



Study of the effects of maternal hypothyroidism and thyroxin therapy on the neuronal density of subiculum in rat newborns

Zahra Delshad¹, Morteza Behnam Rassouli^{1*}, Alireza Fazel²

1. Dept. Biology, School of Sciences, Ferdowsi University, Mashhad, Iran

2. Dept. Anatomy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 20 Oct 2007

Revised: 10 Nov 2007

Accepted: 17 Jan 2008

Abstract

Introduction: It is well established that thyroid hormones are essential for normal development of mammalian brain. Thyroid hormone deficiency during critical period of brain development can exert devastative and irreversible effects on neuronal functions as well as on learning abilities and memory. The aim of the present investigation was to investigate the effects of maternal hypothyroidism on the neuronal structures of the subiculum in an experimental model of cretinism.

Methods: Twenty five female Wistar rats were divided into experimental groups 1 and 2 and control. The experimental groups were made hypothyroid (500 mg/L PTU in drinking water). The experimental group 2 received PTU+Levothyroxin (1mg/L in drinking water). The controls only received drinking water. After two weeks the animals were mated. During pregnancy and lactation, the treatment regime of all groups was continued as above. The brain of 20 days old newborns were dissected and fixed for histological preparation. The numerical density (NV) of subicular neurons was estimated by applying a stereological technique "dissector".

Results: In addition to the effects of maternal hypothyroidism on the litter size and offspring weights, the results showed significant increase of subicular neuronal density in experimental group 1 when compared with control ($p < 0.001$). There was also a significant difference ($p < 0.001$) between the Nv of experimental groups 1 and 2.

Conclusion: The increased of neuronal Nv in hypothyroid rats was probably due to the retardation of the neuronal normal growth and extension of their dendritic arborization. It seems that thyroxin therapy can improve the effects of hypothyroidism on the neuronal structure of subiculum.

Keywords: Maternal hypothyroidism, subiculum, PTU, rat

* Corresponding Author Email: behnam@ferdowsi.um.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

بررسی اثرات هیپوتیروئیدیسم مادری و تیروکسین درمانی بر دانسیته نوروئی سوبیکولوم تشکیلات هیپوکامپ در نوزادان موش صحرایی

زهرا دلشاد^۱، مرتضی بهنام رسولی^۱، علیرضا فاضل^۲

۱. دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی

۲. دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح

دریافت: مهر ۸۶ بازبینی: آبان ۸۶ پذیرش: دی ۸۶

چکیده

مقدمه: به خوبی ثابت شده است که وجود هورمون‌های تیروئیدی برای رشد طبیعی مغز پستانداران ضروری است. کمبود هورمون‌های تیروئیدی در طی دوره‌های بحرانی رشد مغز می‌تواند اثرات مخرب و برگشت ناپذیر بر عمل نورولوژیک و همچنین قابلیت‌های یادگیری و حافظه داشته باشد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثرات هیپوتیروئیدیسم مادری بر ساختارهای نورونی سوبیکولوم در یک مدل تجربی از کرتینیسم بوده است.

روش‌ها: ۲۵ عدد موش صحرایی ماده نژاد ویستار به سه گروه تجربی ۱، تجربی ۲ و کنترل تقسیم شدند. گروه تجربی ۱ با استفاده از داروی پروپیل تیواوراسیل (PTU) به میزان ۵۰۰ میلی گرم در لیتر در آب آشامیدنی تیروئیدکتومی شیمیایی شدند. گروه تجربی ۲ علاوه بر PTU داروی لووتیروکسین را با غلظت ۱ میلی گرم در لیتر دریافت کردند و گروه کنترل فقط آب آشامیدنی معمولی دریافت کردند. پس از دو هفته موش‌ها آمیزش یافتند. رژیم دارویی گروه‌های تجربی در طی دوران بارداری و شیردهی ادامه یافت. مغز نوزادان ۲۰ روزه جدا و برای آماده سازی بافتی فیکس گردید. دانسیته تعداد نورون‌های ناحیه سوبیکولوم با استفاده از روش استریولوژیکی دایسکتور تعیین گردید.

یافته‌ها: علاوه بر اثرات هیپوتیروئیدیسم مادری بر اندازه و وزن نوزادان نتایج مقایسه آماری دانسیته نورونی ناحیه سوبیکولوم در گروه تجربی ۱ و کنترل، افزایش معنی داری ($p < 0.0004$) را در گروه تجربی ۱ نشان می‌دهد. همچنین مقایسه آماری دو گروه تجربی ۱ و ۲، حاکی از افزایش معنی دار ($p < 0.0005$) دانسیته نورونی در گروه تجربی ۱ می‌باشد.

