تاثیر بخار فرمالدئید بر گنادوتروپین‌ها و آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه در موش‌های صحرایی بالغ

*دکتر ابراهیم نصیری(PhD)[1,2]- ملیحه سلطانی (MSc)[1]-دکتر روح‌اله گازر (PhD)[1]- دکتر فهیمه محمدقاسمی(PhD)[1]- فریده حسینی(MSc)[1]

*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

پست الکترونیک: enasiri@gums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله:۹۲/۰٤/۲۹ تاریخ پذیرش: ۹۲/۰۷/۰۹

چکیده:

مقدمه: فرمالدئید (HCHO) گاز بی‌رنگی است که از آن به عنوان تثبیت‌کننده بافتی در حفظ بافت‌های تشریحی استفاده می‌شود. پژوهش‌های جدید نشان می‌دهد که بخار فرمالدئید در موش‌ها منجر به افزایش اوپیوئیدهای درونساز در پلاسما می‌شود. اوپیوئیدهای درونساز ترشح گنادوتروپین‌ها را مهار هورمون آزادکننده گنادوتروپین مترشحه از هیپوتالاموس کاهش می‌دهد. بقای سلول‌های زاینده بیضه، وابسته به حضور گنادوتروپین است و کاهش آن منجر به آپوپتوز سلول‌های زاینده می‌شود.

هدف: این مطالعه تعیین تغییر احتمالی هورمون‌های گنادوتروپین و آپوپتوز سلول‌های زاینده در موش‌های صحرایی پس از قرارگیری در معرض بخار فرمالدئید بوده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی بر ۲۴ سر موش صحرایی از نژاد Albino wistar با سن ۷ هفته انجام شد. حیوانات به طور تصادفی (بر اساس زمان مواجهه) به طور مساوی به دو گروه آزمایشی شامل: E1 (چهار روز در هفته روزی دو ساعت) و E2 (چهار روز در هفته روزی چهار ساعت) و یک گروه شاهد (بدون مواجهه) تقسیم شدند. موش‌های صحرایی گروه آزمایش و شاهد پس از ۱۸ هفته زیر بیهوشی کشته شدند. غلظت سرمی هورمون‌های FSH و LH و تستوسترون با روش آزمایش ایمونو رادیومتری (IRMA) و آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه موش به روش TUNEL اندازه‌گیری شد.

نتایج: کاهش معنی‌دار هورمون‌های FSH و LH و تستوسترون در گروه E2 نسبت به گروه کنترل وجود داشت (P<۰/۳۱) ولی تغییر معنی‌دار در شاخص آپوپتوز سلول‌های زاینده گروه E2 نسبت به گروه کنترل دیده نشد(P=۰/۳۱).

نتیجه‌گیری: گرچه بخار فرمالدئید در غلظت و شرایط موجود در این مطالعه باعث کاهش معنی‌دار هورمون‌های گنادوتروپین در موش‌های صحرایی شد اما تاثیر معنی‌داری بر آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه ندارد لذا به‌نظر می‌رسد آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه موش‌های بالغ تنها وابسته به هورمون‌های گنادوتروپین نیست و امکان دخالت عوامل دیگر نیز در این خصوص وجود داشت.

کلیدواژه‌ها: آپوپتوزیس/ بیضه/ فرمالدئید/ موش‌های صحرایی/ ویتامین سی

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و سوم شماره ۸۹، صفحات: ۷-۱

مقدمه

فرمالدئید (HCHO) گازی است بی‌رنگ با بوی تند و تراکم نسبی ۱/۰٤ که در ۲۵ درجه سانتی‌گراد بیشترین انحلال را در آب دارد(۱و۲). فرمالدئید به عنوان تثبیت‌کننده بافتی در حفظ یافته‌های تشریحی استفاده می‌شود (۳). منابع حاوی فرمالدئید شامل سیگار، مواد قابل سوختن، الیاف بافتنی، پوشاک و پلاستیک، رزین مواد آرایشی، بهداشتی و مواد ضدعفونی‌کننده است(٤). مواجهه حاد با بخار فرمالدئید به طور عمده سبب سوزش مخاط چشم و دستگاه تنفسی فوقانی در انسان می‌شود(۲). این در حالی است که مواجهه طولانی‌تر به ایجاد تغییر هیستوپاتولوژی در مخاط تنفسی و نیز ایجاد تومور بینی در جوندگان منجر شده‌است(۵و٦). بخار فرمالدئید از راه پوست، دهان و تنفس جذب می‌شود و بسرعت توسط فرمالدئید دهیدروژناز موجود در کبد و اریتروسیت‌ها متابولیزه شده و متابولیت آن یعنی اسید فورمیک توسط جریان خون به بیشتر جاهای بدن برده می‌شود (۷). پژوهش‌های جدید نشان می‌دهد بخار فرمالدئید در موش‌ها منجر به افزایش اوپیوئیدهای درونساز، نیتریک اکساید و سیتوکین‌ها در پلاسما می‌شود و بر فعالیت جنسی اثر می‌گذارد(۱۰-۸). اوپیوئیدهای درون‌ساز ترشح گنادوتروپین‌ها را مهار و هورمون آزادکننده گنادوتروپین مترشحه از هیپوتالاموس را کاهش می‌دهد(۱۱و۱۲). نیتریک اکساید اگزوژن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد را مهار می‌کند(۱۳و۱٤) که تأثیر آن بر آپوپتوز،

