

مقاله تحقیقی

اثر آنتی‌اکسیدانی ویتامین A بر فراوانی میکرونوکلیئوس‌های اریتروسیت‌های مغز استخوان موش کوچک آزمایشگاهی

فهیمة طالب پورقشلاقی^۱، جواد بهارآرا^{۱*}، فرهنگ حداد^۱، ناصر مهدوی‌شهری^۱

۱. دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد، گروه زیست‌شناسی، مشهد، ایران

* مسؤؤل مکاتبات: جواد بهارآرا، مشهد، قاسم آباد، امامیه ۴۲، حوزه معاونت پژوهشی، تلفن: ۶۲۲۳۱۳۷ - ۰۵۱۱، نمابر: ۶۲۲۸۳۱۰ - ۰۵۱۱، پست الکترونیکی: baharara@yahoo.com

محل انجام تحقیق: آزمایشگاه تحقیقاتی تکوین جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد

تاریخ دریافت: ۹۰/۲/۱۸

تاریخ پذیرش: ۹۰/۵/۲۳

چکیده

ویتامین A یکی از ویتامین‌های محلول در چربی است که نقش مهمی در لیپوپروتئین‌ها، غشاءهای زیستی، سیستم عصبی، تولیدمثل و رشد جوانه اندام حرکتی و همچنین زنجیره آنتی‌اکسیدانی که در برابر آسیب اکسیداتیو قرار می‌گیرند، بر عهده دارد. در پژوهش حاضر اثر آنتی‌اکسیدانی ویتامین A بر فراوانی میکرونوکلیئوس‌های اریتروسیت‌های مغز استخوان موش نر نژاد Balb/C بررسی شده است. در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی ۲۴ موش نر بالغ نژاد Balb/C به صورت تصادفی به دو گروه شاهد و تجربی تقسیم شدند. موش‌های گروه شاهد، در شرایط طبیعی نگهداری شدند و به نمونه‌های گروه تجربی، ویتامین A با غلظت IU/Kg ۱۵۰۰۰ به مدت چهار روز متوالی به صورت درون صفاقی تزریق شد. پس از اتمام دوره تیماری، کلیه موش‌های گروه شاهد و تجربی تشریح شدند و آزمون میکرونوکلیئوس در اریتروسیت‌های پلی‌کروماتیک مغز استخوان انجام شد. داده‌های کمی حاصل با نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری T-Test در سطح $P < 0/05$ تحلیل شد. فراوانی میکرونوکلیئوس‌ها در اریتروسیت‌های پلی‌کروماتیک مغز استخوان موش نر بالغ تیمار شده با ویتامین A ($4/295 \pm 0/60$) در مقایسه با گروه شاهد ($7/521 \pm 0/4$) کاهش معنی‌دار نشان داد ($P < 0/01$). امروزه تمام افراد در معرض اشعه‌های مختلف از قبیل فرکانس‌های رادیویی، امواج تلفن همراه و همچنین اکسیدکننده‌های محیطی و شیمیایی قرار می‌گیرند که بسیاری از دانشمندان اثرات این عوامل را برای سلامتی زیان بار می‌دانند. در حالت طبیعی، سیستم دفاعی بدن، رادیکال‌های آزادی را که در اثر فعالیت‌های بدن ایجاد می‌شوند، خنثی و بی‌ضرر می‌کند، اما عوامل مخرب محیطی باعث می‌شوند بدن نتواند با این رادیکال‌های آزاد مبارزه کند، در نتیجه ساختمان و عمل سلول‌های بدن توسط رادیکال‌های آزاد تخریب و منجر به بروز بیماری می‌شود. آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیباتی هستند که رادیکال‌های آزاد را پاکسازی و خنثی کرده و از اثرات تخریبی آن‌ها روی سلول‌ها جلوگیری می‌کنند. بنابراین ویتامین A با غلظت IU/Kg ۱۵۰۰۰ باعث کاهش فراوانی میکرونوکلیئوس در اریتروسیت‌های پلی‌کروماتیک مغز استخوان موش نر بالغ نژاد Balb/C می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آنتی‌اکسیدان، ویتامین A، اریتروسیت، Balb/C، میکرونوکلیئوس

