

بررسی آثار نیتریک اکساید بر تغییرات کمی و کیفی رحم موشهای صحرایی باردار

سید محمد حسین نوری موگهی ^{Ph.D.}، مهناز آذرنیا ^{Ph.D.}، نرگس قبه مهاجر ^{M.Sc.}

* دانشیار گروه بافت‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

** استادیار گروه بافت‌شناسی دانشگاه تربیت معلم

*** دانشجوی کارشناسی ارشد گروه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شمال

تاریخ وصول: اسفند ماه ۸۲، تاریخ پذیرش: اردیبهشت ماه ۸۳

چکیده

هدف: بررسی تغییرات کیفی و کمی رحم موش پس از تزریق L-Arg (L-A) به عنوان سنتزکننده نیتریک اکساید (NO: Nitric oxide) و L-Name (L-N) به عنوان بازدارنده سنتز

مواد و روشها: ۲۰ سر موش از نژاد Sprague Dawley با سن ۸ هفته، و وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم، یک هفته در شرایط حیوانخانه قرار گرفتند. با مشاهده پلاک واژینال موشهای باردار به صورت جداگانه، در ۴ گروه ۵ تایی شامل کنترل، نرمال سالین، L-A و L-N قرار گرفتند. تزریق L-A و L-N در روزهای سوم، چهارم و پنجم بارداری به روش ip انجام شد. در روز چهاردهم بارداری پس از بیهوشی با اتر و لاپاراتومی. رحم مادران خارج و پس از توزین در فرمالین ده درصد تثبیت شد و سپس آماده‌سازی، قالبگیری و برش‌گیری انجام شد. برشهای در مقاطع ۲-۱ میکرونی تهیه و با همتاکسیلین - اتوزین رنگ‌آمیزی و بررسی شدند.

یافته‌ها: براساس نتایج که اختلاف معنی‌داری بین گروههای L-A و L-N در وزن رحم، حجم رحم، ضخامت آندومتر و میومتر و دیواره رحم نسبت به گروه کنترل وجود دارد ($p < 0.01$). در گروه L-N افزایش متغیرها نسبت به گروه کنترل مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: تزریق L-A و L-N در روزهای سوم، چهارم و پنجم بارداری باعث تغییرات کمی و کیفی در رحم موشها شد که می‌تواند روی بارداری تأثیر بگذارد.

کلید واژه: نیتریک اکساید، رحم، مطالعه مورفومتری

مقدمه

NO به وسیله سلولهای مختلف در همه جای بدن از L-Arg ساخته می‌شود و در تمام سلولهای ماهیچه صاف، سلول مزانشیال کلیه، نورونهای دستگاه عصبی، پلاکتهای خون، هپاتوسیتها، ماکروفاژها، فیبروبلاستها و سلولهای اپی‌تلیال و در سلولهای ایمنی تولید می‌شود. تحقیقات متعدد نشان داده است که این ماده، یکی از عوامل قوی انقباض عروق است [۳].

مارلتا (Marletta) و همکارانش در سال ۱۹۸۸ گزارش کردند که ماکروفاژها، نیتريت و نترات را از L- آرژنین تولید می‌کنند و اسید آمینه آرژنین منبع نیتریک اکساید داخلی (آندوژن) است [۴]. همه ایزوفرمهای نیتریک اکساید - سنتاز

در دهه گذشته نیتریک اکساید (NO) به عنوان مولکولی که به طور برجسته و مهم، بیولوژی و فیزیولوژی سیستم تولیدمثل را تعیین می‌کند شناخته شده است [۱]. در سال ۱۹۹۲ با توجه به تحقیقات متعدد، مجلات عملی آن زمان نیتریک اکساید (NO) را مولکول سال نامیدند. نیتریک اکساید (NO) مولکول لیپوفیل کوچکی با نیمه عمر ۳ تا ۵ ثانیه است، قابلیت انتشار و فعالیت شدیدی دارد که نقش دوگانه فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک از خود بروز می‌دهد [۲].

