

مقدمه

میدان‌های الکترومغناطیس (EMF)^۱ به‌عنوان یکی از فاکتورهای محیطی عامل ایجاد اختلالات ساختمانی و عملکردی به‌خوبی شناخته شده است و آگاهی عمومی در مورد اثرات سوء این میدانها بر سلامت رو به افزایش می‌باشد در حقیقت انسانها به‌صورت مستمر در معرض میدان‌های الکترومغناطیس حاصل از وسایل و لوازم خانگی، ابزارهای تشخیصی و صنعتی می‌باشند (۱). این وسایل شامل خطوط فشار قوی، پتوهای الکتریکی، دستگاه MRI، ویدئو، ماکروویو، رادیو و تلویزیون، گوشی موبایل و ... می‌باشند که دارای فرکانس‌های بسیار متفاوتی هستند (۲،۳).

به‌طور کلی عقیده بر این است که میدان‌های مغناطیسی و الکتریکی موجود در محیط با طولانی کردن پایداری رادیکال‌های آزاد^۲ احتمال آسیب DNA را افزایش می‌دهند (۴) و یا با اثر بر واکنش‌های شیمیایی و مولکول‌های باردار مجاور غشا عملکرد سلولها را تغییر می‌دهند (۴).

میدان‌های الکترومغناطیسی اثرات خود را به طرق مختلف اعمال می‌کنند که از آن جمله می‌توان تغییر در میزان انتشار مواد از غشاء، تخریب باندهای اتصالی پروتئینها، اختلال در سنتز ماکرو مولکولها و تغییر در بازهای نوکلئوتیدی در DNA را نام برد (۴ و ۵).

خطرات ناشی از پرتوهای میدان‌های الکترومغناطیس بر فرایند تولیدمثل به صورت‌های کاهش باروری^۳، کاهش معنی‌دار میزان لانه‌گزینی^۴ و تولدهای زنده و بروز برخی ناهنجاری‌های مادرزادی^۵ گزارش شده است (۶-۹). مطالعات محدودی در مورد مکانیسم اثر میدان‌های الکترومغناطیس بر تولیدمثل با میکروسکوپ نوری انجام گرفته است. از آن جمله نشان داده شده که

قرارگرفتن در معرض میدان‌های الکترومغناطیس می‌تواند باعث تغییرات مورفولوژیک در اپی‌تلیوم رحم و لوله‌های رحم شود (۱۰). همچنین قرارگیری در معرض میدان‌های الکترومغناطیس باعث افزایش تراکم هسته سلول‌های گرانولوزا، تغییرات مورفولوژیک اووسیت و فراوانی بروز فولیکول‌های آترتیک^۶ و کیستیک^۷ می‌گردد (۱۱). به نظر برخی از محققین آترزی فولیکولها در تخمدان ناشی از آپوپتوز^۸ و فعال شدن ژن‌هایی معین می‌باشد (۱۴-۱۲). نقش آپوپتوز در آترزی فولیکولها به‌طور گسترده‌ای تحت شرایط *in vitro* و *in vivo* در رت (۱۵،۱۶)، خوک (۱۷)، هامستر (۱۸)، جوجه (۱۹)، خرگوش (۲۰) و گاو (۲۱) بررسی شده است. باتوجه به اثرات سوء میدان‌های الکترومغناطیس بر فرایند تولید مثل و قرارگیری روز افزون انسان در معرض میدان‌های فوق، شناخت دقیقتر آسیب‌های سلولی ناشی از میدان‌های الکترومغناطیس و مکانیسم عمل آنها ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین، مطالعه فراساختاری^۹ اثرات میدان‌های الکترومغناطیس می‌تواند دانش ما را در مورد آسیب‌های ناشی از EMF در سطح سلولی افزایش دهد و به درک مکانیسم عمل میدان‌های الکترومغناطیس کمک نماید. از دیگر اهداف بررسی حاضر، مطالعه اثر القایی میدان‌های الکترومغناطیس بر بروز آپوپتوز در فولیکول‌های تخمدان می‌باشد.

