پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۰، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۵، صفحات ۲۹۷ تا ۳۰۴

مقاله اصلی
(Original Article)

بررسی اثر تجویز پروپیل‌تیواوراسیل در دوره حاملگی و شیردهی روی پاسخ‌دهی آئورت جداشده فرزندان بالغ در موش صحرایی نر

صالح زاهدی اصل*، محمد شفیعی، محمد خاکساری**، اصغر قاسمی***

* مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
** گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

چکیده

سابقه و هدف: *در این مطالعه اثر کم‌کاری تیروئید دوره جنینی و نوزادی روی پاسخ‌دهی آئورت جدا شده نوزادان نر بالغ شده موش‌های صحرایی ماده‌ای که در زمان بارداری و شیردهی به کم‌کاری تیروئید مبتلا بوده‌اند، مورد بررسی قرار گرفته است.*

روش بررسی: *سه گروه موش صحرایی ماده با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم انتخاب گردیدند. در یک گروه از اولین روز بارداری تا آخر دوران بارداری پروپیل تیواوراسیل به میزان ppm ۱۰۰ در آب آشامیدنی اضافه شد (گروه جنینی). در گروه دوم پروپیل‌تیواوراسیل با همان مقدار، از زمان زایمان به مدت ۲۵ روز به آب آشامیدنی مادران اضافه گردید (گروه نوزادی). گروه سوم گروه کنترل بودند که به آب آشامیدنی آنها دارویی اضافه نشد. در هر سه گروه مادران، بلافاصله پس از قطع دارو TSH، تیروکسین کل، تری‌یدوتیرونین کل، تیروکسین آزاد و تری‌یدوتیرونین آزاد اندازه‌گیری شد. پس از دو ماه نوزادان بالغ شده آنها تشریح و تانسیون آئورت آنها در برابر کلرورپتاسیم و فنیل‌افرین بررسی شد و هورمون‌های تیروئیدی در آنها اندازه‌گیری شد.*

یافته‌ها: *تانسیون حاصل از کاربرد کلرورپتاسیم در غلظت‌های ۴۰ و ۶۰ میلی مول بر بافت آئورت به‌ترتیب در گروه کنترل (n=۱۴) ۲/۵۹±۰/۲۵ و ۲/۳۵±۰/۲۵، در گروه جنینی (n=۱۲) ۱/۳۸±۰/۰۸ و ۱/۵±۰/۰۹۵ و در گروه نوزادی (n=۱۲) ۱/۳۸±۰/۰۸ و۲/۵۹±۰/۲۵ گرم بر میلی‌متر مربع بود. تانسیون ناشی از فنیل‌افرین در غلظت‌های 10^{-7} و 10^{-6} به ترتیب در گروه کنترل ۲/۳ ±۰/۲۵ و ۲/۶±۰/۲۸، در گروه جنینی ۱/۴±۰/۱۵ و ۱/۸±۰/۱۸ و در گروه نوزادی ۲/۶۵ ±۰/۱۵ و ۳/۲۷ ±۰/۲۹ گرم بر میلی‌متر مربع بود. در هر دو مورد تانسیون‌های گروه جنینی به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کمتر بود. غلظت TSH مادران گروه کنترل (n=۹)، جنینی (n=۱۱) و نوزادی (n=۱۰) به ترتیب ۴۶/±۱/۴۲، ۱/۷۵ ±۶۱/۹ و ۲۸/۹±۶/۷۵ نانوگرم در میلی‌لیتر بود.*

نتیجه‌گیری: *نتایج این بررسی مشخص می‌کند که کم‌کاری تیروئید در دوره جنینی اثرات معنی‌داری در تمایز، تکامل و رشد بستر عروقی دارد که پس از دوران بلوغ قابل ارزیابی است.*

واژگان کلیدی: *کم‌کاری تیروئید، جنینی، نوزادی، پاسخ‌دهی آئورت، موش صحرایی، پروپیل‌تیواوراسیل حاملگی.*

مقدمه

اثر هورمون‌های تیروئیدی در متابولیسم بدن در دوران بلوغ به‌خوبی مشخص شده و کمتر بافتی در بدن وجود دارد که تحت تاثیر این هورمون‌ها قرار نگیرد (۱). کم‌کاری غده تیروئید در زمان جنینی و نوزادی می‌تواند اثرات وسیعی در رشد و تکامل اندام‌های مختلف جنین و نوزاد داشته باشد (۱). بررسی‌ها نشان می‌دهد که کم‌کاری تیروئید در زمان جنینی منجر به تاخیر در تکثیر سلول‌های عصبی قسمت‌های مختلف سیستم اعصاب مرکزی (۳،۲)، شکل‌گیری غیر طبیعی سیستم عصبی و افزایش مرگ سلولی می‌شود (۴). کم‌کاری تیروئید در

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دکتر صالح زاهدی اصل
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸٤/۱۱/۲٤
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۸/۱۷

