



بررسی اثر بی وزنی بر تکوین سیاهرگ مرکزی در کبد جنین رت و اثر درمانی اسید فولیک

پونه رحیمی نیا^۱، شیوا نصیرایی مقدم^{۱*}، مهناز آذرنیا^۱، زهرا حاج ابراهیمی^۲

^۱ گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

^۲ پژوهشگاه هوافضا، وزارت علوم، تحقیقات و فناوری، تهران، ایران

* Email: shiva_nasiraei@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۶/۰۵

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۹/۰۸

چکیده

بی وزنی تأثیرات زیادی بر سیستم‌های فیزیولوژی بدن می‌گذارد که مطالعه آن هم برای کمک به فضانوردان و هم برای بهبود زندگی بشر بر روی زمین و پاسخ به سوالات زیست شناسی مفید است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات بی وزنی بر روی تکوین سیاهرگ مرکزی کبدی و مطالعه اثر دوز درمانگر اسید فولیک در جنین رت بود. رت‌ها پس از بارداری به ۵ گروه شامل گروه کنترل، گروه تجربی ۱: اعمال بی وزنی در روزهای تکوین کبد (۱۰ تا ۱۵ بارداری)، گروه تجربی ۲: دریافت خوراکی اسیدفولیک در روزهای تکوین کبد، گروه تجربی ۳: اعمال بی وزنی در کل دوره بارداری و گروه تجربی ۴: اعمال بی وزنی و دریافت اسیدفولیک در روزهای تکوین کبدی تقسیم شدند. مدل بی‌وزنی پاهای عقبی به‌منظور شبیه‌سازی بی‌وزنی بر روی زمین اجرا شد. تمامی گروه‌ها در روز ۲۰ بارداری جراحی و نمونه‌های بافتی با روش هماتوکسلین - ائوزین رنگ آمیزی و توسط میکروسکوپ نوری بررسی شدند. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS و آنالیز واریانس یک طرفه و تست Tukey ارزیابی شدند.

نتایج این مطالعه نشان داد که اعمال شرایط بی وزنی موجب غیرطبیعی و کشیده شدن شکل ظاهری سیاهرگ مرکزی می‌گردد، در حالی که مصرف اسید فولیک همزمان با اعمال بی وزنی اثر بهبودبخش چشمگیری را نشان می‌دهد. اما اسید فولیک به صورت پارامتری تنها و بدون اعمال شرایط بی وزنی موجب بهم ریختگی شکل ظاهری سیاهرگ مرکزی می‌گردد که نشان دهنده عدم نیاز استفاده از اسید فولیک در شرایط طبیعی می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: بی‌وزنی، جنین، سیاهرگ مرکزی، کبد، موش صحرائی.

مقدمه

قابل توجهی را متحمل می‌شود. بی‌وزنی و تغییر در

وضعیت بدن گرادیان فشار هیدروستاتیک را تغییر

می‌دهد و موجب شیفت مایعات بدن از اندام‌های

در طی ماموریت‌های فضایی کوتاه یا بلند مدت،

بدن فضانوردان تغییرات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی

ضروری محسوب می‌شود. یکی از مهمترین دوران زندگی زنان، دوران بارداری است که بیشتر از ۹۰٪ زنان از انواع داروها برای رفع نیازهای ضروری خود در این دوران استفاده می‌کنند [۷].

همانطور که می‌دانیم اسید فولیک از جمله داروهایی است که در جهت کاهش ناهنجاری‌های مادرزادی نظیر لوله عصبی، ناهنجاری‌های قلبی، عروقی، شکاف لب و کام و تاخیر رشد داخل رحمی تا حدودی ثابت شده است و به عنوان یکی از داروهای آنتی‌تراتوژنیک مطرح می‌باشد [۲، ۱۱].

کبد، دومین اندام بزرگ (پس از پوست) و بزرگترین غده بدن است. کبد ارگانی حیاتی است و در متابولیسم، ذخیره، غیر سمی کردن دارویی و ترشح نقش دارد و باعث حفظ هموستازی بدن می‌شود. کبد در حفره شکمی و زیر دیافراگم قرار دارد و حد فاصلی بین جریان خون و سیستم گوارش ایجاد می‌کند. [۱] لذا داروهای خوراکی در اولین مرحله پس از جذب به کبد تحویل داده می‌شود، از این جهت اثرات داروها بر این بافت حایز اهمیت است [۱۳]. برخی از مطالعات قبلی نشان داده است که بی‌وزنی بر رشد و شکل سلول‌های کبدی انسان (هپاتوسیت‌ها) کشت داده شده در محیط آزمایشگاه تاثیرگذار است [۷].

باتوجه به اینکه در شرایط نبود جاذبه، تغییرات فیزیولوژیکی در بدن و حتی در فشار هیدروستاتیکی ایجاد می‌شود و این تغییرات بر سلول‌های بدن و از جمله هپاتوسیت‌ها تاثیرگذار است، هدف از این مطالعه بررسی تاثیرات بی‌وزنی بر روی تکوین کبد و همچنین اثر بهبود بخشی اسید فولیک به عنوان یک درمانگر در تکامل کبد جنین موش صحرایی می‌باشد.

