پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال بیستم، شماره ۳، پی در پی ۱۰۵، صفحات ۱۳۰ تا ۱۳۵
مرداد و شهریور ۱۳۹۴

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۶/۱۶
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۷/۱۵

اثر لیتیم کلراید بر تشکیل جسم زرد و رگزایی آن

اسماعیل گودرزی[۱]، دکتر ناصر نژادی[۲]، دکتر عبدالرحیم نیک ضمیر[۳]، دکتر پرویز کریمی[۴]، دکتر علیرضا احمدزاده[۴،۵]، ثریا فیضی[۶]، زبیده احمدزاده[۶]*

۱. گروه تکوین، دانشکده زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران
۵. گروه پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۶. دبیر آموزش و پرورش، شهرستان دره شهر، استان ایلام، ایران

چکیده

سابقه و هدف: لیتیم کلراید (LiCl) اگرچه در درمان اختلالات روانی کاربرد دارد، ولی با اثرگذاری بر آنزیم‌هایی مانند GSK3β، بر تخمک‌گذاری و تشکیل جسم زرد، اثر نامطلوب به جا می‌گذارد. آنزیم GSK3β از آنزیم‌های کلیدی در مسیرهای سیگنالینگ می‌باشد. شواهد نشان می‌دهد که این مسیرهای سیگنالینگ، نقش مهمی در تخمک‌گذاری دارد. ثابت شده است که لیتیم بر GSK3β اثر مهاری دارد. لذا هدف این مطالعه، تعیین اثر لیتیم کلراید بر رگ‌زایی و تکوین فولیکول‌های تخمدانی در موش‌های Wistar می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، با تزریق PMSG (Pregnant mare's serum gonadotropin) به موش‌های ماده‌ی ۲۳ روزه، رشد فولیکولی در تخمدان آنها تحریک و پس از ۴۸ ساعت، با تزریق HCG، فاز تخمک‌گذاری و تشکیل جسم زرد در آنها القا گردید. در این آزمایش، از لیتیم کلراید به صورت همزمان با HCG برای تیمار ۱۵ موش گروه تجربی، استفاده شد. همچنین، به ۱۵ موش گروه کنترل، به جای لیتیم کلراید، سرم فیزیولوژی تزریق شد. سپس در زمان ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از تزریق، تخمدان‌ها خارج و برای ۲۴ ساعت، در فیکساتیوهای بوئن قرار گرفته و جهت بررسی بافت‌شناسی آماده گردیدند. برای آنالیز آماری، از T-test استفاده شد.

یافته‌ها: تفاوت معنی‌داری بین تخمک‌گذاری در گروهی که لیتیم کلراید دریافت کرده بودند با گروه کنترل وجود نداشت. این در حالی است که تعداد عروق خونی در تخمدان گروهی که لیتیم کلراید دریافت کرده بودند (۵/۵±۱۰/۵) در مقایسه با گروه شاهد (۵/۵±۳۷/۵)، کاهش معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: لیتیم کلراید بر تخمک‌گذاری تأثیری نداشته ولی باعث ایجاد اختلال در کیفیت جسم زرد شده است.

واژگان کلیدی: لیتیم کلراید، رگزایی جسم زرد، گلیکوژن سینتز کیناز-۳ بتا، موش صحرایی

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:
Goodarzi I, Nejadi N, Nikzamir A, Karimi P, Ahmadzadeh A, Feizi S, Ahmadzadeh Z. The effect of LiCl on the corpus luteum formation and angiogenesis. Pejouhandeh 2015;20(3):130-135.

مقدمه

در طی سال‌های اخیر در ایران و سایر کشورها، باروری در زوج‌های جوان به میزان چشمگیری کاهش نشان داده است. به طور کلی، شیوع ناباروری در جهان در حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد گزارش شده است که این میزان در ایران، کمی بالاتر از آمارهای جهانی و در حدود ۲۲ درصد می‌باشد (۱). در بین عوامل مؤثر بر نازایی، علاوه بر تأخیر در سن ازدواج، تغییر در سن داشتن فرزند، افزایش استفاده از روش‌های پیشگیری و مصرف داروهایی مانند لیتیم که در درمان بیماری‌های روانی و اختلالات دوقطبی به‌کار می‌رود نیز در کنار این عوامل، مطرح شده است. با توجه به صرف هزینه‌های فراوانی که درمان نازایی به جامعه تحمیل می‌کند، توجه به عوامل ایجادکننده‌ی آن و جلوگیری از آنها، از اهمیت بالایی برخوردار است (۴-۲).

