین دوزهای ۰/۰۵ و ۰/۱ میلی‌گرم نانوذره سلنیم، اختلاف معنی‌داری از لحاظ آماری مشاهده شد (p<۰/۰۵). تغییرات سطح سرمی سلنیم (جدول ۲) بیانگر این مطلب بود که میزان سلنیم در کلیه تیمارهای مورد مطالعه دارای اختلاف معنی‌دار با گروه شاهد بود. همچنین در تیمار نانوذره با دوز ۰/۰۵ میلی گرم، میزان سلنیوم (۲۰/۵±۰/۲۹ mg/kg) در روز زایمان به طور معنی‌دار بیشتر از سایر گروه‌ها بود (۰/۰۲۹، ۰/۰۲۹ و p=۰/۰۲۹).



نمودار ۱- بیان ژن ادیپونکتین در تیمارهای حاوی مکمل‌های نانوذره سلنیم و سلنیت سدیم در بافت جفت میش‌های آبستن.
* و **: به ترتیب بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار با کنترل در سطح احتمال ۰/۰۵ و ۰/۰۱ می‌باشد.

جدول ۲- تغییرات میزان سلنیم سرم میش‌ها طی دوره انتقال (از هفت روز مانده به زایمان تا روز زایمان)

روز	گروه شاهد	تیمار ۱: نانوذره سلنیم (۰/۰۵ mg/kg)	تیمار ۲: نانوذره سلنیم (۰/۱ mg/kg)	تیمار ۳: سلنیت سدیم (۰/۱ mg/kg)
-۷	۲۲/۷۵ ± ۰/٤٨	۲۱/۵ ۰±/۲۹	۱۹/۷۵ ± ۲/۱۷	۲۱/۷۵ ۱±/۳۷^{b}
صفر (روز زایمان)	۱۸/۲۵ ± ۰/۲۵^{a}	۲۰/۵ ± ۰/۲۹^{ABC}	۱۵/۷۵ ± ۰/۲۵^{A}	۱۷/۲۵ ± ۰/۲۵^{B}

a: تغییرات نسبت به روز ۷- معنی دار است (p<۰/۰۵)؛ b: تغییرات نسبت به روز صفر معنی دار است (p<۰/۰۵)؛ A: تغییرات نسبت به گروه شاهد معنی‌دار است (p<۰/۰۵)؛ B: تغییرات نسبت به گروه تیمار ۲ معنی دار است (p<۰/۰۵)؛ C: تغییرات نسبت به گروه تیمار ۳ معنی دار است (p<۰/۰۵)

www.SID.ir

Archive of SID

بحث و نتیجه‌گیری

در سال‌های اخیر نقش واسطه‌های مقاومت انسولینی نظیر ادیپونکتین که در دوران آبستنی در بافت جفت تولید و اثرات خود را بر جنین در حال رشد و سلامت مادر القاء می‌نمایند، مورد توجه قرار گرفته است (Lappas *et al.*, 2005). در بررسی حاضر پس از ۱۰ روز تجویز خوراکی مکمل سلنیت‌سدیم (به میزان ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و نانوذره سلنیم (در دو دوز ۰/۰۵ و ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن)، اقدام به سنجش میزان نسخه‌برداری ژن ادیپونکتین جفت توسط Real-time RT-PCR بر اساس روش مقایسه‌ای $2^{-\Delta\Delta Ct}$ شد.

با توجه به مطالعات صورت گرفته در خصوص بیان ژن ادیپونکتین در بافت جفت، انتظار می‌رفت که این ژن در کلیه تیمارهای مورد مطالعه نیز بیان شود (Fasshauer *et al.*, 2002). بر این اساس، در میش‌هایی که مکمل غذایی سلنیمی دریافت نکرده بودند (گروه شاهد) بیان ژن ادیپونکتین مشاهده شد ولی با تجویز خوراکی سلنیم، کاهش معنی‌داری در بیان این ژن حاصل شد. این موضوع نشان می‌دهد که سلنیم بر بیان ژن ادیپونکتین در میش‌های آبستن مؤثر است و موجب سرکوب نسخه‌برداری ژن مذکور می‌شود .