مواد و روشها

جهت این بررسی ۳۰ رت ماده چهار ماهه نژاد ویستار^{۱۰} با وزن تقریبی ۱۵۰-۲۰۰ gr انتخاب شدند. حیوانات مذکور در قفس‌های پلاستیکی و در حیوانخانه مجهز به سیستم تهویه و در دمای ۲۴ °C، رطوبت ۴۵٪ و تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی

6- Atretic follicles
7- Cystic follicles
8- Apoptosis
9- Ultrastructural
10- Wistar

1- Electromagnetic Field
2- Free radicals
3- Subfertility
4- Implantation
5- Congenital malformation

استات و سیترات سرب با میکروسکوپ الکترونی عبوری^۳ (LEO 200, Germany) بررسی شدند. بررسی‌های مورفومتریک بر روی الکترون میکروگرافها به صورت اندازه‌گیری یا شمارش حداقل ده مورد از ساختمان مورد نظر در هر نمونه و تعیین میانگین انجام شد. داده‌های حاصل در دو گروه با استفاده از T-test مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. لازم به ذکر است جهت انجام آنالیز آماری نرم‌افزار آماری SPSS استفاده و $\alpha=0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

گروه کنترل: بررسی فرا ساختمانی فولیکول‌های در حال رشد نشان داد که اووسیت محصور شده با زوناپلوسیدا در هر فولیکول، به وسیله سلول‌های تاج پره‌ای^۴ احاطه شده بود. مقاطع میکروویلی‌های سلول‌های تاج پره‌ای و اووسیت که به زونا پلوسیدا نفوذ کرده بودند به وضوح قابل مشاهده بود. سلول‌های تاج پره‌ای در اطراف اووسیت به طور منظم و چسبیده به زوناپلوسیدا دیده می‌شد و اتصالات بین سلولی در بین آنها به وضوح قابل مشاهده بود (شکل شماره ۱).

در سیتوپلاسم اکثر اووسیت‌ها، میتوکندری‌ها به صورت کروی یا بیضوی و با کریستال‌های محدود دیده شدند (شکل شماره ۲). در برخی از اووسیت‌ها شبکه آندوپلاسمی دانه‌دار^۵ نیز در کنار میتوکندریها دیده شد. ساختمان‌های میله‌ای و موازی یکدیگر که تحت عنوان تیغه‌های سیتوپلاسمی^۶، شناخته می‌شوند در تمام سیتوپلاسم اووسیت پراکنده بودند (شکل شماره ۲).

پرورش یافتند. آب و غذا بدون محدودیت^۱ در دسترس رت‌ها قرار گرفت. رت‌ها به دو گروه کنترل و آزمایش تقسیم شدند (۱۵ رت در گروه کنترل و ۱۵ رت در گروه آزمایش). رت‌های گروه آزمایش به مدت چهار ماه و روزانه ۴ ساعت در معرض میدان الکترومغناطیس با شدت $3mT$ قرار گرفتند. میدان الکترومغناطیس به وسیله دستگاهی که با همکاری گروه فیزیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز ساخته شده بود تولید می‌شد که این دستگاه از دو پیچه هلمهولتز^۲ استوانه‌ای به فاصله $30cm$ از یکدیگر تشکیل شده بود. قطر سیمها $1mm$ و تعداد دور آنها در هر پیچه ۵۶۰ دور بود. با عبور الکتريسته با جریان متناوب و فرکانس $50Hz$ میدان یکنواختی در حد فاصل سیم پیچها تولید می‌شد که این فضا برای قرارگیری ۱۵ رت گنجایش داشت. برای جلوگیری از افزایش دما در محل قرارگیری رت‌ها هم از لوله‌های متصل به آب خنک و هم از هواکش تعبیه شده به دستگاه استفاده می‌شد. بعد از اتمام دوره آزمایش رت‌ها در هر دو گروه کنترل و آزمایش با استفاده از اتر بیهوش و سپس نمونه‌های تخمدان جدا و در گلو تار آلدتید ۲٪ تهیه شده با فسفات بافر $0/1M$ با $pH=7/4$ برای شش ساعت ثابت شدند. سپس نمونه‌ها به طور ثانویه در اسمیوم تتراکساید ۱٪ ثابت گردیدند. پس از انجام مراحل آبیگری با استفاده از اتانول، شفاف‌سازی نمونه‌ها با پروپیلین اکساید انجام گردید و در آخرین مرحله نمونه‌ها در رزین قالب‌گیری شدند. مواد لازم برای فیکساسیون و قالب‌گیری از شرکت تورنیگوا (Thuringowa, Australia) تهیه شده بود. برش‌های نیمه نازک یک میکرونی با استفاده از اولترامیکروتوم (Zeiss, Germany) تهیه و به وسیله تولوئیدین بلو رنگ‌آمیزی شدند. برش‌های نازک به روی گریدها منتقل و پس از رنگ‌آمیزی با یورانیل