تحتانی به اندام‌های فوقانی می‌شود. این تغییر ممکن است مسئول سایر تغییرات سیستم قلبی عروقی و تغییرات سایر سیستم‌های بدن باشد [۳، ۸، ۲۲، ۲۴]. این تغییرات که اغلب به منظور سازگاری سیستم‌ها و بافت‌های بدن فضاانوردان صورت می‌پذیرد تحت تأثیر شرایط محیط فضا و به ویژه بی‌وزنی صورت می‌گیرد. این تغییرات فیزیولوژیکی که در بدن ایجاد می‌شود آرزوی بشر را برای کاوش فضا با محدودیت‌های جدی مواجه ساخته است. از طرف دیگر مطالعات زیست‌شناسی فضایی از جانب دیگر موجب افزایش دانش و فهم ما از نحوه عملکرد ارگانیسم‌ها و واکنش‌های اساسی زیست‌شناسی می‌گردد. در طول تکامل، حیات بر روی زمین در شرایط جاذبه ۱g گسترش یافته است. تأثیر این نیرو و جبر بر حیات، تا به امروز به خوبی مطالعه نشده است. به طور کلی هدف از مطالعات زیست‌فضایی، تعیین اثرات محیط فضا بر رشد، شکل و عملکرد سیستم‌های زیستی، اصلاح کیفیت زندگی بر روی زمین و همچنین افزایش دانش زیست‌شناسی است. این مطالعات شامل تحقیقات بر روی کره زمین و تحقیقات در محیط واقعی فضا است. به علت کم‌بودن موقعیت‌های تحقیقاتی در فضا، بخش عمده‌ای از این تحقیقات بر روی زمین و با شبیه‌سازی شرایط زیستی موجود در فضا انجام می‌گیرد که نیازمند هزینه کمتری است و پیامدهای منفی کمتری دارد [۱۰].

در حالت بی‌وزنی در فضا مشکلات و تغییراتی در بدن ایجاد می‌شود که بر روی سلامت فرد و تکامل صحیح موجودات بخصوص پستانداران و جوندگان، تاثیر می‌گذارد. شناختن و دانستن این مشکلات و خطرات و بدست آوردن راه حل جهت جلوگیری از این تغییرات و یا کند کردن روند تغییرات، امری

مواد و روش کار

در این مطالعه از ۳۰ سر موش صحرایی آزمایشگاهی ماده نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم و همچنین چند موش صحرایی آزمایشگاهی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در درجه حرارت محیط 22 ± 1 درجه سانتیگراد در حیوانخانه پژوهشگاه هوافضا نگهداری شدند و با غذای مخصوص (شرکت خوراک دام پارس، تهران) تغذیه شدند. پروتکل کار با حیوانات آزمایشگاهی براساس قوانین بین‌المللی و کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی پژوهشگاه هوافضا انجام گردید. بعد از گذشت ۱ هفته از سازگاری موش با محیط جدید، هر موش ماده با یک نر بالغ جفت شده و پس از بررسی واژینال پلاک، روز صفر حاملگی مشخص شد. موش‌های ماده به طور تصادفی در ۵ گروه و در هر گروه ۶ سر قرار داده شد که به یک گروه کنترل و ۴ گروه تجربی تقسیم شدند. گروه تجربی ۱ فقط در روزهای تکوین کبد (۱۰ تا ۱۵ بارداری) در شرایط بی‌وزنی قرار گرفتند. گروه تجربی ۲ اسیدفولیک را با دوز ۰/۰۰۴ گرم در ۴۰ سی سی آب مصرفی روزانه و به صورت خوراکی در روزهای تکوین کبدی (۱۰ تا ۱۵ بارداری) دریافت کردند، گروه تجربی ۳ در شرایط اعمال بی‌وزنی از روز ۱ تا ۱۹/۵ بارداری قرار گرفتند، گروه تجربی ۴ که همزمان با اعمال شرایط بی‌وزنی در روزهای تکوین کبد (۱۰ تا ۱۵ بارداری)، اسید فولیک را نیز روزانه مشابه با گروه تجربی ۲ دریافت کردند و گروه کنترل که بدون تجویز هیچ دارو و اعمال عامل خارجی مورد بررسی قرار گرفتند.

