کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و

نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه

متعلق به دانشگاه رازی است .

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان‌نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی

گرایش علوم جانوری سلولی تکوینی

عنوان پایان نامه:

اثر ایندومتاسین بر تکوین رحم موش تازه متولد

استاد راهنما:

دکتر مهری آزادبخت

نگارش:

مریم افکاری

اسفند ماه ۱۳۹۲

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان‌نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی

گرایش علوم جانوری سلولی تکوینی

نگارش:

مریم افکاری

عنوان پایان نامه:

اثر ایندومتاسین بر تکوین رحم موش تازه متولد

در تاریخ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه به تصویب نهایی رسید.

۱- استاد راهنما: دکتر مهری آزاد بخت با مرتبه‌ی علمی استادیار امضاء

۲- استاد داور داخل گروه: دکتر با مرتبه‌ی علمی استادیار امضاء

۳- استاد داور داخل گروه: دکتر با مرتبه‌ی علمی استادیار امضاء

منّت خدای را عز و جل که طاعتش موجب قربتست و به شکر اندرش مزید نعمت هر نفسی که فرو می رود ممدّ حیاتست و چون بر می آید مفرّح ذات پس در هر نفسی دو نعمت موجودست و بر هر نعمت شکری واجب

از دست و زبان که برآید کز عهده شکرش به در آید

گلستان سعدی علیه رحمه باب اول

با سپاس از استاد راهنمای محترم خانم دکتر مهری آزادبخت

تقدیم به آنهایی که نفسم به نفسشان بند است .

پدر و مادرم و عمه عزیزم و خواهر دلبندم

چکیده

ایندومتاسین یک مهار کننده غیر اختصاصی آنزیم سیکلواکسیژناز (COX) است که به صورت معمول در غلظت‌های بسیار پایین در نو زاد انسان به عنوان گشادکننده مجرا ی سرخرگی استفاده می شود. ایندومتاسین مهارکننده پروستاگلندین ها است. پروستاگلندین‌ها رشد را القاء می‌کنند و به عنوان یک شبه هورمون در بافت های مختلف بدن پستان‌دارن ترشح می‌شوند.

ما فرضیه اثرگذاری ایندومتاسین بر رشد و تکوین رحم را با تزریق ایندومتاسین به نوزاد ان تازه متولد موش آزمایش کردیم. در این مطالعه به نوزادان تازه متولد موش‌های NMRI، در روز صفر تولد (P0) با سه غلظت ۵۰،۲۵ و۱۰۰ میلی‌گرم‌برکیلوگرم وزن بدن تزریق شد و گروه دیگری بدون تزریق ایندومتاسین به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته‌شد. پس از ۲۱ روز نوزادان ماده جدا شدند و پس از وزن کردن کشته شدند و رحم آنها جدا شد . سپس رحم‌ها برای بررسی‌های میکروسکوپ نوری، تثبیت ، برش‌گیری و رنگ‌آمیزی شدند.

نتیجه این مطالعه نشان داد که ایندومتاسین ، تعداد سلول های اپیتلیوم رحم را در غلظت‌های ۲۵ و۵۰ میلی‌گرم-برکیلوگرم به طور معنی داری ($P<0.05$) نسبت به گروه کنترل کاهش می‌دهد. ضخامت لایه ی عروقی استروما و ضخامت لایه ی عروقی پریمتر را در همه ی غلظت‌ها نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری ($P<0.05$) افزایش می‌هد. قطر پریمتر را در همه غلظت ها نسبت به گروه کنتر ل به طور معنی داری ($P<0.05$) افزایش می‌دهد. قطر میومتر، استروما، تعداد غدد و عمق غدد تغییر معنی داری را در گروه‌های مورد مطالعه نسبت به گروه کنترل نشان ندارد.

طبق یافته های این تحقیق، استفاده از ایندومتاسین به عنوان مهارکننده پروستاگلندین در بدو تولد بافت رح م را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: رحم، ایندومتاسین، موش نوزاد