۱. گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲. مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

Archive of SID

www.SID.ir

بر اساس مقدار آن در نوع بافت و سلول متفاوت است و در برخی شرایط باعث القای آپوپتوز می‌شود. بقای سلول‌های زاینده بیضه وابسته به حضور گنادوتروپین است و کاهش آن منجر به آپوپتوز سلول‌های زاینده می‌شود(۱۵و۱۶). بنابراین، به‌نظر می‌رسد در مواجهه با بخار فرمالدئید احتمال تغییر در ترشح گنادوتروپین و تستوسترون وجود داشته باشد. هدف این مطالعه بررسی تغییر احتمالی هورمون‌های گنادوتروپین، تستوسترون و میزان آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه در موش‌های صحرایی در مواجهه با بخار فرمالدئید است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی بر ۲۴ سر رت ۷ هفته‌ای از نژاد Albino Wistar که از انستیتو پاستور ایران تهیه شده‌بود انجام شد. این حیوانات به طور تصادفی و به تعداد مساوی بر اساس زمان مواجهه با بخار فرمالدئید به دو گروه آزمایشی شامل: E1 (چهار روز در هفته روزی دو ساعت) و E2 (چهار روز در هفته روزی چهار ساعت) و یک گروه شاهد (بدون مواجهه) تقسیم شدند. میانگین غلظت بخار فرمالدئید موجود در سالن تشریح برای مواجهه گروه‌های آزمایش، روزانه توسط دستگاه سنجش فرمالدئید(مدل sv-8312 ساخت کشور سویس) در ابتدا، اواسط و انتهای مطالعه اندازه‌گیری و تنظیم شد. غلظت بخار فرمالدئید در حالت تهویه روشن ppm۱/۱۵-۱ و در حال تهویه خاموش ppm ۱/۵ تا ۱/۹ است که ppm۱/۹-۱ در نظر گرفته شد. دمای سالن ۲۰ تا ۲۶ درجه سانتیگراد و فشار هوای داخل سالن نیز atm۷۶۰ تا۷۶۳ بود. تمام گروه‌ها در ساعت‌های غیرمواجهه در اتاق مخصوص نگهداری حیوانات آزمایشگاهی به دور از محل مواجهه که در آن غلظت فرمالدئید صفر ppm و حرارت ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتیگراد بود، در نور کافی و تهویه مناسب نگهداری می‌شدند. رژیم غذایی تمام گروه‌ها یکسان بود که در دو نوبت صبح و عصر در اختیار آنها قرار می‌گرفت. کلیه گروه‌ها آب مورد نیاز خود را به صورت ۲۴ ساعته در اختیار داشتند. قفسه‌های گروه‌های آزمایشی به مدت ۱۸ هفته و بر اساس زمان‌بندی یاد شده هر بار روی میزی در ارتفاعی هم سطح اجساد و به فاصله ۱۵ سانتی‌متری قرار داده می‌شد. پس از اتمام مدت مواجهه هر یک از رت‌های گروه‌های آزمایش با کلروفرم بیهوش و سپس قطع نخاع شدند. ۵ سی‌سی خون با استفاده از سرنگ استریل از قلب استخراج شد و سپس با سانتریفوژ نمونه‌ها در rpm ۱۵۰۰ بمدت ۱۰ دقیقه، سرم جدا شد. همزمان بیضه‌های حیوان برداشته و پس از شستشو با سرم فیزیولوژی برای ارزیابی آپوپتوز سلول‌های زاینده در محلول ثابت‌کننده بوئن نگهداری شد. مقدار LH، FSH و تستوسترون پلاسما با روش آزمایش ایمونورادیومتری (IRMA) بر اساس دستورکار شرکت تولیدکننده کیت(Serotec) و با استفاده از گاما کاتتر اندازه شد. ارزیابی آپوپتوز سلول‌های زاینده به روش تانل با استفاده از کیت‌های شرکتRoch انجام شد. شاخص آپوپتوز با شمارش سلول‌های تانل مثبت در ۱۵۰ برش عرضی از مناطق لوله‌های منی‌ساز محاسبه شد. سلول‌های آپوپتوتیک در میکروسکوپ نوری با این رنگ‌آمیزی به رنگ قهوه‌ای تیره و سلول‌های غیرآپوپتوتیک، بنفش دیده می‌شدند. پس از شمارش سلول‌های اسپرماتوگونیای آپوپتوتیک و غیرآپوتوتیک شاخص آپوپتوز برای هر لوله منی‌ساز با فرمول زیر تعیین شد:

