

## بررسی اثرات مزمن توکسیک فلز روی (zn) بر محور هورمونهای هیپوفیز، بیضه (DHEA, Testosterone, LH, FSH) در موش صحرایی نر بالغ

داود سهرابی<sup>\*</sup>، دکتر کاظم پریور<sup>\*\*</sup>، دکتر شهربانو عریان<sup>\*\*</sup>

### خلاصه

در این پژوهش اثرات مزمن توکسیک فلز روی بر روی گونادوتروپین های FSH و LH و آندروژنهای تستوسترون و DHEA در موش صحرایی بالغ مطالعه شده است.

کلرید روی (zncl<sub>2</sub>) به مقدار ۱۰ mg/kg محلول در سرم فیزیولوژی به صورت درون صفاقی به مدت یک ماه و یک روز در میان به حیوانات بالغ تزریق گردید. در پایان حیوانات با کلروفرم بیهوش شدند و از طریق بطن چپ خونگیری از آنها بعمل آمد. همزمان با تجربیات، یک گروه حیوان شاهد نیز در نظر گرفته شد و به آنها سرم فیزیولوژی تزریق گردید.

آنالیز هورمونهای FSH و LH و تستوسترون و DHEA با روش رادیوایمنوآسی انجام گرفت. نتیجه این مطالعه کاهش معنی داری را در هورمونهای LH ( $p < 0/0001$ ) و تستوسترون ( $P < 0/01$ ) نشان می دهد. اما تفاوت هورمونهای FSH و DHEA معنی دار نیست، ( $P > 0/05$ ).

در این مطالعه وزن اندامهای بیضه، طحال و کلیه بین گروه تجربی و کنترل تفاوت معنی دار نشان نمی دهد ( $P > 0/05$ )، اما تفاوت وزن کبد بین گروه تجربی و کنترل معنی دار است ( $P < 0/01$ ). در حیوانات گروه تجربی بعد از تزریقات کلرید روی وزن بدن کاهش معنی داری را نشان می دهد ( $P < 0/05$ ).

### واژه های کلیدی:

ایران، زنجان، دانشگاه علوم پزشکی، Gonadotropin, testes, Zinc chlorid, Androgens, Rat

### مقدمه

رشد روز افزون صنایع و آلودگی بی رویه محیط زیست به مواد شیمیایی و انواع مواد سمی موجب گردیده است که زندگی بشر و سایر موجودات زنده مورد تهدید قرار گیرند. یکی از این عناصر آلوده کننده فلز روی (Zn) از گروه فلزات سنگین است. معادن و کارخانجات استحصال روی در اطراف برخی از شهرهای ایران وجود دارند این فلز مصارف صنعتی فراوان دارد و در محیط زیست اکثر موجودات زنده یافت می شود. (۲)

نمکهای روی در آب محلول بوده و به همین علت آلودگی آبهای زیرزمینی نیز با این فلز زیاد است. به علاوه همراه مواد غذایی یا دارویی مقدار زیادی روی وارد بدن می شود (۳). در این مطالعه جهت بررسی اثرات روی از نمک آن بنام کلرید روی (zncl<sub>2</sub>) که یک ملح نمگیر و محلول در آب است استفاده شده است، (۱۱).

فلز روی یکی از عناصر کمیاب (Trace Element) است و برای حفظ و نگهداری و انسجام سلولها و

\*-عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان زنجان

\*\* -اعضای هیئت علمی دانشگاه تربیت معلم تهران

بافتهای بدن به مقدار کم مورد نیاز است. روی باعث پیشبرد افزایش میتوز و اثر گذاشتن بر روی DNA پلی مرز و نسخه برداری معکوس می شود. حیات و بقا و عملکرد ماکروفاژها و پلی مورفونوکلرها به روی وابسته است. روی، اکسیداسیون NADPH را مهار می کند. یون روی، سیالیت غشا و ثبات آن را تغییر می دهد. (۱۰)

از علائم کمبود روی که در کودکان مشاهده می شود کاهش، اشتها، رشد بدن، حس چشایی، بویایی و در جنس نر هیپوگنادیسم است (۴). از طرفی افزایش روی در محیط زیست و متعاقب آن در بدن می تواند موجب الیگو اسپرمی شود حتی موجب نازایی در جنس ماده نیز گزارش شده است (۶). گزارشاتی نیز وجود دارد که سولفات روی موجب کمخونی می شود. بخارات اکسیدروی موجب بسته شدن مجاری غدد چربی (Sebaceous gland) شده و موجب آگزما و تاول در پوست می گردد. (۱)

در این مطالعه پژوهشی اثرات توکسیک فلز روی (zn) بر هورمونهای محور هیپوفیز، بیضه بررسی شده است.

