پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۷، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۲، صفحات ۷۳ تا ۷۹

مقاله اصلی
(Original Article)

بررسی اثر *L*-آرژینین بر سطح سرمی و بافتی متابولیت‌های سرمی اکسید نیتریک در زاده‌های موش‌های صحرایی مبتلا به کم کاری تیروئیدی دوران جنینی

فاطمه مهرآذین[۱]، اصغر قاسمی*[۲]، عبدالحسین شیروی[۳]، صالح زاهدی اصل[۴]

[۱] کارشناسی ارشد زیست شناسی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان
[۲] دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
[۳] استادیار زیست شناسی تکوین، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان
[۴] استاد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی غدد، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *کم کاری تیروئیدی احتمالاً یکی از شرایطی است که در آن بافت‌ها با اختلال تولید اکسید نیتریک (NO) مواجه هستند، چون هورمون‌های تیروئیدی اثر تحریکی در تولید NO دارند. NO دارای نقش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک زیادی در بدن می‌باشد. هدف این مطالعه بررسی سطح متابولیت‌های NO یعنی نیترات و نیتریت (NOx) در سرم و بافت‌های قلب، مغز، مخچه و آئورت در زاده‌های موش‌های صحرایی مبتلا به کم‌کاری‌تیروئید جنینی می‌باشد.*

روش بررسی: *در این تحقیق تجربی، کم‌کاری‌تیروئید در موش‌های ماده با استفاده از پروپیل تیواوراسیل در آب آشامیدنی (از ابتدا تا انتهای حاملگی) القاء گردید. زاده‌های نر گروه کم‌کارتیروئید و کنترل، تا زمان بلوغ نگهداری و به چهار گروه (n=۹ در هر گروه) تقسیم شدند: گروه های کنترل و کم‌کاری‌تیروئید با مصرف L-آرژنین (۲ درصد) و گروه‌های کنترل و کم‌کاری‌تیروئید بدون مصرف L-آرژنین. غلظت NOx نمونه‌های سرم و بافت آنها با روش گریس بررسی گردید و تغییرات شاخص در داخل گروه و بین گروه‌ها مورد قضاوت آماری قرار گرفت.*

یافته‌ها: *در قلب، مغز، مخچه و آئورت غلظت NOx در گروه کم‌کاری‌تیروئیدی جنینی به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. بعد از مصرف ۱هفته L-آرژنین خوراکی، در گروه کنترل غلظت NOx در قلب، مغز، مخچه و سرم کاهش درحالی که در بافت آئورت زیر حساسیت اندازه‌گیری بود. در گروه کم‌کاری تیروئیدی جنینی بافت آئورت و سرم کاهش ولی در بافت مخچه افزایش معنی‌داری نشان داد.*

نتیجه‌گیری: *متابولیسم NOx در کم‌کاری‌تیروئید متفاوت از گروه کنترل است و هورمون‌های تیروئیدی در متابولیسم NOx نقش دارد. افزایش L-آرژنین خارج سلولی باعث کاهش غلظت NOx در سرم و بافت‌ها می‌شود. شاید به علت فراهم شدن سوبسترای کافی نیازی به تولید فرم ذخیره NO نباشد.*

واژگان کلیدی: *کم‌کاری‌تیروئیدی جنینی، اکسید نیتریک، L-آرژنین، موش صحرایی.*

مقدمه

کم کاری تیروئیدی احتمالاً یکی از شرایطی است که در آن بافت‌ها با اختلال تولید اکسید نیتریک (NO) مواجه هستند، چون هورمون‌های تیروئیدی اثر تحریکی در تولید NO دارند (۱) و در کم کاری تیروئیدی کاهش سنتز و رهاسازی NO گزارش شده است (۲). NO همچنین در تنظیم عملکرد تیروئید و تنظیم عروق خونی و جریان خون غده‌ی تیروئید نقش دارد (۳).

NO به دلیل نیمه عمر کوتاه، اندازه‌گیری مستقیم NO در بدن از نظر عملی دشوار است و به همین دلیل متابولیت‌های پایدار آن یعنی نیترات و نیتریت (NOx) به عنوان شاخصی از تولید NO

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دکتر اصغر قاسمی (**e-mail:** Ghasemi@endocrine.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱۱/۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۴/۲۳

اندازه‌گیری می‌شوند (۴). در سال ۱۹۹۴ نشان داده شد که NO علاوه بر روش معمول سنتز آنزیمی به کمک آنزیم‌های نیتریک اکسید سنتاز (NOS)، از نیتریت یا نیترات هم سنتز می‌شود (۵).

