Archive of SID

تأثیر تاموکسیفن بر توانایی تولید مثلی موشهای صحرایی ماده

معصومه اصل روستا[1*]، شهربانو عریان[2] و کاظم پریور[2]

[1] زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

[2] تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۳ تاریخ پذیرش: ۸۸/۸/۱۸

چکیده

تاموکسیفن یک آنتی استروژن غیراستروئیدی است که برای درمان سرطان سینه تجویز می شود. هدف از این مطالعه، بررسی تأثیرتاموکسیفن بر میزان استروژن و ساختار تخمدان در موشهای صحرایی ماده می باشد. یک گروه از موشهای نابالغ (سن ٤٥ روز و وزن تقریبی ۹۰ گرم) به مدت ۱۰ روز متوالی دُز ۸۰۰ میکروگرم تاموکسیفن بر کیلوگرم وزن بدن را در حلال (شامل اتانول ٦۰ درصد و سرم فیزیولوژی) به صورت خوراکی دریافت نمود. گروه شم در این مدت، فقط حلال دریافت نموده و گروه کنترل هیچ ماده ای دریافت ننمود. پس از پایان تیمار، غلظت استرادیول پلاسما حیوانات توسط روش ELISA اندازه گیری شد و برشهای ۵ میکرومتری از تخمدان با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی گردید. نتایج نشان دادند که غلظت استرادیول در گروه دریافت کننده تاموکسیفن، کاهش چشمگیری در مقایسه با گروه کنترل داشت ($P<0.05$). همچنین کاهش در وزن بدن، قطر تخمدان، تعداد فولیکول بدوی، اووسیت اولیه، فولیکول در حال رشد، فولیکول گراف ، جسم زرد و تعداد سلولهای موجود در جسم زرد در این گروه مشاهده گردید. بعلاوه قطر اووسیت اولیه، جسم زرد، قطر سلولهای موجود در جسم زرد و ضخامت لایه گرانولوزا در فولیکول گراف حیوانات گروه تجربی کاهش معنی داری نشان داد ($P<0.05$). این مطالعه نشان می دهد که تاموکسیفن می تواند توانایی تولید مثل را در موشهای صحرایی ماده ای که در زمان قبل از بلوغ، تاموکسیفن دریافت نمودند، کاهش دهد.

واژه های کلیدی: تاموکسیفن ، استروژن ، تخمدان ، موش صحرایی.

*نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۵٦۰٦۳۲۷ پست الکترونیکی: masoumeh_rousta@yahoo.com

مقدمه

تاموکسیفن یک آنتی استروژن غیر استروئیدی است که سالیان متمادی برای درمان سرطان پستان به کار می رود.(۹) همچنین در درمان سرطانهای کبد، مغز و پانکراس مورد استفاده قرار می گیرد و این مطلب نشان می دهد که تاموکسیفن ممکن است کاربرد عمومی تری داشته باشد. تاموکسیفن سطوح کلسترول خون را کاهش می دهد، موجب حفظ تراکم استخوان گردیده (۱۳) و اثر مهاری بر تمایز استئوکلاستهای انسانی دارد (۱۷).

تاموکسیفن در غیاب استروژن های اندوژن، فعالیت ضعیف استروژنی دارد در حالی که در حضور استرادیول، نقش آنتی استروژنی داشته و پاسخ به استرادیول را مهارمی کند (۱۲ و۲۳). تیمار تاموکسیفن در رتهای اواریکتومی منجر به تحریک ضعیف افزایش وزن موکوس رحم و تراکم استخوانی گردد (۱۸). اگر خوکهای ماده در دوره خاصی (از حاملگی تا زمان از شیرگرفتن فرزندان و یا ۲ ماه قبل از زایمان تا زمان از شیر گرفتن) تاموکسیفن دریافت نمایند، برخی اثرات هایپراستروژنیک در وزن بیضه، رحم و تخمدان توله های آنها (در سن ۲۱ روزگی) مشاهده می گردد. تاموکسیفن در چنین شرایط آزمایشی به عنوان یک آگونیست استروژن عمل می کند (۲۵).