گزارشات مختلف نشان می‌دهند که سلنیم بر بیان برخی ژن‌ها دارای تأثیر معنی‌دار است ولی بررسی‌ها در پیشینه تحقیق ما مشخص کرد که تا قبل از انجام مطالعه حاضر، تحقیقی در زمینه بررسی اثرات سلنیم بر بیان ژن ادیپونکتین در جفت میش صورت نگرفته است. در این ارتباط گان و همکاران در سال ۲۰۰۲ بیان داشتند که تجویز ۰/۰۲ mg/kg سلنیم موجب افزایش بیان ژن گلوتاتیون پراکسیداز در موش شده، در حالی که تزریق دوزهای ۰/۰٤ mg/kg و ۰/۰۸ mg/kg باعث کاهش بیان ژن مذکور می‌شود (Gan *et al.*, 2002). نتایج این پژوهشگران با بخشی از یافته‌های پژوهش حاضر مبنی بر اینکه تأثیرات سلنیم بر تغییرات بیان ژن وابسته به دوز می‌باشد، مطابقت داشت. در واقع در پژوهش حاضر نتایج حاصله از تجویز خوراکی نانوذره سلنیم و سلنیت سدیم بر میزان نسخه‌برداری ژن ادیپونکتین در بافت جفت میش‌های آبستن به همراه گروه شاهد (نمودار ۱) نشان داد که اضافه نمودن مکمل‌های سلنیمی به جیره غذایی میش‌های آبستن، موجب کاهش معنی‌دار در میزان نسخه‌برداری ژن ادیپونکتین شده و در این بین عملکرد سرکوب‌گر نانوذره سلنیم با دوز ۰/۰۵ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن به مراتب برتر از سلنیت سدیم ارزیابی شد. میسو و همکاران در سال ۲۰۱۲ رابطه منفی بین افزودن مکمل‌های سلنوپروتئینی با میزان ادیپونکتین در ۳٦ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ یافتند (Misu *et al.*, 2012). جابلونسکا و همکاران در سال ۲۰۱٦ در بررسی بیان ژن‌های مرتبط با متابولیسم گلوکز در انسان بیان داشتند که سلنیوم دارای تأثیر معنی‌دار بر سه یگنالینگ ادیپونکتین است و افزودن مکمل‌های حاوی سلنیم موجب کاهش بیان ژن‌های گیرنده‌های انسولین، لاکتات دهیدروژناز، آلفا ۱ پیرووات دهیدروژناز، بتاپیرووات دهیدروژناز و گیرنده ادیپونکتین ($Adipor_1$) می‌شود (Jablonska *et al.*, 2016). این محققین اضافه نمودند که سلنیوم ممکن است بر کنترل گلوکز خون در سطوح متفاوت تنظیم، اتصال به سیگنالینگ انسولین، گلیکولیز و متابولیسم پیرووات تأثیرگذار باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