نتیجه‌گیری: افزایش دانسیته نورونی احتمالاً به دلیل عدم رشد طبیعی نورون‌ها و تأخیر یا توقف توسعه درختهای دندریتی آنها در نوزادان هیپوتیروئید می‌باشد. به نظر می‌رسد تیروکسین درمانی می‌تواند اثرات هیپوتیروئیدیسم مادری بر ساختار نورونی سوبیکولوم را بهبود بخشد.

واژه‌های کلیدی: هیپوتیروئیدیسم مادری، سوبیکولوم، PTU، موش صحرایی

مقدمه

نیز برای رشد طبیعی دستگاه عصبی مرکزی قبل از تولد ضروری می‌باشد؛ به طوری که کمبود هورمون‌های تیروئیدی در طی دوره قبل از تولد منجر به آسیب برگشت ناپذیر مغز و عقب افتادگی ذهنی می‌شود [۱۱ و ۱۷]. بررسی اثرات مورفولوژیک و رفتاری ناشی از کمبود هورمون‌های تیروئیدی بر مغز نشان داده است که این کمبود در موش‌های صحرایی نوزاد ناهنجاری‌های

این موضوع به خوبی مشخص شده است که علاوه بر هورمون‌های تیروئیدی جنینی، هورمون‌های تیروئیدی مادری

* نویسنده مسئول مکاتبات: behnam@ferdowsi.um.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله:

نقش داشته باشد [۷ و ۸].

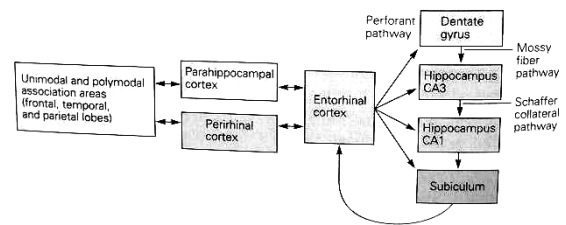
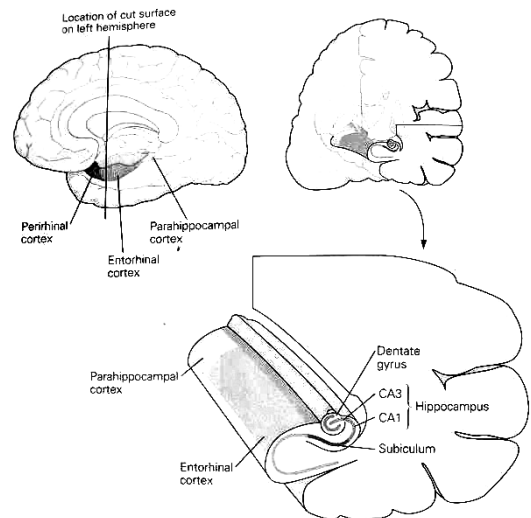
تشکیلات هیپوکامپ بخش مهمی از سیستم لیمبیک است که خود شامل هیپوکامپ (شکنج دندان‌های و نواحی شاخ آمون)، قشر انتورینال و مجموعه سوبیکولار (سوبیکولوم، پاراسوبیکولوم، پره سوبیکولوم) می‌شود [۱۸]. از نظر تشریحی سوبیکولوم در حد فاصل هیپوکامپ و قشر انتورینال واقع است و به عنوان یک پل ارتباطی دوطرفه دارای نقش مهمی در پردازش اطلاعات از هیپوکامپ به نواحی قشری و زیر قشری است [۲، ۳، ۱۳ و ۲۰].

در جریان تشکیل حافظه اخباری اطلاعاتی که در نواحی قشری پلی مودال پردازش شده‌اند به طور موازی به قشرهای پاراهیبوکامپال و پری رینال حمل شده و سپس از آنجا به قشر انتورینال ارسال می‌شوند. پس از آن اطلاعات از قشر انتورینال به شکنج دندان‌های، هیپوکامپ و سوبیکولوم منتقل شده و در نهایت اطلاعات در مسیر عکس یعنی از سوبیکولوم به قشر انتورینال، قشرهای پاراهیبوکامپال و پری رینال، و سرانجام به نواحی قشری پلی مودال نئوکورتکس برگشت داده می‌شوند (شکل ۱). بدین ترتیب سوبیکولوم به عنوان دروازه خروجی-ورودی اطلاعات از قشر انتورینال و به قشر انتورینال عمل کرده و در جریان یادگیری از اهمیت فیزیولوژیکی ویژه‌ای برخوردار است [۱۳].