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه

۱-۱- رحم و ساختار آن ۲
۱-۲- مورفوژنزیز رحم پس از تولد ۳
۱-۳-تکوین رحم در جوندگان آزمایشگاهی ۴
۱-۴- مکانیسم‌های تنظیمی در تکوین پس از تولد رحم ۶
۱-۴-۱- میان‌کنش اپیتلیال – استروما ۶
۱-۴-۲- فاکتور لاکتوکرین ۷
۱-۴-۳- ژن های Wnt در موش ۹
۱-۴-۴- Foxa2 در موش ۱۰
۱-۴-۵- فاکتورهای رشد ۱۰
۱-۴-۵-۱- فاکتورهای رشد فیبروبلاستی (FGF) و فاکتور رشد هپاتوسیت (HGF) ۱۱
۱-۴-۵-۲- فاکتورهای رشد شبه‌انسولینی ۱۱
۱-۴-۶- تخمدان و استروئیدها ۱۱
۱-۴-۷- گیرنده‌های استروئید ۱۲
۱-۴-۸- ترکیبات اختلال‌آور اندوکرینی و تکوین رحم ۱۴
۱-۴-۸-۱- تاثیر دی‌اتیل‌استیل‌ها بر تکوین رحم ۱۵
۱-۴-۸-۲- تاثیرEDC محیط بر تکوین رحم ۱۶
۱-۵- معرفی پروستاگلندین‌ها ۱۷
۱-۵-۱- ساختار پروستاگلندین‌ها ۱۷
۱-۵-۲- انواع پروستاگلندین‌ها ۱۸
۱-۵-۳- مکانسیم اثر پروستاگلندین‌ها ۱۹
۱-۵-۳-۱- مکانیسم عمل دیگر پروستاگلندین‌ها ۲۰
۱-۶- نقش پروستاگلندین‌ها در بدن پستانداران ۲۱
۱-۶-۱- نقش پروستاگلندین‌ها در دستگاه‌عصبی ۲۱
۱-۶-۲– نقش پروستاگلندین‌ها در هموستازی‌قلبی – عروقی ۲۱
۱-۶-۲-۱- نقش پروستاگلندین‌ها در مجرای سرخرگی ۲۲
۱-۶-۳- نقش پروستاگلندین‌ها در کلیه ۲۲
۱-۶-۴- نقش پروستاگلندین‌ها در حرکت سلولی و متاستاز سرطانی ۲۳
۱-۶-۵- نقش پروستاگلندین‌ها در دستگاه تولیدمثل نر ۲۴
۱-۶-۶- نقش پروستاگلندین ها در دستگاه تولیدمثل ماده ۲۵
۱-۶-۶-۱- چرخه‌ی استروس ۲۶
۱-۷- نقش پروستاگلندین‌ها در رحم و بیماری‌های آن در انسان ۲۷
۱-۷-۱- دیسمنوره ۳۰

۱-۷-۲- اندومتریوزیز..... ۳۰
۱-۷-۳- منوراژیا..... ۳۱
۱-۷-۴- نقش پروستاگلندین‌ها در نئوپلازی اندومتریوم..... ۳۱
۱-۷-۵- نوسان بیماری‌های آندومتریوم توسط سمینال پلاسما..... ۳۱
۱-۸- نقش پروستاگلندین‌ها در تکوین جنین..... ۳۲
۱-۹- نقش پروستاگلندین‌ها در لانه‌گزینی جنین..... ۳۲
۱-۱۰- نقش پروستاگلندین‌ها در زایمان..... ۳۳
۱-۱۱- معرفی ایندومتاسین..... ۳۴
۱-۱۱-۱- مکانسیم عمل ایندومتاسین..... ۳۴
۱-۱۱-۲- نقش ایندومتاسین در تولیدمثل..... ۳۴
۱-۱۲- فرضیات تحقیق..... ۳۶

فصل دوم: مواد و روش‌ها

۲-۱- مواد و محلول‌های آزمایش..... ۳۷
۲-۱-۱- ایندومتاسین..... ۳۷
۲-۲- وسایل اولیه‌ی مورد نیاز..... ۳۷
۲-۳- تجهیزات بنیادی..... ۳۷
۲-۴- مراحل تحقیق..... ۳۷
۲-۴-۱- حیوان آزمایشگاهی..... ۳۷
۲-۴-۱-۱- تیمار حیوان آزمایشگاهی..... ۳۸
۲-۴-۲- جداسازی رحم..... ۳۸
۲-۵-۱ – تثبیت‌بافت..... ۳۸
۲- ۵-۲- آب‌گیری..... ۳۸
۲-۵ -۳- شفاف‌سازی..... ۳۸
۲-۵–۴- آغشتگی..... ۳۹
۲-۵ -۵ -قالب‌گیری..... ۳۹
۲-۵-۶- برش‌گیری..... ۳۹
۲-۵-۷- ثابت‌کردن برش‌ها بر روی لام..... ۳۹
۲-۵-۸- رنگ‌آمیزی..... ۴۰
۲-۵-۹- طرز تهیه رنگ‌ها و محلول‌های رنگ‌آمیزی..... ۴۰
۲-۵-۹-۱- طرز تهیه رنگ ه‌ماتوکسیلین (روش هاریس)..... ۴۰
۲-۵-۹-۲- طرزتهیه‌ی محلول ذخیره الکلی ائوزین یک درصد..... ۴۱
۲-۵-۹-۳- طرز تهیه‌ی محلول کار ائوزین..... ۴۱
۲-۵-۹-۴- طرز تهیه‌ی محلول اسیدالکل..... ۴۱
۲-۵-۹-۵-طرز تهیه‌ی محلول کربنات‌لیتیم..... ۴۱
۲-۵-۹-۶- طرز تهیه‌ی محلول فرمالین ۱۰٪ از فرمالدئید ۳۷٪ تجارتی..... ۴۱