لشگری و همکاران در سال ۲۰۱۳ در بررسی تغییرات بیان ژن ادیپونکتین در مراحل مختلف آبستنی در دستگاه تولیدمثل میش‌های افشاری چنین بیان داشتند که بیان ژن مذکور در زمان‌های مختلف آبستنی و در نواحی مختلف رحم در میش تغییر می‌کند (Lashgari *et al.*, 2013). این محققین کاهش بیان ژن ادیپونکتین در اوایل و اواخر آبستنی و بالاتر بودن بیان آن در بافت کارانکول را گزارش نمودند. تابنده و همکاران در سال ۲۰۱۵ بیان ژن‌های ادیپونکتین را در مراحل مختلف سیکل فحلی گاو در بافت‌های هیپوفیز و هیپوتالاموس مورد مطالعه قرار دادند و چنین اظهار داشتند که بالاترین بیان ژن مذکور در بافت‌های مورد مطالعه در فاز لوتئال مشاهده می‌شود، درحالی‌که حداقل میزان بیان ادیپونکتین مربوط به دوره پرواستروس است. این محققین همچنین بیان داشتند که ممکن است ادیپونکتین بر عملکرد محور هیپوفیز- هیپوتالاموس در گاو در طول سیکل فحلی نقش تنظیمی داشته باشد (Tabandeh *et al.*, 2015).گزارش شده که در موش‌هایی که هیپوفیز آن‌ها برداشت می‌شود، بیان ادیپونکتین کاهش می‌یابد و جایگزینی گنادوتروپین‌ها به‌خصوص HCG سبب افزایش میزان mRNA ادیپونکتین می‌شود (Rodriguez-Pacheco *et al.*, 2007). رانهیم و همکاران و ویلیامز و همکاران در سال ۲۰۰٤ چنین اعلام داشتند که در افراد مبتلا به دیابت نوع II و دیابت آبستنی از سطح سرمی ادیپونکتین کاسته می‌شود (Ranheim *et al.*, 2004; Williams *et al.*, 2004). محمدزاده و همکاران در سال ۲۰۰۷ بیان داشتند که دیابت نوع ۲ با سطوح پایین ادیپونکتین مرتبط بوده و احتمالاً این هورمون در ارتباط پاتوفیزیولوژیک چاقی با دیابت نوع ۲ نقش دارد (Mohammadzadeh *et al.*, 2007). خروبی و همکاران در سال ۲۰۰۳ اعلام داشتند که بیان گیرنده‌های ادیپونکتین زمانی که در معرض اولئات (که یک اسید چرب آزاد غیراشباع است) قرار می‌گیرند، افزایش می‌یابد (Kharroubi *et al.*, 2003). شواهد موجود نشان‌دهنده نقش ادیپونکتین در باروری جنس ماده به دلیل تأثیر بر بخش‌های مختلف سیستم تولیدمثلی می‌باشد. در سلول‌های گنادوتروپ، ادیپونکتین سبب مهار آزادسازی هورمون LH و کاهش بیان گیرنده GnRH می‌شود (Rodriguez-Pacheco *et al.*, 2007). با توجه به کاهش ادیپونکتین پلاسما همزمان با بلوغ در انسان و حیوانات آزمایشگاهی (Lu *et al.*, 2008) و نیز نقش این هورمون در مهار ترشح پایه و تحریک شده GnRHاز هیپوفیز (Mitchell *et al.*, 2005)، می‌توان نقش آن در مهار عملکرد تولیدمثلی را تأیید نمود. مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که موش‌های تراژن (transgene) با بیان بالای ادیپونکتین نابارور هستند (Kadowaki and Yamauchi, 2005). بر اساس شواهد ارائه شده فوق مبنی بر اثر مهاری ادیپونکتین بر سلول‌های گنادوتروپ، به نظر می‌رسد بخشی از ناباروری در مدل‌های آزمایشگاهی ناشی از اثر مهاری این هورمون بر هیپوفیز باشد. بر این اساس، یافته مطالعه حاضر که حکایت از کاهش میزان نسخه‌برداری ژن ادیپونکتین بافت جفت دارد، محرکی مناسب برای شکل‌گیری روند مناسب چرخه‌ی هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال شده و سلامت زایمان و جنین را تأمین خواهد کرد.

www.SID.ir

Archive of SID

با توجه به نقش بارز گلوکز و انسولین در رشد داخل رحمی جنین منطقی به نظر می‌رسد که ادیپونکتین بر روی رشد جنین نقش تنظیم‌کنندگی داشته باشد. محدودیت رشد جنین و عدم میزان کافی میزان چربی قهوه‌ای و گلوکز در بره‌های نارس یکی از معضلات عمده در طب دامپزشکی به شمار می‌رود که با تلفات چشم‌گیری همراه هستند. با توجه به نقش ادیپونکتین در کاهش گلوکونئوژنز، افزایش برداشت گلوکز، فروگشت چربی، افزایش حساسیت به انسولین و کاهش وزن نوزاد، چنین نتیجه‌گیری می‌شود که تجویز مکمل‌های سلنیمی و به ویژه نانوذره سلنیم منجر به کاسته شدن از میزان نسخه‌برداری ژن ادیپونکتین در بافت جفت شده و شرایط مطلوب‌تری را برای سلامت بره نوزاد پی‌ریزی می‌نماید، چراکه حداکثر وزن‌گیری جنین در اواخر دوران آبستنی مصادف با حداکثر فشار متابولیکی بر مادر است. بررسی‌ها نشان داده است که جنین تا ۹۰ روزگی تنها ۱۵ درصد از وزن هنگام تولد خود را کسب می‌کند، از ۹۰ تا ۱۲۰ روزگی، ۳۵ درصد و از ۱۲۰ تا ۱۵۰ روزگی، ۵۰ درصد بقیه را کسب می‌کند. در ضمن در اواخر آبستنی وزن مایعات جنینی نیز افزایش می‌یابد که به فشار فیزیکی بر میش در اواخر آبستنی اضافه می شود (Economides, 1986).