www.SID.ir

Archive of SID

مطالعات نشان داده اند که این دارو در جنس ماده *Bufo viridis* درغلظت پایین، نقش آنتی استروژنی و در غلظت بالا، نقش استروژنی را ایفاء می کند. تیمار ۱/۵ میلی گرم تاموکسیفن به عنوان میزان کل دُز دریافتی، موجب کاهش و دُز ۸ میلی گرم آن موجب افزایش رشد و نمو اویداکت حیوان می گردد (۳). تاموکسیفن در اپی تلیوم واژن و رحم، اثر استروژنیک دارد. اگر رتهای ماده نابالغ، تحت تیمار تاموکسیفن (به صورت خوراکی) قرار گیرند، شاخی شدن واژن قبل از ۳۲ روزگی در آنها رخ می دهد؛ حال آنکه این واقعه در گروه کنترل دیده نمی شود (١٤). تاموکسیفن در سهره راه راه ماده (*Taeniopygia guttata*)، رسپتورهای استروژن در کبد را بلوکه نموده، تولید ویتلوژنین را مهار می نماید و منبع پلاسمایی پیش ساز های زرده را کاهش می دهد (٢٤). به علاوه تاموکسیفن کانالهای کلر را در عضله قلبی مهار می نماید. همچنین تاموکسیفن توانایی بلوکه نمودن کانالهای کلسیمی نوع L را دارد. این دارو می تواند ارتباطات بین سلولی میوسیتهای قلب نوزاد را بلوکه نماید (۱۱). بر اساس برخی آزمایشها ، اگر رتهای نر و ماده در زمان نوزادی، تحت تیمار تاموکسیفن قرار گیرند، رشد و تمایز هسته دو شکلی جنسی واقع در ناحیه پراپتیک مغز (SDN-POA) هر دو جنس، مهار شده و منجر به بروز عقیمی عدم تخمک گذاری (anovulatory sterility) پایدار در ماده ها می گردد (۷). تیمار تاموکسیفن، غلظت تستوسترون را در رتهای نر بالغ کاهش می دهد و همچنین تعداد زاده های حاصل از جفت گیری حیوانات مذکور با ماده های سالم، کاهش معنی داری را در مقایسه با رتهای گروه کنترل نشان می دهد (۱). توجه به این مطلب که گزارشهایی از تأثیرات منفی مصرف این دارو بر برخی اندامهای بدن (به خصوص در مغز) موجود می باشد، در این مطالعه، تأثیر مصرف خوراکی تاموکسیفن (به مدت ۱۰ روز متوالی) توسط رتهای ماده نابالغ نژاد ویستار بر غلظت هورمون استرادیول سرم خونی و ساختار تخمدان این حیوانات در زمان بلوغ ، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

رتهای ماده نژاد ویستار به وزن ۱۰۰– ۹۰ گرم و سن ٤٥ روز از انستیتو پاستور کرج خریداری و در قفسهای مخصوصی (که آب و غذای مخصوص موش در دسترس آنها بود) در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی، در دمای ۲۲–۲۰ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. رتها به ۳ گروه تقسیم شدند که ٥ حیوان در هر گروه قرار گرفت.

گروه تجربی، با دُز ۸۰۰ میکروگرم تاموکسیفن (که توسط شرکت دارویی ایران هورمون تهیه گردید) بر کیلوگرم وزن بدن در ۰/٤ میلی لیتر حلال (شامل ۰/۰٥ میلی لیتر اتانول ٦۰ درصد و ۰/۳٥ میلی لیتر سرم فیزیولوژی) به مدت ۱۰ روز متوالی گاواژ شدند. (علت استفاده از دُز ۸۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن، استفاده این دُز به صورت درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پستان می باشد.) گروه شم در این مدت حلال دریافت نموده و گروه کنترل هیچ نوع دارو یا حلال دریافت ننمود.

۱۰ روز پس از پایان تیمار، حیوانات توسط کلروفرم بی هوش گردیدند و خون گیری از قلب آنها (٤ میلی لیتر خون از هر حیوان) انجام گرفت. سرم خونی با سانتریفوژ ۲۰۰۰× به مدت ۱٥ دقیقه جدا شد و استرادیول با روش الایزا (ELISA) اندازه گیری گردید.

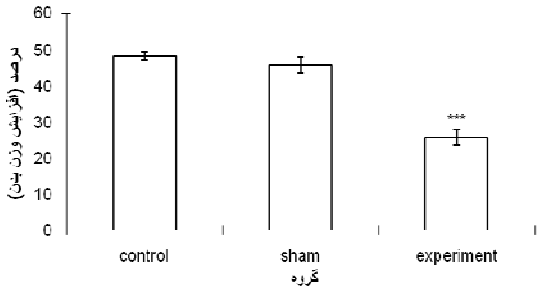
هر دو تخمدان رتها با جراحی برداشته و در مایع بوئن تثبیت گردید. سپس به ترتیب آب گیری (با درجات صعودی الکل) ، شفاف نمودن نمونه ها (توسط تولوئن)، نفوذ پارافین، قالب گیری با پارافین و تهیه برشهای ٥ میکرومتری انجام گرفت. در نهایت نمونه ها با هماتوکسیلین و ائوزین، رنگ آمیزی شده و توسط میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند. ٥ برش از