L-آرژینین (۲-آمینو-۵-گوانیدینو والریک اسید) (2-amino-5- guanidinovaleric acid) برای اولین بار در ۱۸۸۶ از جوانه Lupin (گیاهی در خانواده نخود) جدا شد. اکتشافات کلیدی در سال ۱۹۸۷ نشان داد که آرژینین پیش ماده‌ای برای سنتز NO می‌باشد (۶). NO در بدن از اسید آمینه L-آرژینین توسط آنزیم‌های نیتریک اکساید سنتاز (Nitric oxide NOS:synthase) ساخته می‌شود (۷, ۸). آرژینین به صورت یک اسیدآمینه غیرضروری یا نیمه ضروری (Semi-essential) در نظر گرفته می‌شود (۹).

نیتریت و نیترات سرم به عنوان یک شاخص غیر مستقیم از تولید NO در بافت اندازه‌گیری می‌شود. اندازه‌گیری این محصولات نهایی یک تخمین مطمئن از تولید NO توسط بافت زنده است (۱۰). اگر چه ممکن است سطح سرمی NOx در گردش، تغییرات بافتی را منعکس کند اما هنوز مشخص نشده است که تغییرات در NOx سرم یا پلاسما بازتابی در سایر بافت‌ها دارد (۱۱).

هدف این مطالعه بررسی سطح متابولیت‌های اکسید نیتریک در بافت‌های قلب، مغز، مخچه و آئورت در زاده‌های موش‌های صحرایی مبتلا به کم کاری تیروئیدی دوران جنینی و مقایسه‌ی آن با گروه کنترل می‌باشد همچنین سطح سرمی و بافتی NOx بعد از ۱ هفته مصرف خوراکی L-آرژینین بررسی خواهد شد.

مواد و روشها

تحقیق به روش تجربی انجام گرفت. موش‌های صحرایی نر و ماده از نژاد Wistar در حیوان‌خانه پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگه داری شده‌اند. استانداردهای لازم اخلاقی در مورد طرز کار حیوانات آزمایشگاهی رعایت گردید. موش‌های نر و ماده به مدت ۲۴ ساعت در کنار یکدیگر گذاشته شدند تا جفت‌گیری انجام شود. روز بعد از جفت گیری روز اول بارداری در نظر گرفته شد و پس از آن یک گروه از موش‌های ماده باردار (گروه کنترل) آب آشامیدنی معمولی مصرف کردند و گروه دیگر (کم کاری تیروئیدی جنینی) از روز بعد جفت‌گیری تا انتهای حاملگی آب آشامیدنی حاوی پروپیل تیواوراسیل (تهیه شده از شرکت ایران هورمون) به میزان ۰/۰۲ درصد مصرف نمودند. اگر موشی باردار نشده بود از مطالعه خارج می‌گردید. زاده‌های نر هر دو گروه (n =۱۸ در هر گروه) تا زمان بلوغ (۱۳ تا ۱۴ هفتگی) پیگیری شدند. در زمان بلوغ، موش‌های هر دو گروه کنترل و کم کاری تیروئیدی جنینی به دو دسته (n=۹ در هر گروه) تقسیم شدند که در یک گروه L-آرژنین (۲ درصد به مدت ۱ هفته به آب آشامیدنی، تهیه شده از شرکت سیگما) اضافه گردید (۱۲).

روش تهیه نمونه‌های بافتی

برای تهیه نمونه‌های بافتی از روش توصیف شده‌ی برایان و همکاران با اندکی تغییر استفاده شد (۱۳, ۱۴). ۱ هفته بعد از تجویز L-آرژینین خوراکی و پس از ۱۶-۱۴ ساعت ناشتا بودن زاده‌های نر بالغ، با تزریق داخل صفاقی پنتوباربیتال سدیم (Sodium pentobarbital) (۶۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن، تهیه شده از شرکت سیگما) بیهوش شدند. پس از باز کردن قفسه سینه، نیدل (23 G) در بطن چپ قرار داده شد و محلول بافر فسفات سرد (۰/۱ مولار) حاوی N-اتیل مالامایید (NEM: N-ethylmaleimide) (۱۰ میلی‌مولار، تهیه شده از شرکت سیگما) و EDTA (۲/۵ میلی‌مولار، تهیه شده از شرکت سیگما) با pH=۷/۴ که قبلاً اکسیژن‌دهی شده بود تزریق گردید. اوریکل (Auricle) راست قطع شد تا خون از این طریق تخلیه شود. پس از ۳ دقیقه پرفیوژن، قلب، مغز، مخچه و آئورت برداشته شد و در نیتروژن مایع غوطه‌ور گردید. سپس بافت‌ها در قطعات کوچک برش داده شده و در بافر پرفیوژن با نسبت وزنی– حجمی ۵ به ۱ با دستگاه هموژنایزر (Miccra D-1، آلمان) و سونیکاتور (Microson XL 2000، امریکا) هموژن شدند. غلظت پروتئین در هموژن با روش برادفورد اندازه‌گیری شد (۱۵). و از آلبومین سرم گاوی به عنوان استاندارد استفاده گردید.