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه بافت‌شناسی
صندوق پستی ۶۴۴۷-۱۴۱۵۵ Email: NooriMoog@hotmail.com

تمام مراحل دیگر چرخه استروس مقایسه شده است و در طول پرواستروس در لوله رحمی نسبتاً پایین است. به هر حال لوله‌های رحمی نقش مؤثر و حیاتی را برای بارور سازی و رشد جنین اولیه ایفاء می‌کند و ممکن است که نیتریک اکساید (No) نقش مؤثری را در پیشرفت جنین فرایندی ایفا کند [۱۷]. نقش نیتریک اکساید در تنظیم قابلیت انقباض لوله رحمی توسط رسلی (Rosselli) و همکارانش در سال ۱۹۹۴ گزارش شده است [۱۹].

در مقایسه با وضعیت فیزیولوژیکی، سنتز نیتریک اکساید در محدوده لوله رحمی یا رحم ممکن است تحت شرایط پاتوفیزیولوژیکی معین، نظیر عفونت افزایش یابد و ممکن است به‌طور آشکار به کاهش بارورسازی از طریق آثار سمی روی اسپرماتوسیت یا روی تخم منجر شود. به علاوه تولید اضافی نیتریک اکساید ممکن است ضربان مویرگی را تحت تأثیر قرار داده و در نتیجه جنین حرکت کرده و به سقط جنین منجر شود [۲۰]. نیتریک اکساید، انقباض سلولهای ماهیچه صاف و انقباض خودبه‌خودی و همچنین انقباض رحم در طول بارداری را تنظیم می‌کند [۱۶، ۲۱ و ۲۲]. به غیر از دیواره عروق و نورونها، وجود NOS در اپی‌تلیوم غده‌ای، سلولهای بافت آندومتری و سلولهای ماهیچه صاف میومتری شناسایی شده است، با توجه به اینکه نیتریک اکساید نقش موضعی در کنترل بافت رحمی ایفا می‌کند [۲۳]. سنتز موضعی نیتریک اکساید در محدوده رحم ممکن است در تنظیم فعالیت میومتری نظیر انقباض خودبخودی رحم مهم باشد [۲۴]. طبق تحقیقات انجام شده گزارش شده که No روی دیواره رحم آثار متعددی دارد. بنابراین تحقیق حاضر آثار L-Name به‌عنوان باز دارنده سنتز نیتریک اکساید و L-Arg به‌عنوان سنتز کننده No بر وزن رحم و حجم رحم و ضخامت آندومتر و میومتر و دیواره رحم بررسی شد.

مواد و روشها

۲۰ سر موش ماده از نژاد Sprague Dawley با محدوده وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم و متوسط سن ۸ هفتگی انتخاب و به‌منظور تطبیق با شرایط حیوانخانه به مدت یک هفته در

(NOS)^۱ قادرند L- آرژنین را به L- سیترویلین تبدیل کنند و سپس نیتریک اکساید (NO) آزاد کنند [۵]. طبق تحقیقات قبلی L-N بازدارنده سنتز NO است [۶].

پالمر (Palmer) و همکارانش در سال ۱۹۸۸ گزارش کردند که نیتریک اکساید از L- آرژنین تولید می‌شود [۷]. در سال ۲۰۰۱، سالومینی (Salvemini) مسیر بیوسنتز NO را نشان داده و اظهار نمود که نیتریک اکساید نیم عمر کوتاهی داشته و در پایان به محصولات غیرفعال نیتريت و نیترات تبدیل می‌شود [۸].

لانه‌گزینی جنین یک پروسه بحرانی در زمان بارداری است. در حقیقت لانه‌گزینی موفقیت‌آمیز بلاستوسیت‌ها در نتیجه همزمانی بین تکامل جنین و ترانسفورماسیون آندومتر به دسیدوا (یک بافت عروقی فشرده که جنین را کپسوله می‌کند) است. فاکتورهای مسئول انتقال سلولهای آندومتر به دسیدوا هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است [۹ و ۱۰].