۲-۶-روش و مراحل رنگ‌آمیزی ۴۱
۲-۶-۱- پارافین‌گیری ۴۱
۲-۶-۲- آب‌دهی ۴۲
۲-۶-۳- رنگ‌آمیزی هسته با هماتوکسیلین ۴۲
۲-۶-۴- شستشوی لام‌ها در آب‌جاری ۴۲
۲-۶-۵- تمیزکردن لام‌ها ۴۲
۲-۶-۶- تمایز ۴۲
۲-۶-۷- رنگ‌آمیزی سیتوپلاسم ۴۳
۲-۶-۸- تمایز و آب‌گیری ۴۳
۲-۶-۹- شفاف‌سازی ۴۳
۲-۶-۱۰- چسبانیدن ۴۳
۲-۶-۱۱- بررسی‌های میکروسکوپی ۴۳
۲-۷- روش‌های آماری ۴۴

فصل سوم: نتایج

۳-۱- بررسی وزن حیوان ۴۶
۳-۲- بررسی وزن رحم ۴۷
۳-۳- اثر ایندومتاسین بر تعداد سلول‌های اپیتلیوم رحم ۴۸
۳-۴- اثر ایندومتاسین بر نسبت قطرهسته به قطر سیتوپلاسم سلول‌های اپیتلیوم رحم ۴۹
۳-۵: اثر ایندومتاسین بر قطر اپیتلیوم ۵۰
۳-۶- اثر ایندومتاسین بر قطر استروما ۵۱
۳-۷- اثر ایندومتاسین بر تعداد غدد ۵۲
۳-۸- اثرایندومتاسین بر عمق غدد ۵۳
۳-۹- اثر ایندومتاسین بر ضخامت لایه‌ی عروقی استروما ۵۴
۳-۱۰- اثر ایندومتاسین بر قطر میومتر ۵۵
۳-۱۱- اثر ایندومتاسین بر ضخامت لایه‌ی عروقی پریمتر ۵۶
۳-۱۲- اثر ایندومتاسین بر قطر پریمتر ۵۶
۳-۱۴- اثر ایندومتاسین بر کیفیت بافت رحم ۵۷

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- بحث و نتیجه‌گیری ۶۱
۵-۲- پیشنهادات ۶۶

منابع ۶۸

فهرست اشکال

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱- شکل آناتومی پایه‌ی لوله‌های تولیدمثل ماده..... ۳
شکل ۱-۲- رحم دو قسمتی شاخی شکل در موش..... ۳
شکل ۱-۳- مورفولوژی رحم ؛ الگوبندی محوری و تکوین پس از تولد در جوندگان..... ۴
شکل ۱-۴- مراحل ساخت پروستاگلندین‌ها و محل عملکرد آن ها ۱۸
شکل ۱-۵- آنزیم سیکلواکسیژناز و بیو سنتز پروستاگلندین ها و مسیرهای پیام رسانی پروستاگلندین‌ها ۲۰
شکل ۱-۶- مکانیسم عمل PGE_2 در سرطان‌زایی..... ۲۴
شکل ۱-۷- مراحل چرخه‌ی استروس..... ۲۷
شکل ۱-۸- تنظیم اندوکرین/ پاراکرین پیام رسانی گیرنده‌های پروستانوئید و اثرات پایین دستی بر عملکرد بیولوژیکی..... ۲۹
شکل ۱-۹- مکانیسم اثر ایندومتاسین..... ۳۴
شکل ۳-۱- برش‌های میکروسکوپی رحم- A A´A˝ گروه کنترل- B B´B˝ گروه تیماری ۲۵ میلی‌گرم‌برکیلوگرم ایندومتاسین- C C´C˝ گروه تیماری ۵۰ میلی‌گرم‌برکیلوگرم ایندومتاسین- D D´D˝ گروه تیماری ۱۰۰ میلی-گرم‌برکیلوگرم ایندومتاسین..... ۵۹