*نویسنده مسؤول مکاتبات: علیرضا احمدزاده؛ تهران، میدان ولیعصر، نرسیده به میدان فاطمی، خیابان میرهادی، مجتمع تخصصی شهید بیگ‌محمدی، پلاک ۹؛ کد پستی: ۱۴۱۵۸۹۴۱۸۱، تلفن: ۸۸۹۰۴۵۴۶ (۰۲۱)، نمابر: ۲۲۴۳۲۵۱۷ (۰۲۱)؛ پست الکترونیک: ali2@khayam.ut.ac.ir

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-19]

تخمک‌گذاری، شامل تخریب بخشی از جدار فولیکول بالغ و رهایی اووسیت است. افزایش سطح استروژن، هیپوفیز قدامی را به ترشح LH تحریک می‌کند. چند دقیقه پس از افزایش سطح خونی LH، جریان خون تخمدان افزایش یافته و با تراوش پروتئین‌های پلاسما به مایع میان بافتی، باعث ایجاد ادم می‌شود. در این شرایط، آزاد سازی موضعی پروستاگلاندین‌ها، هیستامین، وازوپرسین و کلاژناز نیز رخ می‌دهد (۶،۵). با افزایش LH، تخمک‌گذاری و لوتئینیزاسیون به صورت همزمان انجام می‌شود. درحقیقت، وقایعی که در تخمک‌گذاری صورت می‌گیرد، در تنظیم و کنترل بیان ژن‌هایی که در لوتئینیزاسیون فعال می‌شوند نیز نقش حیاتی دارند (۹-۷).

تخریب دیواره‌ی فولیکولی، نیازمند آبشارهای پیام‌رسانی داخل سلولی است که کاملاً کنترل شده هستند. یکی از این مولکول‌هایی که سرنوشت سلولی و تمایز و رشد سلولی را تنظیم می‌کند، گلیکوپروتین‌های خانواده‌ی Wnt و رسپتور آنها یعنی Frizzled می‌باشد (۱۰). بررسی‌ها نشان می‌دهد که ژن‌های مربوط به Wnt و Frizzled، در مراحل مختلف تکوین فولیکولی، تخمک‌گذاری و تشکیل جسم زرد، بیان شده و در کنترل چرخه‌ی تخمدانی، نقش دارند (۱۳-۱۱).

لیتیم بر تکوین موجودات مختلفی اثرگذار است. به عنوان مثال، در دیکتیوسیتلوم که یک موجود یوکاریوتی ساده است، چنانچه در مراحل اولیه‌ی تکوین، در معرض لیتیم قرار گیرد، متابولیسم، ارتباطات عصبی و تکثیر سلولی در آن، تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۱۶-۱۴). شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد لیتیم می‌تواند باعث مهار GSK-3 (α , β) شود. لازم به ذکر است GSK-3 در شرایطی که مسیر Wnt غیرفعال است، به کمک پروتئین‌های دیگر، سبب غیرفعال شدن بتا کاتنین می‌شود. بتاکاتنین به عنوان یک فاکتور رونویسی، بر رونویسی بسیاری از ژن‌ها اثر می‌گذارد (۱۸،۱۷). همچنین در یک بررسی نشان داده شد است که تیمار رت‌ها با لیتیم، وزن و حجم تخمدان‌ها را کاهش می‌دهد. در این بررسی مشخص گردید که لیتیم این عمل خود را از طریق کاهش LH و FSH مترشحه از هیپوفیز انجام می‌دهد (۲۰،۱۹). در مطالعات دیگر، نشان داده شد که مسیر سیگنالینگ Wnt می‌تواند بر رگ‌زایی اثر بگذارد. در نتیجه، لیتیم به عنوان مهارکننده‌ی GSK-3 و فعال‌کننده‌ی مسیر Wnt، می‌تواند بر رگ‌زایی اثر بگذارد (۲۲،۲۱). همچنین در مطالعات دیگر دیده شد که لیتیم با ایجاد اختلال در تخمک‌گذاری، اثرات نامطلوبی بر تخمدان رت‌های تیمار شده با آن به جای می‌گذارد (۲۳). لذا در این پژوهش، اثر لیتیم به عنوان یک مهارکننده‌ی GSK-3 بر تخمک‌گذاری، تشکیل جسم زرد و رگزایی، در موش‌های نابالغ آزمایشگاهی، بررسی شد.