3- Transmission electron microscope

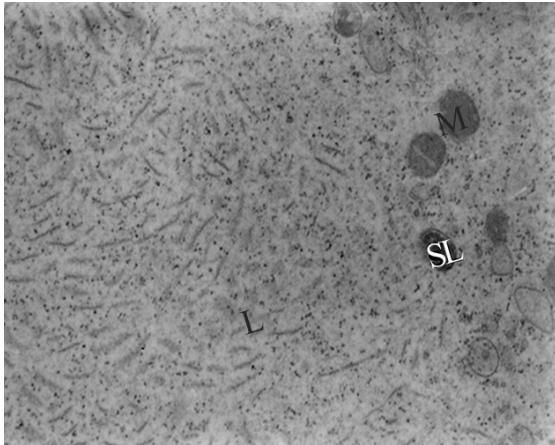
4- Corona radiata

5- Rough endoplasmic reticulum

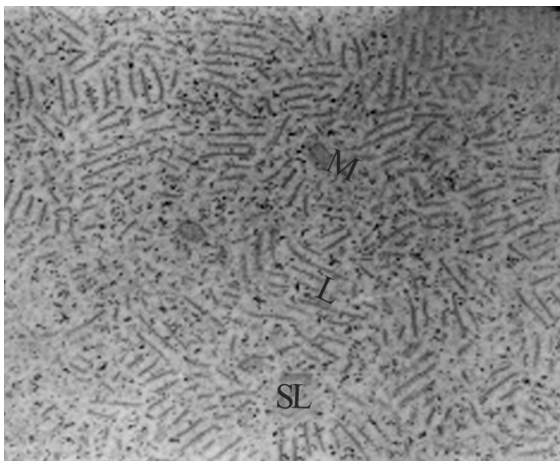
6- Lamellae

1- Adlibitum

2- Helmholtz coil

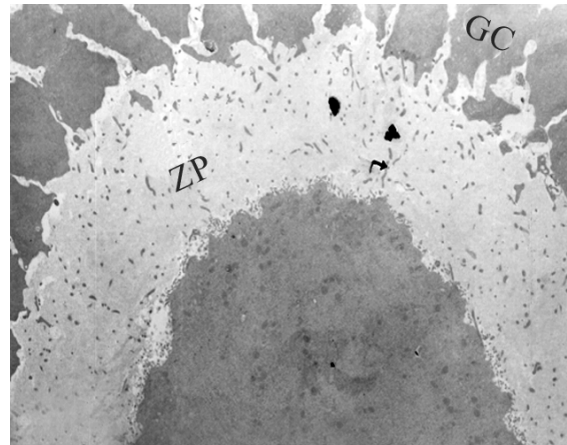


شکل ۲- فتو میکرو گراف الکترونی از تخمدان رت گروه کنترل. به میتوکندریها (M) با تراکم پایین و کریستاهای واضح و ریبوزومها و لاملاها (L) و لیزوزمهای ثانویه (SL) در سیتوپلاسم توجه نمایید. بزرگنمایی ۱۵۰۰۰