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

دوره نوزادی نیز منجر به اختلال در رشد و تکامل سیستم عصبی می‌شود (۶،۵). تعداد قابل توجهی از این اختلالات قابل‌برگشت نبوده و در تمام مدت زندگی باقی می‌مانند (۸،۷). نشان داده شده که کمبود هورمون‌های تیروئیدی سبب تغییرات مورفولوژیکی و عملی در ماهیچه مخطط در مدل‌های حیوانی(۱۰،۹) و انسانی (۱۱،۱۲) می‌شود. از جمله این تغییرات تغییر در ترکیب ایزوفورم زنجیر سنگین میوزین است (۹،۱۳). این زنجیره نقش اصلی را در تبدیل انرژی به کار مکانیکی در عضله مخطط دارد در عین حال توان تجزیه ATP را نیز دارا است. نشان داده شده که تفاوت در فعالیت آنزیم ATPase این ماهیچه، سرعت کوتاه شدن و نیز ایجاد نیرو با ایزوفرم‌های مختلف زنجیره سنگین میوزین ارتباط دارد (۱۶-۱۴). تنظیم ساخته شدن ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین به‌میزان قابل توجهی با وضعیت هورمون‌های تیروئیدی وابسته است (۱۳،۱۷-۹). کم‌کاری تیروئید در دوره تکاملی ماهیچه مخطط موش صحرایی جوان سبب حفظ ایزوفرم میوزین در حالت نوزادی و جلوگیری از تکامل آن به نوع سریع دوره بلوغ می‌شود (۱۸). با این حال باتلر براون و همکاران پیشنهاد کرده‌اند که این عدم تکامل ممکن است مستقیماً مربوط به هورمون‌های تیروئیدی نبوده و در ارتباط با عدم تکامل سیستم عصبی و در نتیجه اختلال در فعالیت نورون‌های حرکتی باشد. حتی آن را به کاهش ترشح هورمون رشد نیز نسبت داده‌اند (۱۸). اگرچه نوید و همکاران اثر سیستم هورمون‌های تیروئیدی را در تکامل سیستم عضلانی مطرح کرده‌اند (۱۹).

در مورد اثر هورمون‌های تیروئیدی روی فعالیت عضله صاف اطلاعات کمتری در دست است. در کوتاه‌مدت این هورمون‌ها روی عضله صاف اثر شل کنندگی دارند که به احتمال زیاد اثر غیر ژنومیک آن است (۲۳-۲۰). جیوریاتو نشان داده که تجویز دراز مدت هورمون‌های تیروئیدی سبب افزایش ضخامت لایه عضله صاف در دیواره آئورت خرگوش می‌شود (۲۴). هورمون‌های تیروئیدی همچنین می‌توانند سبب افزایش تعداد گیرنده‌های آدرنرژیک بتا در سلول‌های ماهیچه صاف شوند (۲۵).

با توجه به این‌که در مورد کم‌کاری تیروئید در زمان جنینی و نوزادی روی فعالیت عضله صاف مطالعه‌ای صورت نگرفته است، در این مطالعه اثر کم‌کاری تیروئید مادر در زمان حاملگی و نوزادی در عملکرد عضله صاف دیواره آئورت در دوران بلوغ نوزادان متولد شده مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

حیوانات مورد استفاده موش‌های صحرایی بزرگ از جنس ماده نوع ویستار با وزنی در محدوده ۲۰۰-۱۷۵ گرم بودند که در دمای ۲±۲۰ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی ـ تاریکی ۱۲-۱۲ ساعت نگهداری شدند و به آب شبکه شهری و غذا (شرکت خوراک دام پارس تهران) دسترسی آزاد داشتند. برای اعمال هیپوتیروئیدی در دوره جنینی و نوزادی از تجویز پروپیل‌تیواوراسیل به ترتیب به مادران در زمان حاملگی و شیردهی استفاده شد. برای القاء هیپوتیروئیدی در دوره جنینی از زمان شروع حاملگی (مشاهده پلاک واژینال) تا پایان زمان حاملگی به آب آشامیدنی حیوانات مقدار ppm ۱۰۰ پروپیل‌تیواوراسیل (هدیه ایران دارو ـ تهران ـ ایران) اضافه و در انتهای حاملگی از آب آشامیدنی حذف گردید (۲۵). برای القا هیپوتیروئیدی در زمان شیردهی همان مقدار از پروپیل‌تیواوراسیل از روز اول پس از زایمان تا انتهای زمان شیردهی (۲۵ روز پس از زایمان) به آب آشامیدنی مادران اضافه شد (۲۶). برای تائید القاء هیپوتیروئیدی در انتهای دوره حاملگی از مادرانی که پروپیل‌تیواوراسیل را در دوره حاملگی دریافت کرده بوده و در انتهای زمان شیردهی از مادرانی که دارو را در زمان شیردهی دریافت کرده بودند، نمونه خون از طریق قطع انتهای دم تهیه، سرم جدا و تا زمان اندازه‌گیری در ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. نوزادان به دنیا آمده و یا شیردهی شده از مادران با هیپوتیروئیدی تا زمان بلوغ نگهداری شدند که در این مدت پس از مرحله شیرخواری به غذای عادی و آب آشامیدنی دسترسی آزاد داشتند.