اندازه‌گیری‌های NOx در سرم و بافت

برای انداه‌گیری NO_X از روش رنگ سنجی گریس استفاده شد (۴, ۱۶). برای این کار نمونه‌های سرمی یا هموژن بافتی با استفاده از سولفات روی پروتیین‌زدایی شدند. نمونه‌های سرمی پس از اضافه کردن سولفات روی (۱۵ میلی‌گرم در هر میلی لیتر) به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۰۰۰۰ دور سانتریفوژ شدند. در مورد نمونه‌های بافتی، ابتدا هموژن به مدت ۲۰ دقیقه در ۱۵۰۰۰ دور در دمای ۴ درجه سانتیگراد سانتریفوژ گردید و پس از اضافه کردن سولفات روی به تمام بافت‌ها و مجددا سانتریفوژ شد. سپس به ۱۰۰ میکرولیتر از محلول روئی سانتریفوژ، ۱۰۰ میکرولیتر محلول کلرید وانادیوم III (۸ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر) اضافه شد تا نیترات را به نیتریت

احیا کند. بعد محلول گریس شامل ۵۰ میکرولیتر سولفانیل آمید (٪۲) و ۵۰ میکرولیتر اتیلین دی‌آمید دی هیدروکلرید (٪۰/۱) اضافه گردید و ۳۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شد. سپس رنگ حاصل در طول موج ۵۴۰ نانومتر خوانده و جذب نمونه‌ها با جذب استاندارد (۰ تا ۱۰۰ میکرومولار نیترات سدیم) مقایسه و غلظت نمونه‌ها محاسبه شد.

اندازه‌گیری هورمون‌های تیروئید

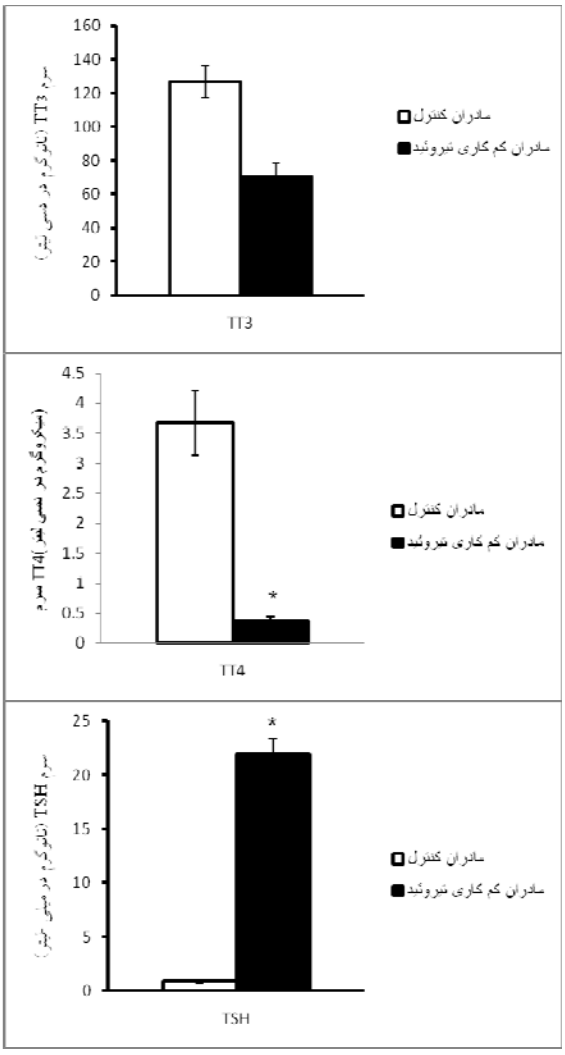
بعد از زایمان، مادران کنترل و مادران کم کاری تیروئیدی با دی اتیل اتر بیهوش و خون گیری از دم انجام گردید و همچنین در روز اول تولد، نوزادان کنترل و کم کاری تیروئیدی جنینی، خون گیری با قطع کردن گردن انجام شد. زاده‌های بالغ گروه کنترل و کم کاری تیروئیدی جنینی بعد از ۱۳ تا ۱۴ هفتگی با دی اتیل اتر بیهوش و خون گیری از دم انجام گردید. هورمون‌های T_3 و T_4 با استفاده از روش RIA (Radioimmunoassay) اندازه‌گیری شد. هورمون TSH با روش الایزا با کیت TSH رت اندازه گیری شد.

آنالیز آماری

آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد. یافته‌های کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند. بررسی تغییرات هورمونی با استفاده از آزمون تی تست و آزمون غیرپارامتری من ویتنی انجام شد. همچنین بررسی تغییرات NOx سرمی و مقادیر بافتی NOx در دو گروه‌ها به صورت دو به دو با استفاده از آزمون من ویتنی انجام شد. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معیار معنی‌دار بودن تفاوت‌ها تلقی شد.