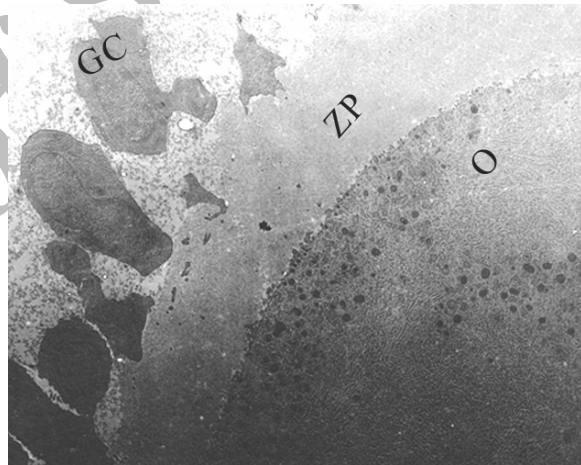


شکل ۴- فتومیکروگراف الکترونی از فولیکولهای تحت تاثیر میدان الکترومغناطیسی. به سلولهای گرانولوزای متراکم شده (GC) که ارتباط خودشان را با زوناپلوسیدا و سلولهای مجاور از دست داده اند توجه نمایید. همچنین به زوناپلوسیدای (ZP) باریک شده و میکروویلیهای کاهش یافته از اووسیت (O) و سلولهای کورونارادیانا توجه نمایید. بزرگنمایی ۳۰۰۰

گروه آزمایش: در فولیکولهای تخمدانی رتهای تحت تأثیر میدان الکترومغناطیسی، تغییرات فرا ساختمانی بارزی به شرح زیر دیده می شود: زوناپلوسیدا در مقایسه با گروه کنترل باریکتر و متراکمتر شده است (شکل شماره ۴). مطالعه مورفومتریک نشان داد که پهنای زونا پلوسیدا در فولیکولهای گروه کنترل $42 \pm 0.47/4$ و در گروه تحت تاثیر $EMF 20 \pm 0.24/3$ (با بزرگنمایی



شکل ۱- فتو میکروگراف الکترونی از تخمدان رت گروه کنترل. سلولهای گرانولوزا (GC) و زوناپلوسیدا (ZP) که اووسیت را احاطه نموده اند. میکروویلی اووسیت (\rightarrow) که در زونا پلوسیدا نفوذ کرده است. بزرگنمایی ۳۰۰۰



شکل ۳- فتو میکروگراف الکترونی از فولیکولهای گروه کنترل. سلولهای گرانولوزا (GC) تکای داخلی (TI) و تکای خارجی (TE) قابل مشاهده اند. بزرگنمایی ۳۰۰۰

فولیکولهای در حال رشد به وسیله لایه سلولهای گرانولوزا و لایه های تک داخلی^۱ و خارجی^۲ احاطه شده بودند (شکل شماره ۳). سلولهای گرانولوزا دارای هسته های یوکروماتیک و بیضوی و ارگانل های متعدد بودند. تک داخلی غنی از سلولها و رگ های خونی و تک خارجی غنی از رشته های کلاژن بود.

1- Teca interna
2- Teca externa



شکل ۶- فتو میکرو گراف الکترونی از فولیکولهای تحت تاثیر میدان الکترو مغناطیس. به سلولهای گرانولوزا (GC) و سلولهای تکال (T) حاوی حبابهای سیتوپلاسمی و قطرات چربی (L) توجه نمایید. بزرگنمایی ۷۳۰۰

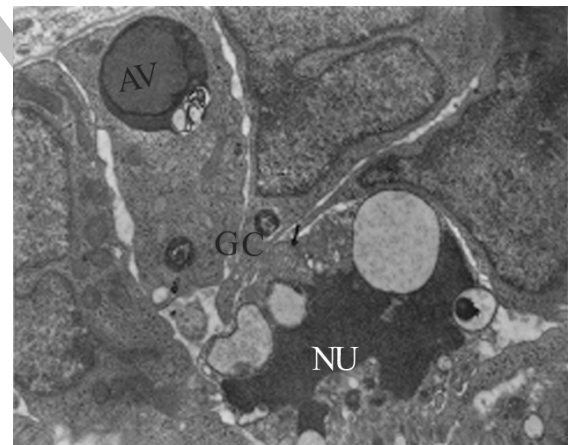
در هر سانتیمترمربع زوناپلوسیدا در گروه کنترل ۹/۸±۰/۵۶ و در گروه آزمایش ۴/۱۳±۰/۸۳ می باشد. تفاوت بین تعداد میکروویلی ها در واحد سطح زوناپلوسیدا، در دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.001$).

