



The assessment of morphological changes of ovary and fallopian tube after application of antiprogesterone and estrogen in the hyperstimulated mice

Hasanpour A^a, Afshari F^{b*}, Issabeagloo E^c

^a Department of Histopathology , Faculty of Medical sciences, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

^b Department of Histopathology, Faculty of Medical sciences, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran


^c Department of Physiology , Faculty of Medical Sciences, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

Original Article

Use your device to scan
and read the article online



Citation: Hasanpour A, Afshari F*, Issabeagloo E. The assessment of morphological changes of ovary and fallopian tube after application of antiprogesterone and estrogen in the hyperstimulated mice. Journal of Cell and Tissue. 2022;13(1):45-55

 <https://10.52547/JCT/13.1.45>

KEYWORDS

Ovary, Uterine tube, Anti progesterone, Estrogen, Ovulation stimulation

ABSTRACT

Aim: The ovary is one of the tissues which progesterone receptor is expressed in it. The aim of this study was to investigate the effects of antiprogesterone and estrogen on the ovaries and fallopian tubes of ovulated stimulated mice.

Material and Methods: In this study, mice were divided into four groups after stimulation of ovulation and pregnancy. 1) Control 2) Estrogen, 3) Progesterone, 4) Anti-progesterone and estrogen. 4.5 days after pregnancy, mice were killed by cervical vertebral dislocation and the ovaries and fallopian tubes were prepared by H&E and PAS staining for histomorphometrical changes.

Results: The results showed that there were different types of follicles and corpus luteum in the control group. In the progesterone group, the number of corpus luteum increased compared to the control group and in the estrogen group, The corpus luteum decreased and the majority of follicles were primitive or growing. The amount of atretic follicles was higher in the anti-progesterone with estrogen group. The results obtained from the fallopian tubes indicate that progesterone injection reduces the height of the luminal epithelium and the number of ciliated cells. In the estrogen-containing groups, an increase in ciliated cells and epithelial height were observed.

Conclusion: The results of this study showed that progesterone alone could not provide better conditions for fertilization and adding estrogen to progesterone may improve this condition.

* Corresponding author. Tel.: +98-41-36377701 ; Fax: +98-41-36370944

E-mail address: F_afshar@iaut.ac.ir

DOI: <https://10.52547/JCT/13.1.45>

Received: January 15, 2022; Received in revised form: February 22, 2022; Accepted: February 23, 2022

© Author



سلول و بافت، دوره ۱۳، شماره ۱، بهار ۱۴۰۱، صفحات ۴۵ تا ۵۵



سلول و بافت



بررسی تغییرات مورفولوژیکی تخمدان و لوله‌های رحمی به‌دنبال تزریق هم‌زمان آنتی پروسترون و استروژن در موش‌های تحریک تخمک‌گذاری شده

علی حسن‌پور^۱، فاطمه افشاری^{۲*}، ایلپاد عیسی‌بیگلو^۳

^۱ متخصص جراحی عمومی، گروه هیستوپاتولوژی و آناتومی، دانشکده علوم پزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

^۲ استادیار گروه هیستوپاتولوژی و آناتومی، دانشکده علوم پزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران F_afshar@iaut.ac.ir

^۳ استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

چکیده	واژگان کلیدی
<p>هدف: تخمدان یکی از بافت‌هایی است که بیان رسپتور پروژسترون در آن صورت می‌گیرد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات هم‌زمان آنتی پروژسترون و استروژن بر تخمدان و لوله‌های رحمی موش‌های تحریک تخمک‌گذاری شده می‌باشد.</p> <p>مواد و روش‌ها: در این تحقیق موش‌ها پس از تحریک تخمک‌گذاری و ایجاد حاملگی به‌چهار گروه تقسیم شدند: (۱) کنترل، (۲) استروژن، (۳) پروژسترون، (۴) آنتی پروژسترون و استروژن. ۴/۵ روز بعد از حاملگی، موش‌ها با روش جابه‌جایی مهره‌های گردنی کشته شدند و از تخمدان و لوله‌های رحمی نمونه‌برداری شد و با رنگ‌آمیزی‌های هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) و روش پریودیک اسید شیف (PAS) جهت بررسی تغییرات هیستومورفومتری آماده شدند.</p> <p>نتایج: بررسی‌های انجام شده نشان داد که در گروه کنترل انواع فولیکول‌ها و جسم زرد وجود دارد. در گروه پروژسترون تعداد اجسام زرد در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود. در گروه استروژن تعداد اجسام زرد کاهش و اکثریت فولیکول‌ها از نوع بدوی یا اولیه در حال رشد بود. در گروه آنتی پروژسترون همراه با استروژن میزان فولیکول‌های آترتیک بیش‌تر بود. نتایج به‌دست‌آمده از لوله‌های رحمی بیان‌گر آن است که تزریق پروژسترون، باعث کاهش ارتفاع اپی‌تلیوم لومینال و تعداد سلول‌های مژده‌دار می‌شد. درحالی‌که در گروه‌های حاوی استروژن، افزایش سلول‌های مژده‌دار و ارتفاع اپی‌تلیوم مشاهده شد.</p> <p>نتیجه‌گیری: نتایج به‌دست آمده از این مطالعه نشان داد که پروژسترون به‌تنهایی نمی‌تواند شرایط بهتری را جهت لقاح فراهم کند و افزودن استروژن به پروژسترون ممکن است این وضعیت را بهبود ببخشد.</p>	<p>آنتی پروژسترون، استروژن، تحریک تخمک‌گذاری، تخمدان، لوله رحم</p> <p>تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۲۵</p> <p>تاریخ بازنگری: ۱۴۰۰/۱۲/۰۳</p> <p>تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۰۴</p>