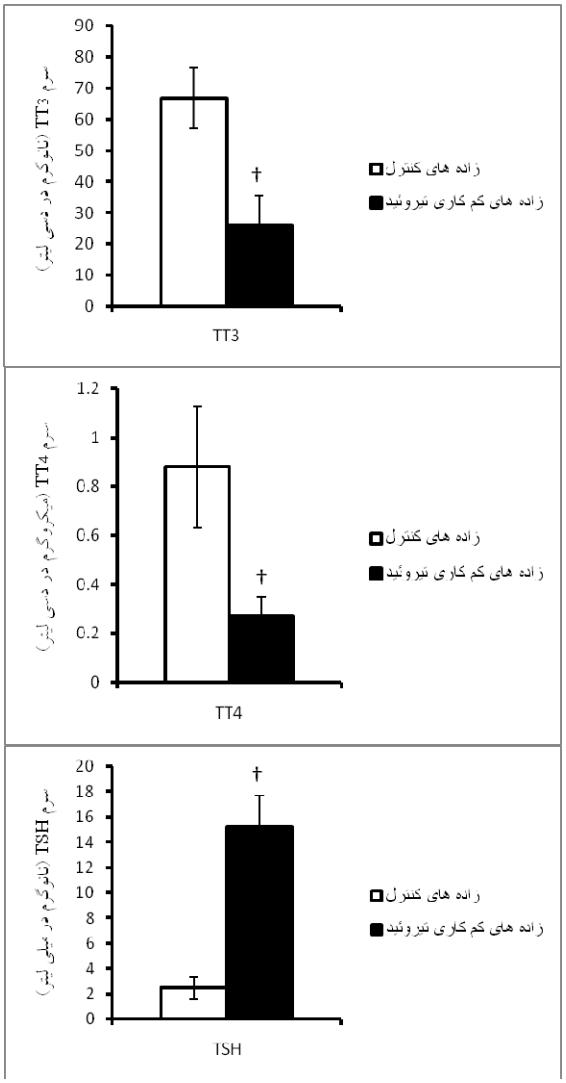
یافته‌ها

با مصرف پروپیل تیواوراسیل سطح سرمی هورمون‌های TT_4 مادران کم کاری تیروئیدی (۰/۰۷ ± ۰/۳۷ میکروگرم در دسی لیتر، n=۷) از مادران کنترل (۰/۵۴ ± ۳/۶۸ میکروگرم در دسی لیتر، n=۴) به طور معنی‌داری (P=۰/۰۰۱) پایین‌تر بود و همچنین سطح سرمی هورمون‌های TT_3 مادران کم کاری تیروئیدی (۲۱/۴ ± ۷۰/۴ نانوگرم در دسی لیتر، n=۷) از مادران کنترل (۱۹/۲ ± ۱۲۶/۶ نانوگرم در دسی لیتر، n=۴) به طور معنی‌داری (P=۰/۰۰۲) پایین‌تر می‌باشد. سطح سرمی هورمون TSH مادران کم کاری تیروئیدی (۱/۴۱ ± ۲۱/۹۲ نانوگرم در میلی لیتر، n=۷) از مادران کنترل (۰/۱۲ ± ۰/۸۳ نانوگرم در میلی‌لیتر، n=۵) به طور معنی‌داری (P=۰/۰۰۳) بالاتر بود (نمودار ۱).