$$\text{اندیس آپوپتوتیک} = \frac{\text{تعداد سلولهای اپوپتوتیک}}{\text{تعداد کل سلولها}} \times 100$$

آنالیز آماری

مقادیر به‌صورت میانگین و خطای انحراف استاندارد نشان داده شده‌است. ارزیابی آماری داده‌ها با آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) انجام و در صورت معنی‌دار بودن اختلاف‌ها، مقایسه‌های دوگانه به روش Tukey بررسی شد. ارزش P کمتر از ۰/۰۵ تفاوت معنی‌دار فرض شد.

نتایج

الف) فرمالدئید موجب کاهش معنی‌دار هورمون‌های FSH ،LH و تستوسترون می‌شود (جدول۱).

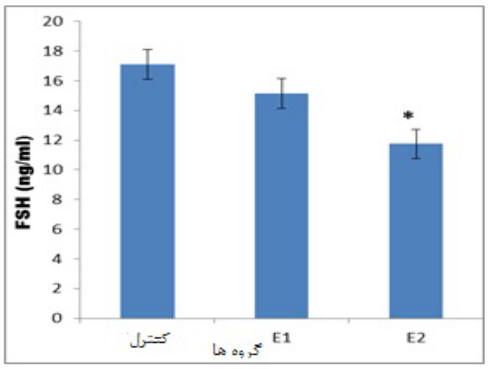
در این مطالعه میزان سرمی هورمون‌های FSH,LH و تستوسترون بین گروه‌ها از نظر آماری بررسی شد(بر اساس آنالیز واریانس یک‌طرفهANOVA) مقدار P محاسبه شد بدین ترتیب که :

Archive of SID

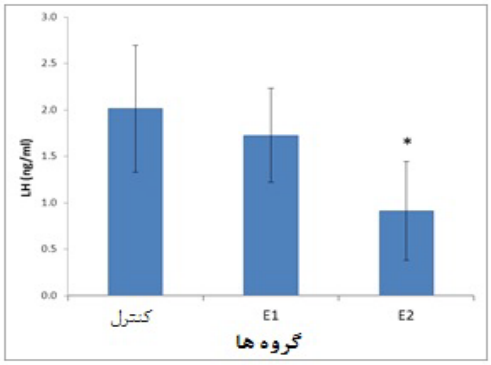
www.SID.ir

– تغییر میزان سرمی(ng /ml) FSH در گروه E2 (۱/۲۰۲٦۷ ± ۱۲/۸٦۲۵) نسبت به گروه کنترل(۰/۵٦۲٦٦±۱۷/۱۱۲۵) معنی‌دار بود (P=۰/۰۳٦).

در نمودار۱ میانگین سطح سرمی FSH به تفکیک گروه‌ها آمده‌است.



نمودار۱. تاثیر بخار فرمالدئید روی سطح سرمیFSH در سلول‌های زاینده بیضه در موش صحرایی بالغ. E1 (چهار روز در هفته روزی دو ساعت) و E2 (چهار روز در هفته روزی چهار ساعت) و یک گروه شاهد بدون مواجهه با فرمالدئید. علامت (*) نشانگر معنی‌دار بودن (P<۰/۰۵)اختلاف میانگین گروه E2 با گروه کنترل می‌باشد.



