Investigating The Effect Of Drinking Water Contaminated With Sodium Nitrite On Ovarian Folliculogenesis, Fertility And Births In NMRI Mice

Jafari Mohammad Javad [1], Allahveisi Azra [2], Nouri Bijan [3], Amini Sara [4], Hessam Shariati Mohammad Bakhtiar [5]

1.MSc student, Department of Anatomical Sciences, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0009-0000-7376-5977

2.Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, Besat Hospital, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9760-5078

3.Health Metrics and Evaluation Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.ORCID ID: 0000-0002-2932-5058

4.Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. (Corresponding Author), Tel: 087-33664653, Email: sh.amini.199@gmail.com. ORCID ID: 0009-0008-1451-6442

5. Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran, ORCID ID: 0000-0002-2000-5197

ABSTACT

Background and Aim: This study investigates the effects of sodium nitrite (NaNO2) on folliculogenesis, reproductive disorders, and embryonic development. Sodium nitrite, used as a food preservative, is toxic when consumed in excess by humans and animals(1). This study aims to examine the impact of drinking water contaminated with sodium nitrite on reproductive processes.

Materials and Methods: Thirty female mice were divided into three groups: a control group that consumed deionized water and two treatment groups that consumed deionized water containing 50 mg/L and 100 mg/L of sodium nitrite for 8 weeks. Folliculogenesis was assessed through histological examination in 5 mice from each group. Additionally, to study fertility, the remaining mice were mated, and the number and health of embryos were evaluated before the end of the pregnancy.

Results: The control group had higher body weight and ovarian weight, whereas the treatment groups exhibited lower body weight and variable ovarian weight. Notably, the number of embryos in Treatment Group 1 was higher, while the number of healthy embryos decreased in Treatment Group 2. Statistical analyses demonstrated significant differences between the groups, indicating varied effects of the treatments on the mice's weight, the number of embryos, and the number of live embryos.

Conclusion: This study revealed that sodium nitrite significantly affects follicular growth and fertility in NMRI mice. Differences in the number of follicles and fertility parameters between the control and treatment groups highlight the detrimental effects of excessive sodium nitrite consumption on reproductive health. Further research is needed to understand the mechanisms behind these effects and to develop therapeutic approaches to improve reproductive health.

Keywords: Sodium Nitrite, Folliculogenesis, Fertility, Mice

Received: July 13, 2024 **Accepted:** Oct 13, 2024

How to cite the article: Jafari Mohammad Javad, Allahveisi Azra, Nouri Bijan, Amini Sara, Hessam Shariati Mohammad Bakhtiar. Investigating The Effect Of Drinking Water Contaminated With Sodium Nitrite On Ovarian Folliculogenesis, Fertility And Births In NMRI Mice. SJKU 2025;30(2):1-14.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

بررسی تأثیر مصرف آب آشامیدنی آلوده به نیتریت سدیم بر فولیکولوژنز تخمدانی، باروری و موالید در موش سوری نژاد NMRI

محمدجواد جعفری [۱]، عذرا الله ویسی [۲]، بیژن نوری [۳]، سارا امینی [۴]، محمد بختیار حسام شریعتی [۵]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۹-۰۰۰۰-۷۳۷۶-۵۹۷۷

۲. دانشیار، گروه علوم تشریح، بیمارستان بعثت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۹۷۶۰-۵۰۷۸

۳. مرکز تحقیقات سلامت سنجی و ارزشیابی، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۲۹۳۲-۵۰۵۸

۴. استادیار، گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، پست الکترونیک: sh.amini.199@gmail.com، تلفن ثابت: ۰۸۷-۳۳۶۶۴۶۵۳، کد ارکید: ۰۰۰۹-۰۰۰۸-۱۴۵۱-۶۴۴۲

۵. استادیار، گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۲۰۰۰-۵۱۹۷

چکیده

زمینه و هدف: این مطالعه تأثیر نیتریت سدیم (NaNO2) بر فولیکولوژنز، اختلالات باروری و تکامل جنین را مورد بررسی قرار می‌دهد. نیتریت سدیم که به‌عنوان یک ماده نگهدارنده غذایی به کار می‌رود در صورت مصرف بیش از حد در انسان‌ها و حیوانات سمیت دارد(۱). هدف از انجام این مطالعه بررسی مصرف آب آشامیدنی آلوده به نیتریت سدیم بر فرآیندهای تولیدمثلی است.

مواد و روش‌ها: ۳۰ سر موش ماده به سه گروه تقسیم شدند: گروه کنترل که آب دیونیزه مصرف کردند و دو گروه تیمار که آب دیونیزه حاوی ۵۰ میلی‌گرم/لیتر و ۱۰۰ میلی‌گرم/ لیتر نیتریت سدیم به مدت ۸ هفته مصرف کردند. فولیکولوژنز با بررسی هیستولوژیک در ۵ موش از هر گروه ارزیابی شد، همچنین برای مطالعه باروری موش‌های باقیمانده جفتگیری کردند و تعداد و سلامت جنین‌ها قبل از پایان بارداری ارزیابی شد.

یافته‌ها: گروه کنترل دارای وزن بدن و وزن تخمدان بالاتری بود؛ اما گروه‌های تیمار دارای وزن بدن کمتر و وزن تخمدان متغیر بودند، همچنین به طور قابل‌توجهی تعداد جنین‌ها در گروه تیمار ۱ بیشتر بود؛ اما تعداد جنین‌های سالم در گروه تیمار ۲ کاهش یافت. تحلیل‌های آماری تفاوت‌های معنی‌دار بین گروه‌ها را نشان داد که تأثیرات مختلف تیمارها روی وزن موش‌ها، تعداد جنین‌ها و همچنین تعداد جنین‌های زنده را نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که نیتریت سدیم به طور قابل‌توجهی بر رشد فولیکول‌ها و باروری در موش‌های NMRI تأثیر دارد، تفاوت‌هایی در تعداد فولیکول‌ها و پارامترهای باروری بین گروه‌های کنترل و تیمار، نقصان‌های اثرات مصرف زیاد نیتریت سدیم بر سلامت تولیدمثلی را بیان می‌کند که نیاز به تحقیقات بیشتر برای درک مکانیسم‌های این تأثیرات و توسعه راه‌های درمانی جهت بهبود سلامت تولیدمثلی وجود دارد.