با توجه به اهمیت سوبیکولوم در فرایندهای مرتبط با یادگیری و حافظه و از آنجا که در ارتباط با اثرات هیپوتیروئیدیسم مادری بر سوبیکولوم تحقیقات چندانی صورت نگرفته است، در پژوهش حاضر اثرات هیپوتیروئیدیسم مادری بر ساختار نورونی سوبیکولوم مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

تعداد ۲۵ عدد موش صحرایی ماده سفید نژاد ویستار با سن ۲/۵ ماه و وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم، به صورت زیر گروه‌بندی شدند: الف) گروه تجربی ۱ شامل ۱۲ موش صحرایی ماده که داروی پروپیل تیواوراسیل (PTU) را به صورت محلول در آب آشامیدنی با غلظت ۵۰۰ میلی گرم در لیتر [۱ و ۹] دریافت کردند. ب) گروه تجربی ۲ شامل ۸ موش صحرایی ماده که علاوه بر PTU، داروی لووتیروکسین را با غلظت ۱ میلی گرم در لیتر [۱، ۱۰



شکل ۱ - مسیرهای عصبی ورودی - خروجی اطلاعات به تشکیلات هیپوکامپ (اقتباس از منبع شماره ۱۳)

رشدی و نورولوژیک مشابه کرتینیسم انسانی را سبب می‌شود [۴، ۱۷ و ۲۱]. در کرتینیسم، فقدان هورمون‌های تیروئیدی منجر به رشد ناهنجار تقریباً تمام اندامها به ویژه مغز می‌شود و نقص‌های عملکردی از جمله آتاکسی، اسپاسمی و کری رخ می‌دهد [۱۶ و ۲۱]؛ به علاوه در این بیماری، یادگیری و حافظه به شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۱۲].

مطالعات اولیه و رهگشای ایبرس و همکاران (۱۹۶۰) در ارتباط با اثرات ناشی از برداشتن غده تیروئید رابطه مثبت بین حذف غده تیروئید و شدت بروز نقص‌های دندریتی و رفتاری را در موش‌های صحرایی به اثبات رساند [۲۱]. مادریا و همکاران (۱۹۹۱) اثرات هیپوتیروئیدیسم را بر لایه گرانولی شکنج دندان‌های هیپوکامپ در موش‌های صحرایی بالغ نر و ماده مورد بررسی قرار دادند و چنین نتیجه گرفتند که کمبود هورمون‌های تیروئیدی باعث کاهش تکثیر نورونی و افزایش مرگ سلولی می‌شود [۱۵]. نتایج حاصل از مطالعات گیلبرت و همکاران (۲۰۰۳ و ۲۰۰۴) نشان می‌دهد که اختلال در عملکرد سیناپسی ممکن است در نارسایی‌های یادگیری ناشی از هیپوتیروئیدیسم

جدول ۱ - نتایج حاصل از مقایسه آماری دانسیته نورونی در گروه های مختلف

گروه کنترل		گروه کنترل	$4.98 \pm 0.3 \times 10^{-4} / \mu^3$
گروه تجربی ۱	***	گروه تجربی ۱	$6.88 \pm 0.3 \times 10^{-4} / \mu^3$
گروه تجربی ۲	-	گروه تجربی ۲	$5.28 \pm 0.3 \times 10^{-4} / \mu^3$

نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد ارائه گردیده است. (*): مقایسه گروههای تجربی با گروه کنترل ($p < 0.001$: ***)

نمونه برداری دیگر طوری قرار داده می شود که محل آن از نظر موقعیت مکانی دقیقا با موقعیت چهارچوب قرار گرفته بر روی برش اول یکسان باشد. حال تعداد مقاطع نورونی که در درون چهارچوب اول دیده می شوند ولی اثری از آنها در درون چهارچوب دوم نیست شمارش می شوند. پس از آن برش دوم را به عنوان برش مرجع در نظر گرفته و مقطع نورون هایی که درون چهارچوب واقع بر روی آن دیده می شوند ولی اثری از آنها در چهارچوب دیگر نیست شمارش می شوند. بدین ترتیب تعداد نورون ها در دو دایسکتور شمارش شده اند. مشابه این عمل بر روی برشهای موازی دیگر نیز انجام می شود. پس از آن دانسیته نورونی در واحد حجم با استفاده از فرمول زیر محاسبه می شود:

$$N_V = \Sigma Q / \Sigma_{\text{disector}} \times V_{\text{(disector)}}$$

در این فرمول

$$N_V, V_{\text{(disector)}} = a_{\text{(frame)}} \times h$$

دانسیته نورونی در واحد حجم، ΣQ مجموع مقاطع نورونی شمارش شده، Σ_{disector} مجموع دایسکتورهای استفاده شده، $V_{\text{(disector)}}$ حجم هر دایسکتور، $a_{\text{(frame)}}$ مساحت واقعی هر چهارچوب نمونه برداری با توجه به بزرگنمایی تصاویر، h عمق دایسکتور (فاصله بین برش اول و دوم در هر جفت برش) می باشد. داده های نتایج حاصل از تعیین دانسیته نورونی به کمک نرم افزار JMP و با استفاده از تست های آماری ANOVA و t-Test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