www.SID.ir

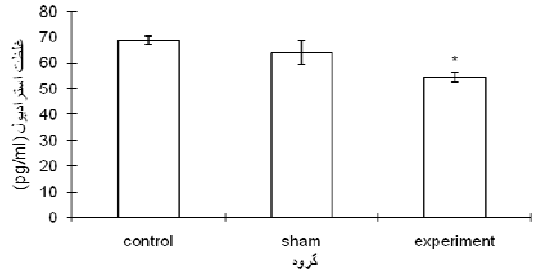
Archive of SID

هر یک از تخمدانهای هر حیوان مورد مطالعه قرار گرفت. (در مجموع ۱۰ برش تخمدانی از هر حیوان بررسی گردید.) تعداد فولیکول بدوی، فولیکول اولیه، فولیکول در حال رشد، فولیکول گراف سالم ، فولیکول گراف آتروفیه، جسم زرد و سلولهای جسم زرد شمارش گردید. همچنین قطر تخمدان، اووسیت اولیه، جسم زرد، سلولهای جسم زرد، لایه گرانولوزا و تک در فولیکول گراف سالم توسط گراتیکول مدرج اندازه گیری شد (۲). درصد افزایش وزن هر جانور نیز محاسبه گردید.

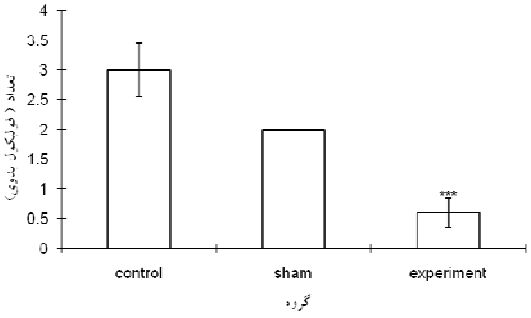
جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار SPSS استفاده گردید و داده ها بر اساس آنالیز واریانس یک طرفه مقایسه شدند. نمودارها به صورت S.E.M ± Mean با استفاده از Excel نمایش داده شد و $p < ۰/۰۵$ به عنوان ملاک معنی دار بودن اختلاف میان گروههای آزمایش در نظر گرفته شد.



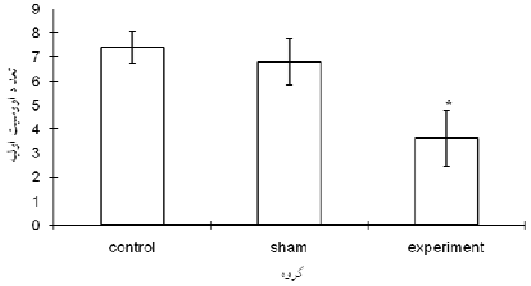
نمودار ۱- نتایج حاصل از محاسبه درصد افزایش وزن بدن حیوانات.(mean ± SEM) (P< 0.001 : *** در مقایسه با گروه کنترل).



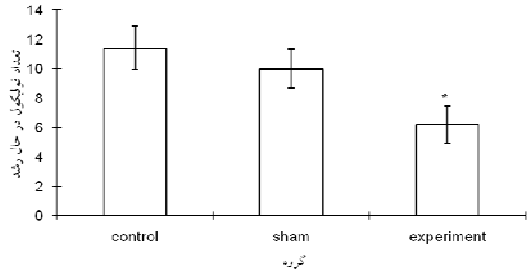
نمودار ۲- نتایج حاصل از سنجش استرادیول سرم.
(mean ± SEM) (P< 0.05 :* در مقایسه با گروه کنترل).



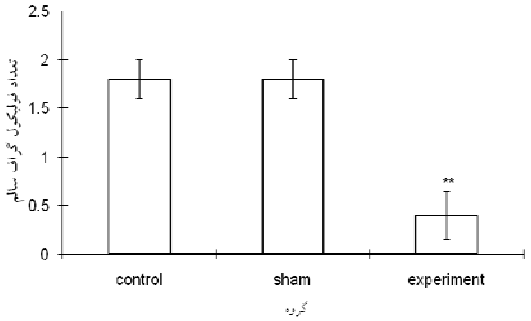
نمودار ۳- نتایج حاصل از شمارش تعداد فولیکول های بدوی.
(mean ± SEM) (P< 0.001 : *** در مقایسه با گروه کنترل).