مقدمه

تعویض کروماتیدهای خواهری القایی توسط آلفا توکسین B1 کاهش می‌یابد (۷). اثرات نامطلوب بیولوژیکی و هیستوپاتولوژیکی که روی بافت مغز ایجاد می‌شود، تا حدودی با ملاتونین بی اثر می‌شود، به همین دلیل، مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها توصیه می‌شود (۸). بررسی جمعیت‌هایی در محیط‌های *in vivo* و *in vitro* مشخص ساخت که، عوامل القایی آسیب‌های ژنوتوکسیکی، واکنش‌های ژنوتوکسیکی را نسبت به عوامل فیزیکی و شیمیایی افزایش می‌دهد. این عملکرد ژنوتوکسیکی ممکن است با واسطه اثرات گرما در ساختمان‌های سلولی و یا تشکیل رادیکال‌های آزاد و برهمکنش با مکانیسم تعمیر DNA همراه باشد (۹). عصاره Sea-buckthorn (SB) حاوی ویتامین A, C, B1, B2 و فلاونوئیدها و میکروالمنت‌ها است. تاثیرات آنتی‌ژنوتوکسیکی SB با کم شدن تعداد میکرونوکلئوس‌های مغز استخوان، مشاهده شده است (۱۰). Decamba یک ماده ژنوتوکسیک است که در سلول‌های تخمدان هامستر چینی، باعث افزایش کروماتیدهای خواهری (SCE) می‌شود. این ماده، سبب ایجاد رادیکال‌های آزاد می‌شود و به DNA آسیب می‌رساند. تجربیات نشان داده است که ویتامین E اثر سوء این ماده را بهبود می‌بخشد (۱۱). استفاده روز افزون از اکسیدکننده‌های مختلف، نظیر امواج الکترومغناطیسی، پرتوهای فرابنفش خورشید و مواد شیمیایی گوناگون مانند شوینده‌ها، مواد آرایشی و افزودنی‌های خوراکی و ... باعث آسیب و اثرات سوء برای کاربران آن‌ها شده و یکی از دغدغه‌های بسیار مهم سازمان بهداشت جهانی است. به همین دلیل، تحقیقات وسیعی روی اثرات آنتی‌اکسیدان‌ها در حال انجام است. در این پژوهش اثر آنتی‌اکسیدانی ویتامین A با غلظت ۱۵۰۰ IU/Kg در کاهش آسیب‌های ژنتیکی اریتروسیت‌های مغز استخوان موش نر بالغ نژاد Balb/C، مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات

ویتامین A یکی از ویتامین‌های محلول در چربی است که نقش مهمی در لیپوپروتئین‌ها، غشاءهای زیستی، تحریک تقسیمات میتوز، سیستم‌های عصبی و تولیدمثلی، رشد جوانه اندام حرکتی و زنجیره آنتی‌اکسیدانی که در برابر آسیب اکسیداتیو قرار می‌گیرند، برعهده دارد (۱). ویتامین A در پیشبرد رشد استخوان و تکوین دندان دخالت دارد (۲) و در حفظ اعمال بینایی و تولیدمثلی ایفاء نقش می‌کند و در بیان ژن و تکوین جنین نیز موثر است (۳). گزارش‌های زیادی از عملکردهای این ویتامین در جلوگیری از بیماری‌ها و یا بهبود آن‌ها منتشر شده است. ویتامین A در جلوگیری از بیماری‌های دستگاه گوارش، تنفس، ادراری و تولیدمثلی، نقش موثری دارد. همچنین، این ویتامین، تقسیم میتوز را تحریک کرده و به تشکیل فیبروبلاست‌ها و رشته‌های کلاژن کمک می‌کند و سبب التیام و جوش خوردن زخم‌ها می‌شود. این ویتامین، همچنین برای رشد طبیعی استخوان، ضروری است. در عارضه کمبود ویتامین A، رشد طولی استخوان صورت نگرفته و جمجمه و ستون فقرات برای شکل‌گیری سیستم عصبی در حال رشد به اندازه کافی رشد نمی‌کنند (۴). ویتامین A یک متابولیت فعال فیزیولوژیک و در عین حال دارای قابلیت تراژونیک است. در صورت افزایش تراکم آن به حدود تراژونیک، موجب نواقص مادرزادی در جمجمه، چهره، اندام‌های حرکتی و لوله عصبی می‌گردد (۵). مطالعات دیگری، نقش تقویت‌کنندگی اثر درمانی برخی ویتامین‌ها را توسط ویتامین A تایید می‌کند. مثلاً، تجویز همزمان ویتامین A و ویتامین D₃ در تراکم‌های مختلف به طور توأم، باعث کاهش تکثیر و تمایز سلول‌های کارسینومای ششی شده و مرگ برنامه‌ریزی شده را در آن‌ها القاء می‌نماید (۶). همچنین، این ویتامین آنتی‌اکسیدان قوی است و از آسیب اکسیداتیو جلوگیری می‌کند. القای اکسیداتیو در نتیجه افزایش استرس اکسیداتیو نسبت به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی است که به سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بستگی دارد (۱۰). مشخص شده است که با تاثیر ویتامین A روی لنفوسیت‌های خونی انسانی،