سه ایزوفورم مشابه از نیتریک اکساید سنتاز (NOS) وجود دارد؛ ایزوفورمهای نورونال (nNOS)، قابل‌القاء (iNOS) که برای فعال شدن به کلسیم و کالمدولین نیاز دارد و ایزوفورم سوم آن اندوتلیال (eNOS) است که برای فعال شدن نیاز به کلسیم ندارد [۵]. ایزوفورمهای (nNOS) و (eNOS) تحت اثر ترانسسمیترهایی که غلظت Ca^{2+} درون سلولی را افزایش می‌دهند شامل استیل‌کولین و برادی‌کنین، فعال می‌شوند [۱۱ و ۱۲]. فعالیت و ظهور پروتئینهای آندوتلیوم (eNOS) در رت‌های بالغ بیشتر از رت‌های مسن است [۱۳ و ۱۴]. ایزوفورم (eNOS) نزدیک تولد جنین به حداکثر می‌رسد [۱۵].

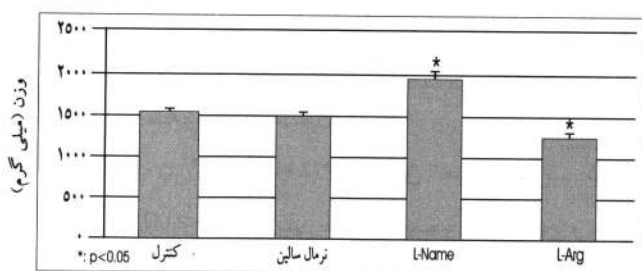
نقش نیتریک اکساید در تنظیم پاتوفیزیولوژی و بیولوژی رحم توجه شدیدی را به خود جلب کرده است [۱۶ و ۱۷]. در لوله‌های رحمی. تشدید انقباضات ناشی از آندوتلین در حضور L-Name اولین شواهد حضور کارکرد فیزیولوژیک No در تنظیم عملکرد لوله‌های رحمی را به دست می‌دهد [۵] برایانت (Brayant) و همکارانش در سال ۱۹۹۵ گزارش کردند که ایزوفورمهای مشابه از نیتریک اکساید سنتاز (NOS)، در لوله‌های رحمی گاو و انسان وجود دارند که برای فعال شدن به کلسیم نیاز دارند [۱۸]. فعالیت نیتریک اکساید سنتاز (NOS) در

1- Nitric Oxide Synthase

و با بزرگنمایی ۴ برابر انجام شد. ناحیه اندازه‌گیری شامل ضخامت بافت دیواره رحم در گروه‌های کنترل، نرمال سالین، L-NAME، L-Arg بود (شکل ۱ و ۲). برای این منظور ضخامت مقاطع عرضی بافت دیواره رحم اندازه‌گیری و ثبت شد. به عبارت دیگر در هر یک از ۴ گروه، کنترل، نرمال سالین L-Arg، L-N ضخامت آندومتریموم (E)^۱، میومتریموم (M)^۲ و پری‌متریوم (P)^۳ + میومتریموم (M) + آندومتریموم (E) اندازه‌گیری شد و سپس مورد ارزیابی قرار گرفت. برای انجام بررسیهای آماری از برنامه SPSS (Version 11.5) و آزمون Tukey و آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد.

یافته‌ها

وزن رحم: تعیین ارتباط گروه‌ها به وسیله آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (OneWay ANOVA)، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها نشان داد ($p < 0.01$). در بررسی دو به دو گروه‌ها با معیار LSD و Tukey HSD در سطح $p < 0.05$ ، اختلاف معنی‌داری میان گروه کنترل و گروه‌های L-A و L-N، همچنین میان گروه نرمال سالین و گروه‌های L-A و L-N مشاهده شد (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه توزیع وزن رحم (برحسب میلی‌گرم) در گروه‌های مورد مطالعه ($N = 20$)

حجم رحم: تعیین ارتباط گروه‌ها به وسیله آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (OneWay ANOVA)، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها نشان داد ($p < 0.01$). در بررسی دو به دو گروه‌ها با معیار Tukey HSD اختلاف معنی‌داری میان گروه