۱- مقدمه

تخمک‌گذاری رویدادی است که شامل فعل و انفعالات چندگانه گیرنده هورمونی، تکثیر و تمایز سلولی، بیان ژن،

فرآیندهای التهابی و بازسازی بافت است (۱). امروزه علی‌رغم گسترش دانش بهداشتی و پزشکی در خصوص مسائل ناباروری به‌علت گسترش تکنولوژی الکترونیکی، مخبراتی، آلودگی‌های زیست محیطی و به‌خصوص مسائل روانی و استرس در خانواده‌ها، ناباروری یک معضل مهم جامعه است (۲).

تحقیقات نشان داده است که استفاده از داروهای محرک تخمک‌گذاری باعث برهم‌زدن نظم هورمونی و محیط اندوکرینولوژی آندومتر و در نتیجه اختلال در پذیرش رحم می‌شود (۳، ۴).

استفاده از هورمون آنتی پروژسترون نشان‌دهنده نقش رسپتور پروژسترون در تنظیم مولکول‌هایی مانند فاکتورهای رشد، هورمون‌های پپتیدی، آنزیم‌های متابولیک، مهارکننده‌های پروتئازی، مولکول‌های دخیل در سیستم ایمنی، پروتئین‌های اسکلتال و مولکول‌های چسبنده سلولی است (۵).

در تخمدان جوندگان، استروژن به‌طور اولیه تحت‌تأثیر هورمون محرک فولیکول، Follicle Stimulating Hormone یا (FSH) از فولیکول‌های تخمدان آزاد می‌شود و اعمال آندوکرینی آن از طریق مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز انجام می‌گیرد. سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌هایی که در مراحل مختلف تکامل قرار دارند، حاوی رسپتورهای استروژن Estrogen Receptor B (ERB) بوده درحالی‌که رسپتور α استروژن عمدتاً در سلول‌های تکای داخلی قرار گرفته است (۶). استروژن نقش مهمی در فولیکول‌زادگی دارد و اثرات خود را عمدتاً از طریق رسپتورهای مربوطه اعمال می‌کند (۷). تخمدان یکی از بافت‌های اولیه‌ای است که بیان رسپتور پروژسترون در آن صورت می‌گیرد. سنتز لیگاند پروژسترون توسط تریلوستان و فعالیت رونویسی آن توسط آنتی پروژسترون RU486 مهار می‌شود. عدم بیان رسپتور پروژسترون Progesterone Receptor در سلول گرانولوزا منجر به عدم تخمک‌گذاری می‌شود (۱).

اپی‌تلیوم پوشاننده لوله‌های رحمی شامل دو نوع سلول ترش‌چی و مژه‌دار می‌باشد. فاکتورهای مختلفی از جمله استروژن، پروژسترون، پروستاگلاندین‌ها، اینترلوکین ۶، آنژیوتانسین ۲ و یون کلسیم، اپی‌تلیوم لوله‌های رحمی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۸). بررسی‌ها نشان می‌دهد که استروژن نقش اساسی در فرایند آنژیوژنیز دارد و به‌عنوان یک فاکتور مهم در عروق خونی به‌شمار می‌رود و اعمال خود را بر روی عروق از طریق ERB انجام می‌دهد. در بزرگ‌سالان آنژیوژنیز در شرایط نرمال دیده نمی‌شود به‌استثنای دستگاه تولیدمثل مونث و به‌طور روتین در رحم با نوسانات استروژن دیده می‌شود (۹).

از تحقیقات انجام شده، می‌توان نتیجه گرفت که تزریق هورمون‌های استروئیدی باعث تغییر در فعالیت اسید فسفاتاز تخمدان شده و این تغییرات در مجموع بر بارداری و لانه‌گزینی تأثیرگذار خواهد بود. باتوجه به این‌که فعالیت سلول‌های تکا و گرانولوزا و عمل استروئیدسازی از روز اول بارداری تا زمان لانه‌گزینی افزایش می‌یابد لذا به‌نظر می‌رسد که افزایش فعالیت آنزیم اسید فسفاتاز بتواند در متابولیسم مواد طی فرایند استروئیدسازی نقش داشته باشد. علاوه‌براین، اصولاً فعالیت آنزیم‌های تخمدان توسط عوامل مختلفی تحت کنترل است که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به استروژن، پروژسترون، پروستاگلاندین E2 و cAMP اشاره کرد. در نتیجه مقدار زیاد پروژسترون در زمان لانه‌گزینی، می‌تواند با افزایش فعالیت اسید فسفاتاز مرتبط باشد. باتوجه به این‌که تحریک تخمک‌گذاری موجب اختلال در هورمون‌های مترشحه از تخمدان می‌شود و از آنجایی‌که این هورمون‌ها برای بقا حاملگی ضروری می‌باشند، لذا هدف از این مطالعه بررسی اثرات هورمون‌های استروژن و آنتی پروژسترون بعد از تحریک تخمک‌گذاری بر ساختار هیستولوژیکی تخمدان و لوله رحمی می‌باشد (۱۰، ۱۱، ۱۲).