آوری شد. لوله حاوی سوسپانسیون به مدت ۱۰ دقیقه در سانتریفیوژ (Kakusan, Japan) با دور rpm ۹۰۰ قرار داده شد. سپس مایع رویی را دور ریخته، به اندازه یک قطره نگاه داشته و تکان داده شده تا محلول یکنواخت گردد. در ادامه با پیپت پاستور، یک قطره از محلول باقی مانده، روی لام قرار داده و گسترش تهیه شد و پس از ۴۸ ساعت، با متانول تثبیت صورت گرفت. برای رنگ آمیزی گسترش‌های تهیه شده از رنگ‌های مایگرانوالد و گیمسا (Merk, Germany) به روش Schemid استفاده شد (۱۳). در یک رنگ آمیزی مناسب، اریتروسیت‌های پلی کروماتیک، به خوبی به رنگ صورتی مشاهده می‌شوند، این سلول‌ها بدون هسته هستند. در این سلول‌های فاقد هسته، میکرونوکلئوس‌ها به صورت یک هسته کوچک ارغوانی، در سیتوپلاسم دیده می‌شود که به سهولت به وسیله تست میکرونوکلئوس مشخص می‌شود. در هر لام تهیه شده، تعداد میکرونوکلئوس‌ها در ۱۰۰۰ اریتروسیت پلی کروماتیک به وسیله میکروسکوپ نوری (Nikon, Japan) شمارش گردید. داده‌های کمی حاصل، به کمک نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری T-Test در سطح $P < 0.05$ تحلیل گردید. مجریان پژوهش در کلیه مراحل تحقیق، متعهد به رعایت اصول اخلاقی پژوهش بودند.

نتایج

تجزیه و تحلیل آماری نتایج شمارش میانگین تعداد میکرونوکلئوس‌ها در اریتروسیت‌های پلی-کروماتیک مغز استخوان موش‌های نر بالغ نژاد Balb/C گروه شاهد ($7/521 \pm 0/4$) در مقایسه با گروه تجربی ($4/295 \pm 0/60$) بیانگر کاهش معنی‌دار تعداد میکرونوکلئوس‌ها در گروه تجربی است ($P < 0.01$) (تصویر ۱، نمودار ۱).

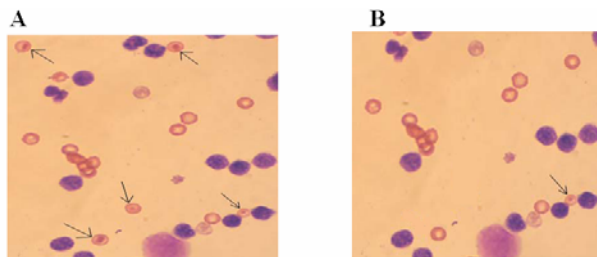
این مطالعه از نوع تجربی آزمایشگاهی است و در سال ۱۳۸۹-۱۳۸۸ در آزمایشگاه تحقیقاتی تکوین جانوری گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد انجام شده است. در این تحقیق جهت بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی ویتامین A بر اریتروسیت-های پلی کروماتیک مغز استخوان، از موش‌های بالغ نژاد بالب سی که حدود ۳۰-۲۵ گرم وزن داشتند و از موسسه سرم‌سازی رازی مشهد خریداری شده بودند به عنوان مدل آزمایشگاهی استفاده گردید. این موش‌ها در اتاق پرورش حیوانات در شرایط طبیعی، با رطوبت حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد، دمای حدود 23 ± 1 درجه سانتی‌گراد و دوره نوری طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی) در قفس‌های پلی‌کربن با درپوش سیمی ضدزنگ که هر هفته دو بار شستشو می‌شدند، نگهداری و برای تغذیه آن‌ها از غذای آماده استاندارد خریداری شده از شرکت جوانه گندم خراسان، استفاده می‌شد. آب نیز به مقدار کافی توسط بطری شیشه‌ای در اختیار آنها قرار می‌گرفت.