کلمات کلیدی: نیتریت سدیم، فولیکولوژنز، باروری، موش

وصول مقاله:۱۴۰۳/۴/۲۳ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۳/۷/۴ پذیرش:۱۴۰۳/۷/۲۲

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

مقدمه

نیترات و نیتریت در آب و سبزیجاتی مانند اسفناج یافت می‌شوند و همچنین به‌عنوان افزودنی‌های غذایی کاربرد دارند. نیتریت سدیم به‌ویژه در صنعت فرآوری گوشت برای ایجاد طعم، تثبیت رنگ و جلوگیری از رشد باکتری‌هایی مانند کلستریدیوم بوتولینوم استفاده می‌شود. در سطح فیزیولوژیک نیتریت سدیم به‌عنوان پیش‌ساز اکسید نیتریک (NO) عمل می‌کند که دارای عملکرد تنگ‌کننده عروق و تنگ‌کننده برونش است و در درمان مسمومیت با سیانید استفاده می‌شود؛ با این‌حال نیتریت سدیم در مقادیر زیاد می‌تواند اثرات سیتوتوکسیک، جنینی و تراتوژنیک داشته باشد. اثرات بهداشتی نیتریت سدیم در مقادیر بالا به‌ویژه در کودکان و نوزادان مت‌هموگلوبینمی است؛ همچنین تبدیل نیتریت به نیتروزآمین‌ها در گوشت پخته و ذغالی‌شده و تولید آمین‌های ثانویه در محیط مایع معده مرتبط است. علاوه‌براین ارتباط بین مصرف نیتریت و افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های مغزی و دستگاه گوارش، همچنین التهاب و سمیت در اندام‌های مختلف مشاهده شده است(۱). در مدل‌های حیوانی سقط جنین در گاوهای شیری، خوکچه‌های هندی و موش‌های صحرایی نیز گزارش شده است(۲). نیترات و نیتریت علاوه بر نقششان در حفاظت از سیستم گوارش در برابر میکروب‌های خاص به دلیل خواص ضدباکتریایی، در صورت مصرف بیش از حد ریسک بیماری‌های قلبی- عروقی را افزایش می‌دهند(۳). همچنین به‌عنوان یک عامل مؤثر در ایجاد سرطان معده شناخته می‌شوند(۴). نیتریت سدیم به عنوان یک نگهدارنده در محصولات گوشتی استفاده می‌شود و به حفظ رنگ و جلوگیری از رشد باکتری‌ها کمک می‌کند. با این‌حال مصرف بیش از حد آنّ می‌تواند خطراتی برای سلامتی داشته باشد(۵). در داخل بدن نیترات به نیتریت و سپس به اکسید نیتریک تبدیل می‌شود که این فرآیند منجر به تشکیل مت‌هموگلوبین در خون و ایجاد گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) در اندام‌های هدف می‌شود. نیتریت سدیم به‌عنوان یک عامل اکسیدکننده قوی می‌تواند فشار خون را کاهش داده و انتقال و تحویل اکسیژن را از طریق تشکیل مت‌هموگلوبین مختل کند، تظاهرات بالینی می‌تواند شامل سیانوز، هیپوکسی، تغییرات هوشیاری، دیس‌ریتمی و حتی مرگ باشد(۶). اگرچه اثرات غلظت‌های بالای نیتریت بر زایمان زودرس ذکر شده است؛ اما مطالعات سیستماتیک در مورد تأثیر نیتریت سدیم برکیفیت تخمک و تولیدمثل ماده وجود ندارد(۶). اکسید نیتریک یک تنظیم‌کننده حیاتی در فولیکولوژنز، استروئیدوژنز، بیوسنتز پروستاگلاندین، تخمک‌گذاری، لوتئولیز و بلوغ تخمک است، این ماده در سیگنال‌دهی درون‌سلولی برای رشد و بلوغ تخمک در طول فاز پیش از تخمک‌گذاری دخیل است(۷). این ترکیب توسط سلول‌های گرانولوزا، تکا و لوتئال تولید می‌شود و به‌طور مستقیم بر روی سطح تخمدان تأثیر می‌گذارد و نقش اساسی در فیزیولوژی تخمدان و تنظیم جریان خون ایفا می‌کند(۸-۱۰). همچنین نیتریت سدیم در غلظت‌های بالا باعث اختلال در بیان پروتئین‌های غشای پایه در بیضه موش سوری شده است(۱۱).

آلاینده‌های آب‌های زیرزمینی مانند نیترات اثرات سوئی بر سلامتی و سیستم تولیدمثل انسان و حیوانات دارند، همچنین بر کیفیت آب‌های زیرزمینی و در نتیجه سلامت جوامع وابسته تأثیر می‌گذارند(۱۲). این موضوع نشان می‌دهد نظارت و مدیریت کیفی آب‌های زیرزمینی به سلامت جوامع کمک می‌کند. هدف این مطالعه بررسی تأثیر مصرف آب آشامیدنی آلوده به نیتریت سدیم بر فولیکولوژنز تخمدانی، باروری و موالید در موش سوری نژاد NMRI است و می‌کوشد تا مکانیسم‌های زیستی و فیزیولوژیک تحت تأثیر آلودگی با نیتریت سدیم را توضیح دهد. به‌نظر می‌رسد تاکنون مطالعه‌ای درخصوص تأثیر نیتریت سدیم بر

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

فولیکولوژنز تخمدانی انجام نشده است و همچنین نتایج این پژوهش می‌تواند به بهبود سلامت عمومی و کاهش مشکلات بهداشتی ناشی از آلودگی‌های محیطی کمک کند و توسط متولیان حوزه بهداشت محیط و بهداشت باروری مورد بهره‌برداری قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش که از نوع تجربی - علوم پایه است از ۳۰ سر موش سوری ماده با وزن اولیه ۱۸ تا ۲۰ گرم و در محدوده سنی ۱۰ هفته استفاده شد. حیوانات در شرایط محیطی مناسب و استاندارد از نظر دما، رطوبت و نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و در یک قفس نگهداری شدند. پس از یک هفته سازگار شدن با محیط جدید، وزن حیوانات مجدداً اندازه‌گیری شد و موش‌هایی که وزن آن‌ها از محدوده ۲۳ تا ۲۶ گرم خارج بود از مطالعه حذف شدند. برای سرکوب استروس، موش‌ها به مدت ۳ هفته به صورت گروهی نگهداری شدند. این اقدام به‌منظور کاهش تغییرات فیزیولوژیکی ناشی از چرخه فحلی گروه‌ها انجام شد و همچنین در اتاقی جدا از موش‌های نر قرار گرفتند تا از تأثیر حضور موش‌های نر بر چرخه فحلی جلوگیری شود. پس از سرکوب استروس، موش‌ها به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: گروه شاهد، گروه تیمار ۱ و گروه تیمار ۲. گروه شاهد آب آشامیدنی دیونیزه دریافت کرد، گروه تیمار ۱ و ۲ به ترتیب آب دیونیزه حاوی ۵۰ میلی گرم/لیتر و ۱۰۰ میلی‌گرم/لیتر نیتریت سدیم به مدت ۸ هفته دریافت کردند، سپس به هر قفس یک موش نر منتقل شد که توسط حائل شیشه‌ای منفذدار از موش‌های ماده جدا بود. برای تعیین مرحله چرخه فحلی آزمایش سیتولوژی واژینال انجام شد، بدین ترتیب که به‌وسیله یک سواپ مرطوب شده با سرم فیزیولوژیک نمونه از مخاط واژینال موش‌ها گرفته شد، سپس نمونه‌ها روی یک اسلاید پخش شدند و با الکل ۹۶ درصد فیکس و خشک شدند، سپس با کریستال ویوله به مدت ۴-۷ دقیقه و ائوزین به مدت ۲ دقیقه رنگ‌آمیزی شدند و درنهایت مراحل چرخه فحلی بر اساس نسبت و مورفولوژی لوکوسیت‌ها و سلول‌های اپیتلیال شناسایی شدند. پس از تعیین مرحله چرخه فحلی، ۵ سر موش از هر گروه برای مطالعه فولیکولوژنز قربانی شدند و تخمدان‌ها استخراج، پاک‌سازی و وزن شدند؛ سپس در فیکساتیو بوئن قرار گرفتند. مراحل روتین آماده‌سازی بافتی انجام و برش‌های سریال ۵ میکرونی از تخمدان‌ها تهیه و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند، سپس اولین برش با انجام قرعه‌کشی بین اعداد ۴ تا ۶ مشخص شده و در ادامه با استفاده از روش تخصیص تصادفی از هر ۱۰ برش یکی انتخاب شد (به‌طور مثال ۵، ۱۵، ۲۵، ...) و تعداد فولیکول‌ها در مراحل مختلف تکامل (بدوی، اولیه، ثانویه، پره‌آنترال، آنترال، آترتیک) و همچنین جسم زرد تحت میکروسکوپ نوری شمارش و ثبت شدند و این کار برای همه گروه‌ها انجام شد(۱۳).