نمودار ٤- نتایج حاصل از شمارش تعداد اووسیت اولیه.
(mean ± SEM) (P< 0.05 :* در مقایسه با گروه کنترل).



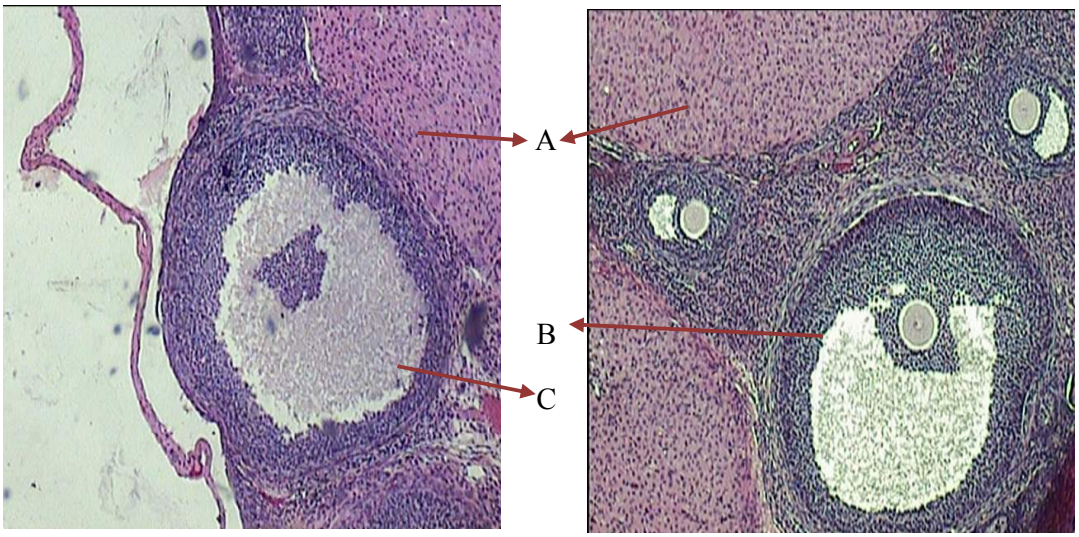
نمودار ٥- نتایج حاصل از شمارش تعداد فولیکول در حال رشد.
(mean ± SEM) (P< 0.05 :* در مقایسه با گروه کنترل).



نمودار ٦- نتایج حاصل از شمارش تعداد فولیکول گراف سالم.
(mean ± SEM) (P< 0.01 : ** در مقایسه با گروه کنترل).

www.SID.ir

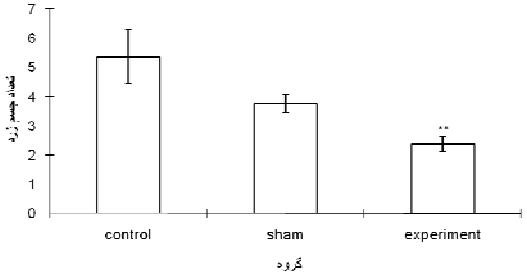
Archive of SID



تصویر ۱- فتومیکروگراف مقطع تخمدان در گروه کنترل (راست) و گروه تجربی(چپ)؛ (X= ×200)
A : جسم زرد B : فولیکول گراف سالم C : فولیکول گراف آتروفیه

نتایج

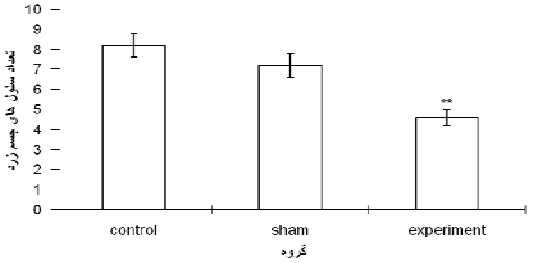
نتایج نشان داد که درصد افزایش وزن بدن حیواناتی که تاموکسیفن دریافت نمودند، کاهش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داد (P<0.001). (نمودار۱) همچنین غلظت استرادیول در گروه دریافت کننده تاموکسیفن در مقایسه با حیوانات گروه کنترل به طرز چشمگیری کاهش یافت (P<0.05) (نمودار۲). همچنین تغییراتی در ساختار تخمدان گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید (تصویر۱) به علاوه تعداد فولیکول بدوی، فولیکول اولیه، فولیکول در حال رشد ، فولیکول گراف سالم و جسم زرد در این حیوانات کاهش معنی دار یافت (نمودار۷-۳). تعداد فولیکول گراف آتروفیه در حیوانات گروه تجربی، افزایش معنی داری نشان نداد. کاهش معنی داری در تعداد سلولهای جسم زرد موجود در تخمدان در مقایسه با حیوانات گروه تجربی مشاهده گردید (P<0.01) (نمودار۸). نتایج حاصل از اندازه گیری قطر جسم زرد و قطر سلولهای جسم زرد، نشان دهنده کاهش معنی داری در فاکتورهای مذکور در گروه تجربی (در مقایسه با گروه کنترل) بود (نمودار۹و۱۰)، در حالی که قطر اووسیت اولیه، کاهش معنی داری را نشان نداد. ضخامت لایه گرانولوزا در فولیکول گراافهای موجود در تخمدان حیوانات گروه تجربی، به طور معنی داری کاهش یافت (P<0.05) (نمودار۱۱) و ضخامت لایه تک در فولیکول گراافهای موجود در تخمدان حیوانات گروه تجربی تفاوت بارزی با گروه کنترل نشان نداد.