شرایط یکسان قرار گرفته و قبل از آمیزش هر گروه از موش‌ها در قفس جداگانه قرار داده شدند. ساعت ۶ بعدازظهر موش‌ها در هر قفس به نسبت دو ماده و یک نر قرار داده تا جفت‌گیری انجام گیرد، در ساعت ۶ صبح روز بعد نرها را از ماده‌ها جدا کرده و پس از بررسی و مشاهده پلاک واژینال، موش‌های باردار برای انجام آزمایش در نظر گرفته شده و از این روز به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد. با توجه به وزن حیوان به ازای هر کیلوگرم مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم پودر L-Arg (Sigma, U.S.A) و همچنین به ازای هر کیلوگرم مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم پودر L-NAME (RBI, U.S.A) در ۲ میلی‌لیتر محلول سرم فیزیولوژی حل شده و محلول‌های مذکور با استفاده از سرنگ‌های دو میلی‌لیتری در روزهای سوم و چهارم و پنجم بارداری به روش ip به موش‌های ماده، تزریق شد. موش‌های باردار را در ۴ گروه ۵ تایی به صورت زیر تقسیم‌بندی شد.

۱- گروه کنترل که هیچگونه ماده دریافت نکردند.

۲- گروه نرمال سالین که به میزان ۱ mg/kg نرمال سالین (حلال) دریافت کردند.

۳- گروه L-NAME که به میزان ۱ mg/kg آنزیم L-NAME دریافت کردند.

۴- گروه L-Arg که به میزان ۱ mg/kg اسید آمینه آرژینین دریافت کردند.

در روز ۱۴ بارداری، هر یک از موش‌های ماده مورد آزمایش توزین شدند. سپس به وسیله اتر بیهوش و پس از لاپاراتومی تعداد جنین‌ها شمارش گردید. پس از آن رحم مادران خارج، حجم و وزن آنها اندازه‌گیری شد. نمونه‌های برای بررسی‌های بافتی در فرمالین ۱۰ درصد تثبیت و برای آماده‌سازی بافتی به دستگاه اتوتکنیکون انتقال داده شده نمونه‌ها در پارافین قالب‌گیری شده و قالب‌های پارافینی پیرایش شد (Trimming) و روی میکروتوم دوار سوار شده و برش‌گیری انجام شد. ضخامت مقاطع ۱-۲ میکرونی بود. لام‌ها توسط هماتوکسیلین و اتوزین رنگ‌آمیزی و برای ارزیابی میکروسکوپی آماده شدند.

مطالعات مورفومتری

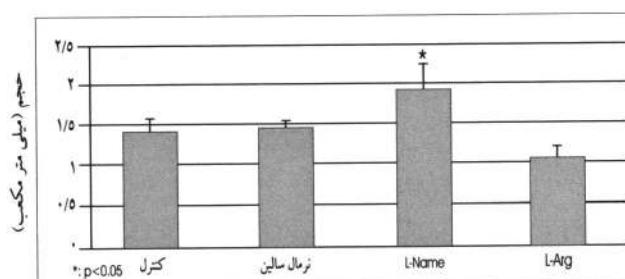
مورفومتری با استفاده از گراتیکول (عدسی مدرج چشمی)

1- Endometrium

2- Mgometrin

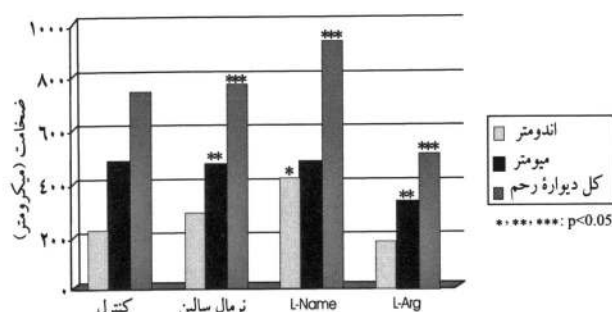
3- Perimetrim

کنترل و گروه L-N، دیده شد ($p < 0.05$) (نمودار ۲).



نمودار ۲. مقایسه توزیع حجم رحم (برحسب میلی‌متر مربع) در گروه‌های مورد مطالعه ($N=20$)

Brown-Forsythe نیز این مطلب را تأیید کرد. در بررسی دو به دو گروه‌ها با معیار LSD در سطح ۰/۰۵ اختلاف معنی داری میان گروه کنترل با گروه‌های L-N و L-A همچنین میان گروه نرمال سالین با گروه‌های L-N و L-A دیده شد ($p < 0.05$) (نمودار ۳).