بررسی فعالیت آئورت جدا شده در این حیوانات در زمان بلوغ (حدود ۲ ماه پس از تولد) صورت گرفت. برای بررسی فعالیت آئورت، حیوان با تزریق داخل صفاقی کتامین بیهوش و بلافاصله حفره شکم باز شد. از طریق آئورت شکمی ۲ میلی‌لیتر نمونه خون تهیه، سرم جدا و برای اندازه‌گیری هورمون‌ها در ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس آئورت سینه‌ای از بالای دیافراگم تا زیر قوس آئورت جدا و در محلول کربس سرد در حالی که با ۹۵ درصد اکسیژن و ۵ درصد دی اکسید کربن گازدهی می‌شد، قرار داده شد. بافت‌های چربی و هم‌بند جدا و قطعه‌ای از آن به طول ۵-۳ میلی‌متر بین دو انگشت اندوتلیوم آن زدوده شد (۲۷). از وسط آئورت بدون اندوتلیوم دو حلقه از فولاد زگ نزن عبور داده شد. یکی از میله‌ها ثابت (انتهای لوله شیشه

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

جدول ۱- میانگین±خطای استاندارد غلظت هورمون‌های تیروئیدی در مادران هیپوتیروئیدی شده در زمان حاملگی و یا شیردهی

گروه‌ها	تیروکسین کل (µg/dL)	تری یدوتیرونین کل (ng/mL)	تیروکسین آزاد (ng/dL)	تری یدوتیرونین آزاد (pg/mL)	هورمون محرک تیروئیدی (mU/L)
کنترل	۱/۹۴±۰/۱ تعداد= ۸	۱/۱۴±۰/۱۴ تعداد= ۱۰	۱/۷۵±۰/۱۰ تعداد= ۱۰	۱/۵۸±۰/۱۹ تعداد= ۹	۱/۴۲±۰/۴۶ تعداد= ۹
هیپوتیرویدی زمان حاملگی	۱/۲۳±۰/۱۲† تعداد= ۹	۰/۵۶±۰/۰۸۱† تعداد= ۱۰	۰/۳۹±۰/۰۲# تعداد= ۱۰	۱/۰۳±۰/۱۰* تعداد= ۱۱	۶۱/۹۰±۹/۷۵# تعداد= ۱۱
هیپوتیرویدی زمان شیردهی	۱/۲۲±۰/۱۲† تعداد= ۸	۰/۷۸±۰/۱۱* تعداد= ۱۰	۱/۲۲±۰/۱۲† تعداد= ۸	۱/۴۰±۰/۱۴ تعداد= ۹	۲۸/۹۰±۶/۷۵† تعداد= ۱۰

* $p<۰/۰۵$، † $p<۰/۰۱$، # $p<۰/۰۰۱$

گازدهی) و سیم دیگر به یک ترانسدیوسر ایزومتریک (UF1، هاروارد انگلستان) متصل شد. بافت در داخل حمام حاوی محلول کربس (کلرور سدیم ۱۱۳، کلرور پتاسیم ۴/۷، کلرور کلسیم ۲/۵، کلرور منیزیم ۱/۲، فسفات منوپتاسیم ۱/۲، گلوکز ۱۱/۵ و بی‌کربنات سدیم ۲۵ میلی‌مول در لیتر) با pH ۷/۴ و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. در تمام مدت آزمایشات محلول داخل حمام با مخلوطی از ۹۵ درصد اکسیژن و ۵ درصد گاز کربنیک گازدهی شد. پس از اعمال تانسیون اولیه معادل ۲ گرم به بافت در حالی که هر ۱۵ دقیقه یک‌بار محلول حمام بافت عوض می‌شد اجازه داده می‌شد در مدت ۶۰ دقیقه بافت به وضعیت پایدار برسد. برای اطمینان از زدوده شدن اندوتلیوم، ابتدا محلول فنیل‌افرین (۶-۱۰ مول) اضافه و پس از رسیدن به ماگزیمم انقباض، استیل کربن (۵-۱۰ مولار) به بافت اضافه می‌شد. عدم کاهش تانسیون به معنی زدوده شدن اندوتلیوم در نظر گرفته شد (۲۸).

برای تعیین پاسخ‌دهی آئورت از فنیل‌افرین با غلظت‌های $۱۰^{-۱۰}$ تا $۱۰^{-۶}$ مولار و کلرور پتاسیم با غلظت‌های ۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۶۰ میلی مولار استفاده شد (۲۹،۳۰). در پایان آزمایش حلقه آئورت پس از زدودن مایع توزین و طول آن اندازه‌گیری می‌شد. با استفاده از فرمول زیر مساحت سطح مقطع محاسبه و تانسیون بر حسب میلی‌گرم بازای میلی‌متر مربع محاسبه گردید(۳۱):

مساحت سطح مقطع (میلی‌متر مربع)= وزن (میلی‌گرم) تقسیم بر دانسیته (میلی‌گرم بر میلی‌متر مکعب) × طول (میلی‌متر مربع)

برای اندازه‌گیری هورمون‌های تیروکسین توتال(T4)، تری‌یدوتیرونین توتال(T3)، تیروکسین آزاد (FT4) و تری‌یدوتیرونین آزاد (FT3) از کیت‌های الایزای شرکت monobid (آمریکا) به‌ترتیب با کدهای ۳۰۰-۲۲۵، ۳۰۰-۱۲۵ خط، ۳۰۰-۱۲۲۵ و ۳۰۰-۱۳۲۵ استفاده شد. کیت مورد استفاده برای اندازه‌گیری TSH از کیت اختصاصی اندازه‌گیری TSH موش صحرایی ساخت شرکت بیوساینس انگلستان (Morwell Diagnodtics, Cat No RTSH.96) بود.