گروه‌های تجربی

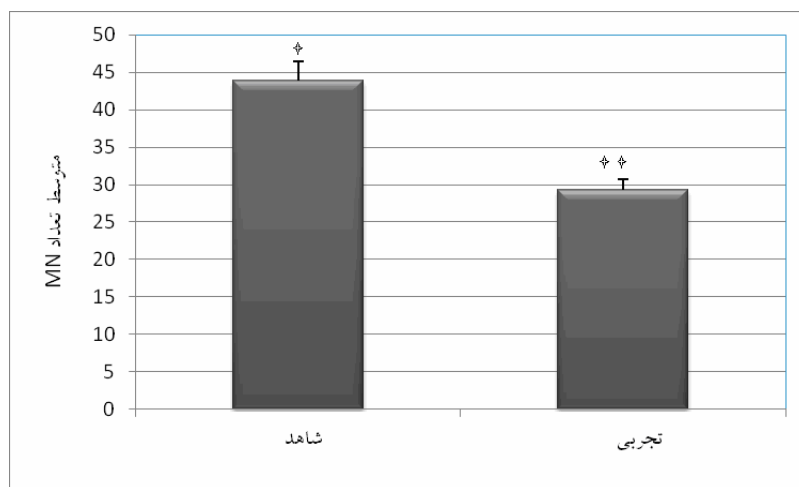
برای انجام تجربیات، ۲۴ سر موش به طور تصادفی به دو گروه مساوی شاهد (موش‌های این گروه در اتاق پرورش حیوانات و در شرایط طبیعی نگهداری شدند) و تجربی (به موش‌های این گروه، ویتامین A با غلظت 15000 IU/Kg به مدت چهار روز متوالی به صورت درون صفاقی تزریق شد) تقسیم شدند (۱۲).

مطالعات بافت شناسی

پس از پایان دوره تیماری، کلیه موش‌های گروه شاهد و تجربی به وسیله کلروفورم، بیهوش و تشریح شدند و سپس به کمک لوازم تشریح، استخوان‌های ران هر دو پا خارج و مغز استخوان به آرامی توسط تزریق محلول FBS، خارج و در لوله آزمایش جمع-



تصویر ۱ - A: نوک فلش اریتروسیت‌های پلی کروماتیک واجد میکرونوکلئوس از نمونه‌های شاهد. B: نوک فلش اریتروسیت‌های پلی کروماتیک واجد میکرونوکلئوس از نمونه‌های تجربی در گسترش مغز استخوان موش نر نژاد Balb/C، بزرگنمایی (X1۰۰). رنگ آمیزی مای گرانوالد- گیمسا.



نمودار ۱- مقایسه میانگین تعداد میکرونوکلئوس‌ها در گروه‌های شاهد و تجربی. * افزایش معنی‌دار در تعداد میکرونوکلئوس‌های گروه شاهد، ** کاهش معنی‌دار در تعداد میکرونوکلئوس‌های گروه تجربی.

بحث

این پژوهش، بررسی تاثیر آنتی‌اکسیدانی ویتامین A در مهار آسیب کروموزومی بوده است و نتایج آن بیانگر آن است ارزیابی تعداد میکرونوکلئوس‌ها در اریتروسیت‌های مغز استخوان موش‌هایی که ویتامین A را به صورت درون‌صفاقی دریافت کردند، در مقایسه با موش‌های گروه شاهد، کاهش معنی‌دار یافته است.