در ادامه برای بررسی باروری، ۵ سر موش باقیمانده از هر گروه به مدت یک تا دو روز در مجاورت با موش‌های نر قرار گرفتند، سپس سیتولوژی اسمیر واژینال برای تأیید لقاح انجام شد که در صورت مثبت شدن لقاح، این تاریخ به‌عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته و ثبت شد. در ادامه قبل از تکمیل دوران بارداری، حیوانات قربانی شدند و تعداد جنین‌ها (سالم، ناهنجار، زنده و مرده) ثبت شدند. بدین‌منظور جنین‌های سالم و ناهنجار با استفاده از معیارهای مورفولوژیکی مشخص شدند، جنین‌هایی که نشانه‌هایی از ناهنجاری‌های تکاملی داشتند به‌عنوان جنین ناسالم طبقه‌بندی شدند. لازم به‌ذکر است که تیمارسازی این حیوانات تا انتهای دوره بارداری انجام شد.

آنالیز آماری

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

بـرای تحلیـل داده‌هـای مطالعـه از نسـخه ۱۷ نـرم افـزار STATA اسـتفاده شـد. ابتـدا بـرای متغیرهـای کیفـی جـدول توزیـع فراوانـی و بـرای متغیرهـای کمـی میـانگین و انحـراف معیـار بـرآورد شـد. سـپس از آزمون‌هـای دقیـق فیشـر و مجـذور کـای بـرای مقایسـه متغیرهـای کیفـی در دو گـروه و از آزمون‌هـای تـی مسـتقل و مـن-ویتنـی بـرای مقایسـه متغیرهـای کمـی در دو گـروه اسـتفاده شـد. فـرض نرمـال بـودن متغیرهـای کمـی را بـا اسـتفاده از آزمـون شـپیرو-ویلـک بررسـی کـردیم و سـطح معنـاداری برابـر بـا ۵ درصـد در نظـر گرفتـه شـد. کورسـازی بـه‌منظور جلـوگیری از خطاهـای پژوهشـگر بـه‌ویژه در مطالعـات آزمایشگاهی به‌کار رفت.

یافته‌ها

مقایسه میانگین تعداد فولیکول‌ها در گروه‌های موردمطالعه

میانگین تعداد فولیکول بدوی در گروه شاهد ۱۲۹۶، در گروه تیمار یک ۹۸۲ و در گروه تیمار دو نیز ۱۰۷۴ بود که با آزمون آماری من - ویتنی اختلاف معنی‌دار نبود p:۰/۱۱ ، جدول ۱، شکل‌های ۱، ۲ و ۵ .

میانگین تعداد فولیکول اولیه در گروه شاهد ۱۹۲، در گروه تیمار یک ۱۸۲ و در گروه تیمار دو نیز ۱۴۲ بود که با آزمون آماری من - ویتنی اختلاف معنی‌دار نبود (p: ۰/۱۹)، جدول ۱، شکل‌های ۱، ۴ و ۵.

میانگین تعداد فولیکول ثانویه در گروه شاهد ۸۰، در گروه تیمار یک ۶۰ و در گروه تیمار دو نیز ۶۰ بود که با آزمون آماری من - ویتنی اختلاف بین گروه‌های شاهد و تیمار یک و همچنین بین گروه‌های شاهد و تیمار دو معنی‌دار بود (p: ۰/۰۱۹)، جدول ۱، شکل‌های ۱، ۲ و ۵.

میانگین تعداد فولیکول پره‌آنترال در گروه شاهد ۴۶، در گروه تیمار یک ۲۶ و در گروه تیمار دو نیز ۲۶ بود که با آزمون آماری من - ویتنی اختلاف بین گروه‌های شاهد و تیمار یک و همچنین بین گروه‌های شاهد و تیمار دو معنی‌دار بود (p: ۰/۰۱۲)، جدول ۱، شکل ۳.

میانگین تعداد فولیکول آنترال در گروه شاهد ۱۳/۴، در گروه تیمار یک ۱۰/۶ و در گروه تیمار دو نیز ۱۱ بود که با آزمون آماری من - ویتنی اختلاف معنی‌دار نبود (p: ۰/۱۰۵)، جدول ۱، شکل‌های ۱، ۴ و ۵.

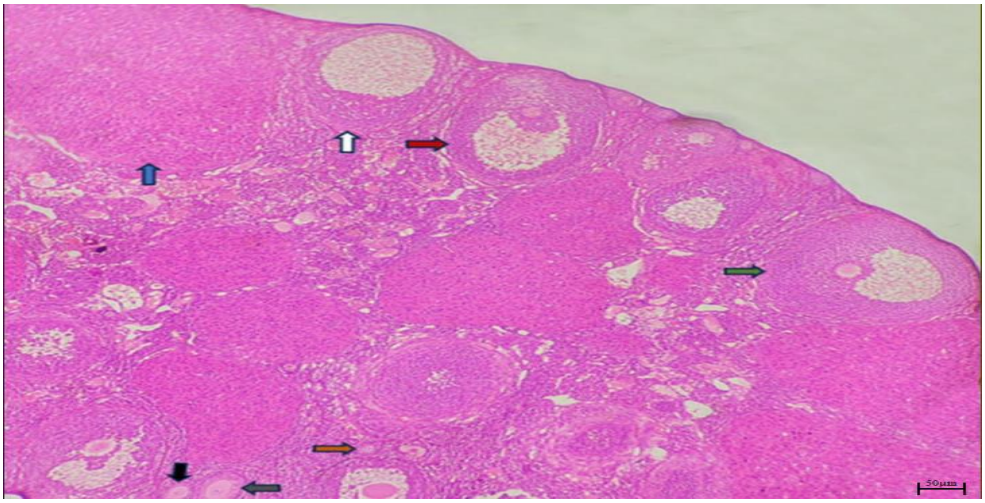
میانگین تعداد فولیکول آترتیک در گروه شاهد ۱۵۶، در گروه تیمار یک ۱۶۶ و در گروه تیمار دو نیز ۱۴۲ بود که با آزمون آماری من - ویتنی اختلاف معنی‌دار نبود (p: ۰/۵۸)، جدول ۱، شکل‌های ۱، ۲ و ۵.