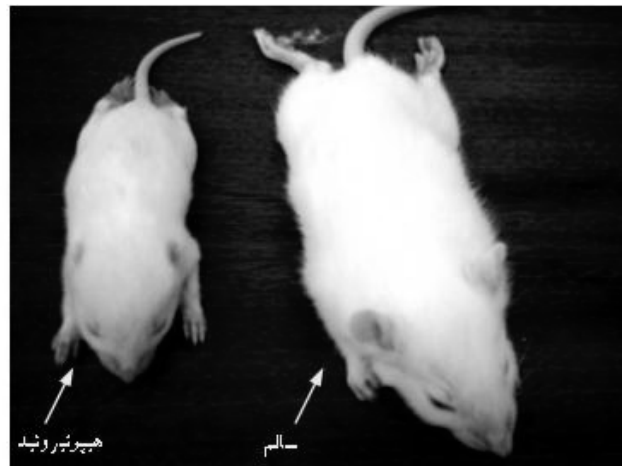
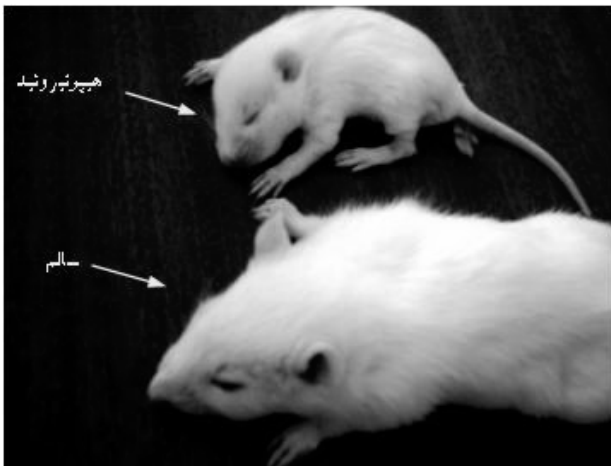
یافته ها

در مورد موش های صحرایی هیپوتیروئید، ناپایداری بارداری، سقط جنین، مرده زایی، عدم توانایی در شیر دادن به نوزادان، کاهش اندازه مغز و وزن نوزادان و مرگ و میر آنها از نتایج اولیه

و ۲۳] به صورت محلول در آب آشامیدنی محتوی PTU دریافت کردند. ج) گروه کنترل شامل ۵ موش صحرایی ماده که آب آشامیدنی معمولی دریافت کردند.

پس از گذشت دو هفته از تجویز دارو از سینوس سیاهرگی چشم موش های صحرایی ماده تمام گروهها به میزان ۲ میلی لیتر خون گرفته شد و غلظت T_4 سرم خون به روش رادیوایمنواسی (به وسیله کیت A Beckman Coulter Co. , Immunotech) اندازه گیری شد. سپس موش های صحرایی آمیزش یافتند. مشاهده پلاک واژینال به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد.

پس از به دنیا آمدن نوزادان و نگهداری آنها تا سن ۲۰ روزگی، مغز آنها جدا و در فرمالین ۱۰٪ فیکس گردید. سپس نمونه ها به روش معمول در بافت شناسی پاساژ داده شدند و از بلوکهای تهیه شده به وسیله دستگاه میکروتوم برش های سریال پاراساژیتال به ضخامت ۹ میکرون تهیه گردید. پس از رنگ آمیزی برشها با رنگ بازی آبی تولوئیدین و تهیه عکسهای مورد نیاز، دانسیته نورون های ناحیه سوبیکولوم نیمکره چپ مغز با استفاده از روش استریولوژیکی دایسکتور محاسبه گردید. در روش دایسکتور دانسیته ذرات (مثلا نورون ها) در فضای سه بعدی اندازه گیری می شود و شکل، اندازه و جهت قرار گرفتن ذرات در فضای سه بعدی تأثیری بر شمارش ذرات ندارند. در این روش از میان برشهای تهیه شده به طور اتفاقی با فواصل برابر (سیستماتیک رندوم) چندین جفت برش انتخاب می شود و فاصله برش اول و دوم در هر جفت برش انتخابی (عمق دایسکتور) طوری تعیین می شود که از اندازه کوچکترین ذره مورد شمارش کمتر باشد. بدین ترتیب ذره مورد نظر حتما توسط یکی از برشهای موازی واقع در هر جفت برش خورده است. بر روی یک برش موازی (برش مرجع) به طور اتفاقی یک چهارچوب نمونه برداری با مساحت معلوم قرار داده می شود و بر روی برش دوم چهارچوب



تصویر ۱ - مقایسه نوزادان هم سن (۲۰ روزه) گروه تجربی ۱ (PTU) و گروه کنترل. (تفاوت درجه، اسکلت جمجمه، پوزه و گوش ها مشهود است.)