فهرست نمودارها

عنوان **صفحه**

نمودار۳ -۱- اثر ایندومتاسین بر وزن حیوان ۴۷
نمودار ۳-۲- اثر ایندومتاسین بر وزن رحم ۴۸
نمودار۳ -۳- اثر ایندوم‌تاسین بر تعداد سلول های اپیتلیوم رحم ۴۹
نمودار ۳-۴- اثر ایندومتاسین بر نسبت قطر هسته به قطر سیتوپلاسم سلول‌های اپیتلیوم
رحم ۵۰
نمودار ۳-۵- اثر ایندومتاسین بر قطر اپیتلیوم ۵۱
نمودار۳-۶- اثر ایندومتاسین بر قطر استروما ۵۲
نمودار۳-۷- اثر ایندومتاسین بر تعداد غدد ۵۳
نمودار۳-۸- اثر ایندومتاسین بر عمق غدد ۵۴
نمودار۳-۹- اثر ایندومتاسین بر ضخامت لایه‌ی عروقی استروما ۵۵
نمودار۳-۱۰- اثر ایندومتاسین بر قطر میومتر ۵۵
نمودار۳-۱۱- اثر ایندومتاسین بر ضخامت لایه‌ی عروقی پریمتر ۵۶
نمودار۳-۱۲- اثر ایندومتاسین بر قطر پریمتر ۵۷

فهرست جداول

عنوان **صفحه**

جدول۳-۱- اثر ایندومتاسین بر وزن حیوان و وزن رحم.....۴۶
جدول۳-۲- اثر ایندومتاسین بر تعداد سلول های اپیتلیوم رحم.....۴۸
جدول ۳-۳- اثر ایندومتاسین بر تعداد غدد ۵۲
جدول۳-۴- میانگین ± انحراف استاندارد میانگین پارامترهای اندازه‌گیری شده در رحم موش در گروه‌های تیماری و گروه کنترل.....۵

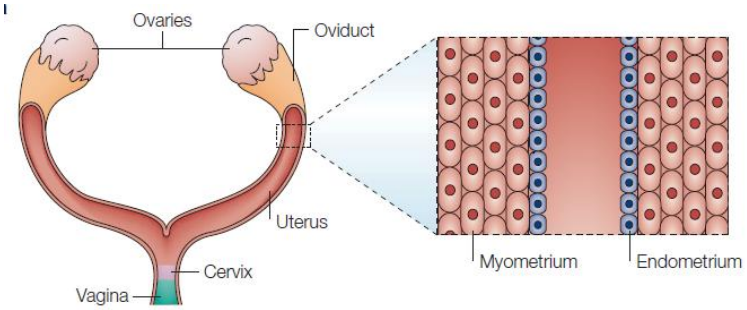
فصل اول

مقدمه

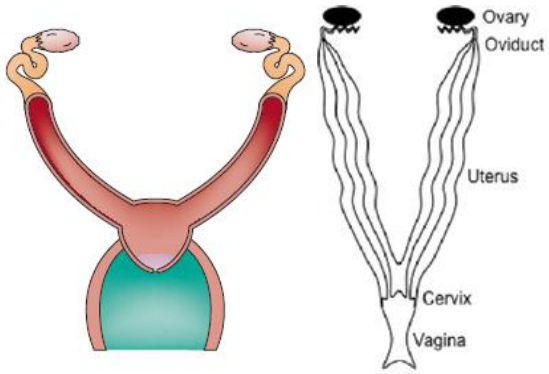
۱-۱- رحم[1] وساختار آن

تکوین دستگاه اداری- تناسلی در مهره داران که شامل کلیه ها، گنادها ومجار ی‌ادراری و لوله های تولیدمثلی است، مدت کوتاهی پس از گاسترولاسیون[2] به واسطه تمایز مزودم میانی[3] شروع می‌شود. این بافت جنینی تکثیر شده و متحمل برخی انتقالات سلولی از مزانشیم به سلول های نوع اپیتلیال می شود که برای به وجودآوردن لوله های تولیدمثلی نر و ماده مهم هستند . قبل از تمایز جنسی، جنین پستان دارن دارای دو جفت مجرای جنسی، مجرای ولف (مجرای مزونفریک)[4] ومجرای مولر (مجرای پارامزونفریک)[5] است. تمایز مجاری ولف باعث ایجاد لو له‌های تولیدمثلی نر مانند اپی دیدم[6]، وازودفران[7] و سمینال وزیکول[8] می‌شوند . در مقابل، مجاری مولر به لوله های تخمک بر[9]، رحم، دهانه ی‌رحم[10] و قسمت بالای واژن[11] در جنس ماده تمایز می‌یابند (شکل ۱-۱). لوله‌های تولید مثلی ماده برای ادامه حیات پستان‌داران و فراهم‌کردن جایگاهی برای بارورکردن تخمک توسط اسپرم، لانه گزینی، ادامه تکوین و تولد جنین ضروری هستند . میان‌کنش بین مزانشیم و اپیتلیوم در تکوین لوله های تولید مثلی ماده برای آنها مهم است . مورفولوژی لوله های تولید مثلی ماده در گونه‌های پستان داران می‌تواند متفاوت باشد . شکل لوله های مولر در بین گونه ها مشابه است و تفاوت‌های مورفولوژیکی عمدتاً نتیجه تمایز در اندازه اتصال قدامی دو مجرای مولر است . در رحم‌های دوقسمتی دوتایی که در بسیاری از گونه ها از جمله موش ها دیده می شود، اتصال مجاری مولر در ناحیه رحم یا دیده نمی شود یا محدود است که منجر به تشکیل یک جفت رحم شاخی می‌شود که می تواند از تکوین چندین جنین به طورهم زمان حمایت کند (شکل ۱-۲) (Feldhamer, 2003).