میانگین تعداد جسم زرد در گروه شاهد ۱۴/۶، در گروه تیمار یک ۱۱/۲ و در گروه تیمار دو نیز ۹/۴ بود که با آزمون آماری من-ویتنی اختلاف بین گروه‌های شاهد و تیمار دو معنی‌دار بود (p: ۰/۰۲۷)، جدول ۱، شکل‌های ۱، ۲ و ۵.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

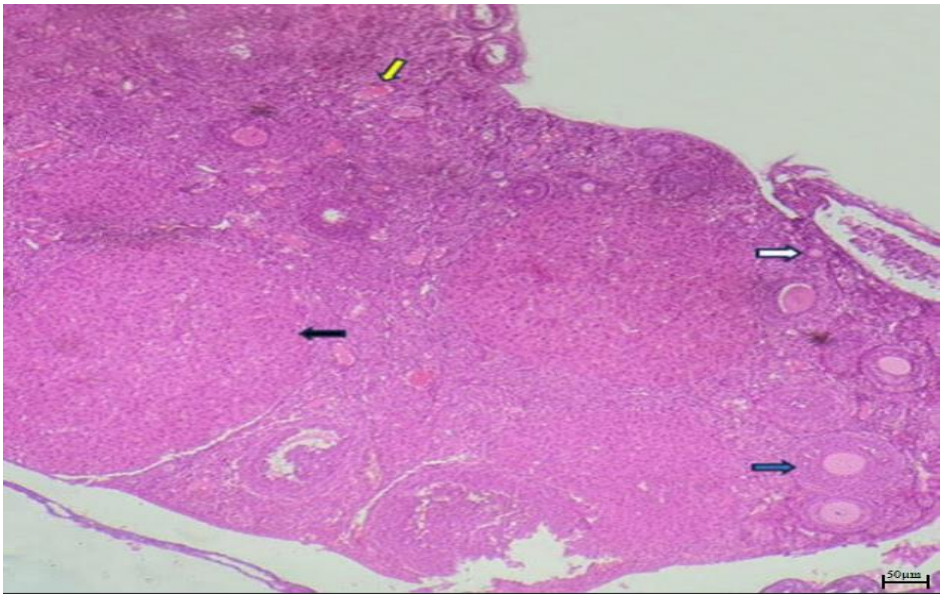
جدول ۱. مقایسه آماری میانگین تعداد فولیکول‌ها در گروه‌های شاهد، تیمار ۱ و تیمار ۲

شاخص		بدوی	اولیه	ثانویه	پره‌آنترال	آنترال	آترتیک	جسم زرد	جمع فولیکول‌ها
میانگین	شاهد	۱۲۹۶	۱۹۲	۸۰	۴۶	۱۳/۴	۱۵۶	۱۴/۶	۱۷۸۳/۴
	تیمار ۱	۹۸۲	۱۸۲	۶۰	۲۶	۱۰/۶	۱۶۶	۱۱/۲	۱۴۲۶/۶
	تیمار ۲	۱۰۷۴	۱۴۲	۶۰	۲۶	۱۱	۱۴۲	۹/۴	۱۴۵۵
P-value		۰/۱۱	۰/۱۹	۰/۰۱۹	۰/۰۱۲	۰/۱۰۵	۰/۵۸	۰/۰۲۷	۰/۱۰۸
Mann-Whitney				۲ و ۱ ۳ و ۱	۲ و ۱ ۳ و ۱			۳ و ۱	

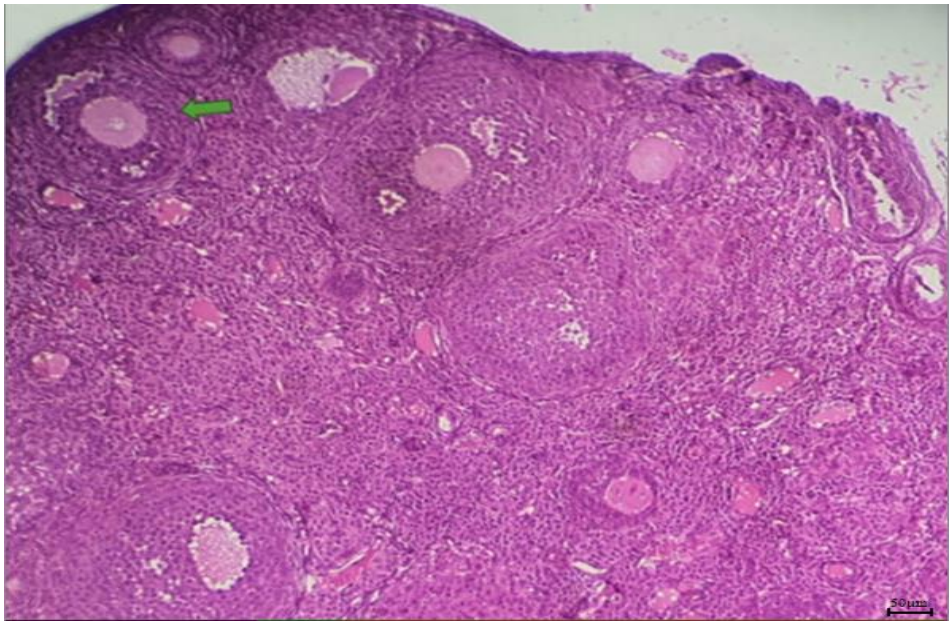


شکل ۱. تصویر میکروسکوپ نوری از مقطع تخمدان گروه شاهد. فولیکول بدوی (فلش نارنجی)، فولیکول اولیه (فلش مشکی)، فولیکول ثانویه (فلش خاکستری)، فولیکول آنترال (فلش قرمز و سبز)، فولیکول آترتیک (فلش سفید)، جسم زرد (فلش آبی). بزرگنمایی ۲۰×