ارگانل های سیتوپلاسم اووسیت در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل پراکنده تر بودند و تیغه های سیتوپلاسمی در این گروه متراکم تر دیده می شدند. سلول های تاج پره ای در اطراف اووسیت متراکم و چروکیده شده اند و ضمن اینکه اتصالات بین سلولی از بین رفته این سلولها از زوناپلوسیدا نیز جدا شده اند (شکل شماره ۵).

در لایه های گرانولوزا و تک داخلی و خارجی اطراف فولیکولها، برخی از سلول های تک داخلی دارای سیتوپلاسم وزیکوله می باشند (شکل شماره ۶). سلول های لایه گرانولوزا متراکم تر و در مواردی دارای سیتوپلاسم وزیکوله می باشند و به علت چروکیده شدن از سلول های مجاور فاصله گرفته اند (شکل شماره ۶). شبکه آندوپلاسمی دانه دار در سلولها قابل تشخیص بود و میتوکندریها دارای کریستهای مبهم بودند.



شکل ۵- فتومیکروگراف الکترونی از سیتوپلاسم اووسیت تخمدان رت تحت تاثیر میدان الکترو مغناطیس. به لیزوزمهای ثانویه (SL)، میتوکندری ها (M) با تعداد محدودی کریستا توجه نمایید. همچنین به لاملا های متراکم و فراوان (L) و ریبوزوم های آزاد توجه نمایید. بزرگنمایی ۱۵۰۰۰



شکل ۷- فتو میکرو گراف الکترونی از فولیکولهای تحت تاثیر میدان الکترو مغناطیس. به سلولهای گرانولوزا (GC) با هسته هتروکروماتین (NU) و واکوئل های حجیم (AV) و جسم آپوپتوزی به صورت ساختمان های تیره داخل سلولی توجه نمایید. بزرگنمایی ۱۵۰۰۰

۳۰۰۰ می باشد که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.001$).

تعداد مقاطع میکروویلی های با منشأ اووسیتی و گرانولوزایی در زوناپلوسیدا به طور واضحی نسبت به گروه کنترل کمتر دیده می شود (شکل شماره ۴). شمارش میکروویلی ها نشان داد که میانگین تعداد آنها

الکترومغناطیس کاهش می‌یابد. بنابراین می‌توان گفت که این عوامل ممکن است به مهار مراحل بلوغ اووسیت منجر گردد. تغییرات حاصله را هم به اثرات غشائی (۵) و هم به اثر سیتوتوکسیک میدان الکترومغناطیس و القاء آپوپتوز به وسیله آن می‌توان نسبت داد.

مطالعات حاضر همچنین نشان داد که سیتوپلاسم اووسیت در گروه آزمایش حاوی تیغه‌هایی است که در مقایسه با گروه کنترل متراکم‌تر شده‌اند. گرچه اهمیت عملکردی این ساختمانها مشخص نشده ولی تغییرات آنها می‌تواند همراه با تغییر در عملکرد سلول و زمینه‌ساز آترزی فولیکول^۲ باشد. از دیگر تغییرات ایجاد شده در سطح سلولی که با میکروسکوپ الکترونی قابل مشاهده بود کاهش اندازه میتوکندریها و از بین رفتن کریستا در آنها بود که باز می‌تواند به تغییر در عملکرد اووسیت منجر شود. تغییرات سلول‌های گرانولوزا به صورت متراکم شدن کروماتین هسته، پیدایش قطرات چربی فراوان و واکوئل‌های بزرگ، فاصله گرفتن این سلولها از سلول‌های مجاور می‌تواند نشانه شروع آپوپتوز در سلول‌های گرانولوزا باشد. پیدایش سلول‌های آپوپتوتیک در لایه گرانولوزا در گروه تحت تاثیر میدان الکترومغناطیس (شکل شماره ۷) موید این نظر می‌باشد. این ویژگی‌ها به‌عنوان علائم آپوپتوز توسط سایر محققین نیز گزارش گردیده است (۱۷،۲۳).