[1] Uterus
[2] Gastrulation
[3] Intermediate Mesoderm
[4] Mesonephric ducts
[5] Paramesonephric ducts
[6] Epididymides
[7] Vas dferens
[8] Seminal Vesicle
[9] Oviducts
[10] Cervix
[11] Vagina



شکل ۱-۱: شکل آناتومی پایه لوله‌های تولیدمثل ماده
(Kobayashi & Behringer, 2003)



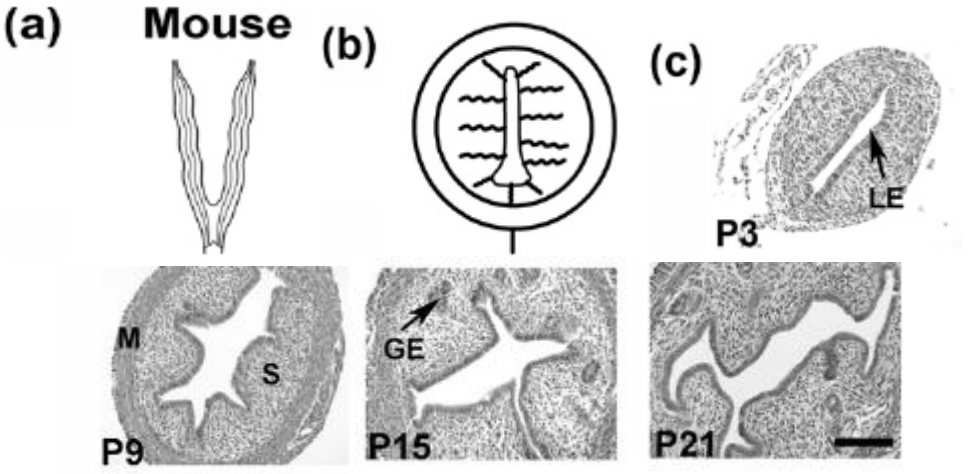
شکل ۱-۲: رحم دوقسمتی شاخی شکل در موش
(Mericksay *et al*., 2004; Kobayashi & Behringer, 2003)

۱-۲- مورفوژنزیز رحم پس از تولد

اگرچه تکوین و تمایز ژنتیکی بیشترلوله های تولیدمثلی ماده FRT[1] در دوران جنینی تکمیل می‌شود، اما رحم به طورکامل تمایزنمی یابد. استقرار ویژه بافت یا مهندسی بافتی تنها پس از تولد در جوندگان آزمایشگاهی ، حیوانات‌اهلی و احتمالاً انسان کامل می شود (Bartol *et al*., 1999, 1993; Cunha, 1976 a, b; Gray *et al*., 2001a,b,c;Kurita and Nakamura, 2008; Spencer *et al*., 2005 a,b,c) فرآیندهای پس از تولد شاخه‌ای از الگوهای استقراری مورفوژنزی ا ست، دیواره رحم شامل سه رده بافت شناسی ۱) اندومتریوم ۲) میومتریوم: شامل یک لایه ی ماهیچه‌ی‌حلقوی داخلی و یک لایه ی ماهیچه‌ی‌صاف طولی خارجی ۳) پریمتریوم است. وقایع مورفوژنتیکی پس از تولد شامل ۱) سازمان‌دهی و لایه‌بندی استرومای اندومتری ۲) تمایز و رشد میومتر۳) تکوین متناسب اندوتلیال می باشد. زمان‌بندی این وقایع تکوینی درمیان گونه ها متفاوت است و این موضوع در بلوغ رحم در زمان تولد ، مورفوژنز اندومتریال یا غدد رحمی به عنوان وقایع اولیه یا بی‌نظیر پس از تولد مهم هستند (شکل ۱-۲). مدارک موجود به طور قوی از نظریه ی‌ظرفیت‌یابی عملکردی