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

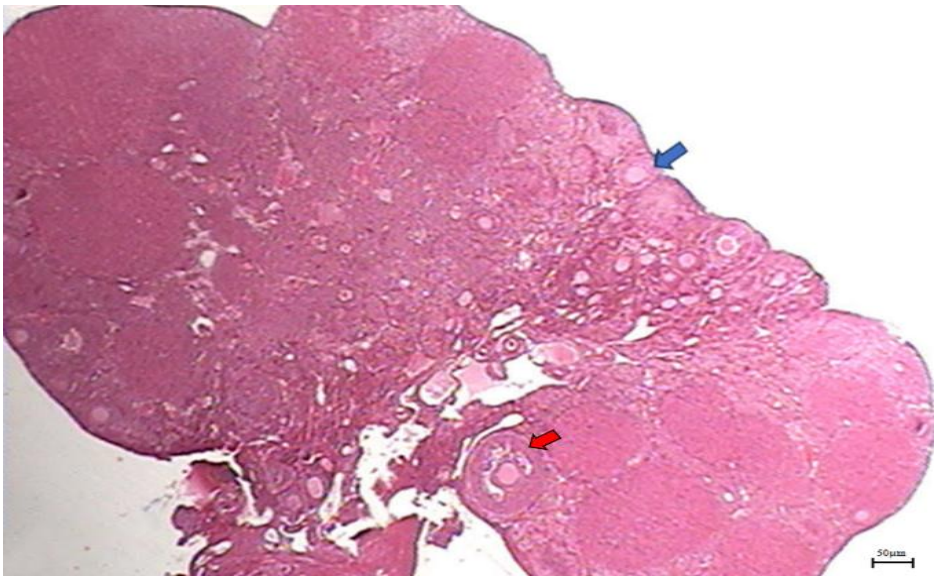


شکل ۲. تصویر میکروسکوپ نوری از مقطع تخمدان گروه تیمار ۱. فولیکول بدوی (فلش سفید)، فولیکول ثانویه (فلش آبی)، جسم زرد (فلش مشکی)، فولیکول آترتیک (فلش زرد). بزرگنمایی ۱۰×

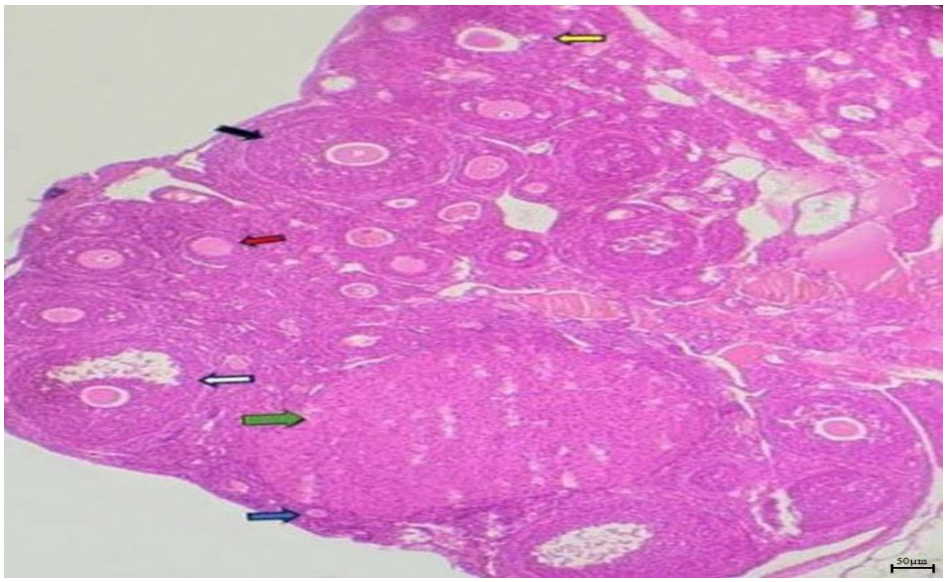


شکل ۳. تصویر میکروسکوپ نوری از مقطع تخمدان گروه تیمار ۱. فولیکول پره‌آنترال (فلش سبز). بزرگنمایی ۲۰×

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]



شکل ۴. تصویر میکروسکوپ نوری از مقطع تخمدان گروه تیمار ۱. فولیکول اولیه (فلش آبی)، فولیکول آنترال (فلش قرمز). بزرگنمایی ×۱۰



شکل ۵. تصویر میکروسکوپ نوری از مقطع تخمدان گروه تیمار ۲. فولیکول بدوی (فلش آبی)، فولیکول اولیه (فلش قرمز)، فولیکول ثانویه (فلش مشکی)، فولیکول آنترال (فلش سفید)، فولیکول آترتیک (فلش زرد)، جسم زرد (فلش سبز). بزرگنمایی ×۲۰

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

مقایسه میانگین وزن موش‌ها در گروه‌های موردمطالعه

میانگین وزن موش‌ها در گروه شاهد ۳۶/۹۰ گرم، در گروه تیمار یک ۳۵/۲۴ گرم و در گروه تیمار دو نیز ۳۳/۵۵ گرم بود که با آزمون آماری من-ویتنی اختلاف بین گروه‌های شاهد و تیمار یک معنی‌دار بود (p: ۰/۰۱۹)، جدول ۲.

مقایسه میانگین وزن تخمدان در گروه‌های موردمطالعه

میانگین وزن تخمدان‌ها در گروه شاهد ۰/۰۱۵ گرم، در گروه تیمار یک ۰/۰۱۰ گرم و در گروه تیمار دو نیز ۰/۰۱۴ گرم بودند که با آزمون آماری من-ویتنی اختلاف معنی‌دار نبود، جدول ۲.

مقایسه میانگین تعداد جنین‌ها در گروه‌های موردمطالعه

در گروه شاهد از مجموع ۵ سر موش، یکی از آن‌ها باردار نبود و میانگین تعداد جنین‌ها در ۴ سر موش گروه شاهد ۸/۷۵، در گروه تیمار یک، میانگین ۱۱/۴۰ بود و در گروه تیمار دو نیز از مجموع ۵ سر موش فقط دو موش باردار بودند که میانگین تعداد جنین آن‌ها۹/۵۰ بود که با آزمون آماری من-ویتنی اختلاف بین گروه‌های شاهد و تیمار یک معنی‌دار بود (p: ۰/۰۳)، جدول ۲، شکل‌های ۶ ، ۷ و ۸

مقایسه میانگین تعداد جنین زنده در گروه‌های موردمطالعه

میانگین تعداد جنین زنده در گروه شاهد ۸/۲۵، در گروه تیمار یک ۶/۴ و در گروه تیمار دو نیز ۳/۵۰ بود که با آزمون آماری من - ویتنی اختلاف معنی‌دار نبود، جدول ۲، شکل‌های ۶، ۷ و ۸ .

مقایسه میانگین تعداد جنین سالم در گروه‌های موردمطالعه

در اینجا منظور از جنین سالم، جنینی بوده که از نظر ظاهری ناهنجاری در آن مشاهده نشده است. میانگین تعداد جنین سالم در گروه شاهد ۸/۷۵، در گروه تیمار یک ۱۱/۴۰ و در گروه تیمار دو نیز ۹/۵ بود که با آزمون آماری من - ویتنی اختلاف بین گروه‌های شاهد و تیمار یک معنی‌دار بود (p: ۰/۰۱۵)، جدول ۲، شکل‌های ۶، ۷ و ۸ .