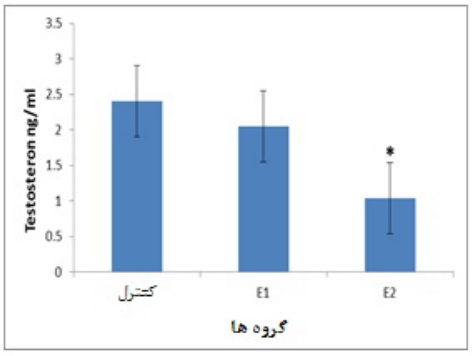
نمودار۲. تاثیر بخار فرمالدئید روی سطح سرمیLH در سلول‌های زاینده بیضه در موش صحرایی بالغ.E1 (چهار روز در هفته روزی دو ساعت) و E2 (چهار روز در هفته روزی چهار ساعت) و یک گروه شاهد بدون مواجهه با فرمالدئید. علامت (*) نشانگر معنی‌دار بودن(P<۰/۰۵) اختلاف میانگین گروه E2 با گروه کنترل می‌باشد

– تغییر سطح سرمی(ng ml) LH در گروه E2 (۰/۹۱۲۵±۰/۱۸۸٤۵) نسبت به گروه کنترل(۰/۲٤۲۳٤ ±۲/۰۱۲۵) معنی‌دار بود (P=۰/۱۳).

در نمودار۲ میانگین سطح سرمی LH به تفکیک گروه‌ها آمده است.

– تغییرات سطح سرمی تستوسترون(ng /ml) در گروه E2 (۱/٤۵±۰/۱۸٦۱۳) نسبت به گروه کنترل(۲/٤±۰/٤۷۰۹٤) معنی‌دار بوده است(P=۰/۰٤۷).

در نمودار۳ میانگین سطح سرمی تستوسترون به تفکیک گروه‌ها آمده‌است.



نمودار۳.تاثیر بخار فرمالدئید روی سطح سرمی تستوسترون در سلول‌های زاینده بیضه در موش صحرایی بالغ.E1 (چهار روز در هفته روزی دو ساعت) و E2 (چهار روز در هفته روزی چهار ساعت) و یک گروه شاهد بدون مواجهه با فرمالدئید. علامت (*) نشانگر معنی‌دار بودن (P<۰/۰۵) اختلاف میانگین گروه E2 با گروه کنترل می‌باشد.

E1 (چهار روز در هفته روزی دو ساعت) و E2 (چهار روز در هفته روزی چهار ساعت) و یک گروه شاهد بدون مواجهه با فرمالدئید. علامت (*) نشانگر معنی‌دار بودن(P<۰/۰۵) اختلاف میانگین گروه E2 با گروه کنترل می‌باشد

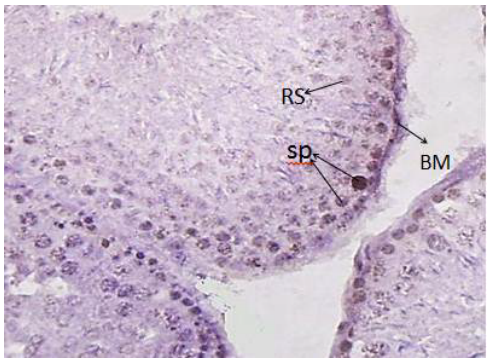
جدول۱. اثر فرمالدئید بر سطح سرمی LH FSH و تستوسترون رت بالغ

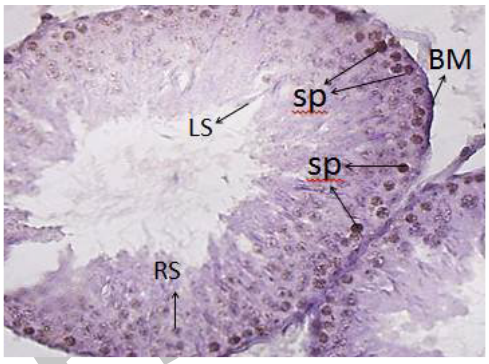
گروه‌های مورد مطالعه	سطح سرم FSH (ng/ml)	سطح سرمی LH (ng/ml)	سطح سرمی تستوسترون(ng /ml)
کنترل	۱۷/۱۱۲۵ ±۰/۵۶۲۶۶	۲/۰۱۲۵ ± ۰/۲۴۲۳۴	۲/۴ ±۰/۴۷۰۹۴
E1	۱۵/۱۲۵ ±۱/۳۷۹۰۲	۱/۷۲۵ ±۰/۱۷۹۰۴	۲/۰۵ ±۰/۳۸۲۶۶
E2	۱۲/۸۶۲۵ ±۱/۲۰۲۶۷*	۰/۹۱۲۵ ±۰/۱۸۸۴۵*	۱/۴۵ ±۰/۱۸۶۱۳