آزمون میکرونوکلئوس در اریتروسیت‌های مغز استخوان موش، برای اولین بار توسط Schemid در سال ۱۹۷۳ آغاز شد. این آزمایش متداولترین تست ژنوتوکسیکی کوتاه‌مدت در محیط *in vitro* است. میکرونوکلئوس، تکه‌ای از کروموزوم آسنتریک یا یک کروموزوم است که در طی آنافاز تقسیم سلولی نمی‌تواند به هسته سلول دختر منتقل شود. آسیب ژنتیکی، منجر به تشکیل میکرونوکلئوس می‌شود

امروزه تمام افراد، در معرض اشعه‌های مختلف از قبیل فرکانس‌های رادیویی، امواج تلفن همراه و همچنین اکسید کننده‌های محیطی و شیمیایی قرار می‌گیرند که بسیاری از دانشمندان، اثرات این عوامل را برای سلامتی، زبان‌بار می‌دانند. در حالت طبیعی، سیستم دفاعی بدن، رادیکال‌های آزادی که بر اثر فعالیت‌های بدن ایجاد می‌شوند، خنثی و بی‌ضرر می‌کند. اما عوامل مخرب محیطی باعث می‌شوند بدن نتواند با این رادیکال‌های آزاد مبارزه کند، در نتیجه، ساختمان و عمل سلول‌های بدن توسط رادیکال‌های آزاد، تخریب و منجر به بروز بیماری می‌شود. آنتی-اکسیدان‌ها ترکیباتی هستند که رادیکال‌های آزاد را پاک‌سازی و خنثی کرده و از اثرات تخریبی آن‌ها روی سلول‌ها جلوگیری می‌کنند (۱۴،۱۵). هدف از

تعداد میکرونوکلیوس‌های آن دیده شده است، در مقایسه با موش‌هایی که متوتروکسات را به تنهایی دریافت کردند، متوتروکسات ماده‌ای است که اثرات ژنوتوکسیکی و سیتوتوکسیکی را در موش القاء می‌کند که ویتامین A باعث کاهش این اثرات می‌شود (۲۴). این ویتامین عامل مهمی برای تمایز و تکثیر سلولی است و در عین حال آنتی‌اکسیدانی است که از آسیب به DNA جلوگیری می‌کند (۲۵). دوزهای بالای ویتامین A، سمی و تراژون هستند و احتمال دارد که این ویتامین آگزوزن، به رسپتورهای هسته‌ای اتصال یابد و سبب تغییر در بیان ژن‌ها شود (۲۶). Quemelo در سال ۲۰۰۷، غلظت ۷۰ Mg/Kg را به عنوان غلظت موثر تراژون در موش گزارش نمود (۲۷). اگر ویتامین A و مشتقاتش در دوران بارداری به صورت ویتامین تکمیلی و یا در درمان آکنه، نئوپلازی و برخی سرطان‌ها به مقدار زیاد استفاده شوند، اثرات تراژونیک روی فرد و جنین دارند (۲۸). تزریق دوز ۱۵۰۰۰ IU/Kg و یا ۱۰۰۰ IU/Kg موجب ناهنجاری در اندام‌های موش نژاد Swiss Webster می‌شود (۲۹).

گروه دیگری از محققین نیز نشان داده‌اند که فراوانی اریتروسیت‌های حاوی میکرونوکلیوس در خون محیطی موش‌ها، پس از تمایز با موتاژن‌ها افزایش می‌یابد (۳۰). DNA هدف موتاژن‌ها و کارسینوژن‌ها است که با تغییر در ساختار DNA، جهش و مرگ سلولی را سبب می‌شوند. رادیکال‌های آزاد نیز باعث افزایش آسیب به DNA می‌شوند (۳۱). القای آسیب اکسیداتیو در نتیجه افزایش استرس اکسیداتیو نسبت به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی است که به سطح آنتی‌اکسیدان‌ها و آنزیم‌های آنتی-اکسیدانی بستگی دارد، استرس اکسیداتیو، با ایجاد رادیکال‌های آزاد ROS، باعث تغییرات در DNA می‌شود (۳۲). ROS به عنوان عامل واسطه، در تعداد زیادی از اثرات بیولوژیک شامل آسیب DNA و القای موتاسیون نقش دارد (۳۱). غیرفعال شدن رادیکال‌های آزاد، سلول‌های بدن را از اثرات مخرب این ترکیبات مصون می‌دارد. با این حال که ترکیبات اکسیدان و رادیکال‌های آزاد بسیار فعال و ناپایدار هستند، تمایل زیادی به واکنش با مولکول‌هایی نظیر