نمودار ۱- میزان شاخص‌های هورمون‌های تیروئیدی مادران

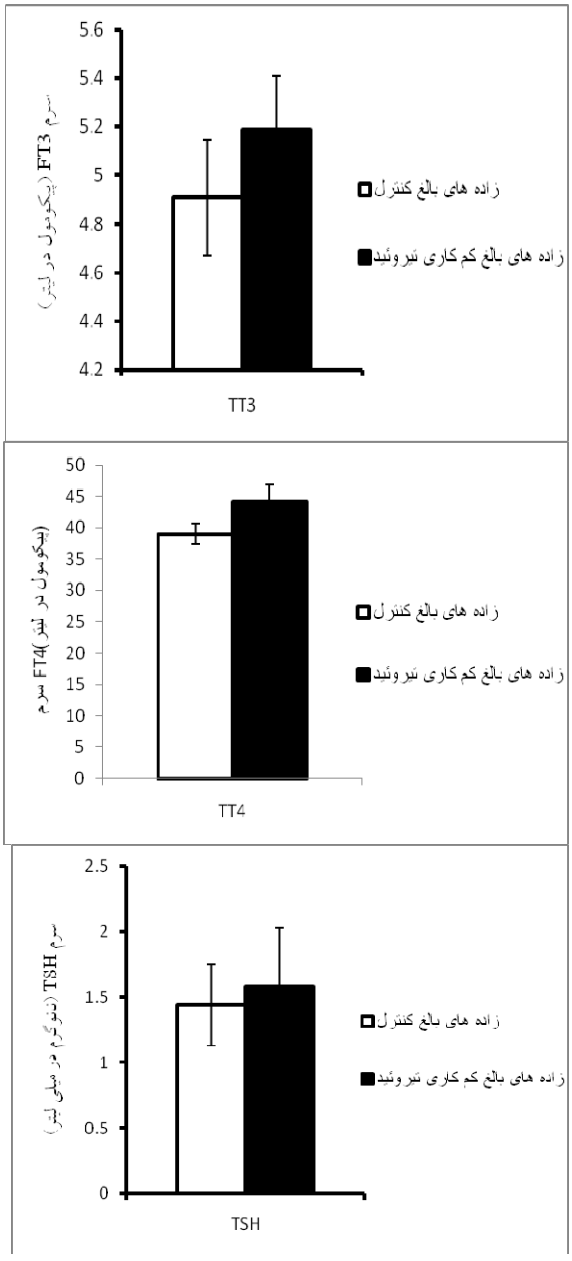
سطح سرمی هورمون‌های TT_4 نوزادان کم کاری تیروئیدی جنینی (۰/۰۸ ± ۰/۲۷ میکروگرم در دسی لیتر، n=۷) از نوزادان کنترل (۰/۲۵ ±۰/۸۸ میکروگرم در دسی لیتر، n =۴) به طور معنی‌داری (P=۰/۰۲۳) پایین‌تر بود. سطح سرمی هورمون‌های TT_3 نوزادان کم کاری تیروئیدی جنینی (۹/۴ ± ۲۶/۱۵ نانوگرم در دسی لیتر، n=۷) از نوزادان کنترل (۹/۷ ±۶۶/۶۸ نانوگرم در دسی لیتر، n=۴) به طور معنی‌داری (P=۰/۰۲۱) پایین‌تر می‌باشد. سطح سرمی هورمون TSH نوزادان کم کاری تیروئیدی جنینی (۲/۴۶ ±۱۵/۲۴ نانوگرم در میلی‌لیتر، n=۷) از نوزادان کنترل (۰/۸۶ ±۲/۴۵ نانوگرم در میلی‌لیتر، n=۵) به طور معنی‌داری (P=۰/۰۰۳) بالاتر می‌باشد (نمودار ۲).



نمودار ۲. میزان شاخص‌های هورمون‌های تیروئیدی نوزادان برحسب گروه‌ها

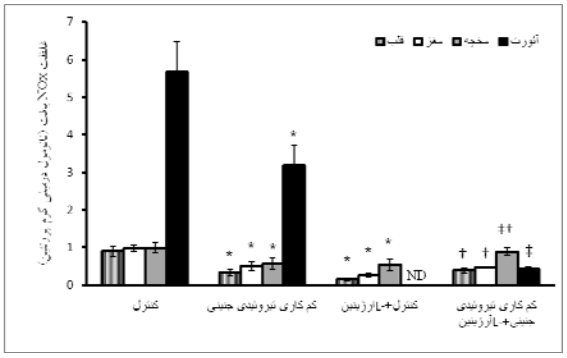
سطح سرمی هورمون‌های FT_4 زاده‌های بالغ کم کاری تیروئیدی جنینی (۲/۷۸ ± ۴۴/۰۸ پیکومول در لیتر، n=۱۰، P=۰/۲۲۸) نسبت به زاده‌های بالغ کنترل (۱/۶۴ ± ۳۸/۹۷ پیکومول در لیتر، n=۱۲، P=۰/۲۲۸) تفاوتی مشاهده نشده. سطح سرمی هورمون‌های FT_3 زاده‌های بالغ کم کاری تیروئیدی جنینی (۰/۲۲ ± ۵/۱۹ پیکومول در لیتر، n=۱۰، P=۰/۳۸۱) نسبت به زاده‌های بالغ کنترل (۰/۲۴ ±۴/۹۱ پیکومول در لیتر، n=۱۲، P=۰/۳۸۱) و همچنین سطح سرمی هورمون TSH زاده‌های بالغ کم کاری تیروئیدی جنینی (۰/۴۵ ±۱/۵۸ نانوگرم در میلی‌لیتر، n=۲۰، P=۰/۸۹۲) نسبت به زاده‌های بالغ کنترل (۰/۳۱ ±۱/۴۴ نانوگرم در میلی‌لیتر، n=۲۰، P=۰/۸۹۲) تفاوتی مشاهده نشده. (نمودار ۳).

مقایسه غلظت NO_X، ۱ هفته بعد از L-آرژینین خوراکی، در بافت‌های مغز، مخچه، قلب و آئورت در نمودار ۴ نشان داده شده است. در قلب، مغز، مخچه و آئورت غلظت NOx در گروه کم کاری تیروئیدی جنینی به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود. به دنبال مصرف ۱ هفته L-آرژینین خوراکی، در گروه کنترل غلظت NOx در قلب، مغز و مخچه کاهش نشان داد درحالی که در بافت آئورت زیر حساسیت اندازه‌گیری بود ولی در گروه کم کاری تیروئیدی جنینی در بافت آئورت کاهش مشاهده شد ولی در بافت مخچه افزایش معنی‌داری نشان داد در حالی که در بافت قلب و مغز تفاوتی مشاهده نشد.