نمودار ۳. نمودار ستونی توزیع مقایسه‌ای اندازه ضخامت اندومتر، میومتر و کل دیواره رحم (برحسب میکرومتر)

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که تزریق مکرر L-NAME (مهاگر NOS) باعث افزایش وزن و حجم رحم، ضخامت آندومتر، میومتر و دیواره رحم می‌شود؛ در حالی که تزریق مکرر L-Arg (الفا کننده NOS) آثار معکوس ایجاد نمود. نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) و القایی (iNOS) در بافتهای تولید مثلی انسانی از جمله تخمدان، میومتر و اندومتر در طول دوره قاعدگی و بارداری مشاهده شده‌اند [۲۵].

از آنجایی که افزایش فعالیت این آنزیم منجر به افزایش تولید NO شده و کاهش آن، No را می‌کاهد، بنابراین دستکاری در فعالیت این آنزیم به واسطه مهارگرها و القاکننده‌ها می‌تواند آثار بارزی بفعالیت و وضعیت آناتومیک اجزای این سیستم از جمله رحم بگذارد.

اثرهای No شامل وازودیلاتاسیون، مهار تجمع پلاکتی و سرکوب پرولیفراسیون سلولهای عضله صاف است که L-NAME این آثار را معکوس می‌نماید [۲۶] و بارزترین آنها را می‌توان به شکل افزایش پرولیفراسیون مشاهده کرد. از طرفی مشاهده شده است که اضافه کردن L-Arg آپوپتوز سلولهای اپی‌تلیال را افزایش می‌دهد؛ این اثر توسط دیگر مهارکننده

اندومتر: بررسی اندازه ضخامت اندومتر برای تعیین ارتباط گروه‌ها به وسیله آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (OneWay-ANOVA) اختلاف آماری معنی داری بین گروه‌ها نشان داد ($p < 0.01$) بررسی فوق با معیارهای ولچ و براون فورسی (Brown-Forsythe و Welch) نیز این مطلب را تأیید کرد.

در بررسی دو به دو گروه‌ها با معیار LSD و Tukey HSD اختلاف معنی داری میان گروه کنترل با گروه L-N و همچنین میان گروه L-N با گروه کنترل و L-A و به علاوه میان گروه L-A و L-N مشاهده شد ($p < 0.05$) (نمودار ۳).

میومتر: بررسی اندازه ضخامت اندومتر برای تعیین ارتباط گروه‌ها به وسیله آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (OneWay-ANOVA) اختلاف آماری معنی داری بین گروه‌ها نشان داد ($p < 0.01$). بررسی فوق با معیارهای ولچ و براون فورسی (Brown-Forsythe و Welch) نیز این مطلب را تأیید کرد.

در بررسی دو به دو گروه‌ها با معیار LSD و Tukey HSD صحیح اختلاف معنی داری میان گروه کنترل با گروه L-A و همچنین میان گروه نرمال سالین با گروه L-A مشاهده شد ($p < 0.05$) (نمودار ۳).

کل دیواره: بررسی اندازه ضخامت اندومتر برای تعیین ارتباط گروه‌ها به وسیله آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (OneWay-ANOVA) اختلاف آماری معنی داری بین گروه‌ها نشان داد ($p < 0.01$). بررسی فوق با معیارهای Welch و

