مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۲، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۳۹۳
صفحه: ۱۲۹۸-۱۲۸۵

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 22, No. 3, Jul-Aug 2014
Pages: 1285-1298

مقاله مروری

مروری بر فعالیت عوامل رگزایی و مرگ سلولی در بافت تخمدان پیوندی

روح الله فتحی[۱]، مجتبی رضازاده ولوجردی[*۲]، مژده صالح نیا[۳]، مهدی توتونچی[۴]، نفیسه دهشکار فراهانی[۵]، بی تا ابراهیمی[۶]، فاطمه شعبانی[۷]، پرناز برجیان بروجنی[۸]

۱- استادیار پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین شناسی، تهران، ایران
۲،۳- استاد گروه آناتومی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۴- استادیار پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه ژنتیک، تهران، ایران
۵- کارشناس ارشد پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین شناسی، تهران، ایران
۶- استادیار پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه جنین شناسی، تهران، ایران
۷- کارشناس ارشد پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی باروری، گروه اپیدمیولوژی و سلامت باروری، تهران، ایران
۸- کارشناس ارشد پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه ژنتیک، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۸/۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۲/۱۵

چکیده

بسیاری از تغییراتی که در دستگاه تولیدمثل ماده صورت می‌پذیرد، مبتنی بر عملکرد دستگاه عروقی و جریان خون است. این مسئله در فرآیند رشد فولیکول تخمدانی بسیار مشهود بوده و اجازه دسترسی سلول‌های بافت و تخمک را به هورمون‌ها و مواد غذایی می‌دهد، همچنین در زمان تشکیل جسم زرد نیز نقش به سزایی ایفاء می‌کند. دستگاه تناسلی زن تحت چندین برنامه رگزایی قرار می‌گیرد که برای رسیدن یک فولیکول به مرحله پیش از تخمک‌گذاری و ایجاد یک شبکه ارتباطی بین سلول‌های گرانولوزا و عروق خونی از طریق لایه تکا ضروری است. تا سه روز اول پیوند و برقراری مجدد جریان خون در بافت پیوند زده شده، فولیکول‌های به خصوص پیشرفته، به دلیل اینکه وابستگی شدید به مواد غذایی موجود در خون دارند، دچار مرگ زود هنگام می‌شوند. حذف منابع سلول‌های گرانولوزا، کاهش عوامل زنده مانی و حمایتی فولیکول‌ها را به دنبال داشته و لذا مرگ سلولی در بافت افزایش می‌یابد. بنابراین با توجه به اهمیت مطلب، مطالعه حاضر به بررسی فعالیت عوامل رگزایی و مرگ سلولی در بافت تخمدان پیوندی پرداخته است.

واژه‌های کلیدی: پیوند تخمدان، مرگ سلولی، رگزایی

[*](نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۲۱-۲۳۵۶۲۷۳۸؛ پست الکترونیکی: mr_valojerdi@royaninstitute.org

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

مقدمه

در جریان پیوند بافت، موارد زیادی نظیر فشار اکسیژن، سن حیوان، عوامل موضعی و یا هورمون‌های درون ریز بر تغییرات بیان عوامل رگزا اثر گذاشته و نتیجه پیوند را دستخوش تغییر قرار می‌دهند. این مسئله به صورت عمومی پذیرفته شده که کاهش فشار اکسیژن (Hypoxia) اولین عامل در القای فرآیند رگزایی در بافت‌های پیوندی است(۱،۲). در تخمدان، عوامل رگزا موجب افزایش نفوذپذیری عروق خونی شده و از فرآیند تشکیل حفره و خود فولیکول آنترال حمایت کرده تا به مرحله تخمک‌گذاری برسد(۳). از عوامل مهم رگزا که در بافت تخمدان وجود دارد و یا از طریق جریان خون به آن می‌رسند، می‌توان به عامل رشد فیبروبلاست II (FGF-2: Fibroblast Growth Factor-2)، VEGF، آنژیوتنشن II (ANG II: Angiotensin II)، عامل رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1: Insulin Like Growth Factor-1)، عامل رشد اپیتلیال (EGF: Epidermal Growth Factor)، آنژیوپوئتین (ANPT: Angiopoietin)، اندوتلین ۱ (ET-1: Endothelin-1) اشاره کرد که در این میان سه عامل VEGF، FGF-2 و ANG II از همه مهمتر هستند(۴). بنابراین برقراری هر چه سریع‌تر جریان خون در بافت پیوند زده شده منجر به تحریک و فعال شدن هرچه بیشتر عوامل رگزایی شده و در حفظ ذخایر فولیکولی تخمدان انجمادی ـ پیوندی که شرایط سخت کاهش دما را نیز تحمل کرده است، حائز اهمیت می‌نماید.