نتایج به صورت میانگین ± خطای استاندارد محاسبه شد. برای مقایسه یافته‌ها از روش آماری ANOVA و در صورت لزوم Tukey استفاده و مقادیر P کمتر از ۵ درصد معنی‌دار تلقی گردید. نگهداری و رفتار با حیوانات با تایید کمیته اخلاق مرکز تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی بود.

یافته‌ها

نتایج مطالعه نشان می‌دهد که اضافه کردن پروپیل‌تیواوراسیل به آب آشامیدنی موش‌ها در زمان حاملگی و یا شیردهی توانسته است هیپوتیروئیدی را القا نماید. غلظت هورمون‌های تیروئیدی تیروکسین کل، تری‌یدوتیرونین کل و تیروکسین آزاد در هر دو گروه بطور معنی‌داری از گروه کنترل پایین‌تر بود. غلظت تری‌یدوتیرونین آزاد نیز در هر دو گروه کمتر از گروه کنترل بود ولی فقط در گروه مادرانی که پروپیل‌تیواوراسیل را در زمان حاملگی مصرف کرده بودند کاهش در سطح معنی‌داری بود (جدول ۱). غلظت هورمون محرک تیروئیدی نیز در هر دو گروه از مادران مصرف کننده پروپیل تیواوراسیل بطور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود (جدول ۱).

جدول ۲ نتایج هورمونی را در دوران بلوغ نوزادان متولد شده از مادران مصرف کننده پروپیل‌تیواوراسیل در زمان حاملگی و شیردهی نشان می‌دهد. غلظت هورمون‌های تیروکسین کل و آزاد و تری‌یدوتیرونین کل و آزاد در گروه‌های متولد شده از

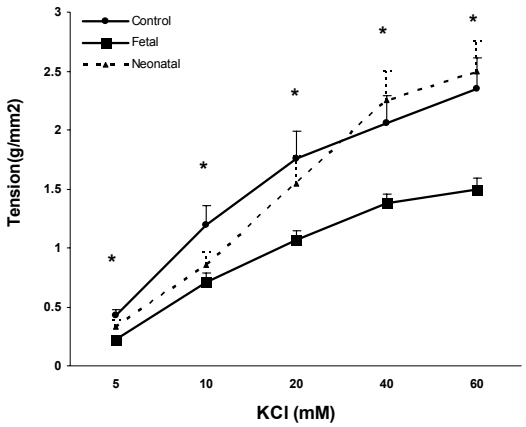
[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

جدول ۲- میانگین±خطای استاندارد غلظت هورمون‌های تیروئیدی در موش‌های متولد شده از مادران هیپوتیروئید شده

گروه نوزادان	تیروکسین کل (µg/dL)	تری یدوتیرونین کل (ng/mL)	تیروکسین آزاد (ng/dL)	تری یدوتیرونین آزاد (pg/mL)	هورمون محرک تیروئیدی (mU/L)
کنترل	۲/۷۰±۰/۳۰	۰/۹۳±۰/۰۶	۲/۲۴±۰/۱	۱/۴۱±۰/۵۶	۲/۳۶±۰/۴۵
	تعداد= ۱۶	تعداد= ۱۵	تعداد= ۱۶	تعداد= ۱۴	تعداد= ۱۶
از مادر هیپوتیروئید زمان حاملگی	۲/۴۸±۰/۲۵	۱/۰۷±۰/۰۹	۲/۷۴±۰/۱۱	۱/۶۰±۰/۰۷	۱۲/۷±۴/۳۵*
	تعداد= ۱۴	تعداد= ۱۲	تعداد= ۱۰	تعداد= ۱۰	تعداد= ۱۱
از مادر هیپوتیروئید زمان شیردهی	۳/۰۰±۰/۴۴	۰/۹۷±۰/۰۴	۲/۷۵±۰/۱۹	۱/۶۲±۰/۰۶	۲/۵۳±۰/۷۹
	تعداد= ۱۳	تعداد= ۱۵	تعداد= ۱۵	تعداد= ۱۴	تعداد= ۱۶

* $p<۰/۰۱$

مادران مصرف کننده پروپیل تیواوراسیل در زمان حاملگی و شیردهی تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت. این در حالی است که غلظت هورمون محرک تیروئیدی در نوزادان متولد شده از مادران مصرف کننده دارو در زمان حاملگی از گروه کنترل بالاتر بود (جدول ۲).

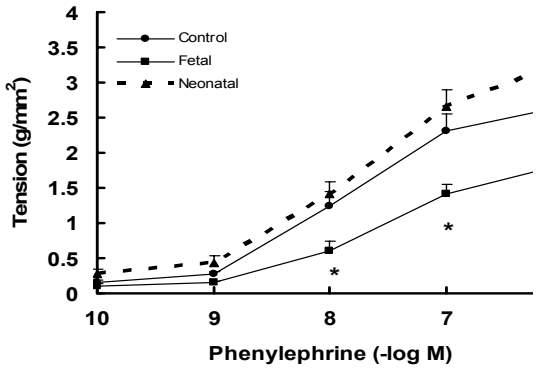


نمودار ۱- تانسیون حاصل از غلظت های مختلف کلرورپتاسیم بر بافت آئورت

(* تفاوت معنی‌دار گروه جنینی با گروه کنترل در سطح ۵ درصد
** تفاوت معنی دار گروه جنینی با گروه کنترل در سطح ۱ درصد)