مدل بی وزنی اعمال شده، مدل تعلیق پاهای عقبی Hindlimb Unloading (HLU) بود که با استفاده از قفس بی وزنی برای جوندگان که در پژوهشگاه هوافضا ساخته شده بود و براساس پروتکل ناسا انجام شد [۱۲، ۱۵، ۱۶، ۲۱، ۲۳، ۲۵]. به‌طور خلاصه، روش کار بدین صورت بود که حیوان مورد نظر را از قفس در آورده و درون رستینر قرار دادیم. دم حیوان را به وسیله پنبه و الکل تمیز کرده تا پوست‌های مرده زوده شوند. خشک شدن دم یک دقیقه یا کمتر طول می‌کشد. دم را به وسیله اسپری چسبده، اسپری کرده و ۱ الی ۵ دقیقه به آن فرصت دادیم تا خشک شود. نوارهای اتصالی را که به اندازه دوسوم دم بریده شده بود را از بالای محل رویش مو به دم وصل کردیم. هنگامی که نوار به نزدیکی انتهای دم رسید، ادامه نوار را بدون آنکه آن را قطع کنیم از درون صفحه پلاستیکی مستطیل شکل عبور داده و به سمت جانبی مقابل به دم متصل کردیم. نوار کششی به اندازه‌ای باریک بود تا نواری که در یک سمت دم قرار می‌گرفت در تماس با نوار سمت مقابل آن نباشد. نوار کششی به ملایمت به دم متصل شد. نوار کششی متصل به دم را توسط دو نوار دیگر که به صورت عرضی بر روی نوارهای طولی به دور دم پیچیده شده بود؛ محکم و ثابت کردیم. نوار کششی به اندازه‌ی کافی شل بود که به جریان خون طبیعی در دم موش اجازه گردش دهد. خطی توسط ماژیک در انتهای نوار کششی رسم می‌کردیم تا در صورت جابه‌جایی نوار آن را نشان دهد. سپس موش را به قلاب میله متحرک قفس بی‌وزنی (که در بالاترین قسمت قفس بی‌وزنی اندام‌های عقبی قرار دارد) متصل کردیم. قلاب صفحه مستطیلی را به قلاب میله متحرک وصل می‌کند. پس

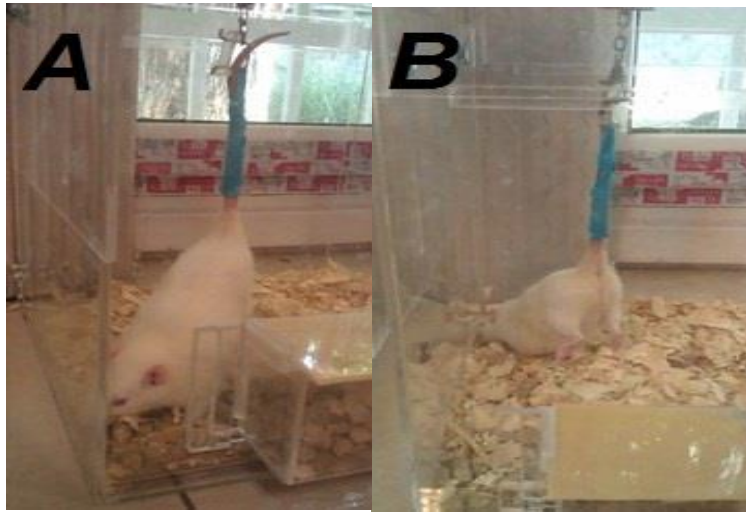
از آن صفحه محدود کننده رستینر را از محلش خارج کرده و اجازه دادیم تا حیوان از رستینر خارج شده و در قفس جا بگیرد. سپس با تنظیم میله متحرک و صفحات دیواره‌های جانبی قفس، موقعیت حیوان را به گونه‌ای تنظیم کردیم تا بین قفسه سینه حیوان و کف قفس زاویه ۳۰ درجه ساخته شود؛ بنابراین پاهای پشتی موش در تماس با کف قفس نبودند. میله متحرک، قرقره و قلاب به حیوان اجازه می‌داد که آزادانه حول محور 360° جابه‌جا شده و به تمامی قسمت‌های قفس دسترسی داشته باشد. حیوان دسترسی کامل به ظرف غذا و آب داشت. زاویه و ارتفاع موش‌ها به صورت روزانه چک می‌شد. حیوانات روزانه جهت بررسی سلامتشان، معاینه می‌شدند. نکات خاص معاینه شامل موارد زیر بود: ظاهر کلی و فعالیت حیوان. اطمینان حاصل کردن از اینکه حیوانات می‌خورند، می‌نوشند و قادرند به طور آزادانه در قفس جابه‌جا شوند. معاینه‌ی دم. به طور معمول انتهای دم‌ها در موش‌های بی‌وزن شده، صورتی به نظر می‌رسد. اگر انتهای دم کبود یا آبی کم‌رنگ شد، سریعاً اعمال تصحیحی مورد نیاز است تا باعث گردش خون در دم شود. علاوه بر این حیوانات دوبار در روز چک می‌شدند تا مطمئن شویم که دم حیوان از کمر بند خارج نشده باشد. اگر نوار دور دم خیلی شل شده بود و انتهای نوار کششی از نشانه‌ای که توسط ماژیک در قاعده‌ی دم گذاشته شده بود، لیز خورده بود، نوار رشته‌ای باید جابه‌جا شده و محکم می‌شد. در صورتیکه نوار رشته‌ای ۲ الی ۳ روز در جایش ثابت می‌بود، جابه‌جا شده یا به دو قسمت بریده شده و توسط نوار شل تری جایگزین می‌شد تا از محدودیت رشد دم یا گردش خون، جلوگیری به عمل آید.