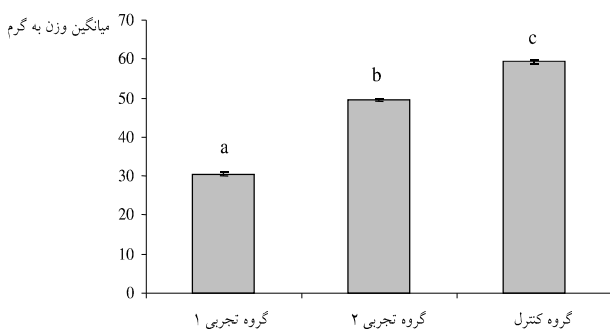
نتایج حاصل از تعیین غلظت T_4 سرم خون به روش RIA تفاوت معنی داری ($p < 0.001$) را بین میانگین غلظت T_4 در گروه تجربی ۱ ($1/0.17 \pm 0.165 \mu\text{g/dl}$) و گروه کنترل ($3/255 \pm 0.165 \mu\text{g/dl}$) نشان می‌دهد (جدول ۲). لازم به ذکر است که نوروهای ناحیه سوبیکولوم در گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل کوچکتر و متراکم تر بودند (تصاویر ۲ و ۳).

بحث

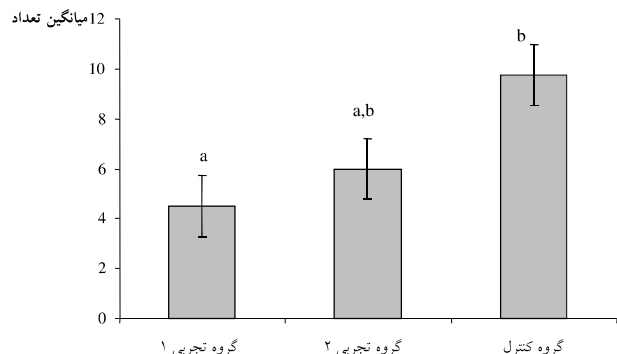
به طور کلی، هیپوتیروئیدسم مادری علاوه بر ایجاد مشکلات تولید مثلی برای مادر، رشد جنین را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد، به طوری که در جوندگان باعث افزایش جذب جنین، مرده زایی و کاهش اندازه تولدها می‌شود [۵ و ۱۴]. در این تحقیق، نتایج حاصل از گروه تجربی ۱ که داروی PTU دریافت

هیپوتیروئیدسم مادری، در اثر مصرف داروی PTU می‌باشد. تعداد متولدین زنده گروه تجربی ۱ به ازای هر موش باردار نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری ($p < 0.02$) را نشان می‌دهد؛ به طوری که میانگین آن در گروه کنترل ۹/۷۵ و در گروه تجربی ۱ برابر ۴/۵ می‌باشد (شکل ۲). علاوه بر این، میانگین وزن نوزادان زنده متولد شده در گروه تجربی ۱ ($30/52 \pm 0/46$) کمتر از گروه کنترل ($59/35 \pm 0/46$) می‌باشد (شکل ۳). نسبت به نوزادان گروه کنترل که حیواناتی پر تحرک و هوشیار بودند، نوزادان هیپوتیروئید موجوداتی خسته و بیحال، کم تحرک و خواب آلود بودند. شکل گوشها و فرم پوزه این جانوران نیز با گروه کنترل اندکی تفاوت داشت (تصویر ۱).

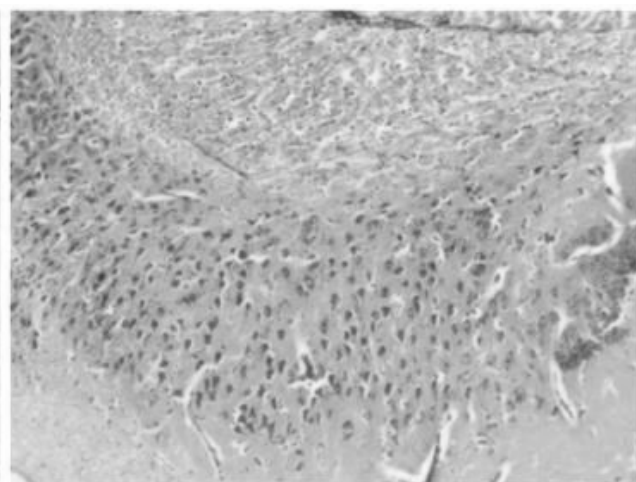
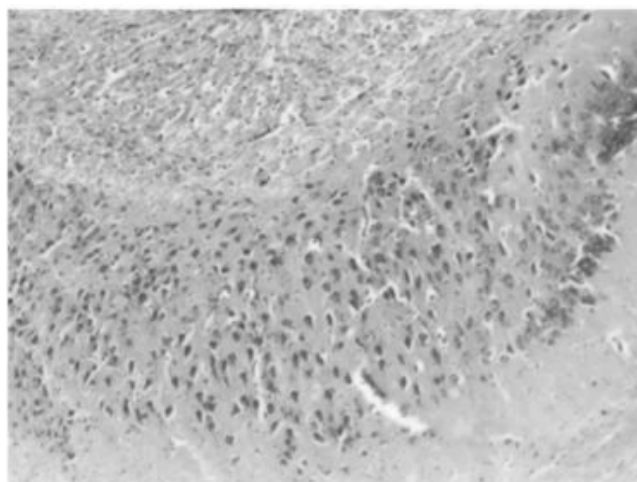
بر اساس نتایج حاصل از شمارش نوروهای ناحیه سوبیکولوم (در گروههای تجربی و کنترل) دانسیته تعداد (NV) محاسبه گردید و داده‌های مربوطه پس از تجزیه و تحلیل آماری، در گروههای مختلف با یکدیگر مقایسه شدند (جدول ۱).