عکس‌العمل آئورت حیوانات متولد شده از مادران مصرف کننده پروپیل تیواوراسیل در زمان حاملگی در مقابل غلظت‌های کلرور پتاسیم در تمام غلظت‌ها از گروه کنترل بطور معنی‌داری کمتر بود. میزان تانسیون ایجاد شده در این گروه در مقابل غلظت‌های ۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۶۰ میلی‌مولار کلرور پتاسیم به ترتیب ۰/۰۲±۰/۲۱، ۰/۰۷±۰/۷۰، ۰/۰۷±۱/۰۷، ۰/۰۸±۱/۳۸ و ۰/۰۹±۱/۵۰ گرم بر میلی‌متر مربع بود که به طور معنی‌داری از گروه کنترل به ترتیب به میزان ۰/۰۵±۰/۴۳، ۰/۱۷±۱/۱۹، ۰/۲۳±۱/۷۶، ۰/۲۲±۲/۰۶ و ۰/۰۹±۱/۵ گرم بر میلی‌متر مربع کمتر بود (نمودار ۱).

تانسیون ایجاد شده در آئورت حیوانات متولد شده از مادرانی که در زمان شیردهی پروپیل‌تیواوراسیل مصرف کرده بودند تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت (نمودار ۱).



نمودار ۲- تانسیون حاصل از غلظت های مختلف فنیل افرین بر بافت آئورت

(* تفاوت معنی دار گروه جنینی با گروه کنترل در سطح ۵ درصد)

توان ایجاد تانسیون در برابر غلظت‌های مختلف فنیل‌افرین نیز در گروه‌های متولد شده از مادران مصرف کننده پروپیل‌تیواوراسیل در زمان حاملگی کمتر از گروه کنترل بود. در این گروه مقدار تانسیون ایجاد شده در حضور فنیل‌افرین با غلظت‌های 10^{-8}، 10^{-7} و 10^{-6} به ترتیب معادل ۰/۱۳±۰/۶، ۰/۱۵±۱/۴ و ۰/۱۵±۱/۸ گرم بر میلی‌متر مربع بود که به‌طور معنی‌داری از مقدار آن در گروه کنترل به ترتیب به میزان ۰/۱۹±۱/۲۴، ۰/۲۵±۲/۳ و ۰/۲۸±۲/۶ گرم بر میلی‌متر مربع کمتر بود. مقدار تانسیون ایجاد شده در گروه متولد شده از مادران مصرف کننده پروپیل تیواوراسیل در زمان شیردهی با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار ۲).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که در مقایسه با گروه کنترل انقباض‌پذیری آئورت ایزوله از موش‌های صحرایی بالغ که مادران آنها در زمان حاملگی پروپیل تیواوراسیل مصرف کرده‌اند، در برابر کلرور پتاسیم و فنیل‌افرین کمتر است. این در حالی است که نوزادانی که مادران آنها در موقع شیردادن از پروپیل تیواوراسیل استفاده می‌کردند، این چنین تفاوتی وجود نداشت. همه مطالعات حاکی از آن است که وضعیت مادر در زمان حاملگی می‌تواند کمیت‌های فیزیولوژیک متعدد از جمله سیستم قلبی عروقی را در جنین تحت تاثیر قرار دهد. در مطالعه‌ای که توسط Khan و همکارانش روی موش‌های صحرایی صورت گرفت، نشان داد که فشار خون در نوزادان به‌دنیا آمده از مادرانی که در زمان حاملگی و شیردهی از غذای حاوی مقدار چربی بالا استفاده کرده‌اند، بیشتر از گروه کنترل است. در این مطالعه هم‌چنین نشان داده شد که میزان اتساع‌پذیری در مقابل استیل‌کولین نیز کاهش پیدا می‌کند (۳۳). آرمیتاژ و همکارانش نشان دادند که برنامه‌ریزی تکاملی آئورت در زمان جنینی در موش صحرایی به‌گونه‌ای است که اثرات آن در زمان بلوغ مشخص می‌شود. این محققین گزارش کردند که تجویز غذای پرچرب به مادران سبب کاهش حجم سلول‌های اندوتلیال می‌شود، بدون آن که در تعداد آن‌ها تغییری ایجاد کند. این در حالی است تعداد سلول‌های ماهیچه صاف جدار آئورت کم می‌شود، بدون آن که حجم آن‌ها تغییر کند. این محققین نتیجه‌گیری کردند که در این حیوانات اتساع‌پذیری در مقابل استیل کولین کم می‌شود، بدون این که انقباض‌پذیری تغییری کند (۳۴). در مطالعه‌ای دیگر، اثرات دیابت مادر روی فعالیت بستر عروقی مطالعه شد. در نوزادان بدنیا آمده از مادران دیابتی میانگین فشار خون در دوران بلوغ بالاتر از گروه کنترل و اتساع‌پذیری در مقابل استیل‌کولین و برادی‌کینین کمتر بود. این مطالعه برنامه‌ریزی در زمان جنینی برای فعالیت سیستم عروقی در طول زندگی و احیاناً فراهم نمودن زمینه‌های بعضی از بیماری‌ها را مورد تایید قرار می‌دهد (۳۵). در مجموع این مطالعه و مطالعات مشابه دیگر (۳۷، ۳۶) پیشنهاد می‌کنند که اثرات درازمدت بیماری دیابت مادر روی سیستم عروقی متولدین در زمان بلوغ می‌تواند مشابه اثرات خود بیماری باشد. مطالعات متعددی اثر کم‌کاری تیروئید را روی فعالیت سیستم قلب و عروق گزارش کرده‌اند. کاهش غلظت هورمون‌های تیروئیدی در درازمدت منجر به کاهش عکس‌العمل بستر عروق به فنیل‌آفرین می‌شود (۳۹،۳۸).