### مواد و روش انجام مطالعه:

zncl2 ساخت کاخانجات مرک آلمان و سرم فیزیولوژی جهت حل نمک مذکور از شرکت سبحان تهیه و از سرنگهای انسولینی جهت تزریق استفاده شد. حیوانات مورد آزمایش از نوع موش صحرایی، نژاد Wistar بودند و از انستیتو پاستور فراهم شدند. در اتاق حیوانات دانشکده پزشکی زنجان تکثیر یافتند. در اتاق حیوانات، دمایی در حدود ۲۴-۱۷ درجه سانتیگراد و رطوبتی معادل ۷۰-۵۰ درصد فراهم شد. علاوه بر تامین نور از طریق یک پنجره، یک لامپ فلوئورسنت نیز از ۷ صبح تا ۷ شب روشن و سپس

خاموش می شد.

مواد غذایی و آب به صورت طبیعی در اختیار حیوانات قرار می گرفت.

موشهای نر در سنین ۱۲-۱۰ هفتگی جهت انجام مطالعه انتخاب شدند. یکروز در میان ۱۰ mg/kg/BW کلرید روی zncl2 به صورت محلول در سرم فیزیولوژی به گروه تجربی به مدت یکماه تزریق شد. در پایان، حیوانات به وسیله کلروفرم که از شرکت مرک آلمان تهیه شده بود بیهوش شده و خونگیری از آنها به عمل آمد. سپس بیضه، کبد، طحال و کلیه بعد از کشته شدن موشها از بدن آنها خارج گردید و در مایع بوئن جهت مطالعات بعدی تثبیت شدند. سرم خون حیوانات بلافاصله با سائتریفور جدا شد و در آزمایشگاه بیمارستان دکتر بهشتی به روش رادیوایمنوآسی آنالیز هورمونی انجام گرفت.

بر روی نتایج بدست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS، آنالیز آماری، آنالیز واریانس و T-test انجام شد و هیستوگرامهای مربوطه با نرم افزار HG تهیه گردیدند.

### نتایج

بعد از آنالیز هورمونهای LH، FSH (گوناوتروپین ها)، تستوسترون و دهیدرواپی اندروسترون (DHEA)، مقایسه هورمونهای مذکور بین موشهای تجربی و کنترل کاهش معنی داری در مقدار LH را نشان می دهد ( $p < 0.001$ ). و همچنین کاهش در مورد هورمون تستوسترون نیز معنی دار است ( $p < 0.01$ )، جدول شماره (۱)، ولی تفاوت بین هورمونهای FSH و DHEA معنی دار نیست ( $P > 0.05$ )، بعد از کالبد شکافی مشاهده گردید که بیضه ها در گروه تجربی آتروفیه شده اند کبد و کلیه نیز

دچار دژنراسانس شده‌اند.

تغییرات وزنی بیضه، کلیه و طحال بین گروه تجربی و کنترل معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ )، ولی تغییرات وزنی کبد و همچنین وزن بدن جانوران قبل و بعد از تزریق کاهش معنی‌داری نشان می‌داد ( $p < 0/05$ ) و  $(p < 0/01)$ ، جدول شماره (۳ و ۲).

هیستوگرامهای شماره ۳ و ۲ و ۱ تفاوت معنی‌دار بین گروه تجربی و کنترل را نشان می‌دهد.

### بحث

در مطالعه کنونی تغییرات هورمونی محور هیپوفیز - بیضه مورد بررسی قرار گرفت و نشان داد فلز روی می‌تواند بر روی هورمونهای مذکور اثر سوء داشته باشد. در مطالعه‌ای که Moura-NM et al در سال ۱۹۹۰ بر روی موش نر انجام داد گزارش می‌دهد کلرید روی موجب کاهش معنی‌دار تستوسترون می‌شود و آسیب جدی به اندامهای وابسته به آندروژن مانند اپیدیدیم و پروستات وارد می‌کند. (۵).

می‌توان گفت گرچه فلز روی به مقدار لازم برای اسپرماتوژنز لازم و ضروری است ولی افزایش بیش از

حد این عنصر در محیط زیست و نیز در بدن اثر سوء بر روی بیضه‌ها و هورمونهای مترشحه از آن دارد. بر اساس گزارش Wahba ZZ, et al (1994) فلز روی می‌تواند موجب تخریب لوله‌های منی‌ساز و لیدیگوپاتوسیت‌های کبدی شود (۹).