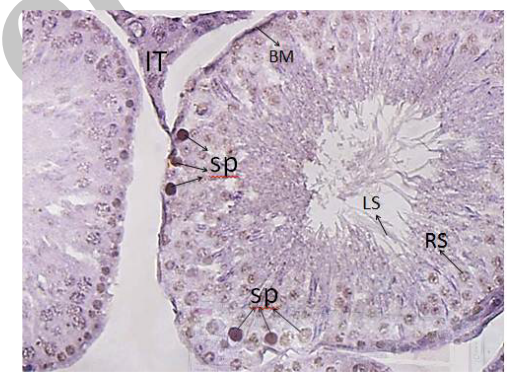
ب) تاثیر نداشتن فرمالین بر آپوپتوز سلول‌های زاینده(شکل۱)

Archive of SID

www.SID.ir



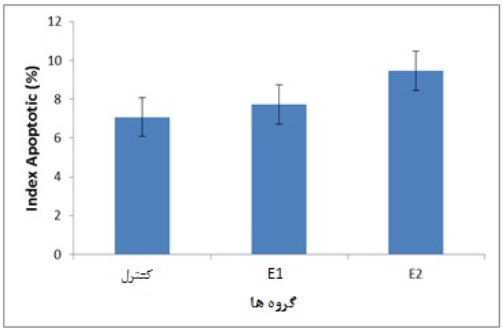




شکل ۱. رنگ‌آمیزی تانل سلول‌های زاینده مجرای منی‌ساز بیضه در سه گروه کنترل (شکل بالا)، E1 (شکل وسط) و E2(شکل پایین). سلول‌های آپوپتوتیک تانل مثبت، به رنگ قهوه‌ای تیره نشان داده شده است. اسپرماتوگونی SP، اسپرماتید دراز نابالغ LS اسپرماتید گرد RS، غشای پایه BM، بافت بینابینی IT .

تغییر اندیکس آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه بین گروه‌ها از نظر آماری بررسی شد (بر اساس آنالیز واریانس یکطرفه ANOVA) و مقدار P محاسبه شد. افزایش آپوپتوز در گروه‌های آزمایش نسبت به گروه کنترل وجود داشت اما نظر آماری معنی‌دار نبود($P>۰/۰۵$).

در نمودار٤ تغییر اندکس آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه به تفکیک گروه‌ها آورده شده‌است.



نمودار٤. تاثیر فرمالدئید بر آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه در موش صحرایی بالغ. E1 (چهار روز در هفته روزی دو ساعت) و E2 (چهار روز در هفته روزی چهار ساعت) و گروه شاهد بدون مواجهه با بخار فرمالدئید.

E1 (چهار روز در هفته روزی دو ساعت) و E2 (چهار روز در هفته روزی چهار ساعت) و یک گروه شاهد بدون مواجهه با فرمالدئید. علامت (*) نشانگر معنی‌دار بودن($P<۰/۰۵$) اختلاف میانگین گروه E2 با گروه کنترل است.

جدول ۲. اثر فرمالدئید بر آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه

گروه‌های مورد مطالعه	اندیکس آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه ± خطای استاندارد
کنترل	۷/۰۸۱۲±۰/۹۱۰۸۴
E1	۷/۷۲۴±۱/۱۰۱۴
E2	۹/۴۶۰۸±۱/۸۷

نتیجه‌گیری

نتایج این بررسی نشان داد که در موش‌های تیمار شده با فرمالدئید، کاهش معنی‌داری در ترشح FSH، LH و تستوسترون در پلاسما ایجاد می‌شود. چون در موش‌های تیمار شده با فرمالدئید چندین عامل شامل: اوپیوئیدها، اکسید نیتریک و رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابند (۱۰-۸) احتمال می‌رود که افزایش این عامل‌ها دلیلی برای کاهش میزان FSH، LH و تستوسترون در پلاسمای موش‌های تیمار شده با فرمالدئید باشد.

کاهش گنادوتروپین‌ها در موش‌های معتاد دیده شده‌است و تجویز اوپیوئیدهای اگزوژن همانند مرفین باعث کاهش میزان سرمی تستوسترون می‌شود. به‌نظر می‌رسد اوپیوئیدهای اندوژن ترشح گنادوتروپین را با مهار GnRH از هیپوتالاموس

Archive of SID

www.SID.ir

کاهش می‌دهد(۱۱و۱۲).