تمامی گروه‌ها در روز ۲۰ بارداری با استفاده از کلروفرم بیهوش شده و جنین‌ها خارج شدند. سپس جنین‌ها به منظور فیکس شدن در فرمالین ۱۰٪ قرار گرفتند. برای آبگیری از الکل با درجات صعودی ۱۰۰ تا ۱۷۰ استفاده گردید. جنین‌ها از ناحیه شکمی جراحی و بافت کبد پس از شفاف کردن بافت (با گزلبل برای برداشتن الکل) و آغشته شدن در پارافین، قالب گیری شدند. سپس برش‌هایی به ضخامت ۵ میکرومتر تهیه و رنگ آمیزی با روش هماتوکسیلین - ائوزین (H&E) انجام شد. لام‌ها به کمک میکروسکوپ نوری با درشت‌نمایی ۱۰۰۰ مورد مطالعه قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از نرم افزار spss15 (Statistical Package for Social Sciences) تحلیل شد. تمامی داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و تست Tukey مورد بررسی قرار گرفتند. میزان معنی دار بودن در سطح $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه مواد محصول شرکت Merck آلمان بود.

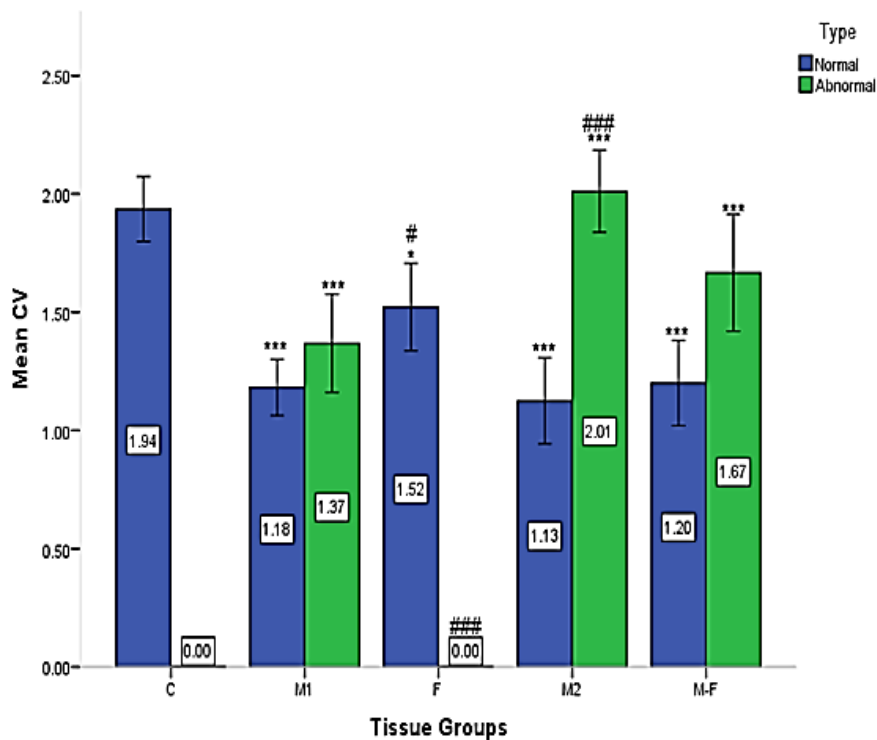
نتایج

نتایج نشان داد که اعمال شرایط بی وزنی موجب غیرطبیعی و کشیده شدن شکل ظاهری سنترال وین یا همان سیاهرگ مرکزی می‌گردد (شکل ۲)، در حالی که مصرف اسید فولیک همزمان با اعمال بی وزنی اثر بهبودبخش چشمگیری را نشان داد و تا حدود زیادی شکل سیاهرگ‌های مرکزی به حالت طبیعی نزدیک شد. اما مصرف اسید فولیک به صورت پارامتری تنها و بدون اعمال شرایط تهاجمی بی وزنی، موجب بهم ریختگی شکل ظاهری سیاهرگ‌های مرکزی گردید. این امر احتمالاً موید این مطلب است که نیازی به استفاده از اسید فولیک در شرایط طبیعی نمی‌باشد و