شکل ۳ - میانگین وزن نوزادان گروههای تجربی و کنترل نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد ارایه گردیده است. حروف غیر مشترک نشان دهنده اختلاف معنی دار ($p < 0.001$) می باشد.



شکل ۲ - نتایج زادولاد گروههای تجربی و کنترل. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد ارایه گردیده است. حروف غیر مشترک نشان دهنده اختلاف معنی دار ($p < 0.05$) می باشد.



تصویر ۲ - برش تهیه شده از ناحیه سوبیکولوم در گروه کنترل (بزرگنمایی ۱۰۰۰X)

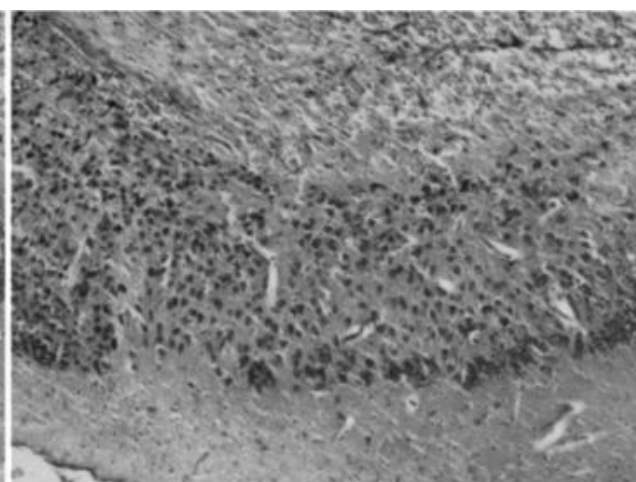
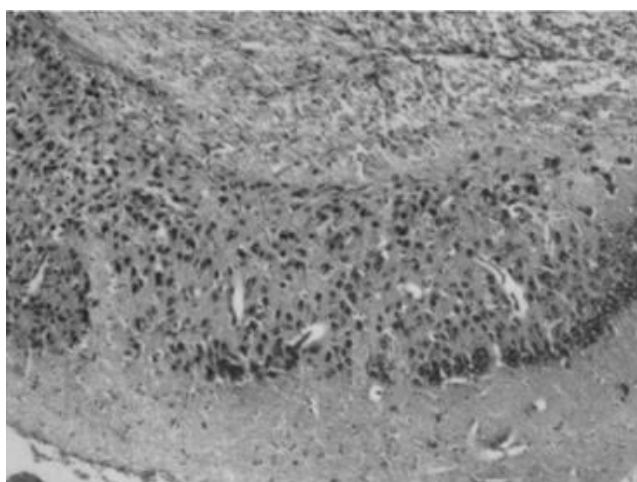
کاهش آرایش درخت دندریتی نورون‌های دستگاه عصبی مرکزی به ویژه در قشر مغز، تأخیر در میلیناسیون فیبرهای عصبی، رشد ناهنجار حلزون گوش و صدمه به گوش میانی مربوط می‌شود [۱۹]. در این رابطه مطالعات و بررسی‌های زیادی بر روی مغز حیوانات هیپوتیروئید انجام شده و تغییرات مورفولوژیک ناشی از کمبود هورمون‌های تیروئیدی بر سلول‌های مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج حاصل از این بررسی‌ها تأخیر در رشد و توسعه درخت دندریتی و کاهش تعداد یا اندازه خارهای دندریتی را مورد تأیید قرار داده است [۲۱].

یکی از نواحی مغزی که در جریان هیپوتیروئیدیسم تحت تاثیر قرار می‌گیرد تشکیلات هیپوکامپی است که شامل خود هیپوکامپ (شکنج دندان‌ه‌ای، نواحی CA_1 و CA_3)، قشر انتورینال و مجموعه سوبیکولار (سوبیکولوم، پاراسوبیکولوم و پره سوبیکولوم) می‌شود [۱۸].