مقایسه میانگین تعداد جنین مرده در گروه‌های موردمطالعه

میانگین تعداد جنین مرده در گروه شاهد ۰/۵، در گروه تیمار یک ۵ و در گروه تیمار دو نیز ۶ بود که با آزمون آماری من - ویتنی اختلاف معنی‌دار نبود، جدول ۲، شکل‌های ۶، ۷ و ۸ .

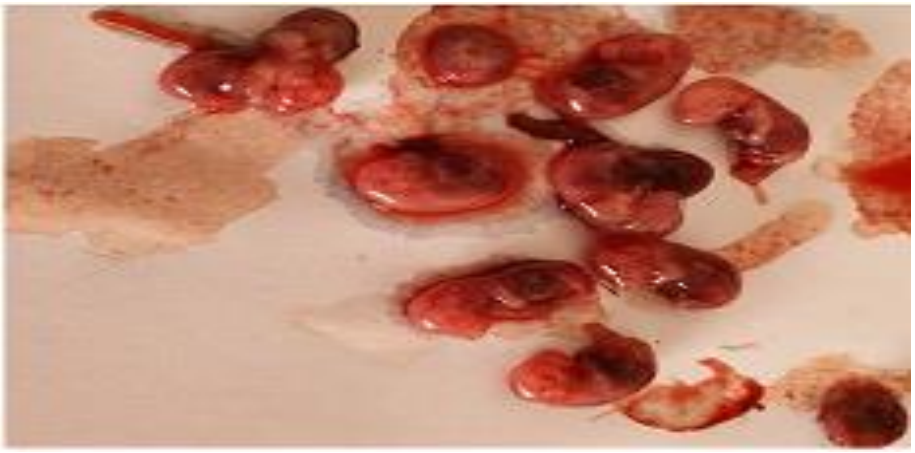
جدول ۲: مقایسه آماری شاخص‌های باروری در گروه‌های شاهد، تیمار ۱ و تیمار ۲

شاخص	میانگین وزن موش برحسب گرم	میانگین وزن تخمدان برحسب گرم	میانگین تعداد جنین	میانگین تعداد جنین زنده	میانگین تعداد جنین سالم	میانگین تعداد جنین مرده
گروه شاهد	۳۶/۹۰	۰/۰۱۵	۸/۷۵	۸/۲۵	۸/۷۵	۰/۵
گروه تیمار ۱	۳۵/۲۴	۰/۰۱۰	۱۱/۴۰	۶/۴	۱۱/۴۰	۵
گروه تیمار ۲	۳۳/۵۵	۰/۰۱۴	۹/۵۰	۳/۵۰	۹/۵۰	۶
P-value	۰.۰۱۹	۰/۱۷	۰/۰۲	۰/۰۷	۰/۰۱۵	۰/۰۶
Mann-Whitney	۱و۳		۱و۲		۱و۲	

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

شکل ۶. جنین‌های گروه شاهد. شامل جنین‌های زنده، سالم و مرده.

شکل ۷. جنین‌های گروه تیمار ۱. شامل جنین‌های زنده، سالم و مرده.



شکل ۸. جنین‌های گروه تیمار ۲. شامل جنین‌های زنده، سالم و مرده.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

بحث

مطالعه حاضر تحلیلی از تأثیر مصرف آب آلوده به نیتریت سدیم بر تعداد فولیکول‌ها و نرخ باروری در موش‌های سوری نژاد NMRI را ارائه می‌کند که شامل یک گروه کنترل و دو گروه تیمار است. نیتریت سدیم به طور گسترده در صنایع غذایی، صنعت و کشاورزی استفاده می‌شود و از عوامل آلودگی آب آشامیدنی است، بااین‌حال نقش آن در جنبه‌های تولیدمثل به‌ویژه تکامل فولیکول‌های تخمدان و باروری به تحقیقات بیشتر نیاز دارد(۱۴).

تحلیل تعداد فولیکول‌ها در موش‌های سوری گروه‌های کنترل، تیمار ۱ و تیمار ۲

در این مطالعه تأثیر نیتریت سدیم بر فولیکولوژنز و باروری در موش‌های ماده بررسی شد. نتایج نشان داد که تفاوت‌های معنی‌داری در تعداد فولیکول‌های ثانویه، پره‌آنترال و جسم زرد بین گروه کنترل و گروه‌های تیمار شده با نیتریت سدیم وجود دارد. بیشترین درصد فولیکول های بدوی در گروه تیمار ۲ مشاهده شد که احتمالاً به‌دلیل وقفه در سیر تکاملی فولیکول‌ها و عدم ارتقاء به مراحل بعدی است. مطالعات نشان داده‌اند که برخی از عوامل محیطی و تغذیه‌ای می‌توانند بر روند فولیکولوژنز تأثیر گذاشته و باعث تغییر در تعداد و درصد فولیکول‌ها شوند، همچنین اختلال در سیگنال‌دهی مولکول‌های تنظیم‌کننده رشد فولیکولی نیز می‌تواند منجر به توقف رشد فولیکول‌ها در مراحل اولیه شود(۱۵, ۱۶). مطالعه Sulagna Dutta و همکاران نشان داد که نیتریت اثر منفی بر مراحل تخمک‌گذاری دارد(۱۷). مطالعه مروری Maria Cristina Budani و همکاران نیز نشان داد که نیتریک اکسید عملکردهای قابل‌توجهی در تخمدان از جمله کنترل استروئیدوژنز و فولیکولوژنز اعمال می‌کند(۱۸). مطالعه مروری Pawan K. Dubey و همکاران نیز بر نقش حیاتی نیتریت (نیترات) در فرآیندهای تولیدمثلی تأکید دارد و نشان می‌دهد که اختلال در میزان آن می‌تواند منجر به اختلالات تولیدمثلی شود(۱۹). تحلیل‌های آماری نشان داد که نیتریت سدیم به دلیل ماهیت اکسیدکنندگی خود می‌تواند بر روند تکامل فولیکول‌ها تأثیر بگذارد. همچنین در مراحل پیشرفته‌تر فولیکولوژنز که فولیکول‌ها در حال تکثیر بوده و به انرژی بیشتری نیاز دارند میتوکندری‌ها نقش کلیدی دارند؛ اما نیتریت سدیم با ایجاد استرس‌اکسیداتیو و آسیب به میتوکندری‌ها می‌تواند بر عملکرد و بلوغ فولیکول‌های در حال تکامل تأثیر منفی گذاشته و باعث القای آپوپتوز در آن‌ها شود که درنهایت منجر به آترزی فولیکول‌ها می‌گردد(۲۰, ۲۱)؛ درحالی‌که فولیکول‌های بدوی به دلیل سرعت رشد پایین‌تر و نیاز به انرژی کمتر به استرس اکسیداتیو مقاوم‌تر هستند. مطالعه Lei Ge و همکاران نیز نشان داد که میزان اووسیت در گروه‌های تیمار شده با نیتریت سدیم نسبت به گروه کنترل کمتر است(۲۲). میتوکندری‌ها نقش حیاتی در فرآیندهای متابولیکی و تولید انرژی ایفا می‌کنند و در بلوغ اووسیت، لقاح و تکامل اولیه جنین نقش دارند(۲۳). توزیع نامناسب میتوکندری‌ها پس از قرارگیری در معرض نیتریت سدیم می‌تواند به پیشرفت غیرطبیعی میوز اووسیت و کاهش کیفیت تخمک‌ها منجر شود(۲۴). مطالعه Lei Ge و همکاران نشان داد که در موش‌های تحت درمان با نیتریت سدیم، میزان ATP اووسیت‌ها کاهش یافته است که می‌تواند به‌دلیل اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها باشد(۲۲). در نتیجه شکست در بلوغ میوزی و کاهش کیفیت تخمک‌ها را می‌توان با مکانیسم کاهش تولید ATP توسط میتوکندری‌های دچار اختلال توضیح داد. در مجموع نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که مصرف بالای نیتریت سدیم می‌تواند بر فولیکولوژنز و باروری تأثیر منفی داشته باشد. مطالعات بیشتر برای درک بهتر مکانیسم‌های دخیل و توسعه راهکارهای درمانی ضروری است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