مطالعات انجام شده برای بررسی نقش آپوپتوز در شروع روند آترزی فولیکولها بیانگر حضور ماکروفاژهای متعدد در مجاورت فولیکول‌های آترتیک می‌باشد که این امر به دخالت آنها در شروع مکانیسم آپوپتوز نسبت داده شده است (۲۴،۲۵). ماکروفاژها به‌وسیله آزاد نمودن فاکتورهای کموتاتیک (۲۶) باعث شروع روند تخریب می‌گردند و در این میان فقط سلول‌های فیروبلاست و سایر المانها و سلول‌های

تیغه پایه این سلولها نامنظم و در برخی موارد پاره شده بود (شکل شماره ۶). در تعدادی از سلول‌های گرانولوزا غشاهای سلولی و اتصالات بین سلولی در ناحیه مجاور آنتروم از همدیگر جدا و به صورت نامنظم در مقایسه با گروه کنترل قرار گرفته بودند.

همچنین در برخی از سلول‌های گرانولوزای مجاور غشاء پایه، در گروه تحت تاثیر میدان الکترومغناطیس، واکوئل‌های حجیم، اجسام آپوپتوزی^۱ و هسته تغییر شکل یافته و هلالی شکل دیده می‌شد (شکل شماره ۷). در گروه تحت تاثیر میدان الکترومغناطیس، در مقاطع نیمه نازک که سطح بیشتری از بافت قابل مشاهده می‌باشد تعداد زیادی فولیکول آترتیک و کیستیک مشاهده گردید که در گروه کنترل بندرت مشاهده می‌شدند.

بحث

نتایج حاصل از بررسی حاضر بیانگر تغییرات دژنراتیو در فولیکول‌های تخمدانی پس از قرارگیری در معرض میدان الکترومغناطیس می‌باشد. این تغییرات در مقایسه با گروه کنترل شامل چروکیده شدن اووسیت‌ها، نازکتر شدن زوناپلوسیدا و کاهش تعداد میکروویلی‌های اووسیت و سلول‌های تاج پره‌ای است. با توجه به اینکه زوناپلوسیدا به‌طور عمده توسط اووسیت سنتز می‌گردد (۲۲) نازک شدن آن بیان کننده کاهش فعالیت اووسیت می‌باشد. از طرف دیگر عقیده بر این است که اتصالات منفذدار بین میکروویلی‌های اووسیت و سلول‌های تاج پره‌ای در زونا پلوسیدا در تغذیه و تکامل اووسیت نقش دارد (۲۲). در بررسی حاضر نشان داده شد که سلول‌های تاج پره‌ای ضمن متراکم شدن و از دست دادن اتصالات بین سلولی از زوناپلوسیدا نیز فاصله گرفته‌اند. علاوه بر این، تعداد میکروویلی‌ها نیز در زوناپلوسیدا تحت تاثیر میدان

2- Follicular atresia

1 - Apoptotic body

عقیده بر این است که پیدایش سلول‌های آپوتوتیک به نوبه خود باعث افزایش تهاجم ماکروفاژها می‌گردند (۲۵،۲۴). ماکروفاژها در تخمدان سلول‌های دژنره را پاک‌سازی می‌کنند (۳۴).

بر اساس نتایج این بررسی قرارگیری در معرض میدان میدان الکترومغناطیس باعث تغییرات در اوسیت، زوناپلوسیدا و سلول‌های تاج پره‌ای می‌گردد که می‌توانند منجر به آترزی فولیکولها و دژنره شدن اوسیتها گردند.

به نظر می‌رسد که علاوه بر تغییر در عملکرد سلولها، القای آپوتوز به وسیله میدان‌های الکترومغناطیس عامل مهم دیگری برای مهار رشد فولیکولها و رسیدگی اوسیت می‌باشد.

دلایلی که بیانگر القاء آپوتوز توسط میدان الکترومغناطیس می‌باشد عبارتند از: متراکم شدن هسته سلول‌های گرانولوزا، افزایش تعداد ماکروفاژها، ظهور واکوئول‌های متعدد در سلول‌های گرانولوزا، پیدایش قطرات چربی و پیدایش اجسام آپوتوتیک.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که با تامین هزینه‌های طرح امکان انجام طرح را مهیا نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد.