نمودار ۳- میزان شاخص‌های هورمون‌های تیروئیدی زاده‌های بالغ

غلظت NOx در قلب، مغز و مخچه در گروه کم کاری تیروئیدی جنینی که ۱ هفته L-آرژینین خوراکی مصرف داشتند در مقایسه با گروه کنترل که L-آرژینین خوراکی مصرف کردند به طور معنی‌داری بیشتر بود (نمودار ۴).



نمودار ۴- غلظت NO_X در بافت‌های قلب، مغز، مخچه و آئورت، ۱ هفته بعد از L-آرژنین خوراکی در گروه‌های کنترل و کم کاری تیروئیدی جنینی بالغ. * تفاوت با گروه کنترل، † تفاوت باگروه کنترل با ۱ هفته بعد از L-آرژنین خوراکی، ‡ تفاوت با گروه کم کاری تیروئیدی جنینی بالغ، ND کشف نشد.

همچنین غلظت NOx سرمی در گروه کنترل قبل و بعد از ۱ هفته مصرف L-آرژنین خوراکی ($p=۰/۰۰۳$) به ترتیب ۵۹/۰۷±۲/۰۷ و ۱۸/۷۵±۲/۸۴ نانومول در میلی‌گرم پروتئین و غلظت NOx سرمی در گروه کم کاری تیروئیدی جنینی قبل و بعد از ۱ هفته مصرف L-آرژنین خوراکی ($p=۰/۰۱$) به ترتیب ۷۳/۰۸±۶/۰۰ و ۲۹/۴۶±۱۰/۱۴ نانومول در میلی‌گرم پروتئین اندازه‌گیری شد (جدول ۱).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که سطح NOx در بافت‌های قلب، مغز، مخچه و آئورت در زاده‌های گروه کم کاری تیروئیدی جنینی پایین‌تر از گروه کنترل بود. به دنبال مصرف ۱هفته L-آرژنین خوراکی، سطح NOx بافتی در هر دو گروه کاهش نشان داد اما در گروه کم کاری تیروئیدی جنینی در بافت مخچه افزایش معنی‌داری نشان داد در حالی که در بافت قلب و مغز تفاوتی مشاهده نشد.

در این مطالعه برای ایجاد کم کاری تیروئیدی جنینی PTU در سراسر دوره‌ی حاملگی در آب آشامیدنی مصرف شد. Cooke (۱۹۹۳)، Grieve (۱۹۹۹)، Zertashia (۲۰۰۲)، Hamouli-Said (۲۰۰۷)، Khaksari (۲۰۰۹) و Farahani (۲۰۱۱) در مطالعات خود روی تکامل موش صحرایی از PTU، ۲۰۰ ppm یا کمتر برای ایجاد کم کاری تیروئید در آب آشامیدنی استفاده کردند (۲۲-۱۷).

جدول ۱- غلظت NO_X سرم قبل و ۱ هفته بعد از L-آرژنین خوراکی در گروه‌های کنترل و کم کاری تیروئیدی جنینی. † تفاوت با گروه کنترل قبل از مصرف L-آرژنین، ‡ تفاوت با گروه هیپوتیروئیدی جنینی بالغ

گروه	غلظت NO_X قبل از مصرف L-آرژنین (نانومول در میلی‌گرم پروتئین)	غلظت NO_X **بعد** از مصرف L-آرژنین (نانومول در میلی‌گرم پروتئین)
کنترل+**L**-آرژنین	۵۹/۰۷±۲/۰۷	۱۸/۷۵±۲/۸۴†
کم‌کاری تیروئیدی جنینی+**L**-آرژنین	۷۳/۰۸±۶	۲۹/۴۶±۱۰/۱۴‡

درمان با PTU، سبب کاهش سطوح هورمون‌های تیروئیدی می‌شود (۲۰) . PTU قادر به عبور از جفت (۲۳) و شیر مادر می‌باشد که باعث کم کاری تیروئیدی در جنین و نوزادان تازه متولد شده می‌شود (۲۰). PTU باعث تاخیر در رشد و تکامل فیزیکی، تأخیر در باز کردن چشم و دندان درآوردن، کندی پاسخ به محرک‌های محیطی و کمبود وزن بدن در مقایسه با حیوانات کنترل می‌شود (۱۹، ۲۴).