Oldereid-NB et al, (1993) نیز گزارش داده‌اند افزایش غلظت روی در خون و بافتها موجب تخریب و نکروز در اندامهای تناسلی، کبد و کلیه‌ها می‌شود (۸). در مطالعه‌ای که Lui - Ng et al در سال ۱۹۹۰ بر روی سلولهای ایزوله از آدرنال و بیضه انجام داد گزارش می‌دهد که، روی می‌تواند موجب کاهش ACTH و کورتیکوسترون از آدرنال و تستوسترون از بیضه گردد (۷).

### سیاسگزاری:

از دانشکده پزشکی زنجان و معاونت آموزشی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زنجان به علت فراهم آوردن امکانات مورد نیاز به ویژه تأمین بودجه این طرح پژوهشی قدردانی می‌شود.

جدول شماره ۱: اثرات کلرید روی ( $zncl_2$ ) بر روی هورمون‌های پلازما در موش نر (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

| RAT           | FSH(MU/ML)      | LH(mu/ml)         | testosterone(ng/ml) | DHEA(mcg/dl)     |
|---------------|-----------------|-------------------|---------------------|------------------|
| control کنترل | $15 \pm 3/01$   | $10 \pm 2/64$     | $1/78 \pm 0/69$     | $10/84 \pm 3/06$ |
| experim تجربی | $12/7 \pm 3/58$ | $4/6 \pm 2/72$ ** | $0/74 \pm 0/74$ *   | $8/7 \pm 3/22$   |

\*  $p < 0.05$

\*\*  $p < 0.0001$

جدول شماره ۲: اثرات کلرید روی (ZnCl<sub>2</sub>) بر روی تغییرات وزن بدن در موش نر (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

| RAT             | BODY WEIGHT(GR)<br>وزن بدن در گروه کنترل | RAT                | BODY WEIGHT(GR)<br>وزن بدن در گروه تجربی |
|-----------------|------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------|
| CONTROL initial | ۲۹۰/۹ $\pm$ ۲۲/۴                         | EXPERIMENT initial | ۲۸۸/۵ $\pm$ ۱۹/۴                         |
| CONTROL final   | ۲۹۵/۵ $\pm$ ۲۰/۵                         | EXPERIMENT final   | ۲۷۰/۴ $\pm$ ۱۸/۲ **                      |

\*\*p<0.05

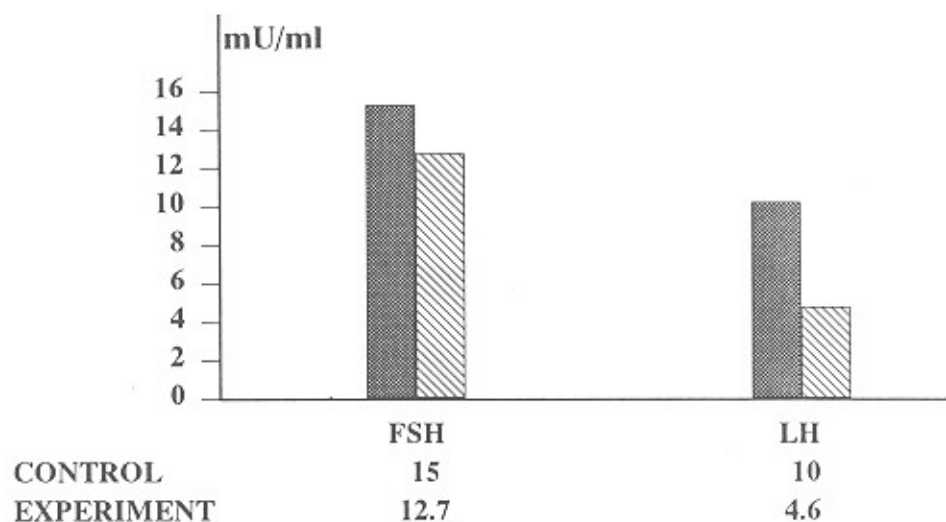
جدول شماره ۳: اثرات کلرید روی (ZnCl<sub>2</sub>) بر تغییرات وزنی اندام‌های بیضه، کبد، کلیه، طحال (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

| RAT              | testes weight (gr)<br>بیضه | liver weight (gr)<br>کبد | kidney weight (gr)<br>کلیه | spleen weight(gr)<br>طحال |
|------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|
| کنترل control    | ۱/۵۱ $\pm$ ۰/۲۱            | ۱۱/۶۱ $\pm$ ۰/۹۶         | ۰/۹۸ $\pm$ ۰/۰۸            | ۰/۹۶ $\pm$ ۰/۱۱           |
| تجربی experiment | ۱/۴۷ $\pm$ ۰/۱۷            | **<br>۱۰/۷۲ $\pm$ ۰/۲۶   | ۱/۰۳ $\pm$ ۰/۰۷            | ۰/۸۸ $\pm$ ۰/۰۸           |