(۱۳). اریتروسیت‌های میکرونوکلیوس‌دار در مغز استخوان با یک روش ساده و سریع برای تعیین آسیب‌های کروموزومی که بر اثر عوامل فیزیکی و شیمیایی ایجاد می‌شوند، به دست می‌آیند (۱۶، ۱۷). عوامل زیادی، تشکیل میکرونوکلیوس را در اریتروسیت‌های پلی‌کروماتیک القاء می‌کنند؛ حتی دمای ۳۹/۵ درجه سانتی‌گراد و بالاتر برای بیشتر از ۳۰ دقیقه، باعث تشکیل میکرونوکلیوس می‌شود (۱۸). افزایش فراوانی اریتروسیت‌های پلی‌کروماتیک میکرونوکلیوس‌دار در حیوانات، نشان‌دهنده القای آسیب کروموزومی است (۱۹).

تاکنون مطالعات زیادی روی خاصیت آنتی-اکسیدان‌ها به خصوص ویتامین A و همچنین اثرات دارویی این ویتامین انجام شده است، که برای نمونه می‌توان موارد پی‌آمد را ذکر کرد.

اثر میدان‌های الکترومغناطیسی ۲/۴ GHZ روی تشکیل میکرونوکلیوس‌ها در سلول‌های K1 - CHO) تخمدان هامستر چینی بررسی شد. تشکیل میکرونوکلیوس‌ها از طریق شکستگی کروموزوم‌ها یا جلوگیری از تقسیم سلول‌های اطراف دوک، القاء شده و منجر به آسیب این سلول‌ها می‌شود. تابش میدان‌های الکترومغناطیسی با فرکانس بالا، موجب افزایش حرارت می‌شود که روی تشکیل میکرونوکلیوس‌ها اثر می‌گذارد، اما ویتامین A، عملکرد آنتی‌اکسیدان‌ها را تقریباً به میزان طبیعی بازمی‌گرداند (۲۰). ویتامین A یک آنتی‌اکسیدان است و با خنثی کردن مولکول‌های اکسیژن ناپایدار به نام رادیکال‌های آزاد، بدن را در برابر برخی بیماری‌ها محافظت کرده، ضمناً احتمال سرطان سینه را کاهش می‌دهد (۲۱). آکریلامید یک ماده سمی است و دارای اثرات ژنوتوکسیک است. با اثر آنتی‌ژنوتوکسیکی ویتامین A بر سلول‌های مغز استخوان رت، تعداد میکرونوکلیوس‌های القایی توسط آکریلامید کاهش می‌یابد (۲۲). ویتامین A از طریق عملکرد آنتی‌اکسیدانی، تاثیر بر سیستم ایمنی و کنترل پیام‌های داخل سلولی از طریق اتصالات فاصله‌دار، روند سرطان‌زایی را بلوکه می‌کند (۲۳). موشی که با ترکیبی از متوتروکسات و ویتامین A تحت درمان قرار گرفته است، کاهش قابل توجهی در

مناسب، آسیب‌های کروموزومی را با جلوگیری از تشکیل رادیکال‌های آزاد کاهش می‌دهد. یافته‌های تحقیق حاضر بیانگر آن است که ویتامین A نقش آنتی‌ژنوتوکسیکی دارد و باعث کاهش فراوانی میکرونوکلئوس در اربیتروسیت‌های پلی‌کروماتیک مغز استخوان موش نر بالغ نژاد Balb/C می‌شود. با توجه به این که اکسیدکننده‌های بسیاری در محیط اطراف و در غذاهای مصرفی ما وجود دارد، استفاده از ویتامین A می‌تواند در کاهش آسیب‌های ژنتیکی، مورد توجه قرار گیرد. لیکن باید توجه داشت که استفاده از این ویتامین باید زیر نظر پزشک و با رعایت دوز مناسب باشد.