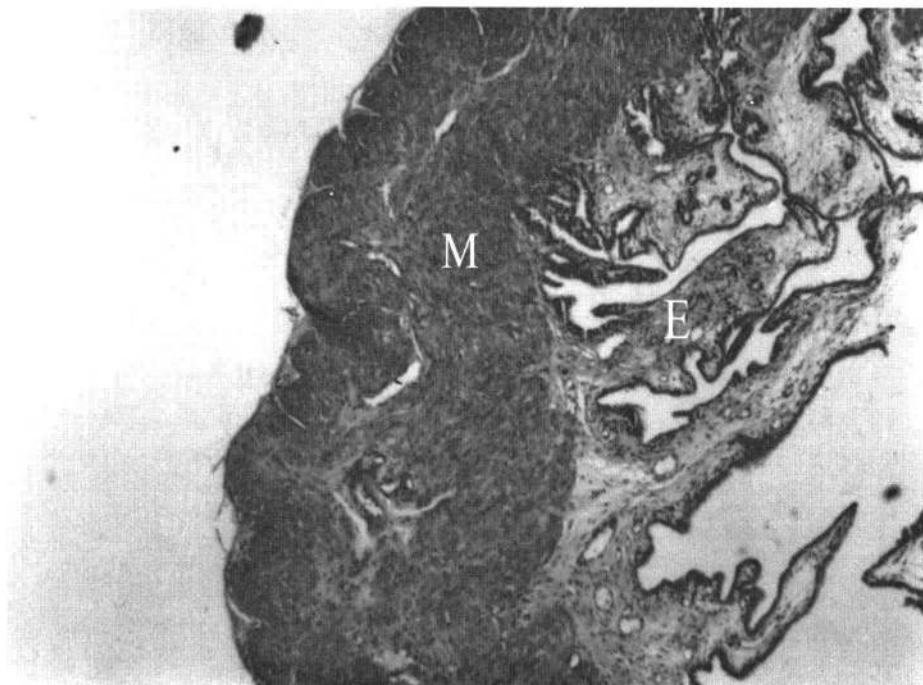
اکلامپسی به وجود می‌آورد. شاید بتوان پری‌اکلامپسی را نیز به‌عنوان نتیجه عدم توازن فعالیت NOS معرفی کرد [۲۷ و ۲۸]. براساس مطالعه حاضر می‌توان گفت که نیتریک اکساید به‌عنوان حاصل فعالیت NOS، نقش قابل ملاحظه‌ای در تنظیم ضخامت لایه‌ها، وزن و حجم رحم بازی می‌کند و در صورت اختلال می‌تواند منجر به بیماری و تغییرات موضعی و سیستمیک شود که حاصل آنها می‌تواند سقط جنین باشد.

NOS (L-NAMA) معکوس می‌شود [۲۵]. بنابراین شاید بتوان کاهش آپوپتوز و افزایش پرولیفراسیون سلولی در اثر مهار NOS را به‌عنوان دلیلی بر افزایش ضخامت لایه‌های رحمی ارایه نمود که می‌تواند در اثر L-Arg معکوس شود. تغییرات مشاهده شده دیگر نیز احتمالاً نتیجه غیرمستقیم تغییر ضخامت لایه است. افزایش ضخامت در اثر L-NAME حتی می‌تواند منجر به افزایش وزن و حجم نیز بشود. از آنجا که اثر مزمن L-NAME در رحم، حالت شبه پری

References

۱. ناصری محمد. نیتریک اکساید در سلامت و بیماری. دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی، کنگره بیوشیمی، بهمن ۱۳۸۲.
۲. مهرز عبدالکریم. انصاری محمد. شریف تبریزی احمد، ورداسی صفورا، انصاری احمد. بررسی اثر عصاره آبی دانه اکلیل الملک (*Melilotus Officinalis*) بر تولید نیتریک اکساید (No) در محیط کشت سلولهای فیروسارکوم تحریک شده با لیپوساکارید (LPS). دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی، کنگره بیوشیمی، بهمن ۱۳۸۲.
۳. ورداسی صفورا. شعبانی محمد. انصاری محمد. دشتی نسرین. میرصالحیان اکبر. نوری موگهی سیدمحمد. بررسی اثر گروه عفونی نرمال در Rat. دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه بیوشیمی، کنگره بیوشیمی، بهمن ۱۳۸۲.
4. Marletta MA, Yoon PS, Iyengar R. Macrophage oxidation of L- Arginine to nitrite and nitrat: nitricid is an intamediate. *Biochemistry* 1988; 27: 8706-8711.
5. Rosselli M, Paul J, Keller C, Raghvendra K. Role of nitric oxide in the biology, Physiology and pathophysioly of Reproduction. *Hum Reprod Update* 1998; 4(1): 3-24.
6. Parker TA, Le cars TD, kinsella JP, Abman SH. Development change in endothelial nitric oxide synthase expression and activity in ovine fetal lung. 2000; 278(1): 202-8.
7. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial lial cells synthesize nitric oxide from L-Arggrinine. *Nature* 1988; 33: 664-8.
8. Salvemini D, Billiar TR. Nitric oxide and inflammation. *Biochem Biophys Res* 2001; 2: 68-70.
9. Novaro V, Gonzlez E, Jaweroaum A, Rettori V, Canteros G, Gimeno F. Nitricoxide synthase regulation during embryonic implantation. *Biol Chem* 1997; 9: 557-64.
10. Konneuy TG, Lukash LA. Induction of decidralization in rats by the intraution in fusion of prostaglandins. *Clin Chem Acta* 1998; 27: 253-60.
11. Forster man UP, Pollock JS. nitric oxide synthase isozymys characterization, purification, molecular cloning and functional hyperten. 1994; (23): 1121-39.
12. Ganong F. Nitric oxide synthase activities in rat myocardium. *Rev Med Physiol* 1999; 19: 569-70.
13. Chou TC. Alteration of nitric oxide synthase expression with again and hypertension in rats. 1998; 31: 643-8.
14. Ventura S, Burnstock G. variation in nitric oxide synthase immuno reactive nerve fibress with age and along the length of the vasdeferens in the rat. 1996 (sep); 285(3): 427-34.
15. Gregg AR, Schauer A, Shi O, Liu Z, Lee G, Obrien E. Limb reduction defects in endothelial nitric oxide synthase-dificent mice. *Biol Reprod* 1998; 275: 2319-24.
16. Azuma H, Obayashi S, Hamasaki H. Role of endothelium in human uterine arteries during normal menstrual cycle. *Br J Phamcol* 1995; 114: 902-908.
17. Rosselli M, Im thurn B, Macas E. Circulating nitrite/nitrat increase with follicular development: indirect evidence for estradol mediated release. *Biochem Biophys Res Commun* 1994a; 202: 1543-52.