۲- مواد و روش‌ها

نمونه‌های مورد مطالعه: برای انجام این تحقیق تجربی جهت ایجاد حاملگی کاذب از موش‌های نر و ماده با سن ۸-۱۰

هفته و با وزن ۲۵-۳۰ گرم استفاده شد. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با امکانات دسترسی به آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در این پژوهش کلیه موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است.

گروه‌بندی حیوانات: موش‌های ماده در مجاورت موش‌های نر به مدت یک شب به منظور جفت‌گیری قرار گرفتند و سپس به‌چهار گروه تقسیم شدند. (۱) گروه کنترل: هیچ هورمونی را دریافت نکردند. در گروه‌های دریافت‌کننده هورمون ابتدا به موش‌های ماده داروی Pregnant Mare Serum Gonadotropin (PMSG) به‌میزان ۱۰ واحد و ۴۸ ساعت بعد از آن Chorionic Human Gonadotropin (HCG) به‌میزان ۱۰ واحد به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد (۲) گروه استروژن: بعد از تحریک تخمک‌گذاری، از روز اول حاملگی استروژن به میزان ۱۰ نانوگرم به‌صورت زیرجلدی و به مدت چهار روز تزریق شد. (۳) گروه پروژسترون: روزانه ۱ میلی‌گرم پروژسترون تا چهار روز به صورت زیرجلدی تزریق شد. (۴) گروه آنتی پروژسترون همراه با استروژن: روزانه ترکیبی از هورمون‌های آنتی پروژسترون RU486 به میزان ۱ میلی‌گرم و استروژن به مقدار ۱۰ نانوگرم به مدت چهار روز به صورت زیرجلدی دریافت کردند.

مطالعات بافت‌شناسی: ۴/۵ روز بعد از حاملگی موش‌ها با روش جابه‌جایی مهره‌های گردنی کشته شدند و از تخمدان و لوله‌های رحمی تمامی گروه‌ها نمونه‌برداری شد و برای مطالعه بافتی آماده شد. به‌طوری‌که بعد از فیکس کردن در فرمالین ده درصد و قالب‌گیری با پارافین، برش‌های ۵ میکرون به‌صورت سریال سکشن تهیه و با روش H&E و PAS رنگ‌آمیزی شدند.

تحلیل آماری

اطلاعات به‌دست‌آمده از هر نمونه با استفاده از نرم‌افزار SPSS و با روش واریانس یک‌طرفه (One Way ANOVA) بین گروه‌های مختلف مورد آنالیز قرار گرفت. نتایج به‌دست‌آمده به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شد.

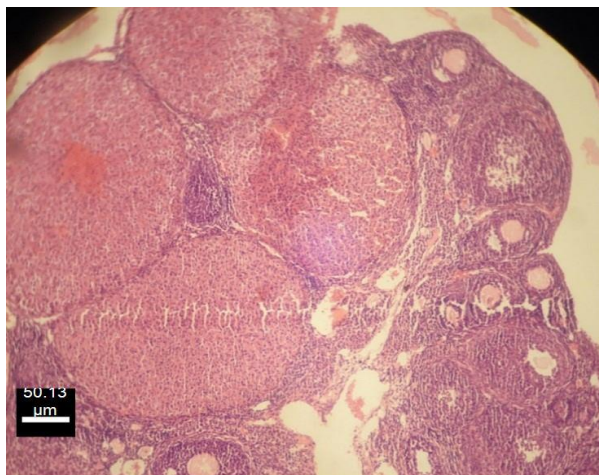
۳- نتایج

بررسی نتایج هیستولوژیکی تخمدان

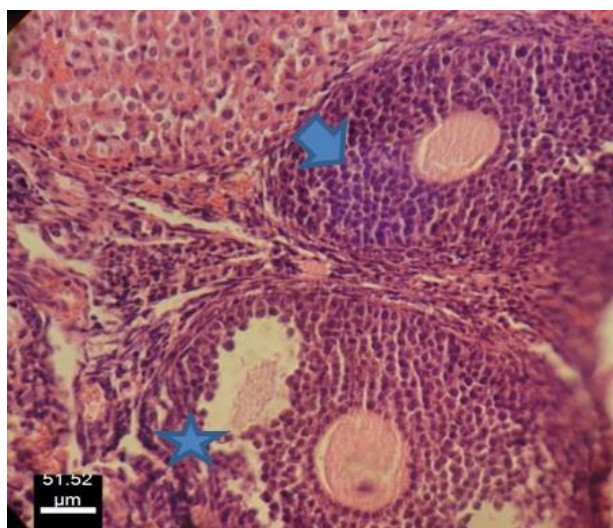
نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که در گروه کنترل اغلب فولیکول‌ها از نوع چندلایه‌ای و ثانویه بود. (شکل‌های ۱، ۲). در گروه پروژسترون اکثریت فولیکول‌ها از نوع بدوی و اولیه بودند و به میزان کم‌تر فولیکول‌گراف نیز دیده می‌شد. تعداد اجسام زرد در این گروه در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایش یافته بود. عروق خونی کم‌تری در مقاطع بافتی دیده می‌شد و ضخامت پرده شفاف در مقایسه با گروه استروژن کاهش پیدا کرده بود (شکل‌های ۳، ۴، ۷، ۸).