کرده بودند با یافته‌های فوق مطابقت دارد (شکل‌های ۲ و ۳ - تصویر ۱). کاهش وزن نوزادان هیپوتیروئید را می‌توان به کاهش در سنتز پروتئین‌ها، نقص در متابولیسم کلسیم و تأخیر در واکنش‌های استخوانی شدن مربوط دانست [۶]. تیروکسین درمانی تا حد قابل ملاحظه‌ای از عوارض ناشی از مصرف داروی PTU هم از بابت تعداد نوزادان زنده به دنیا آمده و هم از بابت میانگین وزن نوزادان می‌کاهد (شکل‌های ۲ و ۳).

در پستانداران هیپوتیروئیدیسم مادری در طی مراحل اولیه رشد و نمو دستگاه عصبی مرکزی جنین و نوزاد باعث بروز عقب افتادگی شدید رشدی و به تبع آن ذهنی هم در انسان و هم در حیوانات آزمایشگاهی می‌شود [۲۲].

ناتوانی‌های رفتاری و عقب ماندگی‌های ذهنی حیواناتی که به طور آزمایشی دچار هیپوتیروئیدیسم شده‌اند به احتمال زیاد به تأخیر در رشد و توسعه زوائد سیتوپلاسمی و به عبارت دیگر



تصویر ۳ - برش تهیه شده از ناحیه سوبیکولوم در گروه تجربی ۱ (بزرگنمایی ۱۰۰۰X)

جدول ۲- نتایج حاصل از مقایسه آماری میانگین غلظت T_4 سرم خون (برحسب میکروگرم بر دسی لیتر) در گروههای مختلف

گروه کنترل	گروه کنترل		
3.255 ± 0.165			
گروه تجربی ۱	***	گروه تجربی ۱	
1.017 ± 0.165			
گروه تجربی ۲	**	گروه تجربی ۲	
7.59 ± 0.587			

نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد ارائه گردیده است. (* : مقایسه گروههای تجربی با گروه کنترل) (** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$)

با توجه به یافته‌های این تحقیق به نظر می‌رسد که هیپوتیروئیدیسم مادری می‌تواند عاملی برای افزایش سقط و جذب جنین، کاهش اندازه مغز و وزن نوزادان و افزایش مرگ و میر آنها باشد. به علاوه هورمون‌های تیروئیدی مادر به احتمال زیاد دارای اثرات فراوانی بر رشد و توسعه درختهای دندرتی و تشکیل سیناپس‌ها در مغز نوزاد می‌باشد. به نظر می‌رسد که تیروکسین درمانی در مرحله جنینی و نوزادی می‌تواند اثرات منفی ناشی از هیپوتیروئیدیسم مادری بر تأخیر رشد و تکامل مناطق مختلف دستگاه عصبی مرکزی از جمله سوبیکولوم را جبران کرده و از این طریق موجب بهبودی در فرایندهای یادگیری و حافظه شود.

منابع

- [1] Behnam-Rassouli M, Herbert LC, Howard V, Phavoah PO, Stanisstreet M, Effect of propyl thiouracil treatment during prenatal and early postnatal development on the neocortex of rat pups. *Neuroendocrinology* 4 (1991) 321-7.
- [2] Buck N, Cali S, Behr J, Enhancement of long-term potentiation at CA₁-subiculum synapses in MK – 801 – treated rats. *Neurosci Lett* 392 (2006) 5-9.
- [3] Carl E, Stafstorm MD, The role of the subiculum in epilepsy and epileptogenesis. *Epilepsy Curr* 4 (2005) 121-129.
- [4] Delange F, The role of iodine in brain development. *Proc Nutr Soci* 1 (2000) 75-79.
- [5] Fisher DA, Brown RS, Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, p. 959-972.
- [6] Gil-Garay R, Mirlles-Flores C, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, Delgado-Baeza E,

یکی از مهمترین عوارض ناشی از هیپوتیروئیدیسم مادرزادی (کرتینیسم) کند ذهنی و نارسایی در فرایندهای یادگیری است. در این رابطه تولید مدل‌های جانوری مبتلا به کرتینیسم و بررسی و شناخت مناطقی از دستگاه عصبی مرکزی که در جریان هیپوتیروئیدیسم مادری گرفتار می‌شوند می‌تواند علاوه بر تشخیص بهتر اتیولوژی کند ذهنی، در افراد کرتین، به درک دقیقتر مکانیزم یادگیری نیز کمک نماید. در فرآیند یادگیری و مدارهای نورونی مربوط به آن سوبیکولوم می‌تواند از اهمیت ویژه‌ای برخوردار باشد زیرا از نظر موقعیت تشریحی در حفاصل قشر انتورینال و تشکیلات هیپوکامپ قرار می‌گیرد. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهند که روند تکامل طبیعی ناحیه سوبیکولوم در جریان هیپوتیروئیدیسم مادری احتمالاً دچار وقفه و آسیب می‌شود.