مواد و روش‌ها

لیتیم کلراید از شرکت sigma خریداری شد. سایر مواد استفاده شده در این تحقیق، از کمپانی Merck (آلمان) تهیه و استفاده شد. در این آزمایش، از رت‌های ماده‌ی ۲۳ روزه‌ی نژاد Wistar که به طور متوسط وزن آنها ۵۰ گرم بود، استفاده شد. برای این مطالعه، تعداد ۳۰ موش از حیوان‌خانه‌ی انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. حیوانات در گروه‌های کنترل و گروه دریافت‌کننده‌ی لیتیم (گروه تجربی) به تعداد مساوی (۱۵ موش در هر گروه) به شرح زیر قرار گرفتند (جدول ۱):

جدول ۱. طبقه‌بندی تیمار حیوانات.

گروه‌ها	PMSG and HCG	سرم فیزیولوژیک	کلرید لیتیم
کنترل	+	+	-
تجربی	+	-	+

به منظور رعایت حقوق حیوانات و توجه به اخلاق در بحث پژوهش، مطابق دستورالعمل‌های مصوب کمیته‌ی پژوهش کشور استرالیا، عمل شد (۲۴).

PMSG (Pregnant mare's serum gonadotropin) به مقدار IU ۱۵ به منظور تحریک شروع تکوین فولیکولی تزریق گردید. پس از ۴۸ ساعت، HCG (Human Chorionic gonadotropin) به مقدار IU ۱۵ برای القای تخمک‌گذاری و کلرید لیتیم به مقدار mg/kg ۲۵۰ بر اساس مطالعات قبلی، به طور همزمان به صورت داخل صفاقی، به رت‌ها تزریق گردید. رت‌های گروه کنترل به جای لیتیم کلراید، سرم فیزیولوژیک دریافت کردند. در ادامه و طبق مطالعه‌ی قبلی در زمان‌های ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از تزریق، تخمدان‌ها خارج شدند (۲۵). برای این منظور، ابتدا موش‌ها با مقداری اتر بیهوش و پس از باز نمودن شکم حیوان، تخمدان‌ها خارج گردیدند و به دقت از بافت‌های اطراف تمیز شده و در داخل محلول بوئن قرار گرفتند تا برای بررسی‌های بافت شناسی معمولی (با رنگ‌آمیزی H & E) طبق پروتکل موجود، مورد استفاده قرارگیرند (۲۶). برای برش‌گیری، از میکروتوم روتاری استفاده شد و برش‌های سریال با قطر ۷ میکرون تهیه شد. مقاطع بافتی رنگ‌آمیزی شده، به‌وسیله‌ی میکروسکپ نوری، مورد بررسی قرار گرفت. به این ترتیب، نمونه‌هایی که لیتیوم کلراید دریافت کرده بودند (گروه تجربی) با گروه

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-19]

کنترل، مورد مقایسه قرار گرفتند. شمارش تعداد فولیکول‌های گراف و جسم زرد و نیز اندازه‌ی قطر جسم زردها و میزان رگزایی در اجسام زرد، با بزرگ‌نمایی X ۱۰ و X ۲۰ انجام شد. برای اندازه‌گیری قطرها، از گراتیکول چشمی استفاده شد. به منظور شمارش فولیکولی در یک تخمدان، همه‌ی فولیکول های گراف که دارای یک آنتروم واحد و اووسیت کامل بودند، برای شمارش انتخاب شدند. دامنه‌ی قطر فولیکول‌های گراف، از ۲۵۰ تا ۱۱۰۰ میکرومتر (۶۲/۵±۴۹۰/۴۶) بود.