نتایج حاصل از این تحقیق در گروه استروژن نشان داد که تعداد عروق خونی به‌دلیل خاصیت آنژیوژنیز استروژن در مقایسه با گروه‌های دیگر افزایش پیدا کرده بود. تعداد اجسام زرد کاهش و اکثریت فولیکول‌ها از نوع بدوی یا اولیه در حال رشد بود. اندازه سلول‌های لوتئینی موجود در جسم زرد نسبت به گروه‌های قبلی کوچک‌تر و سیتوپلاسم سلول‌ها اسیدوفیل بود و پرده شفاف نیز به وضوح قابل رویت بود (شکل‌های ۴، ۵، ۷، ۸).

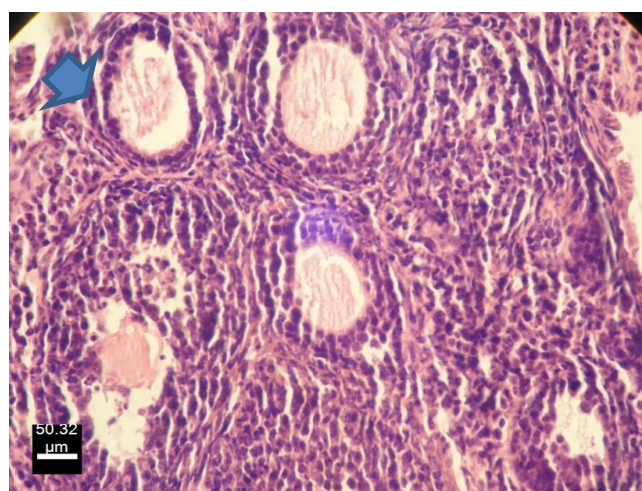
در گروه آنتی پروژسترون همراه با استروژن، تحت تاثیر استروژن فولیکول‌ها رشد نموده ولی به‌دلیل اثر مهار آنتی پروژسترون و کمبود پروژسترون ادامه رشد فولیکول‌ها متوقف شده و فولیکول‌های آترتیک در مقایسه با بقیه گروه‌ها زیاد شده بود (شکل ۶).



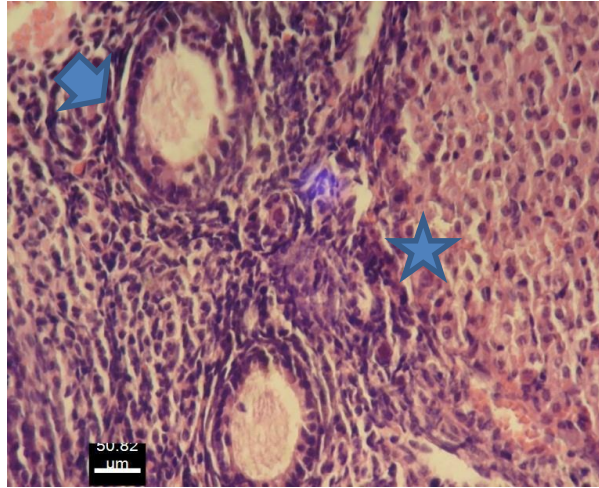
شکل ۱: مقطع بافتی تخمدان گروه کنترل، انواع فولیکول‌ها و تعداد اجسام زرد رنگ آمیزی H&E، بزرگ‌نمایی ۱۰۰X.



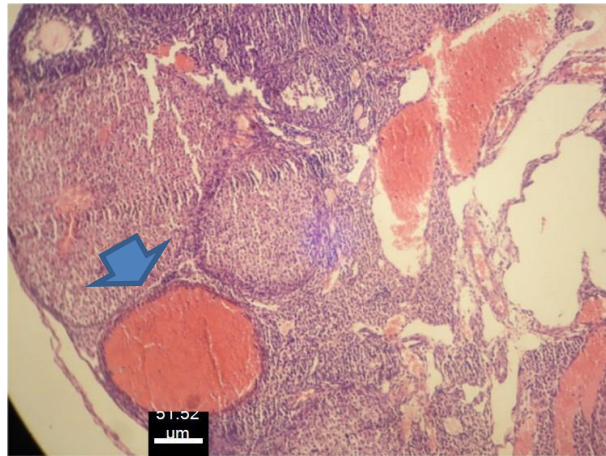
شکل ۲: مقطع بافتی تخمدان گروه کنترل، فولیکول ثانویه (ستاره) و فولیکول اولیه چند لایه (فلش). رنگ آمیزی H&E، بزرگ‌نمایی ۴۰۰X.