در مطالعه‌ای که توسط گریو و همکارانش صورت گرفت، هیپوتیروئیدی اعمال شده با تجویز پروپیل تیواوراسیل باعث کاهش انقباض‌پذیری آئورت در مقابل فنیل‌افرین شده بود و نتیجه‌گیری کردند که قسمتی از آن وابسته به NO تولید شده از اندوتلیال بوده ولی در عین حال مکانیسم غیروابسته به اندوتلیوم نیز در آن نقش دارد و به احتمال زیاد تعداد گیرنده‌های آدرنرژیک α کم می‌شود (۴۰). تغییر غلظت هورمون‌های تیروئیدی می‌تواند، در سطح مولکولی، روی عناصر انقباضی نیز اثر بگذارد. آدنین و همکارانش نشان دادند که تجویز هورمون‌های تیروئیدی در درازمدت منجر به افزایش انقباض اعمال شده بوسیله استیل کولین و کلرور پتاسیم در باریکه‌هایی از عضله صاف مثانه می‌شود (۴۱). حضور غلظت بالای هورمون‌های تیروئیدی سبب افزایش اتساع‌پذیری نیز می‌شود (۲۹). با توجه به نتایج فوق می‌توان پیش‌بینی کرد که در حالت کم‌کاری کمیت‌های فوق کاهش یابند.

هیپوتیروئیدی اعمال شده در این مطالعه در دوران جنینی بوده و شاید دقیقاً نتوان این یافته‌ها را به نتایج این مطالعه تطبیق داد اما با توجه به این که برنامه‌ریزی تکاملی در بستر عروقی در دوره جنینی بصورتی است که هرگونه مداخله در آن می‌تواند اثرات درازمدتی در طول دوره حتی بعد از دوران بلوغ داشته باشد (۳۵-۳۲)، شاید بتوان یافته‌های این مطالعه را نیز با اثرات هیپوتیروئیدی مطابقت داد.

با وجودی که پی بردن به مکانیسم ایجاد عکس‌العمل کاهش یافته در آئورت جدا شده این حیوانات جزو اهداف این بررسی نبود، اما شاید بتوان مکانیسم آن را با توجه به چگونگی و یافته‌های مطالعه بصورت فرضی پیشنهاد کرد. اولاً با توجه به این که آزمایشات روی عروق زدوده از اندوتلیوم بوده، بنابراین تغییر در عکس‌العمل آئورت مربوط به تغییر در فعالیت سلول‌های اندوتلیال نخواهد بود. دوما با توجه به این که عکس‌العمل آئورت در حضور هر دو عامل تحریکی فنیل‌آفرین و کلرور پتاسیم کاهش یافته، احتمال اینکه تغییر در سطح کلی باشد را تقویت می‌کند، هرچند که کاهش تعداد گیرنده‌ها را نمی‌توان رد کرد. تغییرات ایجاد شده می‌تواند به دلیل کاهش گیرنده (۴۰)، کاهش عناصر انقباضی (تعداد سلول‌ها) (۳۴) و یا هر دو باشد.

نکته قابل توجه این‌که عکس‌العمل بستر عروقی موش‌هایی که در دوره نوزادی مادران آنها هیپوتیروئید بودند، در دوران بلوغ تفاوتی با گروه کنترل نداشت. هیپوتیروئیدی در دوره نوزادی باعث آتروفی میوسیتی در رت‌های بالغ می‌شود (۴۲) که در یافته‌های این مطالعه مشخص نیست. با توجه به این که در

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

انتهای دوره شیرخوارگی هورمون‌های نوزادان اندازه‌گیری نشده‌اشت، این احتمال وجود دارد که پروپیل تیواوراسیل رسیده به نوزادان از طریق شیر مادر به اندازه‌ای نبوده که بتواند کم‌کاری تیروئیدی قابل توجهی ایجاد بکند. با توجه به این که غلظت‌های هورمون‌های تیروئیدی توتال و آزاد در حیوانات متولد شده از مادران مصرف کننده پروپیل‌تیواوراسیل در زمان جنینی با گروه کنترل تفاوتی نداشت (جدول ۲)، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که حیوانات در زمان مطالعه هیپوتیروئید نبوده‌اند و اثر مربوط به تغییر در رشد و تکامل زمان جنینی است.

در این مطالعه غلظت هورمون TSH در حیوانات بالغ متولد شده از مادران مصرف‌کننده پروپیل‌تیواوراسیل در زمان حاملگی به طور معنی‌داری از دو گروه دیگر بیشتر بود. گزارش کامپرس و همکاران نشان می‌دهد که در کودکان مبتلا به کم‌کاری مادرزادی تیرویید، غلظت TSH در مقادیر طبیعی هورمون تیروکسین بالاتر از میزان نرمال است و در صورتی که هدف آوردن TSH به محدوده طبیعی باشد، باید غلظت هورمون‌های تیروئیدی (T4) را به سطح بالاتر از نرمال افزایش داد (۴۳). نتایج مشابهی در مطالعه‌ای بر موش صحرایی نیز گزارش شده است (۴۴).