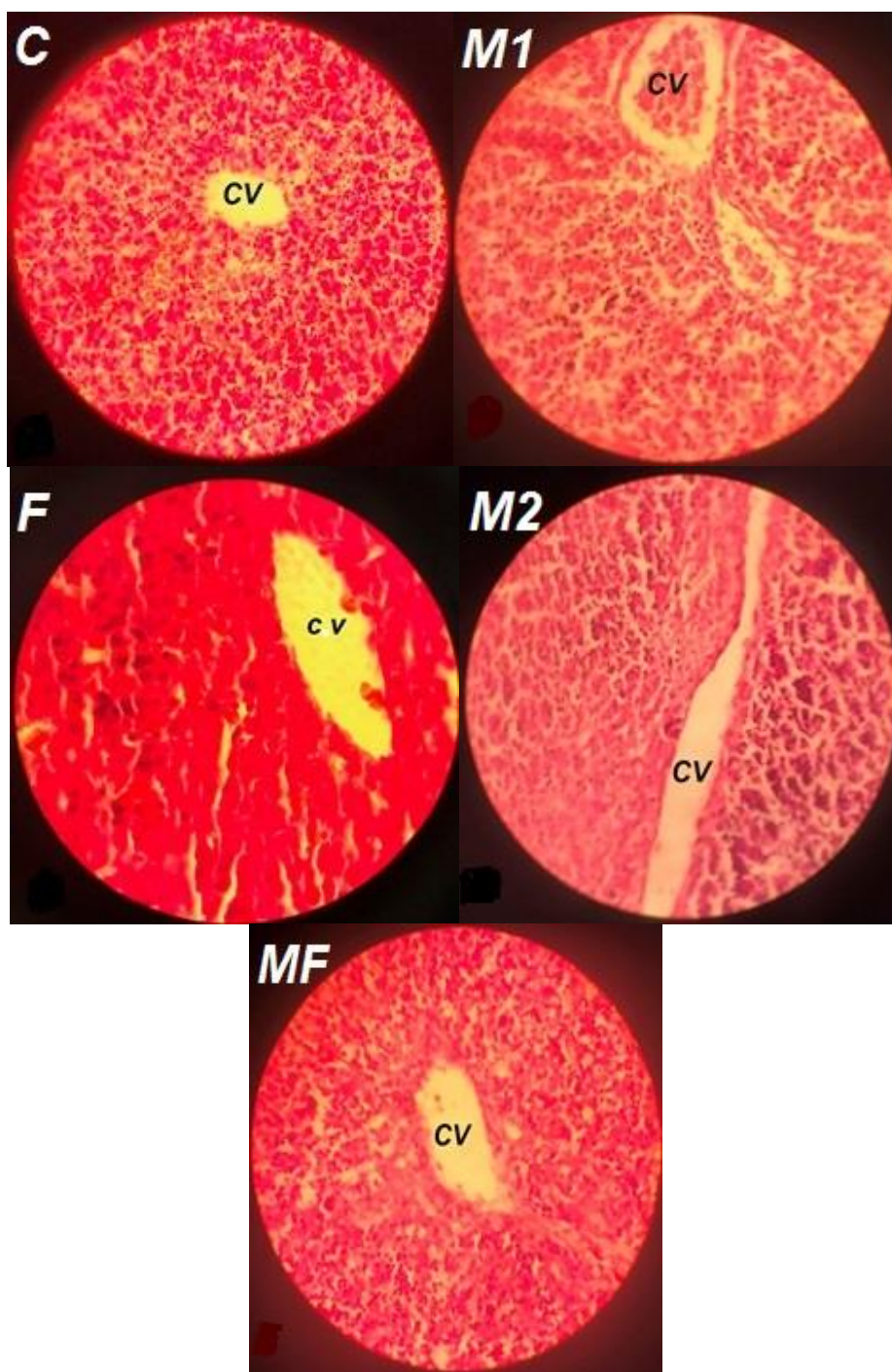
استفاده اسید فولیک به تنهایی و در شرایط طبیعی نه تنها اثر مثبتی ندارد بلکه می‌تواند مضر نیز باشد. شکل ۳ نیز بیانگر این مطلب می‌باشد.



شکل ۱- A و B - قفس بی وزنی و نحوه اعمال بی وزنی، مدل تعلیق پاهای عقبی



شکل ۲: مقایسه میانگین تعداد سیاهرگ‌های مرکزی طبیعی و غیر نرمال در کبد جنین موش صحرائی (رت) نژاد ویستار. گروه کنترل (C)، گروه تجربی ۱ که از روزهای ۱۰ تا ۱۵ بارداری در بی وزنی بوده اند (M₁)، گروه تجربی ۲ که از روزهای ۱۰ تا ۱۵ بارداری اسید فولیک به آنها خوراندند شد (F)، گروه تجربی ۳ از روزهای ۱ تا ۱۹/۵ بارداری در بی وزنی بوده‌اند (M₂)، گروه تجربی ۴ که در روزهای ۱۰ تا ۱۵ بارداری در بی وزنی بودند و در این روزها اسید فولیک به آنها خوراندند شد (M-F). علامت * نشان دهنده وجود اختلاف معنی دار با گروه کنترل (C) می‌باشد، علامت # نشان دهنده وجود اختلاف معنی دار با گروه تجربی ۴ می‌باشد (M-F).