بررسی وضعیت باروری موش‌های سوری در گروه‌های کنترل، تیمار ۱ و تیمار ۲

پارامترهای مرتبط با باروری مانند تعداد جنین‌ها، جنین‌های زنده، سالم و همچنین مرده ارزیابی شدند. از دیدگاه ماکروسکوپی ناهنجاری ماکروسکوپی در جنین‌های موش‌های تیمار شده با نیتریت سدیم در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/لیتر دیده نشد. این یافته نشان داد که تیمار با این دوزها موجب ایجاد ناهنجاری‌های تکاملی در موش‌ها نشده است(۲۵). در گروه‌های تیمار اثرات متفاوتی بر پارامترهای باروری نسبت به گروه کنترل مشاهده شد، در تیمار ۱ تعداد جنین‌ها افزایش یافت؛ اما در تیمار ۲ تعداد جنین‌های زنده کاهش یافت ،به عبارتی دیگر مرگ و میر جنینی در این گروه افزایش داشت. تحلیل‌های آماری نشان داد تفاوت‌های معنی‌داری در پارامترهای باروری بین گروه‌ها وجود دارد که نشان‌دهنده تأثیر منفی دوز ۱۰۰ میلی گرم/لیتر نیتریت سدیم است. مطالعه Lei Ge و همکاران نشان داد که نیتریت سدیم اثرات نامطلوبی بر بلوغ تخمک، مورفولوژی دوک میوز، توزیع میتوکندری و سطوح ATP دارد و باعث استرس‌اکسیداتیو، آپوپتوز اولیه، آسیب به DNA و تغییرات اپی‌ژنتیکی در تخمک‌ها می‌شود که ممکن است کاهش کیفیت تخمک و سلامت جنین‌ها را توضیح دهد، همچنین مطابق با نتایج ما نیتریت سدیم با دوز پایین (۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بر تعداد جنین‌ها اثر سوء نداشت؛ اما با دوز بالا (۱۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) اثر منفی بر بقای جنین‌ها داشت(۲۲).

بررسی وزن موش‌های سوری در گروه‌های کنترل، تیمار ۱ و تیمار ۲

مطالعه حاضر نشان داد که افزایش غلظت نیتریت سدیم موجب کاهش وزن موش‌ها شد و این کاهش بین گروه شاهد و تیمار دو معنی‌دار بود که از نظر تیم ما ممکن است نیتریت سدیم موجب کاهش اشتهای حیوان در خوردن و آشامیدن شده باشد. این یافته همسو با مطالعاتی است که تجویز دوز بالای نیتریت سدیم منجر به کاهش قابل‌توجه وزن موش‌ها شده بود(۲۲, ۲۶, ۲۷)، همچنین مطالعات مختلف بر روی موش‌های نر و ماده نیز نتایج مشابهی را گزارش کرده‌اند. کاهش وزن بدن در موش‌های دریافت‌کننده نیترات سدیم به دلیل افزایش سطح نیترات در بدن و تولید رادیکال‌های آزاد و نیتروزآمین‌ها است که منجر به پراکسیداسیون لیپیدها و استرس اکسیداتیو می‌شود(۲۸-۳۰).

در مطالعه حاضر، نیتریت سدیم در هر دو غلظت موجب کاهش جزئی در وزن تخمدان‌ها شد که در راستای نتایج مطالعه Lei Ge و همکاران بود که نیتریت سدیم موجب کاهش وزن تخمدان‌ها و کاهش تعداد اووسیت‌های جمع‌آوری شده بود(۳۱). با توجه به‌اینکه تخمدان از مجموعه‌ای از سلول‌ها، فولیکول‌ها، عروق خونی، فاسیا و بافت همبند تشکیل شده است(۳۳)؛ لذا کاهش وزن تخمدان می‌تواند ناشی از هر کدام از این موارد باشد. در این مطالعه کاهش وزن تخمدان می‌تواند به‌دلیل کاهش در تعداد فولیکول‌ها باشد که شرح آن پیش‌تر اشاره شد، همچنین مطالعات نشان داده‌اند که وزن و حجم تخمدان عمدتاً تحت تأثیر محتویات آن به‌ویژه فولیکول‌ها قرار دارد؛ بنابراین کاهش وزن تخمدان‌ها در مطالعه Lei Ge احتمالاً به دلیل کاهش تعداد فولیکول‌ها در اثر قرارگیری در معرض نیتریت سدیم بوده است(۳۱).

نتیجه‌گیری

نویسندگان این مطالعه معتقدند که این آلاینده محیطی به‌خصوص در دوز بالا که از آن بهره‌برداری شد، موجب اختلال در فولیکولوژنز تخمدانی شده است که به نوبه خود می‌تواند تهدید جدی برای باروری و فرزندآوری در جامعه کنونی و بخصوص کشورمان ایران باشد. تحقیقات بیشتر

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

ممکن است برای تبیین مکانیسم‌های زیربنایی این اثرات و بهینه‌سازی استراتژی‌های درمانی برای بهبود سلامت تولیدمثل ضروری باشد، از طرفی دیگر انجام یک بررسی مولکولار در ارتباط با اثرات نیتریت سدیم بر فولیکولوژنز و باروری توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

از شورای پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان برای تصویب این طرح با کد اخلاق IR.MUK.REC.1402.185 و هماهنگی‌های لازم در خصوص اجرای این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود. در انجام پژوهش یا تهیه مقاله از بودجه یا امکانات مؤسسه یا سازمانی استفاده نشده است. این مقاله از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد در رشته علوم تشریح استخراج یافته است و هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

منابع

1.Elsherbiny NM, Maysarah NM, El-Sherbiny M, Al-Gayyar MM. Renal protective effects of thymoquinone against sodium nitrite-induced chronic toxicity in rats: Impact on inflammation and apoptosis. Life sciences. 2017;180:1-8.