بافت همبند در دیواره فولیکول باقی می‌ماند و نهایتاً باعث تبدیل فولیکول به یک فولیکول کیستیک^۱ می‌گردند. نویسندگان این مقاله در بررسی قبلی خود ظهور فولیکول‌های کیستیک تحت تاثیر میدان‌های الکترومغناطیس در تخمدان را گزارش کرده‌اند (۱۱،۲۷). جلوگیری از رشد فولیکول‌های پره‌آنترال در محیط کشت (۲۸) و جلوگیری از تمایز سلولی (۲۹) تحت تاثیر میدان الکترومغناطیس قبلاً نیز گزارش شده است. از دیگر یافته‌های بررسی حاضر فراوانی فولیکول‌های آترتیک پس از قرارگیری در معرض میدان الکترومغناطیس بود، گرچه مکانیسم دقیق پیدایش فولیکول‌های آترتیک به خوبی شناخته نشده است ولی آسیب DNA می‌تواند به عنوان مکانیسم احتمالی شروع آپوتوز و در نتیجه آترزی فولیکول باشد (۱۲). عقیده بر این است که قرارگیری در معرض میدان‌های الکترومغناطیس می‌تواند با ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن، باعث آسیب DNA و شروع روند آپوتوز شود (۳۰). علاوه بر این، نشان داده شده است که ماکروفاژها توان تولید محصولات اکسیداتیو نظیر نیتریک اکسید (۳۱)، رادیکال‌های سوپر اکسید و هیدروژن پراکسید (۳۲) را دارا می‌باشند و سیتوکین‌های مشتق از ماکروفاژها مانند فاکتور رشد تغییردهنده آلفا^۲ نیز آپوتوز را در سلول‌های تخمدانی القا می‌کند (۳۳).

References

1-Michael H., Repacholi B., Greenebaum B. Interaction of static and extremely low frequency electric and magnetic fields with living systems: Health effects and research needs. *Bioelectromagnetics*.1999;20:133-160.
2- Riminesi C., AndreucceHi D., Fossi R., Pezzati M. ELF magnetic field exposure in a neonatal intensive care unit. *Bioelectromagnetics*.2004;25:

481-491.
3- Brent R.L., Gordan W.E., Bennett W.R., Beckman D.A. Reproductive and teratogenic effects of electromagnetic field. *Reprod Toxicol*.1993;7: 535-580.
4- Barnes F.S. Some engineering models for interactions of electric and magnetic fields with biological systems. *Bioelectromagnetics*.1992;Supl1:

1- Cystic follicle

2- Transforming growth factor α

- 67-85.
- 5- Levin M. Bioelectromagnetics in morphogenesis. *Bioelectromagnetics*.2003; 24:295-315.
- 6- Cheronff N., Rogers J.M., Kavet R. A review of the literature on potential reproductive and developmental toxicity of electric and magnetic fields. *Toxicology*.1992 ;74: 91-126.
- 7- Ahmed E., Mohd ALI A ., Homa D.Long-term exposure of male and female mice to 50 HZ magnetic field: effects on fertility. *Bioelectromagnetics*.2002;23:168-172.
- 8- Huuskonen H., Juutilainen J., Komulainen H. Effects of low frequency magnetic fields on fetal development in rats.*Bioelectromagnetics*.1993;14: 205-213.
- 9- Chiang H., Wu R.Y., Shao B.J., Fu Y.D., Yao G.D., Lu D.J.Pulsed magnetic field from video display terminals enhances teratogenic effects of cytosine arabinoside in mice. *Bioelectromagnetics*.1995;16:70-74.
- 10- Soleimani Rad J., Rowshangar L., Karimi K. The effect of electromagnetic field on endometrium. 17th Annual Meeting of ESHRE. *Hum Reprod*.2001;16(Abs1):p-190.
- ۱۱ - سلیمانی راد جعفر، روشنگر لیا، کریمی خسرو. اثرهای میدان الکترومغناطیس بر روند فولیکولوژنز در تخمدان. *مجله علوم تشریح ایران*، سال اول، زمستان ۸۱، شماره ۱، صفحات ۴۷-۵۱.
- 12- Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endo Rev*.1996;17:121-155.
- 13- Williams G.T., Smith C.A. Molecular regulation of apoptosis: genetic controls on cell death. *Cell*.1993;74:777-779.
- 14- Wyllie A.H. Glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature*.1980;284:555-556.
- 15- Billig H., Furuta I., Hsueh A.J.Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis. *Endocrinology*.1993;133:2204-2212.
- 16- Chun S.Y., Eisenhauer K.M., Minami S., Billig H., Perlas E., Hsueh A.J .Hormonal regulation of apoptosis in early antral follicles. *Endocrinology*.1996;137:1447-1456.
- 17- Tilly J.L., Kawalski K.I., Schomberg D.W., Hsueh A.J. Apoptosis in atretic ovarian follicles is associated with selective decreases in messenger ribonucleic acid transcripts for gonadotropin receptors and cytochrome P450 aromatase. *Endocrinology*.1992;131:1670-1676.
- 18- Bair C.H., Chung C.S., Vasilevskaya I.A., Chang W. Isolation and characterization of a Chinese hamster ovary mutant cell line with altered sensitivity to vaccinia virus killing. *J Virol*. 1996;70:4655-4666.
- 19- Tilly J.L., Kowalski K.I., Johnson A.L., Hsueh A.J.W. Involvement of apoptosis in ovarian follicular atresia and postovulatory regression. *Endocrinology*.1991;129:2799-2801.
- 20- Kasuya K. The process of apoptosis during the follicular epithelial cells in the rabbit ovary with special reference to involvement by macrophages. *Arch Histol*.1995;58:257-264.
- 21- Jolly P.D., Tisdall T.J., Heath D.A., Kun S., McNatty K.P. Apoptosis in bovine granulosa cells in relation to steroid synthesis, cyclic adenosine 3',5'- monophosphate response to follicle stimulating hormone and luteinizing hormone, and follicular atresia. *Biol Reprod*.1994;51:934-944.
- 22- Devine P.J., Payne C.M., Mccuskey M.K. Ultrastructural evaluation of oocytes during atresia in rat ovarian follicles. *Biol Reprod*.2000;63: 1245-1252.
- 23- Hurwitz A., Adashi E.Y. Ovarian follicular atresia as an apoptotic process. *Mol Cell Endocrinol*.1991;84:19-23.
- 24- Byskov A.G.S. Cell kinetic studies of follicular atresia in the mouse ovary. *J Reprod Fertil*. 1974;37:277-285.
- 25- Gaytan F., Morales C., Bellido C., Aguilar E. Ovarian follicle macrophages:Is follicular atresia in the immature rat a macrophage mediated event? *Biol Reprod*.1998;58:52-59.
- 26- Leonard E.J., Skeel A.H. Enhancement of spreading, phagocytosis and chemotaxis by macrophage stimulating protein (MSP). *Adv Exp Med Biol*.1980;121B:181-194.
- 27- Soleimani Rad J., Roushangar L. Inhibitory effect of electromagnetic field on folliculogenesis: with and without HMG- induced ovulation. *MEFS 2000*, Beirut; November 15-18.
- 28- Cecconi S., Gualtieri G., DiBartolomeo A., Troiani G., Cifone M.G., Canipari R. Evaluation of the effects of extremely low frequency electromagnetic fields on mammalian follicle development. *Hum Reprod*.2000;15(11):2319-25.
- 29- Yamaguchi D.T., Huang J., Wang P.K. Inhibition of Gap Junction intercellular communication by extremely low- frequency electromagnetic fields in osteoblast- like Models is dependent on cell differentiation. *J Cellular Physiol*.2002;190:180-8.

30- Fomenico D., Silvestri S. Biological effects of exposure to magnetic resonance imaging: an overview. *Biomed Engin.* 2004;3:1-12.
31- Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Ann Rev Biochem.* 1994;63:175-195.
32- Sugino N., Shimamura K., Tamura H., Ono M., Nakamura Y., Ogino K. Progesterone inhibits superoxide radical production by mononuclear phagocytes in pseudopregnant rats. *Endocrinology.* 1996;137:749-754.

33- Foghi A., Teeds K.j., Van der Donk H., Dorrington J. Induction of apoptosis in rat thecal/interstitial cells by transforming growth factor plus transforming growth factor α in vitro. *J Endocrinol.* 1997;153:169-17.
34- Elfont EA., Roszka J.P., Dimino M. J. Cytochemical studies of acids phosphatase in ovarian follicles: a suggested role for lysosomes in steroidogenesis. *Biol Reprod.* 1977;17:787-795.

Archive of SID