این مطالعه نشان داد در صورتی که موش‌های صحرایی در طول بارداری از پروپیل‌تیواوراسیل استفاده کنند، اثر هیپوتیروئیدی اعمال شده روی سیستم عروقی فرزندان آنها در زمان بلوغ مشخص خواهد بود. بنابراین لازم است نوزادان متولد شده از مادرانی که به دلایلی در زمان حاملگی از داروهای ضدتیروئیدی نظیر پروپیل‌تیواوراسیل مصرف کرده‌اند و یا کم‌کاری تیروئیدی ژنتیکی داشته‌اند، در دوران بلوغ از نظر قلبی- عروقی مورد ارزیابی قرار گیرند. مطالعات اپیدمیولوژیک در سطح جامعه با مشخصات فوق اختلالات احتمالی در سیستم قلبی- عروقی این افراد را بیشتر نمایان خواهد کرد.

تشکر و قدردانی

این طرح در آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام شده و هزینه انجام آن به صورت مشترک توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان و مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز تامین شده است. کمک‌های ماهرانه سرکار خانم فرجی در انجام آزمایشات بسیار با ارزش بوده است. تایپ کل مقاله و تصحیح آن توسط واحد تایپ مرکز تحقیقات غدد صورت گرفته است. هم‌چنین از همکاری سرکار خانم فخیمی در تنظیم ساختار مقاله قدردانی می‌شود.

REFERENCES

1. Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. Lancet 2004; 363: 793-803.
2. Lauder JM, Bohn MC. Thyroid hormones and corticosteroids as temporal regulators of postnatal neurogenesis in the cerebellum and hipocampus. In: Brambilla F, Racagni Gm De Wied D (Eds). Progress in psychoneuroendocrinology. New York: Elsevier/ North-Holland Biomedical Press; 1980: 603-20.
3. Lauder JM, Mugnaini E. Infrapyramidal mossy fibers in the hippocampus of the hyperthyroid rat. A light and electron microscopic study. Dev Neurosci 1980; 3: 248-65.
4. Rabie A, Favre C, Clavel MC, Legrand J. Effects of thyroid dysfunction on the development of the rat cerebellum, with special reference to cell death within the internal granular layer. Brain Res 1977; 120: 521-31.
5. Balazs R. Effects of hormones and nutrition on brain development. Adv Exp Med Biol 1972; 30: 385-415.
6. Gruters A, Biebermann H, Krude H. Neonatal thyroid disorders. Horm Res 2003; 59: 24-9.
7. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. Pediatr Res 1996; 39: 561-6.
8. Delange F. Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives. Horm Res 1997; 48: 51-61.
9. Gustafson TA, Markham BE, Morkin E. Effects of thyroid hormone on alpha-actin and myosin heavy chain gene expression in cardiac and skeletal muscles of the rat: measurement of mRNA content using synthetic oligonucleotide probes. Circ Res 1986; 59: 194-201.
10. McAllister RM, Ogilvie RW, Terjung RL. Functional and metabolic consequences of skeletal muscle remodeling in hypothyroidism. Am J Physiol 1991; 260: E272-9.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

11. Argov Z, Renshaw PF, Boden B, Winokur A, Bank WJ. Effects of thyroid hormones on skeletal muscle bioenergetics. In vivo phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of humans and rats. J Clin Invest 1988; 81: 1695-701.

12. Wiles CM, Young A, Jones DA, Edwards RH. Muscle relaxation rate, fibre-type composition and energy turnover in hyper- and hypo-thyroid patients. Clin Sci (Lond) 1979; 57: 375-84.

13. Gambke B, Lyons GE, Haselgrove J, Kelly AM, Rubinstein NA. Thyroidal and neural control of myosin transitions during development of rat fast and slow muscles. FEBS Lett 1983; 156: 335-9.

14. Crow MT, Kushmerick MJ. Chemical energetics of slow- and fast-twitch muscles of the mouse. J Gen Physiol 1982; 79: 147-66.

15. Eddinger TJ, Moss RL. Mechanical properties of skinned single fibers of identified types from rat diaphragm. Am J Physiol 1987; 253: C210-8.

16. Sweeney HL, Kushmerick MJ, Mabuchi K, Sreter FA, Gergely J. Myosin alkali light chain and heavy chain variations correlate with altered shortening velocity of isolated skeletal muscle fibers. J Biol Chem 1988; 263: 9034-9.

17. Izumo S, Nadal-Ginard B, Mahdavi V. All members of the MHC multigene family respond to thyroid hormone in a highly tissue-specific manner. Science 1986; 231: 597-600.

18. Butler-Browne GS, Herlicoviez D, Whalen RG. Effects of hypothyroidism on myosin isozyme transitions in developing rat muscle. FEBS Lett 1984; 166: 71-5.

19. Nwoye L, Mommaerts WF, Simpson DR, Seraydarian K, Marusich M. Evidence for a direct action of thyroid hormone in specifying muscle properties. Am J Physiol 1982; 242: R401-8.