شکل ۳: تصاویر میکروسکوپی مقطعی از بافت کبد جنین رت و مشاهده سیاهرگ مرکزی (بزرگنمایی ۱۰۰×، رنگ آمیزی هماتوکسیلین - انوزین)، به ترتیب گروه‌های کنترل (C)، گروه تجربی ۱ که از روزهای ۱۰ تا ۱۵ بارداری در بی وزنی بوده اند (M₁)، گروه تجربی ۲ که از روزهای ۱۰ تا ۱۵ بارداری اسید فولیک به آنها خورانده شد (F)، گروه تجربی ۳ از روزهای ۱ تا ۱۹/۵ بارداری در بی وزنی بوده اند (M₂)، گروه تجربی ۴ در روزهای ۱۰ تا ۱۵ بارداری در بی وزنی بوده اند و در این روزها اسید فولیک به آنها خورانده شد (M-F)، منظور از CV: Central vein می باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

روش‌های مختلفی برای شبیه‌سازی بی‌وزنی بر روی زمین وجود دارد که از آن میان می‌توان به استراحت در بستر و قرار گرفتن سر به سمت پایین با زاویه حدود ۵ درجه (در انسان)، غوطه‌وری در آب و تعلیق اندام‌های عقبی در موش صحرایی و جوندگان اشاره نمود. اگرچه انجام مطالعات، در حین پرواز اولویت بیشتری دارند؛ روش‌های شبیه‌سازی بی‌وزنی بر روی زمین به دلیل کم هزینه بودن و حذف محدودیت‌های زمانی و مکانی در مقایسه با شرایط واقعی فضا بسیار حائز اهمیت می‌باشد. اساس اکثر این مدل‌ها بر شیفیت مایعات و خون از اندام‌های تحتانی به اندام‌های فوقانی استوار است که در شرایط بی‌وزنی اتفاق می‌افتد. در بین این روش‌ها، مدل بی‌وزن شدن اندام‌های عقبی در جوندگان به گونه‌ای که سر رو به پایین است و اندام‌های عقبی موجود از زمین فاصله دارد، به عنوان جدیدترین و کارآمدترین مدل شبیه‌سازی بی‌وزنی به‌طور گسترده‌ای برای مطالعه پاسخ‌های فیزیولوژیک در شرایط فضا و پروازهای فضایی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۵]. از داده‌های به‌دست آمده از این مدل می‌توان به منظور کاهش عوارض بالینی ناشی از بی‌وزنی در فضانوردان از جمله مشکلات قلبی عروقی، هموستناز مایعات بدن، مشکلات عضلانی اسکلتی، مشکلات حرکتی و ... پس از ماموریت‌های فضایی استفاده نمود.

یکی از مهمترین دوران زندگی زنان، دوران بارداری است که بیشتر از ۹۰٪ زنان از انواع داروها برای رفع نیازهای ضروری خود در این دوران استفاده می‌کنند [۷]. اسید فولیک از جمله داروهایی است که در جهت کاهش ناهنجاری‌های مادرزادی نظیر لوله عصبی، ناهنجاری‌های قلبی، عروقی، شکاف لب و کام و تاخیر رشد داخل رحمی تا حدودی ثابت شده است و به عنوان یکی از داروهای آنتی‌تراژونیک مطرح می‌باشد [۱۱]. کبد ارگانی حیاتی است و در متابولیسم، ذخیره، غیر سمی کردن دارویی و

ترشح نقش دارد و باعث حفظ هموستازی بدن می‌شود (۱) و داروهای خوراکی در اولین مرحله پس از جذب به کبد تحویل داده می‌شود، از این جهت اثرات داروها بر این بافت حایز اهمیت است [۱۳]. در این مطالعه تاثیرات شبیه‌سازی بی‌وزنی بر روی تکوین کبد و همچنین اثر بهبود بخشی اسید فولیک به عنوان یک درمانگر در تکامل کبد جنین موش صحرایی با استفاده از مدل تعلیق پاهای عقبی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اعمال شرایط بی‌وزنی موجب غیرطبیعی و کشیده شدن شکل ظاهری سیاهرگ مرکزی می‌شود؛ در حالی که مصرف اسید فولیک اثر بهبودبخش چشمگیری را نمایان ساخت به‌طوری‌که با اعمال بی‌وزنی و مصرف اسید فولیک به‌طور همزمان تا حدود قابل توجهی شکل سیاهرگ‌های مرکزی به حالت طبیعی نزدیک شد. با توجه به مطالعه حاضر اینطور می‌توان استنباط کرد که اسید فولیک، تداخلی در تکوین سیاهرگ مرکزی ندارد و در روزهای تکوین کبد نیز توانایی بازسازی سیاهرگ مرکزی را کمتر دارد. شایان ذکر است که اسید فولیک تا حدودی بهبودبخش بوده است؛ اما با توجه به شکل میکروسکوپی سیاهرگ مرکزی در گروه MF، اثر درمانی اسید فولیک در حضور اعمال شرایط بی‌وزنی نسبی بوده است (شکل ۳). مطالعات قبلی نیز حاکی از تغییرات بافت کبدی و فعالیت‌های آن در شرایط بی‌وزنی می‌باشد. در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۰ توسط Rabot و همکاران صورت گرفت مشخص شد که ۱۴ روز قرارگیری در محیط واقعی فضا و بی‌وزنی منجر به کاهش محتوا و فعالیت سیتوکروم P450 در کبد موش‌های صحرایی بالغ می‌شود [۱۷]. همچنین مشخص شده است که بی‌وزنی منجر به افزایش محتوای تری‌گلیسیریدی و کاهش کلسترول در کبد موش صحرایی می‌شود [۱۴]. همچنین مطالعات نشان داده است که افزایش محتوای گلیکوژن کبد در موش‌های صحرایی به دنبال ۱۳ روز پرواز فضایی همراه با کاهش تعداد ماکروفاژهای کبدی می‌باشد [۱۸]. برخی از آنزیم‌های کبدی مسئول متابولیسم