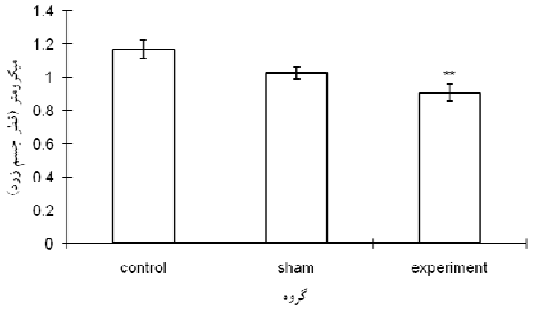
نمودار ۷- نتایج حاصل از شمارش تعداد جسم زرد
(mean ± SEM) . ** : P< 0.01 در مقایسه با گروه کنترل).

www.SID.ir

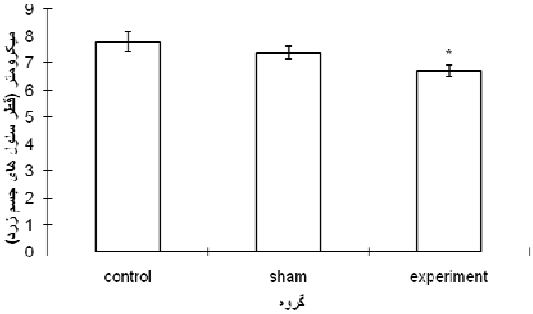
Archive of SID



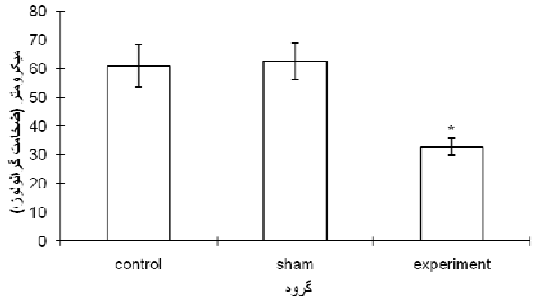
نمودار ۸- نتایج حاصل از شمارش تعداد سلولهای جسم زرد. (mean ± SEM) (P< 0.01 : ** در مقایسه با گروه کنترل).



نمودار ۹- نتایج حاصل از اندازه گیری قطر جسم زرد. (mean ± SEM) (P< 0.01 : ** در مقایسه با گروه کنترل).



نمودار۱۰- نتایج حاصل از اندازه گیری قطر سلولهای جسم زرد. (mean ± SEM)(P< 0.05 :* در مقایسه با گروه کنترل).



نمودار۱۱- نتایج حاصل از اندازه گیری ضخامت لایه گرانولوزا در فولیکول گراف سالم. (mean ± SEM) (P< 0.05 :* در مقایسه با گروه کنترل).