20. Ishikawa T, Chijiwa T, Hagiwara M, Mamiya S, Hidaka H. Thyroid hormones directly interact with vascular smooth muscle strips. Mol Pharmacol 1989; 35: 760-5.

21. Ojamaa K, Balkman C, Klein IL. Acute effects of triiodothyronine on arterial smooth muscle cells. Ann Thorac Surg 1993; 56: S61-S6.

22. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. Anesth Analg 1997; 85: 734-8.

23. Zwaveling J, Pfaffendorf M, van Zwieten PA. The direct effects of thyroid hormones on rat mesenteric resistance arteries. Fundam Clin Pharmacol 1997; 11: 41-6.

24. Giuriato L, Borrione AC, Zanellato AM, Tonello M, Scatena M, Scannapieco G, et al. Aortic intimal thickening and myosin isoform expression in hyperthyroid rabbits. Arterioscler Thromb 1991; 11: 1376-89.

25. Gunasekera RD, Kuriyama H. The influence of thyroid states upon responses of the rat aorta to catecholamines. Br J Pharmacol 1990; 99: 541-7.

26. Blake HH, Henning SJ. Effect of propylthiouracil dose on serum thyroxine, growth, and weaning in young rats. Am J Physiol 1985; 248: R524-30.

27. McAllister RM, Luther KL, Pfeifer PC. Thyroid status and response to endothelin-1 in rat arterial vessels. Am J Physiol Endocrinol Metab 2000; 279: E252-8.

28. Weber LP, Chow WL, Abebe W, MacLeod KM. Enhanced contractile responses of arteries from streptozotocin diabetic rats to sodium fluoride. Br J Pharmacol 1996; 118: 115-22.

29. McAllister RM, Grossenburg VD, Delp MD, Laughlin MH. Effects of hyperthyroidism on vascular contractile and relaxation responses. Am J Physiol 1998; 274: E946-53.

30. Ozcelikay AT, Tay A, Guner S, Tasyaran V, Yildizoglu-Ari N, Dincer UD, et al. Reversal effects of L-arginine treatment on blood pressure and vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats. Pharmacol Res 2000; 41: 201-9.

31. Weber LP, Chow WL, Abebe W, MacLeod KM. Enhanced contractile responses of arteries from streptozotocin diabetic rats to sodium fluoride. Br J Pharmacol 1996; 118: 115-22.

32. Khan IY, Taylor PD, Dekou V, Seed PT, Lakasing L, Graham D, et al. Gender-linked hypertension in offspring of lard-fed pregnant rats. Hypertension 2003; 41: 168-75.

33. Khan I, Dekou V, Hanson M, Poston L, Taylor P. Predictive adaptive responses to maternal high-fat diet prevent endothelial dysfunction but not hypertension in adult rat offspring. Circulation 2004; 110: 1097-102.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

34. Armitage JA, Lakasing L, Taylor PD, Balachandran AA, Jensen RI, Dekou V, et al. Developmental programming of aortic and renal structure in offspring of rats fed fat-rich diets in pregnancy. J Physiol 2005; 565: 171-84.

35. Rocha SO, Gomes GN, Forti AL, do Carmo Pinho Franco M, Fortes ZB, de Fatima Cavanal M, et al. Long-term effects of maternal diabetes on vascular reactivity and renal function in rat male offspring. Pediatr Res 2005; 58: 1274-9.

36. Holemans K, Gerber RT, Meurrens K, De Clerck F, Poston L, Van Assche FA. Streptozotocin diabetes in the pregnant rat induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. Diabetologia 1999; 42: 81-9.

37. Taylor PD, Graves JE, Poston L. Selective impairment of acetylcholine-mediated endothelium-dependent relaxation in isolated resistance arteries of the streptozotocin-induced diabetic rat. Clin Sci (Lond) 1995; 88: 519-24.

38. Rahmani MA, Cheema IR, Sen S, Peoples B, Riley SR. The effect of hyperthyroidism and hypothyroidism on alpha 1- and alpha 2-adrenergic responsiveness in rat aortic smooth muscle. Artery 1987; 14: 362-83.

39. Brown L, Nankervis R, Kerr D, Sernia, C. Adrenoceptor-mediated cardiac and vascular responses in hypothyroid rats. Biochem Pharmacol 1994; 47: 281-8.

40. Grieve DJ, Fletcher S, Pitsillides AA, Botham KM, Elliott J. Effects of oral propylthiouracil treatment on nitric oxide production in rat aorta. Br J Pharmacol 1999; 127: 1-8.

41. Adeniyi KO, Ogunkeye OO, Senok SS, Udoh FV. Influence of the thyroid state on the intrinsic contractile properties of the bladder muscle. Acta Physiol Hung 1994; 82: 69-74.

42. Liu Z, Gerdes AM. Influence of hypothyroidism and the reversal of hypothyroidism on hemodynamics and cell size in the adult rat heart. J Mol Cell Cardiol 1990; 22: 1339-48.

43. Kempers MJ, van Trotsenburg AS, van Tijn DA, Bakker E, Wiedijk BM, Endert E, et al. Disturbance of the fetal thyroid hormone state has long-term consequences for treatment of thyroidal and central congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4094-100.

44. Bakke JL, Lawrence NL, Robinson S, Bennett J. Lifelong alterations in endocrine function resulting from brief perinatal hypothyroidism in the rat. J Lab Clin Med 1976; 88: 3-13.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]