رگزایی و رگ‌سازی(Vasculogenesis) مجدد پس از پیوند تخمدان: در طول رشد جنین، عروق خونی از سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیالی((EPCs :Endothelial Precursor Cells) تحت فرآیندی که رگسازی خوانده می‌شود، تمایز می‌یابند. اما رگزایی فرآیند شکل‌گیری عروق خونی جدید از عروق خونی قدیمی‌تر است که هم در بدن بزرگسالان(Adult) به خصوص در بدن جنین صورت می‌گیرد(۵،۶). گستره‌ای از عوامل رشد شناخته شده‌اند که برخی نقش تحریکی (پیش‌رگزایی (Pro-Angiogenic)) و برخی نقش مهاری (ضدرگزایی (Anti-Angiogenic)) دارند(۵). به هر حال تغییرات بیان و عملکرد یک یا دو عامل از این دست، می‌تواند بر قدرت تولید مثل جنس ماده اثرگذار باشد.

عامل رشد اندوتلیال عروق خونی یا VEGF برای تکثیر سلول‌های اندوتلیال ضروری بوده و نقش بسیار مهمی در رگزایی بافت تخمدان دارد. امروزه مشخص شده است که عوامل زیادی در بیان VEGF نظیر اینترلوکین-۶، FSH: Follicular Stimulating Hormone، HCG: Human Corionic Gonadotropin و آنژیوتنشین-۲ می‌توانند نقش آفرینی کنند.

CD34: Complex of Differentiation نیز از جمله عوامل اختصاصی عروق خونی بوده و برای مطالعه عروق خونی به خصوص در تخمدان مورد توجه می‌باشد(۷). از جمله عوامل دیگر مؤثر در رگزایی می‌توان به مولکول CD31 اشاره نمود که یک گلیکوپروتئین داخل غشائی ۱۳۰ کیلو دالتونی است. این عامل در سطح سلول‌های اندوتلیال عروق خونی جدید بیان شده و از موارد مهم در ارزیابی میزان رگزایی در جریان پیوند به شمار می‌رود(۸).

بافت پیوند زده شده در ۱ تا ۳ روز پس از پیوند فاقد عروق خونی جدید بوده و تشکیل رگ‌های جدید پس از ۶ روز آغاز می‌گردد که این زمان در گونه‌های جانوری متفاوت است. در پیوند به خودی تخمدان موش‌های صحرایی جوان به صورت هتروتوپیک مشاهده شده است(۹) که رگزایی ۲ روز و در پیوند تخمدان موش ۳ روز پس از پیوند آغاز می‌شود(۱۰). تا زمان تشکیل رگ جدید و تغذیه خونی مجدد بافت، مرکز بافت پیوندی بیش از نواحی کناری آن آسیب می‌بینند.

از آسیب‌های مهم دیگر در نتیجه افزایش زمان ایسکمی- ری‌پرفیوژن پس از پیوند، افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS: Reactive Oxygen Species) و لیپیدپراکسیدیشن است(۱۱). برای جلوگیری از این گونه آسیب‌ها، عوامل حفاظتی مانند ویتامین E می‌تواند مؤثر واقع شود(۱۰).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