بنابراین، ممکن است افزایش اوپیوئید در موش‌های تیمار شده با فرمالدئید در کاهش گنادوتروپین‌ها نقش داشته باشد. در موش‌های تیمار شده با فرمالدئید افزایش بیش از حد نیتریک اکساید اتفاق می‌افتد که مقدار زیاد آن برای بسیاری از سلول‌ها، عوارض سمی (Cytotoxic) دارد (۱۲). در مطالعاتی با نیتریک اکساید اگزوژن، این ماده باعث مهار محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گناد (HPG) شده‌است (۱۳و۱٤) و تجویز آزادکنندهٔ نیتریک اکساید (DETO/NO) باعث مهار فرآیند استروئیدوژنزیز در سلول‌های لایدیگ شد (۱۷)، لذا این احتمال وجود دارد که افزایش نیتریک اکساید ناشی از فرمالدئید بر کاهش گنادوتروپین‌ها و تستوسترون دخالت داشته باشد.

در موش‌های تیمار شده با فرمالدئید، سیتوکین‌ها (همچون TNF, IL-6,IL-1) افزایش می‌یابد (۱۰-۸). مطالعات نشان داد که سیتوکین‌ها از طریق مهار فرآیند استروئیدوژنز در سلول‌های لایدیگ باعث کاهش تستوسترون می‌شوند (۱۸) و این احتمال وجود دارد که سیتوکین‌ها در موش‌های تیمار شده با فرمالدئید در کاهش گنادوتروپین‌ها و تستوسترون بی‌تاثیر نباشند. بقای سلول‌های زاینده بیضه وابسته به گنادوتروپین‌هاست، هیپوفیزکتومی در موش علاوه بر تشدید آپوپتوز سلول‌های زاینده، باعث تغییر مورفولوژی در سلول‌های سوماتیک بیضه نیز شده و تجویز گنادوتروپین‌ها باعث مهار آپوپتوز شده‌است(۱۵). در این پژوهش کاهش گنادوتروپین‌ها و تستوسترون در موش‌های تیمار شده با فرمالدئید دیده شد ولی افزایش معنی‌داری در آپوپتوز سلول‌های زایندهٔ بیضه نسبت به گروه شاهد بروز نکرد که احتمالاً علت آن، بالغ بودن موش‌ها باشد زیرا در مطالعات Billig و همکاران، در تجویز آنتاگونیست‌های گنادوتروپین به موش‌های بالغ و نابالغ نشان داده‌شد که آپوپتوز در موش‌های نابالغ افزایش یافته ولی در موش‌های بالغ به‌رغم کاهش گنادوتروپین‌ها تا مرز ۸۰٪، تغییر در آپوپتوز سلول‌های زاینده دیده نشد (۱۵). بنابراین، می‌توان احتمال داد که عامل سن یکی از عوامل مؤثر در بقای سلول‌های زاینده باشد و هورمون‌های گنادوتروپین و تستوسترون در زمان بلوغ تنظیم‌کننده اصلی آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه نباشند (۱۹). علاوه بر این، تنظیم آپوپتوز سلول‌های زاینده توسط یک‌سری ژن‌های مختلف کنترل می‌شود از جملهٔ آنها پروتئین‌های خانوادهٔ BCL– 2 است که بر دو دسته‌اند: پروآپوپتوتیک و آنتی‌آپوپتوتیک که ظاهراً با هم تعادل دینامیک دارند. عمل رقابتی پرو و آنتی‌آپوپتوتیک فعالیت پروتئازها (Caspases) را که مخرب سلولی هستند کنترل می‌کند(۲۰). آپوپتوز سلول‌های بیضه تنها وابسته به عوامل هورمونی نیست بلکه بسیاری از عاملهای غیرهورمونی که هنوز بسیاری از آنها ناشناخته هستند دخالت دارند(۲۱). روند اسپرماتوژنز در مجاری منی‌ساز روندی پیچیده است و توسط عاملهای داخلی مترشحه از سلول‌های بافت بیضه بخصوص سلول سرتولی و عاملهای خارجی تنظیم می‌شود. هر عاملی که سبب تغییر در فعالیت طبیعی سلول‌های بافت بیضه و نقش طبیعی عاملهای داخلی و خارجی شود می‌تواند در روند اسپرماتوژنز اختلال ایجاد کند.