بحث و نتیجه گیری

مطالعات نشان داده اند که استروژنها موجب به راه انداختن مسیرهای سیگنال دهی در مغز می گردند (که آغاز این مسیرها از غشای سلول می باشد)، مسیرها به نوع سلول بستگی داشته و می توانند نحوه پاسخ دهی سلولها را به تحریکات مختلف، تحت تأثیر قرار دهند (۱٦). استروژن ها (به واسطه رسپتورهایشان) اعمالی را در میتوکندری به راه می اندازند که در نهایت موجب تحریک تقسیم سلولی و مهار آپوپتوزیس می گردد. (٦) اثرات آنتاگونیستی تاموکسیفن در سطح هیپوتالاموس و غده هیپوفیز تأیید گردیده است و نشان می دهد که تاموکسیفن می تواند از سد خونی- مغزی عبور نماید (۲۱). تاموکسیفن از طریق تأثیر بر فعالیت ژن فاکتور رشد تغییر شکل دهنده (Transforming growth factor)، همانند سازی را مهار می نماید (٤). در محیط کشت سلولهای هیپوفیز که به طور همزمان در معرض تاموکسیفن و استروژن قرار داشتند، آپوپتوزیس در هسته اکثر لاکتوتروفها مشاهده گردید. همچنین مدارک جدیدی از وجود پتانسیل آپوپتوژنیک تاموکسیفن بر سلولهای لاکتوتروف به دست آمده است (۵). تاموکسیفن در دُزهای بالاتر از ۵ میکرومول در محیط in vitro، رشد سلولهای MCF 7 سرطان پستان انسان را مهار و در دوز۷/۵ میکرومول اثرات برگشت ناپذیری بر سلولهای مذکور القاء می نماید. همچنین، موجب کاهش تعداد سلولها می شود که علت آن، اثرات سیتوتوکسیک این ماده شیمیایی می باشد (۲۰). با توجه به نتایج حاصل از مطالعاتی که ذکر گردید و همچنین نتایج حاصل از تحقیق حاضر می توان نتیجه گیری نمود که تاموکسیفن با تأثیرات منفی بر رشد و تقسیم سلولها ، از افزایش وزن بدن حیوانات گروه تجربی جلوگیری نموده است.

بررسیها نشان داده اند که تاموکسیفن از پیک هورمونهای LH و FSH و همچنین ترشح پروژسترون در رتهای بالغ جلوگیری می نماید، اما تأثیری بر مقادیر پایه FSH ندارد.

www.SID.ir

Archive of SID

این دارو، ترشح استرادیول و اندروژنها را نیز کاهش می دهد. به نظر می رسد که تاموکسیفن فیدبک مثبت محور هیپوفیز- تخمدان در رتهای ماده را مهار می نماید (۸). تاموکسیفن با تغییر غلظت LH و FSH قبل از تخمک گذاری، اوولاسیون را مهار نموده و نقش آنتی استروژنی در سطح محور هیپوتالاموس- هیپوفیز دارد (۱۰). در این مطالعه نیز کاهش غلظت استرادیول خون در گروه دریافت کننده تاموکسیفن مشاهده گردید.

اگر تاموکسیفن به همراه استرادیول (که منجر به تحریک وقوع اتصالات منفذ دار در میومتر رتهای نابالغ می شود) با دُز ۵۰۰ میکروگرم در روز مصرف گردد، ایجاد اتصالات منفذدار در میومتر رحم، مهار خواهد شد (۱۵). طی یک تحقیق، راسوهای ماده ای که تاموکسیفن را در رژیم غذایی خود دریافت نموده بودند، با نرها جفت گیری ننمودند. بررسیها نشان داد که این ماده ها دچار عفونت رحمی گردیده اند؛ تغییراتی چون آتروفی فولیکولهای تخمدانی و دژنره شدن برخی از آنها و همچنین آتروفی و آماس درونی رحم در این حیوانات مشاهده گردید (۲۵). در مطالعاتی که برروی برشهای تخمدانی در تحقیق حاضر انجام گرفت، تغییرات اساسی در ساختار تخمدان به خصوص در تعداد و ساختار فولیکولهای تخمدانی مشاهده گردید.

در یک تحقیق مشاهده شد که برخی از رتهای ماده ای که از روز ٦ تا ۲۱ حاملگی تاموکسیفن (روزانه µg/kg B.W ۳) دریافت نمودند، در طول دوره حاملگی یا پس از آن مردند؛ این مرگ و میر به اثرات سیتوتوکسیکی تاموکسیفن نسبت داده می شود. ماده هایی که زنده ماندند، تعداد فرزندان کمتری نسبت به گروه کنترل به دنیا آوردند. (۲٦)

تیمار تاموکسیفن طی فاز اولیه لوتئال در میمونهای ماده دارای چرخه جنسی، که اجازه جفت گیری دارند، منجر به ممانعت از لانه گزینی جنین می گردد. به نظر می رسد که علت این رخداد، نقص تولید مثلی یا تکوین ناقص جنینی باشد (۱۹). اگر میمونهای ماده *Macaca radiate* که در روزهای ۹ و ١٤ سیکل جنسی با نرها جفت گیری نموده اند، روزانه mg/kg B.W ۳ تاموکسیفن مصرف نمایند، بارداری ۱۰۰٪-۹۰ درصد آنها در روزهای ١٦ تا ۲۰ و یا روزهای ۱۸ تا ۳۰ سیکل (در زمان بعد از تخمک گذاری) مهار می گردد. این اثر، وابسته به دُز می باشد. (۲۲) بنابراین، تاموکسیفن در زمان پس از تخمک گذاری جنس ماده نیز می تواند به عنوان یک مهار کننده بارداری عمل نماید.