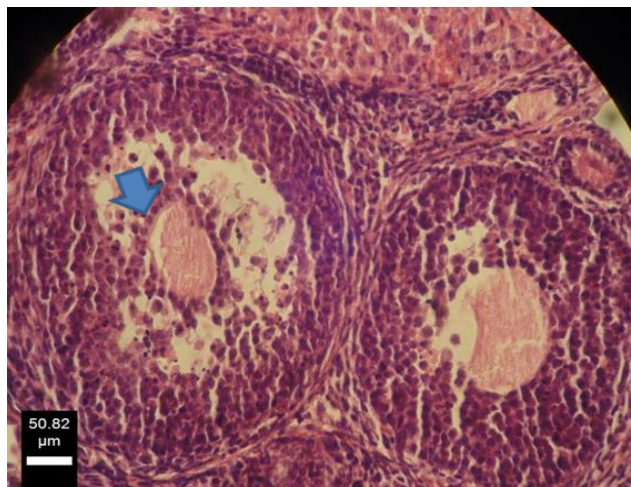
شکل ۳: مقطع بافتی تخمدان گروه پروژسترون، فولیکول‌های اولیه در تخمدان (فلش)، رنگ آمیزی H&E، بزرگ‌نمایی ۴۰۰X.



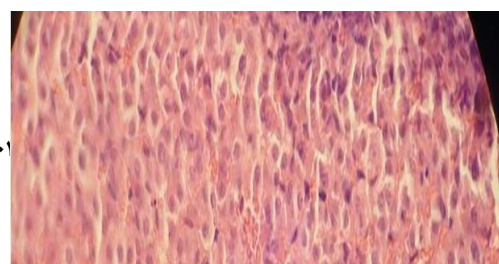
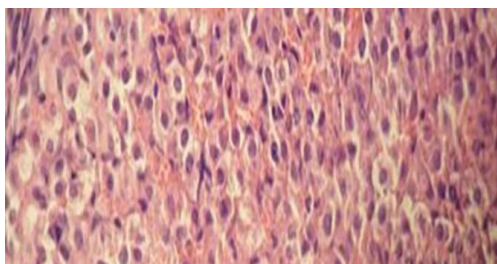
شکل ۴: مقطع بافتی تخمدان گروه استروژن، فولیکول‌های اولیه (فلش) و ساختار جسم زرد (ستاره) رنگ آمیزی H&E. بزرگ‌نمایی ۴۰۰ X.



شکل ۵: مقطع بافتی تخمدان گروه استروژن، عروق خونی فراوان (فلش)، رنگ آمیزی H&E بزرگ‌نمایی ۱۰۰X.



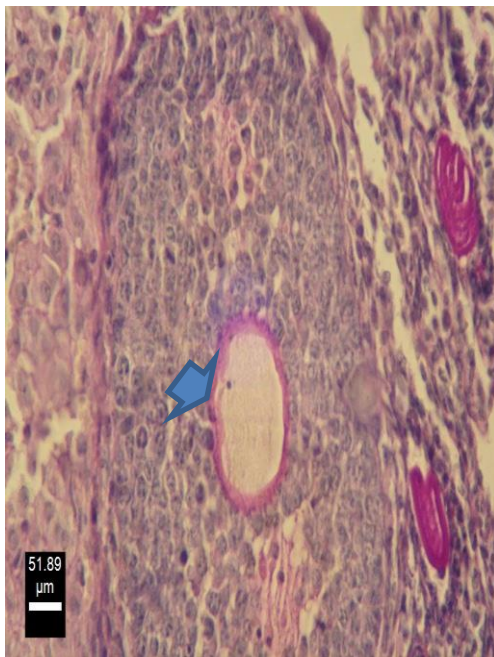
شکل ۶: مقطع بافتی تخمدان گروه استروژن همراه با آنتی پروستروژن، فولیکول آتروفیک (فلش)، رنگ آمیزی H&E. بزرگ‌نمایی ۴۰۰ X.



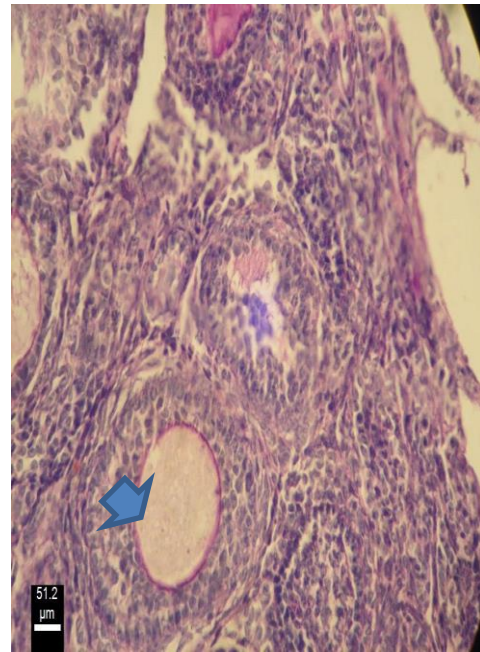
ب) گروه پروژسترون

الف) گروه استروژن

شکل ۷: مقطع بافتی تخمدان، سلول‌های لوتینی در گروه استروژن (الف) و گروه پروژسترون (ب). رنگ آمیزی H&E، بزرگ‌نمایی X ۴۰۰.