تقدیر و تشکر

از کارشناسان محترم آزمایشگاه تحقیقاتی تکوین جانوری دانشگاه آزاد اسلامی مشهد و همچنین از جناب آقای مصطفی طالب پور که در اجرای این طرح پژوهشی همکاری نمودند، تقدیر و سپاسگزاری می‌شود.

پروتئین‌ها، کربوهیدرات‌ها و DNA دارند. آنتی-اکسیدان‌ها رادیکال‌های اکسیژن‌دار را قبل از تماس با DNA غیرفعال می‌سازند (۳۱). گزارش یکی از دانشمندان حاکی از آن است که اگر رادیکال‌های آزاد از ترکیبات مهم بدن نظیر DNA، پروتئین‌ها و چربی‌ها، الکترون دریافت کنند، آسیب‌های جدی به سلول‌ها وارد می‌کنند و مشکلاتی برای سلامتی ایجاد خواهند کرد. اثرات تجمع رادیکال‌های آزاد، سبب پیری زودرس و بیماری‌های قلبی و عروقی و سرطان می‌شود. این ویتامین از تشکیل لیپید پراکسید جلوگیری می‌کند، لیپید پراکسید باعث آسیب به DNA می‌شود. آسیب به DNA باعث ایجاد جهش و افزایش خطر سرطان می‌شود (۳۳). Alpsy و همکاران در سال ۲۰۰۹، در تجربه‌ای بیان کرده‌اند که تاثیر ویتامین A باعث می‌شود، تعویض کروماتیدهای خواهری القایی توسط آلفا توکسین کم شود (۷). نتیجه حاصل از پژوهش حاضر، با برخی تجربیات که بیانگر اثرات مخرب ویتامین A در دوزهای بالا است مغایرت دارد (۲۶). با توجه به تجربیات بیان شده، به نظر می‌رسد ویتامین A با دوز

منابع مورد استفاده

- Ross, A. C., Gardner, E. M., 1994. The function of vitamin A in cellular growth and differentiation, and its roles during pregnancy and lactation. *Adv Exp Med Biol.* 352: 187-200.
- Schardein, J. L., Macina, O. T., 2006. Human developmental toxicants. Aspects of toxicology and chemistry. *Talorand Francis* 57: 49-55.
- Sporn, M. B., Roberts, A. B., Goodman, D. S., 1994. *The retinoid: Biology: Chemistry and Medicine press.*
- Shahreasbi, H., 1369. Food source and vitamin effect, Tehran, Jahad University.
- Jauniaux, E., Lees, C., Jurkovic, D., Campbell, S., Gulbis, B., 1997. Transfer of inulin across the first-trimester human. *Placenta and Gynecology* 176: 33-36.
- Guzey, M., Sattler, C., Deluca, H. F., 1998. Cimbinal effects of vitamin D3 and retinoic acid (all trans and cis) on proliferation, differentiation, and programmed cell death in two small lung carcinoma cell lines. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 242: 735-744.
- Alpsy, L., Agar, G., Ikbali, M., 2009. Protective role of vitamins A, C, and E against the genotoxic damage induced by aflatoxin B1 in cultured human lymphocytes. *Toxicol Ind Health* 25: 183-188.
- Mona, E. L. D., El-Sheikh, E., Gharib, A. F., Gabr, A. S., Mohammad, M., 2009. Hazardous effects of electromagnetic radiation emitted by mobile phones on the brain and cochlea of Alino rats: Role of melatonin and vitamin C. *Jasmr* 4: 89-100.
- Achudume, A. C., Onibere, B., Aina, F., 2009. Bioeffecta of electromagnetic base station on glutation reductase, Lipid peroxidation and total cholesterol in different tissues of Wistar rats. *Biology and Medicine* 1: 33-38.
- Nersesyan, A., Muradyan, R., 2004. Sea-buckthorn juice protects mice against genotoxic action of cisplatin. *Exprimental Oncology* 26: 153-155.
- Gonzalez, N. V., Soloneki, S., Larramendy, M. L., 2009. Dicamba-induced genotoxicity in Chinese hamster ovary