نقش عوامل رشد رگزا (Pro-Angiogenic Growth Factors) در موفقیت پیوند: طی مطالعاتی این فرضیه قوت گرفت که کوتاه کردن دوره ایسکمی پس از پیوند با قرار دادن بافت تخمدان در جایگاهی پر خون، منجر به کاهش مرگ فولیکول‌ها و نیز افزایش تعداد فولیکول‌های در حال رشد خواهد شد(۱۲،۱۳). به دنبال این فرضیه، محققین بافت را در جایگاهی پیوند زدند که پیش از شروع آزمایش، برش در بستر آن ایجاد کرده بودند. پس از ایجاد برش در الیاف عضلانی، محل زخم با بخیه بسته شده و ۴ روز بعد مجدداً زخم باز شد. نخ بخیه و بافت‌های ایجاد شده ناشی از زخم از محل خارج و تخمدان در جایگاه زخم پیوند زده شد. جایگاه پیوند حاوی زخم، فعالیت سریعی در جهت رگزایی نشان داد به طوری که در فاصله ۲ تا ۴ روز، رگ‌های جدید ظاهر شدند(۱۲). این فرآیند با رسوب مواد فیبرینی، عوامل رشد مانند FGF، TGF-b و VEGF همراه بوده و هجوم سلول‌های اندوتلیال را به محل تسریع نمود (۱۴،۱۵). در اصل عروق جدیدی که در ناحیه زخم شکل می‌گیرند، مواد مغذی، سلول‌های التهابی و اکسیژن کافی را به محل مورد نظر می‌رسانند(۱۶). اثر رگزایی زخم ایجاد شده در محل زمانی که جنین در جایگاهی قرار داده شد که از قبل در آن زخم ایجاد گردیده بود توسط Barash و همکاران در کاشت جنین در آندومتر بیشتر آشکار شد، لازم به ذکر است که این روش میزان حاملگی افزایش می‌دهد(۱۷). جدول ۱ بیانگر نقش و عملکرد برخی از مهمترین عوامل رگزایی در بافت تخمدان است.

جدول ۱: خلاصه ای از اثرات عوامل رگزا بر رشد فولیکول در بافت تخمدان

عامل رگزا	اثر بر رشد فولیکول در تخمدان
FGF-2	زنده ماندن سلول‌های گرانولوزا و تخمک تحریک فولیکول‌های بدوی تکثیر سلول‌های گرانولوزا و تکا
VEGF	زنده ماندن فولیکول‌های بدوی تحریک میتوز در سلول‌های گرانولوزا انتقال فولیکول از مرحله اولیه به ثانویه
ANG II	تنظیم بلوغ تخمک تحریک تخمک‌گذاری و ساخت هورمون‌های استروئیدی(Steroidogenesis)
IGF-1	رشد و زنده ماندن فولیکول‌ها افزایش ساخت هورمون‌های استروئیدی

نقش عوامل ضدرگزایی(Anti-Angiogenic) در نتیجه پیوند: تخمدان به عنوان عضوی که به طور دائم در جریان رشد و مرگ سلولی قرار می‌گیرد و از طرفی این مرگ و میر با تشکیل شبکه‌های عروقی و تحلیل آنها همراه است، عنصر بسیار مناسبی جهت مطالعات رگزایی مجدد در بافت‌ها محسوب می‌شود. رگزایی توسط عوامل مهارکننده تعدیل می‌شود که برخی از آنها عبارتند از: ترومبواسپوندین، آنژیوستاتین، اندوستاتین، متوکسی استرادیول ۲، هیالورونیک اسید، عامل رشد پلاکتی ۴، عامل نکروز تومور α و اینترفرون γ. این عوامل، تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل مویرگ را در محیط کشت در ماتریکس خارج سلولی اطراف سلول‌های پیوندزده شده، مهار می‌کنند(۱۸). ترومبواسپوندین ۱ و ۲ به گیرنده خود CD36 متصل و از روند رگزایی جلوگیری کرده و آپوپتوز را در سلول‌های اندوتلیال القاء می‌نماید. اگر چه mRNA مربوط به عامل ترومبواسپوندین I در تخمدان موش صحرایی بیانی ندارد اما حضور پروتئین آن در سلول‌های

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

گرانولوزای فولیکول‌های پرآنترال و آنترال فراوان بوده و در سلول‌های تکا محدود است. بنابراین حضور فولیکول‌های بزرگتر در بافت پیوندی خود می‌تواند بر عدم رگزایی مجدد در جریان پیوند مؤثر بوده و روند برقراری جریان خون را کند نماید. چرا که سلول‌های تکا به دلیل ارتباط نزدیکشان با عروق خونی زودتر دچار مرگ شده و سلول‌های گرانولوزا برای مهار رگزایی فرصت خوبی پیدا می‌کنند. همچنین ترومبواسپوندین I در فولیکول‌های کوچک فاقد عروق خونی بیان زیادی دارد و این نشان می دهد که این عامل با پیشرفت بلوغ فولیکول‌ها بیان کاهشی پیدا می‌نماید. از طرف دیگر کمبود اکسیژن در بافت پیوندی به خصوص در ۳ روز اول پس از پیوند، منجر به تحریک بیان VEGF شده و می‌تواند میزان آن را در محل پیوند افزایش دهد. مرگ فولیکول‌های بزرگتر و کاهش تعداد آنها نیز نسبت به حالت طبیعی، بازخورد مثبت بیان هر چه بیشتر VEGF را کاهش می‌دهد(۱۹). بنابراین یک تعادل نسبی در بیان VEGF رخ داده و به وضعیت طبیعی نزدیک‌تر خواهد شد(۲۰).