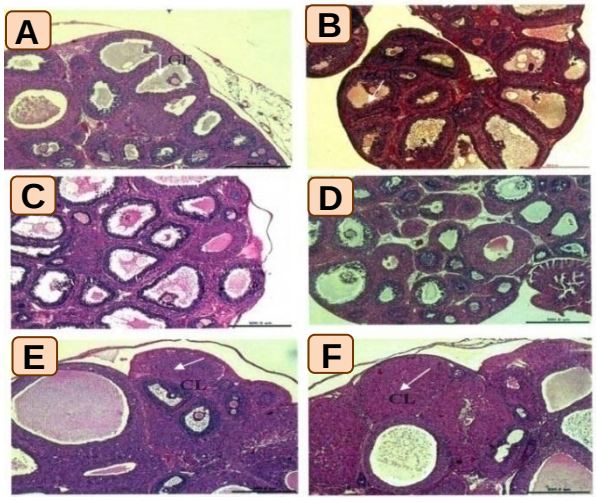
به منظور انجام آنالیزهای آماری، از نرم افزار SPSS 17 و T-test استفاده گردید و P<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری تعریف شد.

یافته‌ها

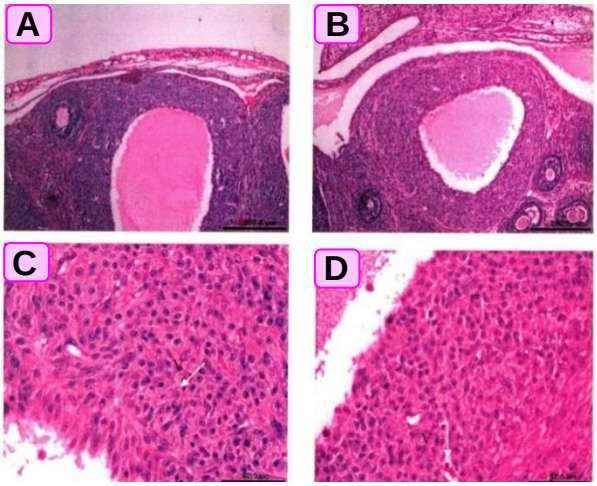
در این مطالعه، تخمک‌گذاری در گروه‌های تجربی و کنترل در حضور و عدم حضور لیتیم کلراید مورد ارزیابی قرار گرفت. همان‌طور که در شکل ۱ دیده می‌شود، لیتیم کلراید در زمان ۴ ساعت پس از تزریق (B)، ۱۲ ساعت بعد از تزریق (D) و ۲۴ ساعت پس تزریق (F)، نتوانست تغییرات قابل توجهی در تخمدان‌های موش‌های گروه تجربی در مقایسه با زمان‌های ۴ ساعت بعد از تزریق سرم فیزیولوژی (A)، ۱۲ ساعت (C) و ۲۴ ساعت (E) در گروه کنترل ایجاد کند و تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

ارزیابی جسم زردهای تشکیل شده. دو نوع جسم زرد مشاهده شد: ۱) جسم زرد کامل (mature) و ۲) جسم زرد ناکامل (immature). البته در زمان‌های شمارش، بالغ بودن یا نبودن ملاک نبود، بلکه در ابتدا، تعداد آنها شمارش شد و سپس در مرحله‌ی بعد، این تفاوت با شمارش دوم کامل گردید. جسم زردهای بالغ دارای قطر ۲۵۰ تا ۶۰۰ میکرومتر (۷۵/۰۵±۴۲۵) بودند، در حالی‌که جسم زردهای نابالغ، دارای قطر ۲۰۰ تا ۶۰۰ میکرومتر (۳۰/۴±۹۰۰) بودند.