اسیدهای آمینه، چربی ها، استروئیدها و کربوهیدرات ها بعد از یک یا دو هفته بودن در محیط فضا افزایش می یابد [۹]. در سال ۲۰۰۸ Collardeau-Frachon و همکاران دریافتند که در انسان اولین نشانه های ظهور سیاهرگ مرکزی در هفته ۱۰ بارداری رخ می دهد با این وجود تا قبل از هفته ۱۲ بارداری سیاهرگ مرکزی کارآمد، تشکیل نمی شود [۴].

سلیمان و همکاران در سال ۲۰۰۹ به مطالعه امکان محافظت کبد از صدمات متوترکسات توسط اسید فولیک پرداختند. متوترکسات یک داروی شیمیایی است که به طور گسترده ای در درمان سرطان و تومورهای بدخیم و همچنین بیماری های روماتوئیدی استفاده می شود. اما مهمترین مشکل در استفاده از این دارو، اثرات جانبی آن بر بافت کبد در دوره درمان می باشد. آنها مشاهده کردن که مصرف این دارو منجر به آسیب شدید به بافت کبد و افزایش سطح سرمی آنزیم های آسپاراتات ترانس آمیناز (AST) و آلانین ترانس آمیناز (ALT) و همینطور غیرطبیعی شدن شکل سیاهرگ مرکزی (انبساط و تراکم سیاهرگ مرکزی) در کبد موش صحرائی نر می شد. همچنین مصرف این دارو منجر به افزایش اندک درصد فیبر کلژن نسبت به گروه شاهد در اطراف سیاهرگ مرکزی می شد. این گروه نشان داد که دریافت اسید فولیک به تنهایی نیز منجر به افزایش اندک درصد فیبر کلژن نسبت به گروه شاهد می شود و در رابطه با سیاهرگ مرکزی شرایط غیرطبیعی دیده می شود. با وجودی که مصرف اسید فولیک توانست تا حدودی اثرات این دارو را بهبود بخشد اما نتوانست مانع از غیرطبیعی شدن سیاهرگ مرکزی شود [۶، ۱۹].

از سوی دیگر Marsillach و همکاران در سال ۲۰۰۸ دریافتند که استفاده بیش از اندازه اسید فولیک مناسب نمی باشد و می تواند منجر به بروز اختلالاتی مانند فیبروز کبدی شود [۲۰]. آنها نشان دادند که مصرف اسید فولیک می تواند منجر به افزایش التهابات کبدی و آپوپتوز و همچنین

کاهش بیان مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز ۳ گردد اما منجر به افزایش بیان ژن های فیبروز چون پروکلژن ۱ و ماتریکس متالوپروتئیناز ۷ می گردد. از این رو باتوجه به نتایج این پژوهش و پژوهش های دیگر [۱۱، ۲۰] اینگونه استنباط می شود که اسید فولیک به صورت پارامتری تنها و بدون اعمال شرایط مهاجمی بی وزنی موجب بهم ریختگی شکل ظاهری سیاهرگ مرکزی می گردد که نشان دهنده عدم نیاز استفاده از اسید فولیک در شرایط طبیعی می باشد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله تشکر و قدردانی خود را از بخش بیولوژی سلولی و علوم تشریحی دانشکده علوم زیستی دانشگاه آزاد اسلامی و همچنین گروه فیزیولوژی پژوهشگاه هوافضا به جهت همکاری صمیمانه شان در پیشبرد این پژوهش اعلام می دارند.