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، تیمار رتهای ماده نابالغ نژاد ویستار با دُز ۸۰۰ میکروگرم تاموکسیفن بر کیلوگرم وزن بدن، احتمالاً با تأثیر نهادن بر محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تخمدان این حیوانات در ابتدای بلوغ ، در نهایت منجر به کاهش ترشح استرادیول از فولیکولهای تخمدانی می گردد. مجموعه این عوامل موجب القای اثرات منفی بر ساختار تخمدان گردیده، به تخریب فولیکولهای تخمدانی و کاهش تعداد آنها می انجامد. بنابراین می توان نتیجه گیری نمود که تاموکسیفن توان تولید مثلی رتهای ماده ای را که قبل از بلوغ این دارو را دریافت نموده اند، به طور کلی کاهش می دهد.

سپاسگزاری: بدین وسیله از مسئولین محترم شرکت دارویی ایران هورمون و کارشناسان مجتع آزمایشگاهی واحد علوم و تحقیقات تهران تشکر و قدردانی می گردد.

منابع

۱- اصل روستا م. ، عریان ش. ، پریور ک. (۱۳۸٦) تأثیر تاموکسیفن بر اسپرماتوژنز، مورفولوژی لوله های سمینی فر و غلظت تستوسترون در رتهای نر نژاد ویستار. پایان نامه کارشناسی ارشد رشته علوم جانوری گرایش فیزیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران. ۱۱٦ صفحه.

www.SID.ir

Archive of SID

٢- تبار ملکشاه م.ف. ، پریور ک. ، محسنی کوچصفهانی ه. ، بیگدلی م.ع. (١٣٨٤) بررسی اثرات تولوالدواکسیم (سین پارامتیل بنزالداکسیم) بر روی اووژنز و هورمونهای جنسی موشهای نژاد Balb/C بالغ و نابالغ. پایان نامه کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی گرایش تکوینی جانوری، دانشگاه تربیت معلم تهران، ١٠١ صفحه.

٣ - رحیم زاده خوشرو م. ، پریور ک. ،رستمی پ. (١٣٧٥). بررسی اثرات کلومیفن و تاموکسیفن سیترات بر اویداکت در وزغ ماده *Bufo viridis*. مجله علوم دانشگاه تربیت معلم. جلد ٨ شماره های ١و٢و٣و٤. صفحات ٥٦-٤٥.

٤- وادمکوم ٢-ایران هورمون، ١٣٧٢، شرکت ایران هورمون.

5- Aoki Mdel P., Orgnero E., Aoki A., Maldonado C.A. 2003. Apoptotic cell death of oestrogen activated lactotrophs induced by tamoxifen. Tissue Cell, 35(2):143-52.

6- Chen J.Q., Yager J.D., Russo J. 2005. Regulation of mitochondrial respiratory chain structure and function by estrogens/estrogen receptors and potential physiological /pathophysiological implications . Molecular Cell Research, 1746(1) : 1-17.

7- Dohler K.D., Srivastava S.S., Shryne J.E., Jarzab B., Sipos A., Gorski R.A. 1984. Differentiation of the sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat brain is inhibited by postnatal treatment with an estrogen antagonist. Neuroendocrinology, 38(4):297-301.

8- Donath J., Nishino Y. 1998. Effects of partial versus pure antiestrogens on ovulation and the pituitary-ovarian axis in the rat. Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 66(4):247-254.

9- Elwood V.J., and Jordan V.C. 2003. The Estrogen Receptor :A Model for Molecular Medicine. Clinical Cancer Research, 9: 1980-1989.

10- Gao X., Petroff B.K., Oluola O., Georg G., Terranova P.F., Rozman K.K. 2002. Endocrine disruption by indole-3-carbinol and tamoxifen: blockage of ovulation. Toxicology and Applied Pharmacology, 183(3): 179-188.

11- He J., Kargacin M.E., Kargacin G.J., Ward C.A. 2003. Tamoxifen inhibits Na^+ and K^+ currents in rat ventricular myocytes. Heart Circulatory Physiology,285: 661- 668.

12- Jordan V.C, Phelps E., Lindergren J.U. 1987. Effects of anti-estrogens on bone in castrated and intact female rats. Breast Cancer Reserch Treatment, 10:31–35

13- Lerner L.J., Jordan V.C. 1990. The development of antiestrogens for the treatment of breast cancer. Cancer Reserch, 50: 4177-4189.