1.Female reproductive tract(FRT)

رحم بالغ حمایت می کند؛ وقایع تکوینی با « برنامه‌ریزی» بافت‌های رحمی در طی زندگی جنینی و پس از تولد همراه می‌شود (Bartol *et al*., 2008a,b, 1999; Crain *et al*.,2008; Kobayashi and Behringer, 2003; Masse *et al*., 2009;Mericskay *et al*., 2004; Sassoon, 1999; Walker, 2011).



شکل ۱-۳: مورفولوژی رحم ؛ الگوبندی محوری و تکوین پس از تولد در جوندگان a) نمای‌شماتیک از برش طولی رحم . برشی از لوله‌ی تخمک‌بر تا نزدیکی محل اتصال لوله‌های رحمی. جوندگان (موش و رت) دارای یک رحم بلند دوشاخه هستند. b) دیاگرام ایده‌آل از الگوی دیواره رحم. خطوط منحنی در اندومتریوم لوله‌ی سلوم و شاخه-های غدد را از هم مشخص می‌کند که از لومن رحم گسترش یافته‌تا به لایه ی داخلی میومتریوم می‌رسد. رحم جوندگان دارای تعداد کمی غده اندومتری است. c) تکوین بافت‌شناسی دیواره رحم در نوزاد موش. LE, luminal epithelium ; GE, glandular epithelium ; S , stroma ; M , myometrium (Spencer *et al*.,2012)

۱-۳-تکوین رحم در جوندگان آزمایشگاهی

دانش درباره تکوین رحم در دوران جنینی در جوندگان بسیارکامل است و پایه‌ی زیست شناسی این فرآیندها در بین پستان‌داران یکسان به نظر می‌رسد (Kobayashi and Behringer, 2003; Kurita, 2011; Spencer *et al*., 2005a,b,c). به هرحال ، مورفوژنز پس از تولد رحم به بلوغ رحم در زمان تولد مانند گاستروﻻسیون و احتمالاً به حد فاصل بین تولد و بلوغ وابسته است (Gray *et al*., 2001a,b,c). برای مثال، تکوین رحم جوندگان پس از تولد در قدم نخست شامل تمایز مزانشیم به استرومای اندومتری ومیومتریوم است در جایی که مزانشیم رحمی در حیوانات‌اهلی و انسان قبل از آن به صورت محوری به استرومای اندومتری و میومتری الگوبندی شده‌اند.

جوندگان آزمایشگاهی (موش و رت) دارای یک رحم بلند دو شاخه و یک دهانه رحم دوتایی هستند . این سازمان دهی بافت رحم در موش بالغ شامل یک اپی تلیوم سنگ فرشی‌ساده [1](LE) که توسط مزانشیم (استروما) احاطه شده است، سلول‌هایی که دارای غ دد ا ندومتری هستند توسط سلول های اپی‌تلیال مکعبی پوشانده شده اند. اندومتریوم به طور معمول دارای ۱۰ تا ۲۰ غده در یک برش عرضی از دیواره رحم است و مانند حیوانات اهلی و انسان دارای سلوم فشرده و غدد منشعب اندومتری نیستند (Branham et al., 1985 a,b) . اندومتر با لا یه‌ی ماهیچه‌ای طولی و حلقوی احاطه شده‌است (میومتریوم) که سرحد خارجی رحم است (Brody and Cunha, 1989; Cunha, 1976 a,b; Cunha et al., 1985) . بارداری در موش‌ها و رت‌ها ۲۰ -۲۱ روز طول می‌کشد. در موش لوله های ولف در ابتدا از مزودرم میانی در روز ۹ جنینی تشکیل می شود متعاقباً لوله‌های مولر با داخل شوندگی اپی‌تلیوم سلومی از انتهای کرانیال ناحیه ی ادرای تناسلی در حدود روز ۱۱/۵ جنینی ایجاد می شود. این داخل شدگی اپی‌تلیالی به صورت دمی در طول کناری لوله های ولف گسترش می‌یابد و سپس به طرف سینوس ادراری تناسلی برای تشکیل پر ی‌موردیوم لوله های تولید مثلی کشیده شده - است (Kaufman and Bard, 1999). اتصال لوله‌های مولر در روزهای جنینی ۱۵ تا ۱۶ نمایان می شود که اتصالی بخشی است و یک رحم دوشاخه و یک دهانه‌ی رحم دوتایی را می‌سازد.