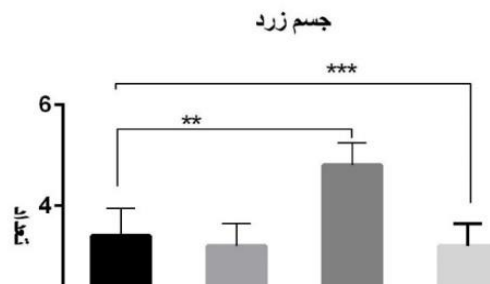


ب) گروه استروژن



الف) گروه پروژسترون

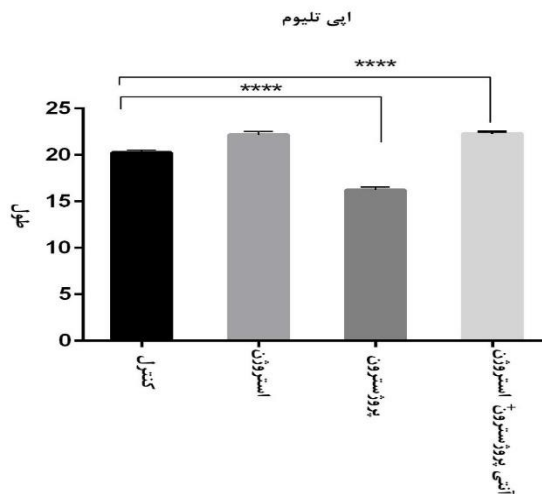
شکل ۸: مقطع بافتی تخمدان، ضخامت پرده شفاف (فلش) در گروه پروژسترون (الف) و گروه استروژن (ب) رنگ آمیزی PAS، بزرگ‌نمایی X ۴۰۰.



نمودار ۱: تعداد اجسام زرد در گروه‌های مورد مطالعه

تعداد اجسام زرد در گروه‌های مورد مطالعه، گروه پروژسترون در مقایسه با سایر گروه‌ها افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. $P < 0.01$ ***، $P < 0.001$ ***

بررسی نتایج هیستومورفومتری لوله‌های رحمی: نتایج به دست آمده از اپی‌تلیوم لوله‌های رحمی به شرح زیر می‌باشد.



نمودار ۲-۳: میزان ارتفاع اپی‌تلیوم در گروه‌های مورد مطالعه

ارتفاع اپی‌تلیوم لومینال در گروه‌های مورد مطالعه، گروه پروژسترون در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. $P < 0.0001$ ****

بررسی وضعیت تعداد سلول‌های مژه دار نشان داد که در گروه پروژسترون تعداد سلول‌های مژه دار در مقایسه با گروه کنترل کاهش ولی در گروه‌های استروژن و آنتی پروژسترون همراه با استروژن در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود.

۴- بحث

گنادوتروپین‌ها در مواردی که به تعداد زیادی جنین، قبل از لانه‌گزینی نیاز باشد مانند میکرواینچکشن زیگوت، قبل از جفت‌گیری به موش‌های ماده جهت افزایش تعداد تخمک تجویز می‌شوند (۱۳). اگرچه تجویز اگزوزن گنادوتروپین‌ها ممکن است تعداد تخمک‌ها را افزایش دهد، ولی اثرات منفی تحریک تخمک‌گذاری که منجر به غلظت‌های بالاتر استروئیدها می‌شود ممکن است محیط سیستم تولیدمثل از جمله تخمدان‌ها و لوله‌های رحمی و رحم را مختل کند و جنین و اندومتر را در زمان لانه‌گزینی تحت تاثیر قرار دهد (۱۴).

بررسی‌ها نشان می‌دهد که اختلال متابولیک ایجاد شده در تخمدان به دنبال تجویز PMSG و HCG ممکن است مسئول افزایش مرگ و میر در موش‌های تخمک‌گذاری شده باشد (۱۴).

مطالعه Uysal و همکارانش نشان داد که تحریک تخمک‌گذاری سطح بیان پروتئین‌های DNMT DNA methyltransferase protein () را تغییر می‌دهد. یافته‌ای که نشان می‌دهد نقص‌های تکاملی ایجاد شده در اووسیت‌های تخمک‌گذاری شده و مراحل اولیه جنینی ممکن است ناشی از اختلال در فرآیندهای متیلاسیون DNA باشد (۱۵). هورمون‌های استروئیدی تخمدان از جمله استروژن و پروژسترون، نقش اساسی در انواع عمل‌کردهای حیاتی بیولوژیکی مانند عمل‌کرد مغز و تولیدمثل دارند (۱۶). آنتی پروژسترون (RU486) یک ترکیب استروئیدی سنتتیک است و عمل‌کرد آن باعث مهار اعمال ایجاد شده توسط پروژسترون می‌باشد. تمایل اتصالی برای گیرنده پروژسترون ۵ برابر هورمون طبیعی می‌باشد (۱۷).

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که در گروه پروژسترون اکثریت فولیکول‌ها از نوع بدوی و اولیه بود. هرچند به میزان کم‌تر فولیکول‌گراف نیز دیده می‌شد. تعداد اجسام زرد در این گروه با سلول‌های لوتئینی واضح در مقایسه با سایر گروه‌ها زیادت‌ر بود. هم‌چنین ضخامت پرده شفاف و تعداد عروق خونی در مقایسه با گروه استروژن کاهش پیدا کرده بود. در مطالعه‌ای که توسط Boroujeni و همکارانش انجام گرفت در موش‌های تحت درمان با پروژسترون پس از تحریک تخمک‌گذاری میزان بیان ژن VEGF افزایش می‌یابد. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد افزایش قابل توجهی در پارامترهای کمی عروق خونی موش‌های تحت درمان با پروژسترون در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد که مغایر با یافته‌های حاصل از این تحقیق می‌باشد (۱۸).