14- Lu Y.C, Chatteron R.T.J. 1994. Effect of anordiol on ovarian hormone secretion, ovulation, and uterine and vaginal responses in the immature rat. Advances in Contraception, 10(2) : 157-66.

15- MacKenzie L.W, Garfield R.E. 1986. Effects of tamoxifen citrate and cycloheximide on estradiol induction of rat myometrial gap junctions. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 64(6): 703-6.

16- Mhyre A.J , Dorsa D.M. 2005. Estrogen activates rapid signaling in the brain: role of estrogen receptor α and estrogen receptor β in neurons and glia. Neuroscience , 138(3): 851-858.

17- Michael H., Harkonen P.L., Kangas L., Vaananen H.K, Hentunen T.A. 2007. Differential effects of selective oestrogen receptor modulators (SERMs) tamoxifen, ospemifene and raloxifen on human osteoclasts in vitro. Brithish Journal of Pharmacology,151(3):384-95.

18- Moon L.Y., Wakley G.K., Turner R.T . 1991. Dose-dependent effects of tamoxifen on long bones in growing rats: influence of ovarian status. Endocrinology,129:1568–1574.

19- Moudgal N.R., Shetty G., Selvaraj N., Bhatnagar A.S. 1996. Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. Journal of Reproduction and Fertility, 50: 69-81.

20- Murphy L.C., Satherland R.L. 1985. Differential effects of tamoxifen and analogs with nonbasic side chains on cell proliferation in vitro. Endocrinology,116: 1071-1078.

21- Patterson J. 1981. Clinical aspects and development of antiestrogen therapy: A review of the endocrine effects of tamoxifen in animals and man. Journal Endocrine, 89: 67-75.

22- Ravindranath N., Moudgal N.R. 1987. Use of tamoxifen, an antioestrogen, in establishing a need for oestrogen in early pregnancy in the bonnet monkey (*Macaca radiata*). Reproduction and Fertility, 81 : 327-336.

23- Smith C.L., O'Malley B.W. 2004. Coregulator Function: A Key to Understanding Tissue

www.SID.ir

Archive of SID

Specificity of Selective Receptor Modulators. Endocrine Reviews, 25 (1): 45-71.

24- Williams T.D. 2000. Experimental (Tamoxifen-Induced) Manipulation of Female Reproduction in Zebra Finches (*Taeniopygia guttata*). Physiological and Biochemical Zoology,73 : 566–573.

25- Yang H.H., Aulerich R.J., Helferich W., Yamini B., Chou K.C., Miller E.R., Bursian S.J. 1995. Effects of zearalenone and/or tamoxifen on swine and mink reproduction. Journal of Applied Toxicology ,15(3):223-32.

26- Yamasaki K., Noda S., Muroi T., Mitoma H., Takakura S., Sakamoto S. 2004. Effects of in utero and lactational exposure to tamoxifen in SD rats. Toxicology letters, 156:289-296.

Effect of Tamoxifen on Fertility in Female Rats

Asle Rousta M.[1] , Oryan S. [2] and Parivar K. [2]

[1] Biology Dept., Islamic Azad University, Zanjan Branch, Zanjan, I.R. of IRAN

[2] Biology Dept., Faculty of Science, Islamic Azad University, Tehran, I.R. of IRAN

Abstract

Tamoxifen is a nonstroidal antiestrogen agent ,which is prescribed for treatment of breast cancer. The aim of this study was to investigate the effect of tamoxifen on estradiol concentration and structure of ovary in female Wistar rats. One group of rats (45 days old and 90 g body weight) received 800 µg/kg b.w tamoxifen dissolved in solvent (consisted of ethanol (60%) and physiological solution) for 10 consecutive days. The sham group received the solvent and controls did not receive any thing or solvent. After treatment period, blood serum estrogen was measured by ELISA method and 5µm thickness sections from ovaries stained with Haematoxylin & Eosin method. Results showed that estradiol concentration in serum decreased significantly in group which received tamoxifen, compared with control group. ($P<0.05$) The significant decrease in body weight, diameter of ovary, number of primordial follicles, primary follicles, growing follicles, Graafian follicles, corpus luteui and corpus luteal cells, were observed in animals received tamoxifen. The diameter of primary oocyte , corpus luteum, corpus luteal cells and thickness of granulosa layer in intact Graafian follicles, decreased significantly. ($P<0.05$) These findings showed that tamoxifen decreased fertility in female Wistar rats which received it in immature stage.

Keywords : Tamoxifen , Estrogen , Ovary , Rat.

www.SID.ir