تکوین پس از تولد رحم در موش و رت بسیار به هم شبیه است (Brody and Cunha, 1989). در زمان تولد رحم موش و رت فاقد غدد اندومتری است و دارای یک اپی‌تلیوم ساده است که توسط یک م زانشیم غیر تمایز یافته حمایت می شود (شکل۱-۳). بین تولد و روز ۵ تولد (P5) در موش، داخل شدگی اپیتلیوم نمایان می‌شود که نمایان گر تشکیل جوانه های غدد است (Kurita *et al.*, 2001). و لایه‌های سه گانه ی مزانشیمی به طور مشخص تفکیک می شوند و به صورت شعاعی به استرومای اندومتر و میومتر حلقوی داخلی جهت یابی می کنند (Brody and Cunha, 1989) . تشکیل غدد اندومتری تا روز P7 و P9 به ترتیب در موش و رت نمایان نمی شود (Branham et al., 1985 a,b) . در موش در روز P10 ، جوانه‌های غدد رحمی LE به استرومای اندومتری احاطه کننده آنها وارد می شوند و به لایه ی خارجی طولی میومتر گسترش می یابد و به صورت دسته ای سازمان یابی می شود (Brody and Cunha, 1989). پیکربندی پایه ی رحم بالغ در موش‌ها در روز P15 استقرار می یابد. در نتیجه ، تکوین لوله های ساده غدد، مانند غدد اندومتری حیوانات اهلی ویا انسان نیست، نه از نظر سلوم به هم پیوسته و نه از نظر شاخه های پر تعداد و گسترده (Hu et al., 2004 a,b). یکی از تفاوت‌های عمده ساختاری بین موش و رت مورفوژنز طولی میومتریوم است (Branham et al., 1985 a,b).

[1] Luminal Epithelial

۱-٤- مکانیسم‌های تنظیمی در تکوین پس از تولد رحم

مورفوژنز پس از تو لد رحم توسط چندین مکانیسم سلولی - مولکولی و ه‌ورمونی کنترل می شود که بسیاری از جزئیات آن تعریف نشده باقی مانده است (Bartol et al., 1999; Gray et al., 2001 a,b,c; Spencer et al., 2005a,b,c). زمان‌بندی این وقایع تکوینی در میان گونه ها متفاوت است اما غده زایی اندومتری تنها واقعه‌ی پس از تولد در تمام مطالعات پستان‌داران است. تکوین غدد رحمی یک واقعه‌ی حیاتی و اساسی ویژه است زیرا تغییر یا حذف غدد اندومتری و محصولات آنها مساوی است با زندگی و رشد جنین موش، رت، خوک، گاو و گوسفند (Bartol et al., 1999; Carson et al., 2000; Gray et al., 2002) در انسان، محصولات ترشحی غدد اندومتری به عنوان منبع تغذیه برای رشد جنین در طی سه ماهه ی اول مهم هستند (Burton et al., 2002) . در بسیاری از قسمتها، فاکتورهای تنظیمی بسیار متفاوتی وجود دارد که تکوین پس از تولد رحم را تنظیم می کند.

۱-٤-۱- میان‌کنش اپیتلیال – استروما

تکوین رحم به میان کنش های مزانشیمی - اپیتلیالی برای کنترل های محلی و همکاری های مهم مورفوژنیکی، به رفتارهای سلولی شامل حرکت ، چسبندگی، تمایز وتکثیر وابسته است (Cunha, 1976a,b; Sharpe and Ferguson,1988). مطالعات نوترکیبی بافت در جوندگان به وضوح نشان می دهند که مزانشیم رحم الگوهای ویژه تکوین اپی‌تلیال را در جایی که اپیتلیوم به حمایت سازمان دهی استرومای اندومتر و تمایز میومتر نیاز دارد، هدایت می کند (Cunha, 1976a,b, 1992, 1983; Kurita et al., 2001).

در جوندگان، تمایز واضح سلولی مزانشیم رحم در طی تکوین پس از تولد نمایان می شود و تمایز در طی دو هفته پس از تولد کامل می شود. شاخه‌های رحمی پس از تولد رشد یافته تا یک میومتر خارجی احاطه‌کننده قسمت مزانشیم (استروما) که شامل غدد در جوندگان است را تشکیل دهد. در مقابل واژن و دهانه‌ی‌رحم غدد را ایجا د نمی کنند. LE متحمل تغییر مورفولوژیکی از سنگ فرشی‌ساده به مکعبی مطبق می‌شود. آزمایش‌ها در نوزادانی که اپی‌تلیوم از هر بخشی از FRT با رحم احتمالی یا مزانشیم واژن نوترکیب شده‌اند، آشکار ساخت که اپیتلیوم، تکوینی انعطاف پذیر دارد و سلول‌های رحم (مکعبی‌ساده) یا واژان (پولکی / مطبق) را می‌پذیرد پس سرنوشت اپی‌تلیوم به منشاء مزانشیمی آن وابسته است (Cunha, 1976a,b; Kurita, 2011; Kurita *et al.*, 2001).