2.Goldman M, Noel ME, Vaubel JA. Effect of sodium nitrite ingestion on unilateral ovarian compensatory hypertrophy in the rat. Toxicology and Applied Pharmacology. 1974;30(2):333-5.

3.Zhao N, Xu J, Singh B, Yu X, Wu T, Huang Y. Nitrates for the prevention of cardiac morbidity and mortality in patients undergoing non-cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Aug 4;2016(8)

4.Pirsaheb m., sharafi k., morad m.. A survey on nitrite and nitrate levels in vegetables and cucurbits cultivated in northern and western plains of kermanshah city in 2012. Journal of food hygiene[internet]. 2013;3(1 (9)):77-87. Available from: https://sid.ir/paper/223021/en

5.Golkari h., eskandari m.h., pakfetrat s., lashkari h.. Simultaneous determination of nitrite and nitrate residues in meat products marketed in shiraz by high performance liquid chromatography. Journal of food hygiene[internet]. 2012;2(2 (6)):51-60. Available from: https://sid.ir/paper/222964/en

6.Neth MR, Love JS, Horowitz BZ, Shertz MD, Sahni R, Daya MR. Fatal sodium nitrite poisoning: key considerations for prehospital providers. Prehospital Emergency Care. 2021;25(6):844-50.

7.HATTORI Ma, Tabata S. Nitric oxide and ovarian function. Animal Science Journal. 2006;77(3):275-84.

8.Aly HA, Mansour AM, Abo-Salem OM, Abd-Ellah HF, Abdel-Naim AB. Potential testicular toxicity of sodium nitrate in adult rats. Food and chemical toxicology. 2010;48(2):572-8.

9.Staicu F-D, Canha-Gouveia A, Soriano-Úbeda C, Martínez-Soto JC, Adoamnei E, Chavarro JE, et al. Nitrite and nitrate levels in follicular fluid from human oocyte donors are related to ovarian response and embryo quality. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2021;9:647002.

10.Tamanini C, Basini G, Grasselli F. Nitric oxide and the ovary. *Journal of Animal Science* 81.14_suppl_2 (2003):

11.Amale MH, Shahneh A, Nasrollahi S. Effects of nitric oxide synthase inhibition on goat oocyte meiotic maturation. Archives Animal Breeding. 2013;56(1):255-63.

12.Bouchard DC, Williams MK, Surampalli RY. Nitrate contamination of groundwater: sources and potential health effects. Journal-American Water Works Association. 1992;84(9):85-90.

13.Bolon B, Bucci TJ, Warbritton AR, Chen JJ, Mattison DR, Heindel JJ. Differential follicle counts as a screen for chemically induced ovarian toxicity in mice: results from continuous breeding bioassays. Fundamental and applied toxicology. 1997;39(1):1-10.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]

14.Kotb DA, Abdellateif A-E-kM, Zaghloul KH. Reproductive Toxicity of Sodium Nitrite and Its Modulation by Ascorbic Acid as An Antioxidant in Pregnant Female Mice. Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, B Zoology. 2023;15(1):19-51.
15.Edson MA, Nagaraja AK, Matzuk MM. The mammalian ovary from genesis to revelation. Endocrine reviews. 2009;30(6):624-712.
16.Devine PJ, Perreault SD, Luderer U. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. Biology of reproduction. 2012;86(2):27, 1-10.
17.Dutta S, Sengupta P. The role of nitric oxide on male and female reproduction. The Malaysian journal of medical sciences: MJMS. 2022;29(2):18.
18.Budani MC, Tiboni GM. Novel insights on the role of nitric oxide in the ovary: a review of the literature. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021;18(3):980.
19.Dubey PK, Sharma GT. Nitric Oxide and Ovarian Folliculogenesis: A Possible Role in Follicular Atresia—A Review. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 980
20.Dumollard R, Duchen M, Carroll J. The role of mitochondrial function in the oocyte and embryo. Current topics in developmental biology. 2007;77:21-49.
21.Tiwari M, Prasad S, Tripathi A, Pandey AN, Ali I, Singh AK, et al. Apoptosis in mammalian oocytes: a review. Apoptosis. 2015;20:1019-25.
22.Ge L, Han Z, Gao Y-Q, Zhou C-J, Wang D-H, Ma Y-Z, et al. Sodium nitrite negatively affects reproductive ability and offspring survival in female mice. Toxicology. 2019;427:152284.
23.Pasquariello R, Ermisch AF, Silva E, McCormick S, Logsdon D, Barfield JP, et al. Alterations in oocyte mitochondrial number and function are related to spindle defects and occur with maternal aging in mice and humans. Biology of Reproduction. 2019;100(4):971-81.
24.Stojkovic M, Machado SA, Stojkovic P, Zakhartchenko V, Hutzler P, Gonçalves PB, et al. Mitochondrial distribution and adenosine triphosphate content of bovine oocytes before and after in vitro maturation: correlation with morphological criteria and developmental capacity after in vitro fertilization and culture. Biology of reproduction. 2001;64(3):904-9.
25.Globus M, Samuel D. Effect of maternally administered sodium nitrite on hepatic erythropoiesis in fetal CD-1 mice. Teratology. 1978;18(3):367-77.
26.Amiri I, Najafi R, SHEYKH N. Nitric oxide level in seminal plasma and its relation with sperm DNA damages. 2007.
27.Rosselli M, Dubey RK, Imthurn B, Macas E, Keller PJ. Andrology: Effects of nitric oxide on human spermatozoa: Evidence that nitric oxide decreases sperm motility and induces sperm toxicity. Human Reproduction. 1995;10(7):1786-90.
28.Hu J, Ma S, Zou S, Li X, Cui P, Weijdegård B, et al. The regulation of nitric oxide synthase isoform expression in mouse and human fallopian tubes: potential insights for ectopic pregnancy. International journal of molecular sciences. 2014;16(1):49-67.
29.Helal E, Soliman GZ. Biochemical studies on the effect of sodium nitrite and/or glutathione treatment on male rats. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2008;30(1):25-38.
30.Adelakun SA, Ukwenya VO, Ogunlade BS, Aniah JA, Ibiayo AG. Nitrite-induced testicular toxicity in rats: therapeutic potential of walnut oil. JBRA Assisted Reproduction. 2019;23(1):15.
31.Duan X, Wang Q-C, Chen K-L, Zhu C-C, Liu J, Sun S-C. Acrylamide toxic effects on mouse oocyte quality and fertility in vivo. Scientific reports. 2015;5(1):11562.
32.Soleymani Rad J. Histology. 6th ed. Tehran: golban, 1391: 277-280.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-02]