18. **Brayant EC, Tomlinson A, Mitchell JA.** nitric oxide synthase in the rat fallopian tube is regulated during the oestrous cycle. *J Endocrinol* 1995; 146: 149-57.
19. **Rosselli M, Imthurn B, Macas E.** Endogenous nitric oxide modulates endothelin-1 Induced contraction in bovine oviduct. *Biochem. Biophys Res Commun* 1994b; 201: 143-48.
20. **Rosselli M, Dubey PK, Rosselli MA.** Identification of nitric oxide in human and bovine oviduct. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 607-12.
21. **Magness PR, Rosenfeld CR, Hassan A, Shaul PW.** endothelial vasodilator production by uterine and systemic arteries. Effects of Ang II on PGI₂ and NO in pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 270: 1914-23.
22. **Veille JC, Li P, Eisenach JC.** Effects of estrogen on nitric oxide biosynthesis and vasorelaxant activity in sheep uterine and renal arteries in vitro. *Fert Steril* 1996; 174: 1043-9.
23. **Dong YL, Yallampalli C.** Interaction between nitric oxide and prostaglandin E₂ path ways in pregnant rat uteri. *Am J Physiol* 1996; 270: 471-6.
24. **Sladek SM, Magness RR, Conrad KP.** Nitric oxide and pregnancy. *Am J physiol Reg Integ Comp physiol* 1997; 41: 441-6.
25. **Cecilia J, Meligreo M, Angelica M, Villavicencio A, Vantman D, Vega M.** Differential in vitro actions of nitric oxide on human endometrial cell survival. *Fert Steril* 2004; 81: 176-84.
26. **Vural P.** Nitric oxide endothelin-1 in preeclampsia. *Clin Chem Acta* 2002; 317: 65-70.
27. **Ranta V, Vinikka L, Halmesmaki E, Ylikorkala O.** Nitric Oxide Production With Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 8: 465-7.
28. **Duane T.** Nitric Oxide Dysfunction in the pathophysiology of Preeclampsia. *Biol Chem* 2000; 4(4): 441-58.



شکل ۱. نمایی از مقطع قسمتی از بافت دیواره رحم گروه L-NAME شامل سه لایه پری متریوم، میومتریم (M)، آندومتریم (E). رنگ آمیزی: H&E. بزرگنمایی: ۴×

شکل ۲. نمایی از مقطع قسمتی از بافت دیواره رحم گروه L-Arg شامل سه لایه پری متریوم، میومتریم (M)، آندومتریم (E). رنگ آمیزی: H&E. بزرگنمایی: ۴×