جمع‌بندی نتایج حاصل از مطالعات نامبرده نشان می‌دهد که در موش‌های تیمار شده با فرمالدئید کاهش هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون بروز می‌کند و این کاهش ممکن است به‌دلیل افزایش تون اوپیوئیدها، اکسید نیتریک یا رادیکال‌های آزاد دیگر در موش‌های تیمار شده با فرمالدئید باشد. تیمار با فرمالدئید در موش تاثیر معنی‌داری بر آپوپتوز سلول‌های زاینده اسپر ماتوگونی در بیضه آنها ندارد. بنابراین، به‌نظر می‌رسد عوامل افزایش یافته در جریان‌های تیمار با فرمالدئید، به رغم کاهش هورمون‌های گنادوتروپینی و تستوسترون نتواند منجر به تغییر ریخت‌شناسی و افزایش آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه شود. بنابراین، به نظر می‌رسد اختلال در محور هورمونی هیپوفیز- بیضه‌ای به تنهائی نتواند عامل آپوپتوز سلول‌های زاینده و اختلال در روند اسپرماتوژنز باشد. احتمالا عاملهای هنوز ناشناخته همراه اختلال هورمونی بر آپوپتوز سلول‌های زاینده بیضه تاثیر داشته باشند. بررسی‌های آینده در مورد شناخت عوامل دیگر، عوامل بقاء سلول‌های زاینده در موش‌های تیمار شده با فرمالدئید می‌تواند دانش ما را در مورد تظاهرات فرمالدئید کامل‌تر کند.

این مقاله با استفاده از داده‌های یک پایان‌نامه در دانشگاه علوم

Archive of SID

www.SID.ir

پزشکی گیلان به نگارش درآمده‌است.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی ندارند.

منابع

1. Golalipour M J, Azarhoush R, Ghafari S, Gharravi A M, Fazeli S A, Davarian A: Formaldehyde Exposure Induces Histopathological and Morphometric Changes in the Rat Testis. Folia Morphol 2007; 66(3) ; 167-171.

2.WHO Formaldehyde. Copenhagen; WHO, 2001: 1-25.

3. Niels H, Sabine L, Christine F, Ingo B. Substitution of Formaldehyde in Cross Anatomy Is Possible. JNCI J Natl Cancer Inst 2011; 103 (7): 610-611.

4. Sulivan JBJ, Krieger GR. Hazardous Materials Toxicology-Clinical. Principles of Environmental Health, Baltimore; Williams and Wilkins, 1992:917.

5. Kerns WD, Pavkov KL, Donofrio DJ, et al. Carcinogenicity of Formaldehyde in Rats and Mice afterLong-Term Inhalation Exposure. Cancer Res 1983; 43: 4382-4392.

6. Conolly1 RB, Kimbell JS, Janszen3 D, Schlosser DM, Kalisak D, Preston2 J, Miller. Human Respiratory Tract Cancer Risks of Inhaled Formaldehyde: Dose-Response Predictions Derived From Biologically-Motivated Computational Modeling of a Combined Rodent and Human Dataset. Toxicol Sci 2004; 82(1): 279-296.

7. Schmid K, Schaller KH, Angerer J, Lehnert G.The Importance ofF ormic acid Excretion in the Urine for Environmental and Occupational Medicine Questions. Zentralbl Hyg Umweltmed 1994; 196(2):139-52.

8. Vosoughi SH, Khavanin A, Salehnia M, Mahabadi H, Soleimanian A. Effects of Simultaneous Exposure to Formaldehyde Vapor and Noise on Mouse Testicular Tissue and Sperm Parameters. Health Scope 2012; 1(3):110-117.

9. Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT. Extended Follow-up of a Cohort of British Chemical Workers Exposed to Formaldehyde. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1608–1615.

10. Dmitrienko NP, Holian A. Effect of the Interaction of Formaldehyde and Nitric Oxide Metabolism Pathways in Mechanism of their Toxic Action. I. Exo- and Endogenous Sources of Formaldehyde And nitric Oxide. Toxic Action of Formaldehyde. Ukr Biokhim Zh 2005; 77(1):22-31.

11. Snowden EU, Khan-Dawood FS, Yusoff MD. The Effect of Naloxone on Endogenous Opioid Regulation of Pituitary Gonadotropins and Prolactin During the Menstrual Cycle. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1984; 59(2): 298-30.

12. Colameco S, Coren JS. Opioid-induced Endocrinopathy. J Am Osteopath Assoc 2009; 1: 20-25.

13. Barnes MJ, Lapanowski K, Rafols JA, Lawson DM, Dunbar JC. GnRH and Gonadotropin Release is Decreased in Chronic nitric Oxide Deficiency. Exp Biol Med (Maywood) 2001; 226(7):701-6.

14. Aguilar E, Tena-Sempere M, Gonzalez D, Pinilla L. Control of Gonadotropin Secretion in Prepubertal Male rats by Excitatory Amino Acids. Andrologia 1996; 28(3):163-9.