میان‌کنش اپی‌تلیال – مزانشیمی با واسطه سیستم های فاکتوررشد ذاتی همچنین با تغییر در ترکیب و توضیع اجزاء خارج سلولی ماتریکس انجام می شود و اجزاء اولیگوساکاریدی ماتریکس خارج سلولی می - توانند مستقیم ویا غیر مستقیم بر عملکرد سلول با واسطه فاکتورهای رش د و دیگر مولکول ها بر گیرنده ها یا

اهداف سلولی دیگر اثر بگذارن . سولفات گلیکوزآمینوگلیکان‌ها مانند کندروآیتین ها و هپارین ها برای غیرفعال کردن جایگاه های مورفوژنزی محلی مانند گردنه های غدد، در حالی که گلیکوزآمینوگلیکان های غیرسولفاته مانند اسیدهیالورونیک، در جایگاه‌های فعال مورفوژنزی مانند نوک غدد تجمع می کنند (Bartol et al., 1988a,b; Cunha and Lung, 1979; Spencer *et al*., 1993a,b).

متالوپروتئازهای ماتریکس و دیگر فاکتورهایی که جایگزین های طبیعی بیوشیمی لامینای پایه هستند دارای آثار میان کنشی فیزیکی و شیمیایی بین اپی‌تلیوم و استرومای زیر آن در انسان و پریمات‌های دارای چرخه قاعدگی رحم می‌باشند (Curry and Osteen, 2001). بافت موش فاقد ژن مهارکننده متالوپروتئازی I (TimpI) است و دارای یک افزایش در تعداد غدد اندومتری رحم است (Nothnick, 2001). در آنالیزهای میکروآری تکوین رحم نوزاد موش تعدادی از MMP[1]ها و TIMP[2] را یافته اند (Hu *et al*., 2004 a,b). Mmp2 تنها در استرومای رحم یافت شد، در حالی که mRNA، Mmp10 در اپیتلیوم رحم P3 تا P9 یافت شد. تمامی دیگر Mmpها (Mmp11,Mmp14,Mmp23) و Timp1، Timp2و Timp3 در هر دو سلول اپی‌تلیال و استرومای اندومتر یافت شدند اما در اندومتر یافت نشدند . واکنش‌های ایمنی پروتئینی Mmp9 تنها در استرومای اندومتری ردیابی شدند در حالی که وا کنش‌های ایمنی Mmp2 در هر دوی استروما و اپیتلیوم رحم دیده شده‌اند این نتایج فرضیه تنظیم تکوین رحم موش توسط MMP ها و TIMP ها را حمایت می کند

۱-٤-۲- فاکتور لاکتوکرین

توسط بارتول و همکارانش در سال ۲۰۰۸ پیشنهاد شد، آغوز ، اولین شیری که پس از تولد در پستان-داران ترشح می شود، به عنوان اولین مجرا برای انتقال مولکول های پیام‌رسان از مادر به نوزاد عمل می کند، به عنوان پیام رسان لاکتوکرینی تعریف شود (Bartol *et al*., 2008). مصرف فاکتورهای فعال زیستی در آغوز توسط نوزاد، بر روی تمایز هیپوفیز قدامی، لوله های گوارشی و بلوغ سیستم ایمنی اثر می گذارد (Yan et al., 2006). شواهد جدید در خوک‌ها پیشنهاد می دهند که فاکتورهای لاکتوکرینی یا پیام رسانی لاکتوکرینی در استقرار برنامه تکوین بافت لوله ای تولیدمثلی نوزاد ماده شرکت می کنند (Chen *et al*., 2011). در این مطالعه، نوزادانی که آغوز مصرف کردند، یک الگوی متفاوت در بیان ژن مانند گیرنده α استروژن (ESR1)[3] در مقایسه با شیرصنعتی جایگزین شده با آغوز رانشان‌داند. بنابراین، مطالعات آغوز معیار گسترده هدایت شده با پیام رسانی لاکتوکرینی بر تکوین و عملکرد بافت های تولیدمثلی وغیر تولید مثلی در هر دو نوزاد نر و ماده را نمایان ساخت (Bartol *et al*., 2008a,b).

1.Metalloproteinase
2.Metalloproteinase I
3.Estrogen receptor alpha