در پژوهش حاضر، نتیجه مقایسه آماری دانسیته نورونی ناحیه سوبیکولوم در گروه‌های تجربی و کنترل، افزایش معنی داری ($p < 0.0004$) را در گروه تجربی ۱ (گروه PTU) نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد. بالا بودن دانسیته نورونی در ناحیه سوبیکولوم بیانگر آن است که نورون‌های این ناحیه نتوانسته‌اند درختهای دندرتی خود را به طور طبیعی گسترش داده و با نورون‌های ناحیه هیپوکامپ و قشر انتورینال ارتباطات سیناپسی طبیعی برقرار نمایند که این عارضه خود می‌تواند یکی از دلایل کوچکی اندازه مغز در نوزادان هیپوتیروئید نیز باشد.

مقایسه آماری دانسیته نورونی در دو گروه تجربی ۱ و تجربی ۲ (گروه $PTU + T_4$) حاکی از افزایش معنی دار ($p < 0.0005$) دانسیته نورونی در گروه تجربی ۱ می‌باشد. این یافته نشان دهنده اهمیت نقش هورمون‌های تیروئیدی در رشد و نمو طبیعی ساختارهای نورونی و تأثیر تیروکسین درمانی در جلوگیری از بروز عوارض نورونی ناشی از هیپوتیروئیدیسم (در اثر مصرف داروی PTU) می‌باشد.

- [14] Krassas GE, Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril* 74 (2000) 1063-1070.
- [15] Maderia MD, Cadete-Leite A, Andrade JP, Paula-Barbosa MM, Effects of hypothyroidism upon the granular layer of the dentate gyrus in male and female adult rats: a morphometric study. *J Comp Neurol* 1 (1991) 171-186.
- [16] Martinez-Galan JR, Pedraza P, Sanatacana M, Escobar del Rey F, Morreale de Esobar G, Ruiz-Marcos A, Early effects of iodine deficiency on radial cells of the hippocampus of the rat fetus. *J Clin Invest* 11 (1997) 2701-2709.
- [17] Morreal de Escobar G, obregon MJ, Escobar del Rey F, Fetal and maternal thyroid hormones. *Horm Res* 26 (1987) 12-27.
- [18] . O'Mara SM, Commins S, Anderson M, Gigg J, The subiculum: a review of form, physiology and function. *Prog Neurobiol* 2 (2001) 129-155.
- [19] Porterfield SP, Thyroid dysfunction and environmental chemicals-potential impact on brain development. *Environ Health Persp* 13 (2000) 433-438.
- [20] Stoff NP, Jung H, Thiagarajan T, Yao M, Spruston N, Resting and active properties of pyramidal neurons in subiculum and CA₁ of rat hippocampus. *Neurophysiology* 5 (2000)2398-2408.
- [21] Thompson CC, Potter G, Thyroid hormone action in neural development. *Cereb Cortex* 10 (2000) 939-945.
- [22] Trentin AG, Thyroid hormone and astrocyte morphogenesis. *Endocrinology* 189 (2006) 189-197.
- [23] Wiersinga WM, Thyroid hormone replacement therapy. *Hormone Res* 1 (2001) 74-81.
- Maternal hypothyroidism and fetal chondro-osseous development in rats. *Biol Neonate* 6 (1991) 385-394.
- [7] Gilbert ME, Alterations in synaptic transmission and plasticity in area CA₁ of adult hippocampus following developmental hypothyroidism. *Brain Res Dev Brain Res* 1 (2004) 11-18.
- [8] Gilbert ME, Paczkowski C, Propylthiouracil (PTU)-induced hypothyroidism in the developing rat impairs synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the adult hippocampus. *Brain Res Dev Brain Res* 1 (2003) 19-29.
- [9] Gottesfeld Z, Butler II, Findly WE, Prenatal and postnatal hypothyroidism abolishes lesion-induced noradrenergic sprouting in the adult rat. *J Neurosci Res* 14(1984) 61-69.
- [10] Gouveia CHA, Jorgetti V, Bianco AC, Effects of thyroid hormone administration and estrogen deficiency on bone mass of female rats. *J Bone Miner Res* 12 (1997) 2098-2107.
- [11] Guadano-Ferraz A, obregon MJ, Germain DL, Bernal J, The type 2 iodothyronine deiodinase is expressed primarily in glial cells in the neonatal rat brain. *Neurobiology* 94 (1997) 10391 – 10396.
- [12] Itoh Y, Esak T, Kaneshige M, Suzuki H, Cook M, Sokoloff L, cheng S, Nunez J, Brain glucose utilization in mice with a targeted mutation in the thyroid hormone α or β receptor gene. *Neurobiology* 17 (2001) 9913 – 9918.
- [13] Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. Principles of neural science. 4th ed. Mc Graw-Hill, 2000.