\*\* p<0.01

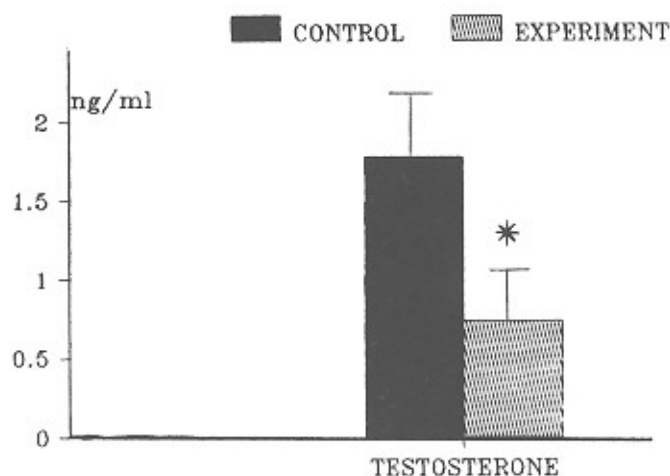
### FSH - LH effect of ZnCl<sub>2</sub> on plasma fsh - lh

■ CONTROL    ▨ EXPERIMENT



## TESTOSTERONE

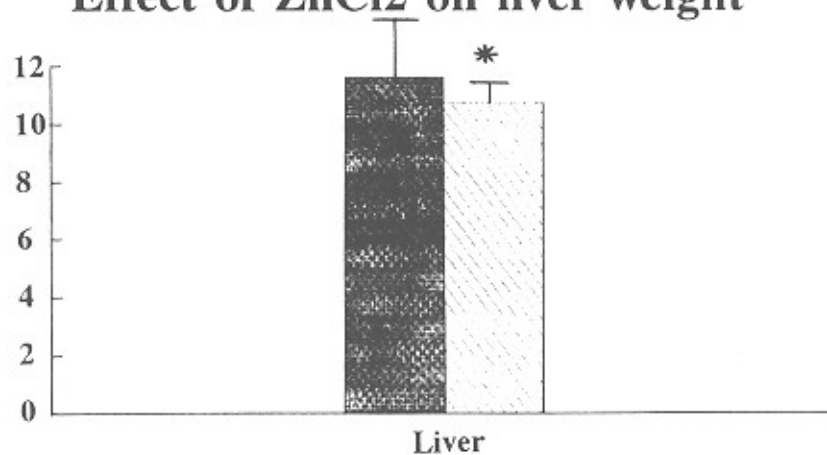
### Effect of ZnCl<sub>2</sub> on testosterone



HISTOGRAM NO.2 \*  $p < 0.05$

## Liver

### Effect of ZnCl<sub>2</sub> on liver weight



CONTROL 11.61  
EXPERIMENT 10.72

Legend: CONTROL (solid black bar), EXPERIMENT (hatched bar)

Histogram No.3 \* P 0

**References:**

1. Dalger NA Mason JI (1980). Cancer mortality worker exposed zinc chromate patients. *J.occ.Med.*22(1):25-29.
2. Fisher GL(1975) .Function and hemostasis of copper and zinc in mammals sci 4(4) 373-412.
3. Hidiorglau M(1984). Zinc in mammalian sperm dai sci 67 1147-1156.
4. Metha U. Netha SN. Georgie GC.(1989) effect of dietary zinc and copper on peripheral blood plasma cholestrol, testosterone and histomorphology of testes in rat. *Indian J.Exp. biol.*27(5) 469-471.
- 5.Moura-NM ,Minetti -CA, Valle-LB(1990). Effect of zinc on tropic activity of testestrone in androgen target tissue of castrate mice.*Acta.Anat.Basel.* 139(3):265-7.
- 6.Murphy MB.(1988). The effects of zinc on testis and ovary:physiological and histopathological alterations cancer res.48(16) 4493-7.
7. Lui NG.(1990). Toxic effects of heavy metals on cells isolated from the rat adrenal and testes invitro cell. *Dev.Biol.*(1) 24-26.
8. Oldereid NB. Thomassen Y.(1993) Concentration of lead, cadmium and zinc in the tissue of reproductive organs of men, *J.Rep.Fertil.*99(2) 421-425.
9. Wahba ZZ. Miller MS. Waalkes MP.(1994) Absennce of change in metalothionein RNA in the rat testes made refractory to cadmium toxicity by zinc pre treatment, *hum.exp.toxicol.*13(1) 65-67.

۱۰- پریور، ک. تراتولوژی. جزوه دانشگاهی. ۱۳۷۲.

۱۱- دافی، ج. ا. کلیات شیمی معدنی. ترجمه صابونچی، ج. انتشارات میهن، ۱۳۷۰.