عامل رشد پلاکتی ۴ نیز از عوامل مهار رگزایی است و از طریق چسبیدن به FGF-2، از اتصال آن به گیرنده خود جلوگیری کرده(۲۱) و به این ترتیب می‌تواند شروع رگزایی مجدد را در بافت پیوندی به تعویق اندازد.

لازم به ذکر است VEGF نیز که به عنوان عامل نفوذپذیری عروقی (VPF: Vascular Perforation Factor) شناخته می‌شود، خاصیت تحریک میتوز (Mitogen) داشته و می‌تواند سلول‌های اندوتلیالی را وادار به مهاجرت نماید(۴). این مسئله در برقراری مجدد عروق خونی در پیوند تخمدان و یا بافت‌های غیرتناسلی بسیار حائز اهمیت است. VEGF همچنین عامل زنده ماندن سلول‌های اندوتلیال عروق ریز محسوب شده(۵) و حداقل ۶ عضو در خانواده خود دارد (A, B, C, D, E وF). این مولکول دارای ۴ ایزوفرم بوده که بر اساس تعداد اسیدآمینه‌هایشان نامگذاری می‌شوند: VEGF 121، VEGF 165، VEGF 189 و VEGF 206(۲۲). بیان VEGF در فولیکول‌های پرآنترال و نیز تخمک فولیکول‌های بدوی و اولیه انسان(۲۳) و موش صحرایی دیده شده است(۲۴). همچنین در فولیکول‌های مراحل اولیه در گاو و خوک بیان ضعیفی دارد در حالی که بیان آن در سلول‌های گرانولوزا و تکای فولیکول‌های برجسته همین دو گونه افزایش می‌یابد(۲۵). بیان mRNA ژن VEGF همراه با مرحله رشد فولیکول در سلول‌های گرانولوزا و تکا به اندازه پروتئین آن در تمامی بخش‌های فولیکول افزایش می‌یابد(۲۶). اخیراً نیز VEGF-A در فولیکول‌های پرآنترال اولیه در موش صحرایی شناسایی شده و از مرحله پرآنترال به بعد به طور کامل بیان می‌شود(۲۷). دو گیرنده نیز برای VEGF شناسایی شده است: VEGF-R1 و VEGF-R2 که به VEGF-A متصل می‌شوند. VEGF-R1 در سلول‌های اندوتلیال خاموش و در حال تکثیر بیان شده(۲۸) و با اتصال به VEGF موجب تشکیل عروق خونی می‌شود(۲۹) و گیرنده دوم یعنی VEGF-R2 در سلول‌های اندوتلیال با قابلیت رگزایی بیان می‌شود و اثر VEGF را بر تکثیر و مهاجرت این سلول‌ها تنظیم می‌کند(۲۴).

حجم زیاد VEGF منجر به عدم ثبات دستگاه عروقی می‌شود، بنابراین شبکه‌های اضافی از عروق خونی شروع به شکل‌گیری می‌کنند، از طرف دیگر نقص در میزان آن نیز منجر به تحلیل رگ‌ها خواهد شد(۳۰). Hazard و همکاران اثبات کردند که گنادوتروپین‌ها نیز بر میزان ترشح VEGF در پریمات‌ها تأثیر می‌گذارند و به عنوان یک عامل تنظیم‌کننده برای آن محسوب می‌گردند(۳۱). در این بین هورمون‌هایی که بر میزان بیان VEGF اثر می‌گذارند مانند HCG، ECG: Equine Chorionic Gonadotropin، LH: Luteinizing Hormone و FSH بسته به میزان ترشح آنها از جمله عوامل کلیدی در رگزایی تخمدان محسوب می‌شوند. امروزه هم در محیط In vivo و هم در محیط In vitro ثابت شده است که بین عوامل رگزایی ارتباط نزدیکی با هم وجود دارد. مثلاً اثر VEGF به تنهایی کمتر از اثر VEGF به همراه FGF-2 خواهد بود(۳۲).