هالوئکس و همکاران در سال ۲۰۰۱ حضور TNF را عاملی برای افزایش بیان ژن ادیپونکتین و ترشح آن در بافت رحم می‌دانند (Halleux *et al.*, 2001) و فاشاور و همکاران در سال ۲۰۰۳ اینترلوکین ٦ را در این امر مؤثر دانسته‌اند (Fasshauer *et al.*, 2003). پژوهش محمدی و همکاران در سال ۲۰۱۱ حاکی از آن بود که در دیابت تجربی نوع ۱، بیان ژن گیرنده‌های ادیپونکتین در بافت پانکراس افزایش می‌یابد و این افزایش بیان پس از تزریق انسولین تعدیل می‌شود که نشان‌دهنده اثر مهاری انسولین بر بیان ژن گیرنده‌های ادیپونکتین است (Mohammadi *et al.*, 2011).

موارد بیان‌شده اهمیت نقش تغذیه در اواخر آبستنی میش و دخالت ارتباط جفت و جنین را در سلامت بره نوزاد یادآور می‌شود، به گونه‌ای که در حضور واسطه‌های التهابی بر میزان ادیپونکتین بدن مادر افزوده می‌شود و این امر در شکل‌گیری نوزاد نارس یا ضعیف دخیل خواهد بود. از این رو بهره‌گیری از مشتقات مختلف سلنیم در حوالی زایمان با کاستن از میزان نسخه‌برداری ژن ادیپونکتین جفت، منجر به کم‌رنگ شدن نقش واسطه‌های التهابی در حوالی زایمان شده و به نوعی سلامت بره نوزاد را تأمین می‌نماید.

سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی دانشگاه شهرکرد و در قالب پایان‌نامه دکترای تخصصی در بخش بیماری‌های داخلی دام‌های بزرگ، در دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهرکرد انجام شده است که مراتب تشکر و قدردانی خود را اعلام می‌داریم.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

- Bansal, N., Charlton-Menys, V., Pemberton, P., Mcelduff, P., Oldroyd, J., Vyas, A., *et al*. (2006). Adiponectin in umbilical cord blood is inversely related to low-density lipoprotein cholesterol but not ethnicity. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 91(6): 2244-2249.
- Barb, D., Williams, C.J., Neuwirth, A.K. and Mantzoros, C.S. (2007). Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. The American Journal of Clinical Nutrition, 86(3): 858S-866S.
- Cnop, M., Havel, P., Utzschneider, K., Carr, D., Sinha, M., Boyko, E., *et al*. (2003). Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. Diabetologia, 46(4): 459-469.
- Collier, R.J. and Collier, J. (2011). Environmental physiology of livestock. USA: Iowa, John Wiley and Sons, pp: 81-181.
- Dorounaki, M., Rostami, B., Harkinezhad, T. and Shahir, M.H. (2017). Gene expression of adiponectin and its receptor2 (AdipoR2) in reproductive tract of growing prepubertal Afshari male lambs. Iranian Journal of Animal Science Research, 8(4): 667-676.
- Economides, S. (1986). Nutrition and management of sheep and goats. Small Ruminant Production In The Developing Countries, 86: 61-73.
- Ehrhardt, R.A. and Bell, A.W. (1997). Developmental increases in glucose transporter concentration in the sheep placenta. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 273(3): R1132-R1141.
- Fasshauer, M., Klein, J., Neumann, S., Eszlinger, M. and Paschke, R. (2002). Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. Biochemical and Biophysical Research Communications, 290(3): 1084-1089.
- Fasshauer, M., Kralisch, S., Klier, M., Lossner, U., Bluher, M., Klein, J., *et al*. (2003). Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. Biochemical and Biophysical Research Communications, 301(4): 1045-1050.
- Fruebis, J., Tsao, T.S., Javorschi, S., Ebbets-Reed, D., Erickson, M.R.S., Yen, F.T., *et al*. (2001). Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. Proceedings of the National Academy of Sciences, 98(4): 2005-2010.
- Gan, L., Liu, Q., Xu, H.-B., Zhu, Y.S. and Yang, X.L. (2002). Effects of selenium overexposure on glutathione peroxidase and thioredoxin reductase gene expressions and activities. Biological Trace Element Research, 89(2): 165-175.
- Halleux, C. M., Takahashi, M., Delporte, M.L., Detry, R., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., *et al*. (2001). Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. Biochemical and Biophysical Research Communications, 288(5): 1102-1107.
- Hanley, A.J., Bowden, D., Wagenknecht, L.E., Balasubramanyam, A., Langfeld, C., Saad, M.F., *et al*. (2007). Associations of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in nondiabetic Hispanics and African-Americans. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 92(7): 2665-2671.
- Hu, E., Liang, P. and Spiegelman, B.M. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. Journal of Biological Chemistry, 271(18): 10697-10703.
- Iwaki, M., Matsuda, M., Maeda, N., Funahashi, T., Matsuzawa, Y., Makishima, M., *et al*. (2003). Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. Diabetes, 52(7): 1655-1663.