اگرچه بررسی تعداد جسم زردهای تشکیل شده، تفاوت معنی‌داری را در دو گروه کنترل و تجربی نشان نمی‌دهد، اما ارزیابی تعداد عروق تشکیل شده نشان داد که تعداد عروق تشکیل شده، کاهش معنی‌داری در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل داشته است. بر اساس نتایج موجود (شکل ۲)، در رت‌های گروه تجربی که در زمان‌های ۱۲ ساعت پس از تزریق لیتیم کلراید (B) و ۲۴ ساعت بعد (D)، تخمدان‌های آنها خارج شده میزان عروق خونی در مقایسه با گروه کنترل در همان زمان‌ها (A: ۱۲ ساعت) و ۲۴ ساعت (C)که سرم فیزیولوژی دریافت کرده‌اند، کاهش نشان می‌دهد.

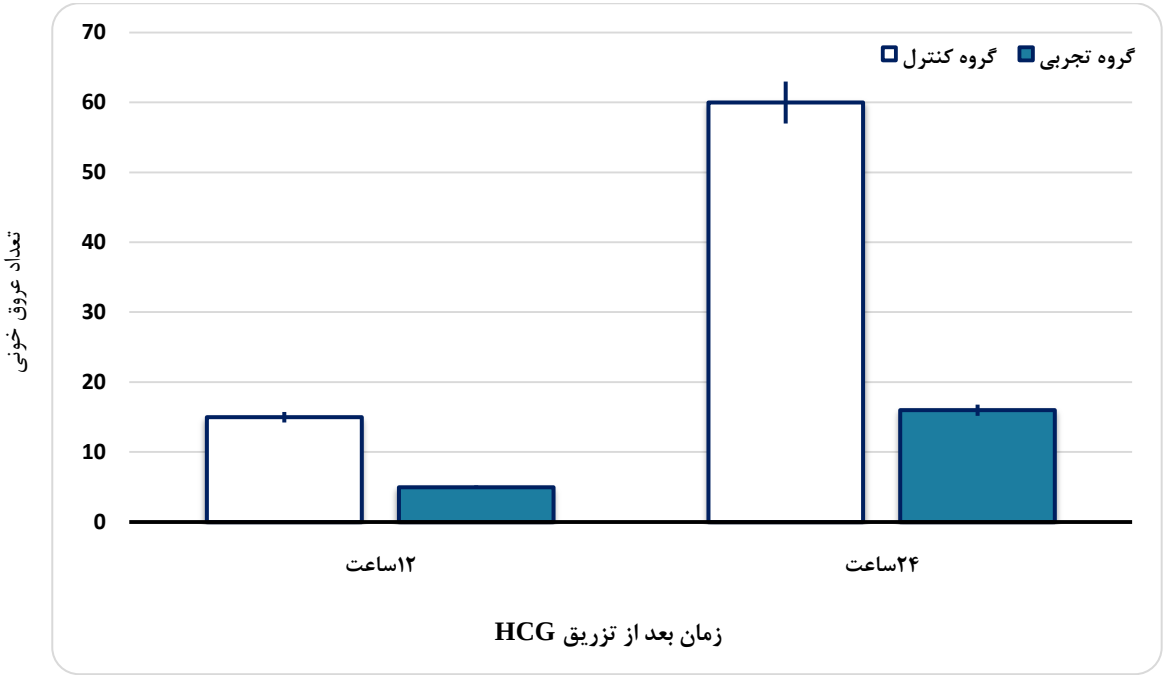


شکل ۱. فتومیکروگراف از تخمدان موش‌های تحریک شده پس از دریافت سرم فیزیولوژیک (A،C،E) یا لیتیم کلراید (B،D،F) در ساعات ۴، ۱۲ و ۲۴ پس از خروج تخمدان. جسم زرد (CL) و فولیکول گراف (GF) قابل مشاهده است.



شکل ۲. اثر لیتیم کلراید بر تشکیل عروق خونی در جسم زرد. گروه کنترل (A،C) و گروه تجربی (B،D) در زمان‌های ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از تزریق برای هرکدام. نتایج تفاوت معنی‌داری بین عروق خونی تشکیل شده در گروه کنترل و تجربی دیده می‌شود.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-19]



شکل ۳. اثر لیتیم کلراید بر تعداد عروق خونی تشکیل شده در جسم زرد تخمدان‌های تحریک شده با گنادوتروپین پس از تیمار با سدیم کلراید (کنترل) یا لیتیم کلراید (تجربی)، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از تزریق هورمون کوریونیک گنادوتروپین انسانی (HCG).