بررسی نتایج در گروه استروژن بیانگر آن است که تعداد اجسام زرد کاهش و اکثریت فولیکول‌ها از نوع اولیه یا اولیه در حال رشد بود. اندازه سلول‌های لوتئینی موجود در جسم زرد نسبت به گروه‌های قبلی کوچک‌تر و سیتوپلاسم سلول‌ها اسیدوفیل بوده، پرده شفاف و تعداد عروق خونی در مقایسه با گروه پروژسترون افزایش یافته بود.

نتایج برخی از مطالعات بیان‌گر آن است که پروژسترون مستقیماً روی فولیکول‌های پیش‌آنترال عمل می‌کند و با غلظت کم بقای فولیکول را افزایش می‌دهد. با این حال استفاده از R5020 با دوز پایین نشان داد که بقای فولیکول را تا حدی می‌توان حفظ کرد و این بیان‌گر آن است که هورمون‌های دیگر استروئیدی مانند آندروژن یا استروژن، برای سلامت فولیکولی طبیعی مورد نیاز هستند (۱۹).

رگ‌زایی یک فرآیند پیچیده و چند مرحله‌ای است که از طریق آن رگ‌های خونی جدید از رگ‌های قبلی به وجود می‌آید. فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال (Vascular Endothelial Growth Factor)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (Platelet-Derived Growth Factor)، فاکتور رشد فیبروبلاست ۱ (Fibroblast Growth Factor 1)، لپتین، آنژیوپوپیتین و پرولیفیرین فاکتورهای

هستند که مسیرهای رگ‌زایی را افزایش می‌دهند (۲۰). بررسی گروه‌های مورد مطالعه نشان داد که تعداد عروق خونی به دلیل خاصیت آنژیوژنزیس استروژن، در گروه‌های حاوی استروژن در مقایسه با گروه پروژسترون افزایش پیدا کرده بود.

در گروه آنتی پروژسترون و استروژن، به دلیل اثر مهاری آنتی پروژسترون و کمبود پروژسترون فولیکول‌های آترتیک در مقایسه با بقیه گروه‌ها زیاد شده بود که بیان‌گر نقش پروژسترون به‌عنوان یک عامل ضد آپوپتوتیک در سلول‌های گرانولوزای فولیکول آنترال جوندگان، میمون و انسان است (۲۱).

در مطالعه‌ای که توسط آقای تامورا و همکارانش انجام گرفت میفیریستون (RU486) در جوندگان موجب افزایش کیست‌های لوتئینی و فولیکول‌های آترتیک می‌شود (۲۱) که با یافته‌های حاصل از این تحقیق مطابقت دارد. هم‌چنین نتیجه مطالعه‌ای که بر روی میمون‌ها انجام گرفت بیانگر آن است که درمان با آنتی پروژسترون موجب کاهش ضخامت آندومتر و اختلال در الگوهای های چرخه‌ای E2 و P4 می‌شود (۲۲).

نتایج هیستومورفومتری به‌دست آمده از لوله‌ای رحمی در گروه پروژسترون بیانگر کاهش ارتفاع اپی‌تلیوم لومینال در مقایسه با سایر گروه‌ها بود. در تایید یافته‌های به‌دست آمده از این مطالعه، بررسی‌ها نشان می‌دهد که تزریق پروژسترون باعث کاهش ارتفاع اپی‌تلیوم لوله‌های رحمی و نیز موجب کاهش تعداد سلول‌های مژده‌دار می‌شد. درحالی‌که درمان با استروژن موجب افزایش ارتفاع اپی‌تلیوم لوله‌های رحمی و نیز افزایش تعداد سلول‌های مژده‌دار می‌شود که با یافته‌های حاصل از این مطالعه مطابقت دارد (۸). در تایید یافته‌های پژوهش حاضر نتایج یک مطالعه نشان داد که استروژن موجب تمایز سلول‌های اپی‌تلیالی مژده‌دار در موش‌های ۵ روزه می‌شود و این بیانگر آن است که استروژن روند تشکیل مژه را تسهیل می‌کند.

از طرف دیگر مطالعه اوکادا و همکاران نشان داد که استفاده از آنتاگونیست رسپتور استروژن (ICI182,780) تمایز مژه را در نوزاد موش صحرایی به تاخیر می‌اندازد (۲۳). بررسی تغییرات مورفولوژیکی و هیستومورفومتری مخاط لوله‌های رحمی در گروه‌های استروژن و استروژن همراه با آنتی پروژسترون نشان داد که استروژن نقش اساسی در افزایش تعداد سلول‌های مژده‌دار و افزایش ارتفاع اپی‌تلیوم دارد.

۵- نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست آمده از این مطالعه نشان داد که پروژسترون به تنهایی نمی‌تواند شرایط بهتری را جهت لقاح در مقایسه با دیگر گروه‌ها فراهم کند و افزودن استروژن به پروژسترون ممکن است این وضعیت را در فاز لوتئال بهبود ببخشد.

۶- تشکر و قدردانی

از زحمات کارشناس محترم آزمایشگاه بافت‌شناسی دانشکده پزشکی جناب آقای مهندس جعفر اسدی تشکر و قدردانی می‌شود.