www.SID.ir

Archive of SID

- Izadi, V. and Azadbakht, L. (2013). Association between cancer and serum adiponectin level: The review of epidemiologic evidences. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences, 15(5): 97-110. [In Persian]
- Jablonska, E., Reszka, E., Gromadzinska, J., Wieczorek, E., Krol, M.B., Raimondi, S., *et al*. (2016). The effect of selenium supplementation on glucose homeostasis and the expression of genes related to glucose metabolism. Nutrients, 8(12): 772-780.
- Jardé, T., Caldefie-Chézet, F., Goncalves-Mendes, N., Mishellany, F., Buechler, C., Penault-Llorca, F., *et al*. (2009). Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: clinical and in vitro studies. Endocrine-Related Cancer, 16(4): 1197-1210.
- Kadowaki, T. and Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. Endocrine Reviews, 26(3): 439-451.
- Kaklamani, V. G., Sadim, M., Hsi, A., Offit, K., Oddoux, C., Ostrer, H., *et al*. (2008). Variants of the adiponectin and adiponectin receptor 1 genes and breast cancer risk. Cancer Research, 68(9): 3178-3184.
- Kelesidis, I., Kelesidis, T. and Mantzoros, C. (2006). Adiponectin and cancer: a systematic review. British Journal of Cancer, 94(9): 1221-1225.
- Kharroubi, I., Rasschaert, J., Eizirik, D.L. and Cnop, M. (2003). Expression of adiponectin receptors in pancreatic β cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 312(4): 1118-1122.
- Kissebah, A.H., Sonnenberg, G.E., Myklebust, J., Goldstein, M., Broman, K., James, R.G., *et al*. (2000). Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. Proceedings of the National Academy of Sciences, 97(26): 14478-14483.
- Kojouri, G. and Shirazi, A. (2007). Serum concentrations of Cu, Zn, Fe, Mo and Co in newborn lambs following systemic administration of Vitamin E and selenium to the pregnant ewes. Small Ruminant Research, 70(2): 136-139.
- Kojouri, G.A., Sadeghian, S., Mohebbi, A. and Dezfouli, M.R.M. (2012). The effects of oral consumption of selenium nanoparticles on chemotactic and respiratory burst activities of neutrophils in comparison with sodium selenite in sheep. Biological Trace Element Research, 146(2): 160-166.
- Kubota, N., Yano, W., Kubota, T., Yamauchi, T., Itoh, S., Kumagai, H., *et al*. (2007). Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake. Cell Metabolism, 6(1): 55-68.
- Lappas, M., Yee, K., Permezel, M. and Rice, G.E. (2005). Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. Journal of Endocrinology, 186(3): 457-465.
- Lashgari, A., Rustami, B. and Shahir, M.H.E. (2013). valuation of changes in adiponectin gene expression at different stages of pregnancy in Afshari ewe breeding system In Proceedings of First National Agricultural and Sustainable Natural Resources Conference, https://www.civilica.com/Paper-NACONF01-NACONF01_0996.html [In Persian]
- Liu, Y.M., Lacorte, J.M., Viguerie, N., Poitou, C., Pelloux, V.R., Guy-Grand, B., *et al*. (2003). Adiponectin gene expression in subcutaneous adipose tissue of obese women in response to short-term very low calorie diet and refeeding. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 88(12): 5881-5886.
- Lu, M., Tang, Q., Olefsky, J.M., Mellon, P.L. and Webster, N.J. (2008). Adiponectin activates adenosine monophosphate-activated protein kinase and decreases luteinizing hormone secretion in LβT2 gonadotropes. Molecular Endocrinology, 22(3): 760-771.
- Maeda, K., Okubo, K., Shimomura, I., Funahashi, T., Matsuzawa, Y. and Matsubara, K. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1). Biochemical and Biophysical Research Communications, 221(2): 286-289.