در این مطالعه زاده‌های گروه کم کاری تیروئیدی NOx کمتری در بافت آئورت، قلب، مغز و مخچه در مقایسه با گروه کنترل داشتند. مطابق با این یافته‌ها تحقیقات دیگر نیز نشان می‌دهند که فعالیت آنزیم NOS در آئورت موش‌های کم کاری تیروئید کمتر از گروه کنترل بوده است (۲۵). همچنین گشادی رگی ناشی از استیل کولین در بیماران مبتلا به کم کاری تیروئیدی تحت بالینی کمتر بوده است (۲۶). در مجموع کمتر بودن سطح بافتی NOx در زاده‌های کم کاری تیروئید ممکن است در تغییرات مقاومت عروق محیطی نقش داشته باشد (۲۵). مطابق با این یافته‌ها گزارش شده است که کم کاری تیروئیدی باعث کاهش فعالیت و بیان پروتئین NOS در دهلیزهای قلبی در موش صحرایی می‌گردد (۲۷). گرچه و در مقابل، بعضی یافته‌ها نشان می‌دهند، گزارش شده است که کم کاری تیروئیدی سبب افزایش فعالیت NOS در قلب موش صحرایی می‌گردد (۲۸). مطابق با این یافته‌ها گزارش شده است که کم کاری تیروئید سبب کاهش معنی‌داری در رونوشت ژن NOS در مغز (paraventricular nuclei و supraoptic nuclei) می‌گردد (۲۹). همچنین Jian-qin و همکاران گزارش دادند که محتوی NO و فعالیت NOS در

بافت مغز در موش‌های گروه کم کاری تیروئید کاهش پیدا کرده بود (۳۰). حیواناتی که تحت درمان با PTU بودند سبب کاهش در فعالیت NOS می‌گردد. از طرف دیگر، نقص یا کمبود مادرزادی هورمون تیروئید در طی دوره اولیه بارداری باعث یک افزایش قابل توجه در بیان nNOS در کورتکس مغز جنین موش می‌گردد (۳۱).

L-آرژینین باعث تولید NO می‌شود، افزودن L-آرژینین خارج سلولی ممکن است باعث غلبه بر تولید NO درون‌زا شود. علاوه بر این باعث کاهش NO توسط سوپراکسید شود (۳۲). تاثیر L-آرژینین بر روی تولید NO به عنوان پارادوکس آرژینین است به صورتی که L-آرژینین خارج سلولی به نظر هدایت کننده سنتز NO است، Gruber و همکاران با افزایش میزان آرژینین یک کاهش در میزان NO_X سرم مشاهده کردند (۳۳). بنابراین بخشی از کاهش متناقض در NO_X پلاسما ممکن است توسط فرار NO_X به ادرار توضیح داده شود (۳۴).

نتیجه‌گیری می‌شود که متابولیسم NOx در کم کاری تیروئید متفاوت از گروه کنترل است و هورمون های تیروئیدی در شکل گیری متابولیسم NOx نقش دارند و افزایش L-آرژینین خارج سلولی باعث کاهش غلظت NOx در سرم و بافت ها می شود شاید به علت فراهم شدن سوبسترای کافی نیازی به تولید فرم ذخیره NO نباشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم (طرح شماره ۳۵۰) انجام شده است و داده‌های ارائه شده بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم مهرآذین می‌باشد. نویسندگان از خانم‌ها کربلایی و مرادی به خاطر کمک در انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌کنند.

REFERENCES

1. Carrillo-Sepulveda MA, Ceravolo GS, Fortes ZB, Carvalho MH, Tostes RC, Laurindo FR, et al., Thyroid hormone stimulates NO production via activation of the PI3K/Akt pathway in vascular myocytes. Cardiovasc Res 2010; 85: 560-70.
2. Vargas F, Montes R, Sabio J M, and Garcia-Estan J, Role of nitric oxide in the systemic circulation of conscious hyper- and hypothyroid rats. Gen Pharmacol 1994; 25: 887-91.
3. Fellet AL, Arza P, Arreche N, Arranz C, Balaszczuk AM. Nitric oxide and thyroid gland: modulation of cardiovascular function in autonomic-blocked anaesthetized rats. Exp Physiol 2004; 89: 303-12.
4. Miranda KM, Espey MG, and Wink D A, A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. Nitric Oxide 2001; 5: 62-71.
5. Lundberg JO, Gladwin MT, Ahluwalia A, Benjamin N, Bryan NS, Butler A, et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. Nat Chem Biol 2009; 5: 865-69.
6. Wu G, Morris SM. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. Biochem J 1998; 336: 1-17.
7. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. Biochem J 1994; 298: 249-58.
8. Moncada S, Higgs A, Furchgott R. International union of pharmacology nomenclature in nitric oxide research. Pharmacol Rev 1997; 49: 137-42.
9. Lau T, Owen W, Yu YM, Noviski N, Lyons J, Zurakowski D, et al. Arginine, citrulline, and nitric oxide metabolism in end-stage renal disease patients. J Clin Invest 2000; 105: 1217-25.
10. Ghasemi A, Zahedi Asl S, Mehrabi Y, Saadat N, and Azizi F, Serum nitric oxide metabolite levels in a general healthy population: relation to sex and age. Life Sci 2008; 83: 326-31.
11. Bryan NS, Grisham MB. Methods to detect nitric oxide and its metabolites in biological samples. Free Radic Biol Med 2007; 43: 645-57.
12. Vosatka RJ, Hassoun PM, Harvey-Wilkes KB. Dietary L-arginine prevents fetal growth restriction in rats. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 242-46.
13. Bryan NS, Rassaf T, Maloney RE, Rodriguez CM, Saijo F, Rodriguez JR, et al. Cellular targets and mechanisms of nitros(yl)ation: an insight into their nature and kinetics in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 4308-13.