منابع

- [۱] جون کوئیرا، ل.، کانیرو، خ، مترجم: منتظری، م، ۱۳۴۵، بافت شناسی پایه، تهران، انتشارات ارجمند
- [2] Barbera J.P.M., Rodriguez T.A., Greene N.D.E., Weninger W.J., Simeone A., Copp A.J. 2002, Folic acid prevents exencephaly in Cited2 deficient mice. *Human Molecular Genetics*. 11 (3): 283-293.
- [3] Buckey JC Jr, Lane L.D., Levine B.D., Watenpaugh D.E., Wright S.J., Moore W.E., et al. 1996, Orthostatic intolerance after spaceflight. *J Appl Physiol*. 81(1):7-18.
- [4] Collardeau-Frachon, Sophie, and Jean-Yves Scoazec. 2008. 'Vascular development and differentiation during human liver organogenesis', *The Anatomical Record*, 291: 614-27.
- [5] Deavers D.R., Musacchia X.J., Meininger G.A. 1980, Model for antiorthostatic hypokinesia: head-down

- [6] tilt effects on water and salt excretion. *Apple Physiol Journal*. 49:576-582.
- [7] De Benoist B. 2008, Conclusions of a who technical consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food, nutr Bull*. 29 (2 suppl): S 238-244.
- [8] Glover D.D., Amonkar M., Rybeck B.F., Tracy T.S. 2003, Prescription over - the - counter and herbal Medicine use in rural, obstetric population. *Am, JobstetGynecol*. 188: 1039-1045.
- [9] Hargens A.R., Steskal J., Johansson C., Tipton C.M. 1984, Tissue fluid shift, forelimb loading, and tail tension in tail-suspended rats. *Physiologist*. 27(Suppl): S37-S38.
- [10] Macho L., Ficková M., Zórad S., Serova L., Popova I. 1991, Plasma insulin levels and insulin receptors in liver and adipose tissue of rats after space flight. *Physiologist* 34(1 Suppl): S90-91.
- [11] Malacinski G.M., Neff A.W., Alberts J.R., Souza K.A. 1989. developmental Biology in Outer Space. *Bioscience*, 39 (5):314-320
- [12] Marsillach, J., Ferré N., Camps J., Riu F., Rull A., Joven J. 2008, Moderately high folic acid supplementation exacerbates experimentally induced liver fibrosis in rats. *Experimental Biology and Medicine*. 233(1): 38-47.
- [13] Martel E., Champeroux P., Lacolley P., Richard S., Safar M., Cuhe JL. 1996, Central hypervolemia in the conscious rat: a model of cardiovascular deconditioning. *J Appl Physiol*. 80(4):1390-1396.
- [14] McDonald S.K., Goh M.S., Chong AH. 2011, Successful treatment of cyclosporine-induced sebaceous hyperplasia with oral isotretinoin in two renal transplant recipients. *52 (3) 227-30*.
- [15] Merrill Jr. A. H., Wang E., Jones D. P., Hargrove J. L. 1987, Hepatic function in rats after spaceflight: effects on lipids, glycogen, and enzymes. *Am J Physiol*. 252(2 Pt 2): R222-6.
- [16] Morey-Holton E.R., Globus R.K. 2002, Hindlimb unloading rodent model: technical aspects. *J Appl Physiol*. 92(4):1367-77
- [17] Morey-Holton E.R., Globus R.K., Kaplansky A., Durnova G. 2005, The hindlimb unloading rat model: literature overview, technique update and comparison with space flight data. *Adv Space Biol Med*. 10:7-40
- [18] Rabot S., Szylit O., Nugon-Baudon L., Meslin J. C., Vaissade P., Popot F., Viso M. 2000, Variations in digestive physiology of rats after short duration flights aboard the US space shuttle. *Dig Dis Sci*. 45: 1687-95.
- [19] Racine R. N., Cormier S. M. 1992, Effect of spaceflight on rat hepatocytes: a morphometric study. *J Appl Physiol*. 73(2 Suppl): 136S-141S.
- [20] Soliman, Maha E. 2009. Evaluation of the possible protective role of folic acid on the liver toxicity induced experimentally by methotrexate in adult male albino rats. *Egypt J Histol*. 32: 118-28.
- [21] Sram R.J., Binkova B., Lnenickova Z., Solansky I., Dejmek J. 2005, The impact of plasma folate levels of mothers and newborns on intrauterine growth retardation and birth weight. *Mutation Research /Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 591(1-2): 302-10.
- [22] Taday E.C., Meck J.V., Nyhan D., Shoukas A.A., Berkowitz D.E. 2007, Microgravity-induced changes in aortic stiffness and their role in orthostatic intolerance. *J Appl Physiol*. 102(3):853-858.
- [23] Watenpaugh D.E., Hargens A.R. 1996, The cardiovascular system in microgravity. in: Bethesda, editors. *Handbook of physiology. Environmental physiology*. American Physiological Society.
- [24] Wilkerson M.K., Lesniewski L.A., Golding E.M., Bryan R.M. Jr, Amin A., Wilson E., et al. 2005, Simulated

- microgravity enhances cerebral artery vasoconstriction and vascular resistance through endothelial nitric oxide mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 288(4):H1652–H1661.
- [25] Yoffe B., Darlington G.J., Soriano H.E., Krishnan B., Risin D., Pellis N.R., Khaoustov V.I. 1999, Cultures of human liver cells in simulated microgravity environment, *Advances in Space Research.* 24 (6): 829-836.
- [26] Zhang L.F. 2001, Vascular adaptation to microgravity: what have we learned? *J Appl Physiol.* 91(6):2415–2430.