www.SID.ir

Archive of SID

- Matsuda, M., Shimomura, I., Sata, M., Arita, Y., Nishida, M., Maeda, N., *et al*. (2002). Role of adiponectin in preventing vascular stenosis the missing link of adipo-vascular axis. Journal of Biological Chemistry, 277(40): 37487-37491.
- Misu, H., Ishikura, K., Kurita, S., Takeshita, Y., Ota, T., Saito, Y., *et al*. (2012). Inverse correlation between serum levels of selenoprotein P and adiponectin in patients with type 2 diabetes. PloS One, 7(4): e34952.
- Mitchell, M., Armstrong, D., Robker, R. and Norman, R. (2005). Adipokines: implications for female fertility and obesity. Reproduction, 130(5): 583-597.
- Mohammadi, G., Saeb, S. and Arazzadeh, M. (2011). Effect of type 1 diabetes on the expression of adiponectin receptor gene in pancreas in male rats. Iranian Journal of Diabetes and Lipid, 10(6): 601-607. [In Persian]
- Mohammadzadeh, G., Zarghami Bahrami, E. and Larijani, B. (2007). Serum levels of adiponectin in diabetic and non-diabetic obese individuals. Iranian Journal of Diabetes and Lipid, 7(2): 177-187. [In Persian]
- Nakano, Y., Tobe, T., Choi-Miura, N.H., Mazda, T. and Tomita, M. (1996). Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. The Journal of Biochemistry, 120(4): 803-812.
- Ranheim, T., Haugen, F., Staff, A.C., Braekke, K., Harsem, N.K. and Drevon, C.A. (2004). Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica, 83(4): 341-347.
- Rayman, M.P. (2000). The importance of selenium to human health. The Lancet, 356(9225): 233-241.
- Ren, X.M., Wang, G.G., Xu, D.Q., Luo, K., Liu, Y.X., Zhong, Y.H., *et al*. (2012). The protection of selenium on cadmium-induced inhibition of spermatogenesis via activating testosterone synthesis in mice. Food and Chemical Toxicology, 50(10): 3521-3529.
- Rodriguez-Pacheco, F., Martinez-Fuentes, A.J., Tovar, S., Pinilla, L., Tena-Sempere, M., Dieguez, C., *et al*. (2007). Regulation of pituitary cell function by adiponectin. Endocrinology, 148(1): 401-410.
- Saxena, A., Fayad, R., Kaur, K., Truman, S., Greer, J., Carson, J.A., *et al*. (2017). Dietary selenium protects adiponectin knockout mice against chronic inflammation induced colon cancer. Cancer Biology and Therapy, 18(4): 257-267.
- Scherer, P.E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G. and Lodish, H.F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. Journal of Biological Chemistry, 270(45): 26746-26749.
- Shahar, S., Salleh, R.M., Ghazali, A.R., Koon, P.B. and Mohamud, W. (2010). Roles of adiposity, lifetime physical activity and serum adiponectin in occurrence of breast cancer among Malaysian women in Klang Valley. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 11(1): 61-66.
- Tabandeh, M.R., Hosseini, A., Saeb, M., Kaf, M. and Kabiri, N. (2015). Gene expression of adiponectin and its receptors in hypothalamus and pituitary of Holstein cattle during the estrous cycle. Journal of Veterinary Research, 70(4): 377-386. [In Persian]
- Torres-Acosta, J., Sandoval-Castro, C., Hoste, H., Aguilar-Caballero, A., Cámara-Sarmiento, R. and Alonso-Díaz, M. (2012). Nutritional manipulation of sheep and goats for the control of gastrointestinal nematodes under hot humid and subhumid tropical conditions. Small Ruminant Research, 103(1): 28-40.
- Trusolino, L., Bertotti, A. and Comoglio, P.M. (2010). MET signalling: principles and functions in development, organ regeneration and cancer. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 11(12): 834-848.
- Vionnet, N., Dupont, S., Gallina, S., Francke, S., Dotte, S., De Matos, F., *et al*. (2000). Genomewide search for type 2 diabetes–susceptibility genes in French Whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2–

www.SID.ir

Archive of SID

diabetes locus on chromosome 1q21–q24. The American Journal of Human Genetics, 67(6): 1470-1480.

- Williams, M.A., Qiu, C., Muy-Rivera, M., Vadachkoria, S., Song, T. and Luthy, D.A. (2004). Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89(5): 2306-2311.
- Xu, A., Chan, K.W., Hoo, R.L., Wang, Y., Tan, K.C., Zhang, J., *et al*. (2005). Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. Journal of Biological Chemistry, 280(18): 18073-18080.
- Zhang, J., Wang, H., Bao, Y. and Zhang, L. (2004). Nano red elemental selenium has no size effect in the induction of seleno-enzymes in both cultured cells and mice. Life Sciences, 75(2): 237-244.
- Zhang, J., Wang, H., Yan, X. and Zhang, L. (2005). Comparison of short-term toxicity between Nano-Se and selenite in mice. Life Sciences, 76(10): 1099-1109.

www.SID.ir