14. Mani AR, Ebrahimkhani MR, Ippolito S, Ollosson R, and Moore K P, Metalloprotein-dependent decomposition of S-nitrosothiols: studies on the stabilization and measurement of S-nitrosothiols in tissues. Free Radic Biol Med 2006; 40: 1654-63.

15. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem 1976; 72: 248-54.

16. Ghasemi A, Hedayati M, Biabani H. Protein precipitation methods evaluated for determination of serum nitric oxide end products by the Griess assay. JMSR 2007; 2: 43-46.

17. Cooke PS, Kirby JD, Porcelli J. Increased testis growth and sperm production in adult rats following transient neonatal goitrogen treatment :optimization of the propylthiouracil dose and effects of methimazole. J Reprod Fertil 1993; 97: 493-99.

18. 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.

19. Zertashia A, Jalali S, Ahmad L, Mirza A. Effect of hypothyroidism induced by propylthiouracil on ovarian function and structure in offspring from treated mothers (Rats). J Exp Zool 2002; 293:407-13.

20. Hamouli-Said Z, Tahari F, Hamoudi F, Hadj-Bekkouche F. Comparative study of the effects of pre and post natal administration of a thyroid drug on testicular activity in adult rat. Folia Histochem Cytobiol 2007; 45 : S51-57.

21. Khaksari M, Shafiee M, Ghasemi A, Asl SZ. Effect of orally administered propylthiouracil in pregnant and lactating rats on isolated aorta contractility of their adult male offspring. Med Sci Monit 2009; 15: BR123-27.

22. Farahani H, Ghasemi A, Roghani M, Zahediasl S. The effect of maternal hypothyroidism on the carbohydrate metabolism and insulin secretion of isolated islets in adult male offspring of rats. Horm Metab Res 2010; 42: 792-97.

23. Marchant B, Brownlie BE, Hart DM, Horton W, Alexander WD. The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. J Clin Endocrinol Metab 1977; 45: 1187-93.

24. Tamasy V, Du J, Vallerga A, Meisami E, Timiras PS. Suckling ability and maternal prolactin levels in hypothyroid rats. Horm Behav 1984; 18: 457-64.

25. Quesada A, Sainz J, Wangensteen R, Rodriguez-Gomez I, Vargas F, Osuna A. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. Eur J Endocrinol 2002; 147: 117-22.

26. Taddei S, Caraccio N, Virdis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 3731-37.

27. Sarati LI, Martinez CR, Artés N, Arreche N, López-Costa JJ, Balaszczuk AM, Fellet AL. Hypothyroidism: age-related influence on cardiovascular nitric oxide system in rats. Metabolism 2012; 61:1301-11.

28. Ratajczak P, Oliviero P, Marotte F, Kolar F, Ostadal B, Samuel JL. Expression and localization of caveolins during postnatal development in rat heart: implication of thyroid hormone. J Appl Physiol 2005; 99: 244-51.

29. Rodriguez TT, Biscarde EF, Muniz RF, Amoedo MK, Ramalho MJ. Prolactin secretion in hypothyroid endotoxemic rats: involvement of L-arginine and nitric oxide synthase. Shock 2005; 23: 448-52.

30. Jian-qin HE, Si-chun HE. Changes of NO contents and NOS activities in brain tissues in rats with hypothyroidism in the period of brain development. Journal of University of South China 2009;5:1-5

31. Sinha RA, Pathak A, Mohan V, Bandyopadhyay S, Rastogi L, Godbole MM. Maternal thyroid hormone: a strong repressor of neuronal nitric oxide synthase in rat embryonic neocortex. Endocrinology 2008; 149: 4396-401.

32. Rajapakse NW, Mattson DL. Role of L-arginine in nitric oxide production in health and hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 2009; 36: 249-55.

33. Gruber HJ, Mayer C, Mangge H, Fauler G, Grandits N, Wilders-Truschnig M. Obesity reduces the bioavailability of nitric oxide in juveniles. Int J Obes 2008; 32: 826-31.

34. Ishibashi T, Yoshida J, Nishio M. New methods to evaluate endothelial function: a search for a marker of nitric oxide (NO) in vivo: re-evaluation of NOx in plasma and red blood cells and a trial to detect nitrosothiols. J Pharmacol Sci 2003; 93: 409-16.