- (CHO) cells is prevented by vitamin E. J Hazard Mater 163: 337-343.
12. Baharara, J., Parivar, K., Maddadi Emamchi, M., 2009. Effect of vitamin A on limb bud development in embryo of Balb/C mouse. Arak Medical University Journal (AMUJ) 12: 15-22.
 13. Schemid, W., Volledebur, M., 1973. The micronucleus test: methodological aspects. Mutant Research 19: 109-117.
 14. Maes, A., Van, G. U., Verschaeve, L., 2006. Cytogenic investigation of subjects professionally exposed to radiofrequency radiation. Mutagenesis 21: 139-142.
 15. Scarfi, M. R., 2004. The cytokinesis- blok micronucleus assay: experimental procedure and application in bioelectromagnetics research. Electromagnetics Sending of Environment 27: 460-466.
 16. Abrevaya, X. C., Carballo, M. A., Mudry, M. D., 2007. The bone marrow micronucleus test and metronidazole genotoxicity in different strain of mice (Mus musculus). Genetics and Molecular Biology 30: 109-117.
 17. Hayashi, M., Norppa, H., Sofuni, T., Ishidate, M., 2007. Mouse bone marrow micronucleus test using flow cytometry. Mutagenesis 7: 251-254.
 18. Asanami, S., Shimono, K., 1997. High body temperature induced micronuclei in mouse bone marrow. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 390: 79-83.
 19. Jagetia, G. C., Jacob, P. S., 1992, Vinblastin treatment induced dose- depended increases in the frequency of micronuclei in mouse bone marrow. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 280: 87-92.
 20. Koyama, S., Isozumi, Y., Taki, M., Miyaskoshi, J., 2007. Effect of 2.45GHZ electromagnetic field with a wide rang of SARS on micronucleus formation in CHO-K1 cell. Radiological Tecnology 21: 287-299.
 21. Werler, M. M., Lammer, E. J., Rosenberg, L., Mitchell, A. A., 1992. Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. Teratology 45: 335-6.
 22. Amany, A., Tohamy, E. L., Amira, A., 2009. Anti-genotoxic effect of vitamin A administration in acrylamide rat bone marrow cells. Zoology and Entomology 40: 45-51.
 23. Toma, S., Losardo, P. L., Vincent, M., Palumbo, R., 1995. Effective of beta carotene in cancer chemoprevention. Eur J Cancer Prev 4: 213-223.
 24. Madhyastha, S., Bairy, K. L., Somayajl, S. N., 2007. Protective effect of vitamin A on methotrexate induced micronuclei. Iranian Journal of pharmacology & therapeutics 6: 1-4.
 25. Alaoui-Jamali, M. A., Rossignol, G., Castonguay, A., 1991. Protective effect of vitamin A against the genotoxicity of NNK, a nicotine-derived N - nitrosamine. Carcinogenesis 12: 379-84.
 26. Ruhl, R., Sass, J. O., Nau, H., Klug, S., 2001. Effect of all-trans - retinoic acid and all trans - retinoly glucuronide in two vitro system of distinct biological complexity. Arch Toxicol 75: 497-504.
 27. Quemelo, P. R., Lourenco, C. M., Peres, L. C., 2007. Teratogenic effect of retinoic acid in swiss mice. Acta Cir Bras 22: 190-195.
 28. Rezaei, N., Hashemi, M., Khalilian, M., Esmailnejad, A., 2001. Study of teratogenic effects of vitamine A on organs development of mouse. Medicine Science 31: 16-24.
 29. Mohanty, C., Singh, G., 2000. Teratogenic effect of intera-amniotic vitamin A on rat fetus. Journal of the Anatomical Society of India 49: 43-5.
 30. Ferreira, A. R., Kankiewicz, T., Augusto, M., Gelian, D. P., Pizzol, F., Fernandez, C., 2006. Ultra high frequency- electromagnetic field irradiation during pregnancy leads to an increase in erythrocytes micronuclei indence in rat off-spring. Life Science 80: 43-50.
 31. Simko, M., Mattson, M. O., 2004. Extremely low frequency electromagnetic field as effectors of cellular responses *in vitro*: Possible immune cell activation. J Cell Biochem 77: 102-1217.
 32. Sahar, M., Awad, S., 2008. Health risks of electromagnetic radiation from mobile phone on brain of rat. Journal of Applied Science Research 4: 1994-2000.
 33. Shin, S., 2003. Vitamin A modulates radiation-induced oxidative damage in mice fed a high-lipid diet. Journal of Biology and Molecular Biology 36: 190-195.