۷- منابع

1. Park CJ, Lin PC, Zhou S, Barakat R, et al. Progesterone receptor serves the ovary as a trigger of ovulation and a terminator of inflammation. *Cell Reports*. 2020;14;31(2):107496.
2. Baazy parviz. Ragaei Farzad. Khaki Arash. Histopathological effects of ovulation stimulating drugs GnRH α / PMSG / HCG on the ultrastructural of luminal epithelium in the mice endometrium. *J Southern Medicine*. 2005. 8; 15-21.
3. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Ovulation induction disrupts luteal phase functin. *Ann NYA cad Sci*2001;943:55-63.

4. Marci R, Senn A, Dessole S, Chanson A, *et al.* A low-dose stimulation protocol using highly purified follicle-stimulating hormone can lead to high pregnancy rates in in vitro fertilization patients with polycystic ovaries who are at risk of a high ovarian response to gonadotropins. *Fertil and Steril.* 2001 ;1;75(6):1131-5.
5. Heikinheimo, Oskari; Kekkonen, Raimo; Lahteenmaki. Pekka. The pharmacokinetics of mifepristone in humans reveal insights into differential mechanisms of antiprogesterin action. *Contraception*, 2003 ; 68.6: 421-426.
6. Emmen JM, Couse JF, Elmore SA, Yates MM, *et al.* In vitro growth and ovulation of follicles from ovaries of estrogen receptor (ER) α and ER β null mice indicate a role for ER β in follicular maturation. *Endocrinology* 2005;146(6):2817-26.
7. Drummond AE, Fuller PJ. The importance of ERbeta signalling in the ovary. *The J of Endocrin.* 2009; 205(1):15-23.
8. Bylander A, Nutu M, Wellander R, Goksör M, *et al.* Rapid effects of progesterone on ciliary beat frequency in the mouse fallopian tube. *Reproduct Bio and Endocrin.* 2010;8(1):1-8.
9. Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, *et al.* Estrogen, angiogenesis, immunity and cell metabolism: solving the puzzle. In *J of Mol Sciences.* 2018;19(3):859.
10. Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, Islin H, *et al.* Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. *Fertil and Steril.* 2002;78(2):221-33.
11. Wang IY, Fraser IS, Barsamian SP, Manconi F, *et al.* Endometrial lysosomal enzyme activity in ovulatory dysfunctional uterine bleeding, IUCD users and post-partum women. *Mol Human Reproduct.* 2000;6(3):258-63.
12. Krajničáková M, Valocký I, Cigánková V, Kostecký M, *et al.* Activity of alkaline and acidic phosphatase and non-specific esterase in the endometrium and oviduct of postpartum does. *Small Ruminant Research.* 2004;1;53(1-2):47-51.
13. Behringer R, Gertsenstein M, Nagy KV, Nagy A. Administration of gonadotropins for superovulation in mice. *CS H P.* 2018;2018(1):pdb-rot092403.
14. Inywilert W, Liao YJ, Tang PC. Superovulation at a specific stage of the estrous cycle determines the reproductive performance in mice. *Reproduct Bio.* 2016;16(4):279-86.
15. Uysal, Fatma; Ozturk, Saffet; Akkoyunlu, Gokhan. Superovulation alters DNA methyltransferase protein expression in mouse oocytes and early embryos. *J of Assisted Reproduct and Genetics.* 2018; 35(3): 503-513.
16. Sovijit WN, Sovijit WE, Pu S, Usuda K, *et al.* Ovarian progesterone suppresses depression and anxiety-like behaviors by increasing the Lactobacillus population of gut microbiota in ovariectomized mice. *Neuroscience Research.* 2021 ;168:76-82.
17. Speroff L, Robert H. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* lippincott Williams & wilkins. 2005;432 – 33.
18. Boroujeni MB, Boroujeni NB, Gholami M. The effect of progesterone treatment after ovarian induction on endometrial VEGF gene expression and its receptors in mice at pre-implantation time. *Ir J of Basic Medical sciences.* 2016;19(3):252-7.
19. Ting AY, Xu J, Stouffer RL. Differential effects of estrogen and progesterone on development of primate secondary follicles in a steroid-depleted milieu in vitro. *Human Reproduct.* 2015;30(8):1907-17.
20. Salmasi S, Sharifi M, Rashidi B. Evaluating the effect of ovarian stimulation an exogenous progesterone on CD31-positive cell density, VEGF protein, and miR-17-5p expression of endometrium immediately before implantation. *Biomed & Pharma.* 2021;133:110922.
21. Tamura T, Toru Tamura, Ryohei Y, Okuhara Y, Harada CH. Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity 2) Two-or four-week repeated dose studies and fertility study of mifepristone in female rats. *The J of Toxicol Sciences.* 2009; 34(Special 1): SP31-SP42.
22. Taketa Yoshikazu, *et al.* Histopathologic characterization of mifepristone-induced ovarian toxicity in cynomolgus monkeys. *Toxicol Pathology.* 2018; 46(3): 283-289.
23. Okada A, Ohta Y, Brody SL, Iguchi T. Epithelial c-jun and c-fos are temporally and spatially regulated by estradiol during neonatal rat oviduct differentiation. *J of Endocrin.* 2004 ;182(2):219-28.