بحث

در این پژوهش اثر لیتیم به عنوان یک مهارکننده GSK-3 بر تخمک‌گذاری، تشکیل جسم زرد و رگزایی در موش‌های نابالغ آزمایشگاهی بررسی شد. به‌طورکلی، تفاوت معنی‌داری بین تخمک‌گذاری در گروهی که لیتیوم کلراید دریافت کرده‌بودند با گروه کنترل وجود نداشت، ولی تعداد عروق خونی درتخمدان گروهی که لیتیوم کلراید دریافت کرده بودند، کاهش معنی داری نسبت به گروه شاهد نشان داد.

در بررسی‌های مختلفی، بر نقش مسیر سیگنال‌دهی Wnt در تکامل، تمایز و تعیین سرنوشت فولیکول‌ها و تخمک‌گذاری اشاره شده است. در واقع می‌توان گفت که گنادوتروپین‌ها از طریق مسیرهایی مانند Wnt وارد عمل می‌شوند (۲۸،۲۷). بنابراین در این آزمایش از لیتیم به عنوان یک مهارکننده‌ی اختصاصی آنزیم GSK-3β و فعال‌کننده‌ی مسیر سیگنال‌دهی Wnt استفاده شد تا اثر آن بر تخمک‌گذاری و تشکیل جسم زرد، مورد بررسی قرار گیرد. با توجه به نقش مسیر Wnt در تخمک‌گذاری، انتظار می‌رفت که لیتیم با فعال‌سازی نابجای مسیر Wnt سبب اختلال در تخمک‌گذاری شود.

گزارشات نشان می‌دهند که ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از تزریق HCG، تخمک‌گذاری و تشکیل جسم زرد شروع می‌شود (۲۹،۵). لذا اثر لیتیم بر تخمک‌گذاری در زمان‌های ۴، ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از تزریق HCG و لیتیم کلراید انجام شد (۲۵). نتایج نشان داد تفاوت قابل توجهی در تعداد جسم زردهای تشکیل شده در ساعات مذکور بین گروه‌های شاهد و گروهی که لیتیم کلراید دریافت کرده بودند (گروه تجربی) وجود نداشت. بنابراین، دوز استفاده شده‌ی لیتیم در مورد موش‌های مورد آزمایش ما در تخمک‌گذاری تأثیر معنی‌داری ایجاد نکرد. پژوهش‌های قبلی نشان داده‌اند که لیتیم با کاهش میزان استرادیول، باعث کاهش رشد و تکثیر سلول‌های گرانولوزا می‌شود. در بررسی‌های دیگر، گزارش شده است که تیمار موش‌های صحرایی با لیتیم، وزن و حجم تخمدان‌ها را کاهش می‌دهد. لیتیم باعث کاهش فولیکول‌های سالم و افزایش فولیکول‌های آترتیک (Atresia) می‌شود. لیتیم این عمل خود را به واسطه‌ی کاهش گنادوتروپین‌ها (FSH،LH) انجام می‌دهد (۳۰). همچنین دیده شده است که لیتیم کلراید با ایجاد اختلال در عملکرد و تشکیل corpus luteum، اثرات نامطلوبی از خود بر تخمدان رت‌های تیمار شده با آن به جا می‌گذارد (۲۳) که در مطالعه‌ی ما این اثرات با دوز استفاده شده برای لیتیم کلراید، دیده نشد.

با توجه به اینکه لیتیم تأثیر معنی‌داری در تخمک‌گذاری ایجاد نکرده بود، لذا در ادامه بر آن شدیم تا اثر آن بر رگ‌زایی را بررسی کنیم. بدین منظور ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از تزریق HCG، تعداد عروق خونی تشکیل شده، مورد شمارش قرار گرفت. مشاهدات ما نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری در تعداد عروق خونی تشکیل شده در جسم زردهای تشکیل شده بین گروهی که لیتیم کلراید دریافت کرده بودند (گروه

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-19]