15. Billig H, Furuta I, Rivier C, Tapanainen J, Parvinen M, Hsueh AJ. Apoptosis in Testis Germ Cells: Developmental Changes in Gonadotropin Dependence and Localization to Selective Tubule Stages. Endocrinology 1995; 136(1):5-12.

16. Koçak I, Dndar M, Hekimgil M, Okyay P. Assessment of Germ cell Apoptosis in Cryptorchid Rats. Asian J Androl 2002; 4: 183-186.

17. Wu TP, Huang BM, Tsai HC, Lui MC, Liu MY. Effects of Nitric Oxide on Human Spermatozoa Activity, Fertilization and Mouse Embryonic Development. Arch Androl. 2004; 50(3):173-9.

18. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Raptis SA Chrousos GP. Dose-dependent Effects of Recombinant Human Interleukin-6 on the Pituitary-testicular Axis. J Interferon Cytokine Res 1999; 19(11): 1271-6.

19. Fujisawa M, Hiramine C, Tanaka H, Okada H, Arakawa S, Kamidono S. Decrease in Apoptosis of Germ Cells in the Testes ofI nfertile Men with Varicocele World J Urol 1999; 17(5):296-300.

20. Yan W, Samson M, Jégou B, Toppari J. Bcl-w Forms Complexes with Bax and Bak, and Elevated Ratios of Bax/Bcl-w and Bak/Bcl-w Correspond to Spermatogonial and Spermatocyte Apoptosis in the Testis. Mol Endocrinol 2000; 14(5):682-99.

21. Sinha Hikim AP, Swerdloff RS. Hormonal and Genetic Control of Germ cell Apoptosis in the Testis. Rev Reprod. 1999; 4(1):38-47

Archive of SID

www.SID.ir

Effect of Formaldehyde Gas on Gonadotropins and Apoptosis of Testicular Germ Cells in Adult Rats

[*]Nasiri E.(PhD) [1,2]-Soltani M.(MSc)[1]-Gazor R.(PhD)[1]-Mohammad-Ghasemi F.(PhD)[1]- Houseni F.(MSc)[1]

***Corresponding Address:** Research Center for Cellular & Molecular, Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Rasht, Iran

Email: enasiri@gums.ac.ir

Received: 20 Jul/2013 Accepted: 01 Oct/2013

Abstract

Introduction: Formaldehyde (HCHO) is a colorless gas used as a tissue fixative to preserve cadaver. New research shows formaldehyde in rats leads to an increase in plasma opioid internalized, which inhibits gonadotropin secretion and reduces Gonadotropin releasing hormone secreted from the hypothalamus. Survival of testicular germ cells is dependent on the presence of gonadotropin and its decrease leads to apoptosis of the cells.

Objective: Evaluation of possible changes in gonadotropins and apoptosis of testicular germ cells in rats after formaldehyde gas exposure.

Materials and Methods: This experimental study was performed on 24 male adult, 7 -week -old Albino Wistar Rats. The rats (based on exposure time) were divided equally into two experimental groups consisting of**:** E1(4 days a week, 2 hours daily) and E2(4 days a week, 4 hours daily) and a control group. Rats in experimental and control groups were killed under anesthetic conditions after 18 weeks. Serum concentration of FSH, LH and testosterone and apoptosis of testicular germ cells were measured by Immunoradiometric assay(IRMA) and TUNEL assay, respectively.

Results: Results showed significant decrease of FSH, LH and testosterone in E2 group, in comparison with that in control group($p<0.05$), while no significant difference was observed in apoptosis of testicular germ cells index in comparison with control group ($p=0.31$).

Conclusion: Although formaldehyde gas in the above mentioned concentration and conditions led to a significant decrease of gonadotropin hormones in rats, it has no significant effect on the apoptosis of testicular germ cells. Thus, it seems that apoptosis of testicular germ cells in adult males rats isn't just related to gonadotropin hormones and other factors may be influential in this process.

Conflict of interest: non declared

Keywords: Apoptosis/ Formaldehyde/ Rats/ Testis/ Vitamin C**.**

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 89, Pages: 1-7

Please cite this article as: Nasiri E, Soltani M, Gazor R, Mohammad-Ghasemi F, Houseni F. Effect of formaldehyde gas on gonadotropins and apoptosis of testicular germ cells in adult Rats. J of Guilan University of Med Sci 2014; 23(89):1-7. [Text in Persian]

1. Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Science, Rasht, Iran
2. Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

Archive of SID

www.SID.ir