تجربی) و شاهد وجود دارد به این ترتیب که میزان عروق خونی در گروه تجربی به شدت کاهش یافته است. بنابراین، گرچه لیتیم در تخمک‌گذاری تأثیر معنی‌داری نداشته، اما در روند تشکیل عروق خونی در جسم زرد اختلال ایجاد کرده است. از آنجایی‌که در روند تشکیل عروق، فاکتورهایی چون VEGF، MMP و AnY2 نقش دارند (۳۱) و همه‌ی این فاکتورها به محض بالا رفتن سطح LH شروع به بیان می‌کنند، لذا به نظر می‌رسد که لیتیم می‌تواند با ایجاد اختلال در بیان این فاکتورها نقش خود را انجام داده باشد که بررسی‌های مولکولی در این زمینه می‌تواند مفید باشد.

اختلال در تشکیل عروق خونی به وسیله‌ی لیتیم قبلاً نیز توسط دیگران گزارش شده است، به طوری که دیده شده در محیط *in vitro* تیمار جنین‌های موش با لیتیم، منفذهایی در دیواره‌ی عروق خونی به وجود می‌آورد. همچنین مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که لیتیم در زمان حاملگی از جفت عبور کرده و رگزایی را در جنین انسان مختل کرده و باعث نقایص ژنتیکی می‌شود (۳۴-۳۲).

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، لیتیم کلراید تفاوت معنی‌داری در تخمک‌گذاری در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نکرد، اما میزان عروق خونی در همین گروه نسبت به کنترل، کاهش چشمگیر نشان داد. از آنجا که این مطالعه به صورت یک مطالعه‌ی بافت‌شناسی با میکروسکوپ نوری بوده است، پیشنهاد می‌شود که در آینده با بررسی فاکتورهای رگزایی مانند آنژیوپویتین و فاکتورهای رشد عروقی به وسیله‌ی تکنیک‌های مولکولی مانند PCR و روش‌های ایمونوهیستوشیمی، بتوان تفسیر بهتری از اثر لیتیم در تخمدان موش‌های تیمار شده با لیتیم داشت. از مهم‌ترین محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به کم بودن تعداد نمونه‌های موشی اشاره کرد. همچنین، مشاهده‌ی کاهش تعداد عروق خونی در نمونه‌ی تیمار شده با لیتیم کلراید از نکات جالب توجه این مطالعه بود. در پایان متذکر می شوم که اگرچه در این مطالعه برای دوز استفاده شده‌ی لیتیم کلراید، تأثیری بر تشکیل جسم زرد و تخمک‌گذاری دیده نشد، ولی این بررسی را می‌توان با دوزهای دیگر این دارو نیز انجام داد.

REFERENCES

1. Direkvand-Moghadam A, Sayehmiri K, Delpisheh A, Direkvand-Moghadam A. The global trend of infertility: an original review and meta-analysis. Int J Epidemiol Res 2014; 1(1): 35-43.

2. Bschor T, Uhr M, Baethge C, Lewitzka U, Ising M, Erbe S, *et al*. Acute antidepressive efficacy of lithium monotherapy, not citalopram, depends on recurrent course of depression. J Clin Psychopharmacol 2013; 33(1): 38-44.

3. Speroff LE, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Baltimore Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1015-37.

4. Strunecka A, Patocka J, Sarek M. How does lithium mediate its therapeutic effects? Appl Biomed 2005; 3: 25-35.

5. Guyton AC, Hall JE. Text book of medical physiology. 10th ed. 2006.

6. Jonquiera LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.

7. Jin SLC, Richard FJ, Kuo WP, D'Ercole AJ, Conti M. Impaired growth and fertility of cAMP-specific phosphodiesterase PDE4D-deficient mice. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(21): 11998-2003.

8. Richards JS. Perspective: The ovarian follicle - A perspective in 2001. Endocrinology 2001; 142(6): 2184-93.

9. Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, Rollyson MK, McIntush EW. Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. Physiol Rev 2000; 80(1): 1-29.

10. Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. Nature 1999; 397(6718): 405-9.

11. Hsieh M, Johnson MA, Greenberg NM, Richards JS. Regulated expression of Wnts and frizzleds at specific stages of follicular development in the rodent ovary. Endocrinology 2002; 143(3): 898-908.

12. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Hsieh M, Doyle KH, Falender AE, *et al*. Novel signaling pathways that control ovarian follicular development, ovulation, and luteinization. Recent Prog Horm Res 2002; 57: 195-220.

13. Wang HY, Malbon CC. Wnt-frizzled signaling to G-protein-coupled effectors. Cell Mol Life Sci 2004; 61(1): 69-75.

14. Gurvich N, Klein PS. Lithium and valproic acid: parallels and contrasts in diverse signaling contexts. Pharmacol Ther 2002; 96(1): 45-66.

15. Richards JS. New signaling pathways for hormones and cyclic adenosine 3 ',5 '-monophosphate action in endocrine cells. Mol Endocrinol 2001; 15(2): 209-18.

16. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. Proc Nat Acad Sci USA 1996; 93(16): 8455-9.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-19]

17. Yost C, Farr GH, Pierce SB, Ferkey DM, Chen MM, Kimelman D. GBP, an inhibitor of GSK-3, is implicated in Xenopus development and oncogenesis. Cell 1998; 93(6): 1031-41.

18. Sirois J, Richards JS. Transcriptional regulation of the rat prostaglandin endoperoxide synthase 2 gene in granulosa cells. Evidence for the role of a cis-acting C/EBP beta promoter element. J Biol Chem 1993; 268(29): 21931-8.

19. Hunzicker-Dunn M, Maizels ET. FSH signaling pathways in immature granulosa cells that regulate target gene expression: branching out from protein kinase A. Cell Signal 2006; 18(9): 1351-9.

20. Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. Ann Rev Pharmacol Toxicol 2001; 41: 789-813.

21. Ohlmann A, Tamm ER. Norrin: molecular and functional properties of an angiogenic and neuroprotective growth factor. Prog Retin Eye Res 2012; 31(3): 243-57.

22. Ye X, Wang Y, Nathans J. The Norrin/Frizzled4 signaling pathway in retinal vascular development and disease. Trends Mol Med 2010; 16(9): 417-25.

23.khodadadi M, Ansari Pirsaraei Z. Disrupting effects of lithium chloride in the rat ovary: Involves impaired formation and function of corpus luteum. Middle East Fertil Soc J 2013; 18(1): 18-23.

24. National Health and Medical Research Council. Canberra: Australian Government. Australian code of practice for the care and use of animals for scientific purposes; 2004. p. 21-32.

25. Niikura Y, Niikura T, Tilly JL. Aged mouse ovaries possess rare premeiotic germ cells that can generate oocytes following transplantation into a young host environment. Aging (Albany NY) 2009; 1(12): 971-8.

26. Comanescu M, Annaratone L, D'Armento G, Cardos G, Sapino A, Bussolati G. Critical steps in tissue processing in histopathology. Recent Pat DNA Gene Seq 2012; 6(1): 22-32.

27. Miller JR. The wnts. Genome Biol 2002; 3(1): 1-15.

28. Mikels AJ, Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. Oncogene 2006; 25(57): 7461-8.

29. McGee EA, Hsueh AJW. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocr Rev 2000; 21(2): 200-14.

30. Jana D, Nandi D, Maiti RK, Ghosh D. Effect of human chorionic gonadotrophin coadministration on the activities of ovarian Delta(5)-3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase, and ovarian and uterine histology in lithium chloride-treated albino rats. Reprod Toxicol 2001; 15(2): 215-9.

31. Khodadadi M, Basavaiah S, Abediankenari S. Effect of lithium chloride on the luteal steroidogenesis in gonadotropin-stimulated rat. Iran J Reprod Med 2012; 10(3): 223-8.

32. Giles JJ, Bannigan JB. The effects of lithium on neurulation stage mouse embryos. Arch Toxicol 1997; 71(8): 519-28.

33. Liebner S, Plate KH. Differentiation of the brain vasculature: the answer came blowing by the Wnt. J Angiogenes Res 2010; 2: 1.

34. Horton S, Tuerk A, Cook D, Cook J, Dhurjati P. Maximum recommended dosage of lithium for pregnant women based on a PBPK model for lithium absorption. Adv Bioinformatics 2012; 2012: 352729.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-19]