تحقیقات سال‌های اخیر نشان می‌دهد که VEGF قابلیت تحریک میتوز در سلول‌های گرانولوزا را دارد و می‌تواند رشد فولیکول را در موش صحرایی تحریک نماید(۳۳). همچنین

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

مشخص شده است که در این حیوان، VEGF-A یک تنظیم‌کننده مهم رشد فولیکول‌های بدوی محسوب می‌شود(۳۴). در این جهت Danforth و همکاران نشان دادند که VEGF تعداد فولیکول‌های اولیه و ثانویه را در موش صحرایی افزایش می‌دهد(۳۵). مطالعه مشابهی نیز نشان داد که VEGF تعداد فولیکول‌های اولیه به ثانویه را در گاو افزایش می‌دهد(۳۶). همچنین ثابت شده است که این مولکول برای زنده ماندن فولیکول‌های بدوی بسیار ضروری است(۳۷،۳۸) و به دنبال مهار آنها، تعادل بین پروتئین‌های تحریک‌کننده و مهارگر آپوپتوز به هم خورده و مرگ آپوپتوزی و آترتیک شدن فولیکول‌ها به نسبت زیادی افزایش می‌یابد(۲۷). در تأیید یافته فوق، در مطالعات دیگر نیز نشان داده شد که تزریق VEGF به درون تخمدان منجر به افزایش عروق، تعداد فولیکول‌های آنترال و مهار آپوپتوز می‌شود(۳۹،۴۰).

همانطور که گفته شد هایپوکسی در تخمدان پیوند زده شده که نتیجه تأخیر در رگزایی مجدد می‌باشد، اولین عامل در مرگ فولیکول‌ها محسوب می‌گردد. ثابت شده است که در جوندگان، فرآیند رگزایی در تخمدان پیوند زده شده ۴۸ ساعت پس از پیوند آغاز می‌شود در حالی که این زمان در پیوند قشر تخمدان انسانی به ۵ روز افزایش می‌یابد(۴۱). پس از پیوند تخمدان، بیان VEGF در نتیجه هایپوکسی افزایش یافته و این مولکول، آغازکننده و القاءگر مهاجرت سلولی برای تشکیل عروق جدید می‌شود. تزریق VEGF به درون تخمدان(۴۲) و یا استفاده از گنادوتروپین‌ها(۴۳) چندان در افزایش رگزایی موفق نبوده است در حالی که آزاد شدن کنترل شده VEGF از مواد زیستی(۴۴) توانسته است رگزایی را به خوبی تحریک نماید. عدم ایجاد ارتباط خونی مناسب و سریع بین بافت پیوند زده شده و بافت‌های میزبان به عدم وجود بافت همبند بین این دو و حذف حمایت‌های پاراکرینی از بافت میهمان برمی‌گردد. بافت‌های اطراف نقش بسزایی در چسبندگی تخمدان پیوندی به جایگاه پیوند و شروع گفتگوی دو طرفه آنها دارند(۴۵). اخیراً در مطالعه Shikanov و همکاران، نشان داده شد که استفاده از یک ارتباط دهنده زیستی مانند فیبرین و انتشار کنترل شده VEGF توانسته است میزان رگزایی مجدد در بافت را به طور قابل توجهی افزایش دهد(۴۵). جهت کنترل انتشار عوامل رشد مانند VEGF، هپارین توسط فیبرین احاطه شده و VEGF در آن ذخیره می‌گردد. این مسئله منجر می‌شود تا در طول پیوند عوامل رشد مورد نیاز بافت، مانند پروتئین متصل شده به هپارین (HBP: Heparin Binding Protein) و فاکتور رشد اندوتلیوم عروقی (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor) به صورت دوره‌ای و با غلظت یکنواخت و مناسب در اختیار بافت پیوندی قرار بگیرد. پاسخ دهی مثبت این سیستم در مطالعات دیگری نیز اثبات شده است(۴۶).

مرگ سلولی و عوامل مؤثر بر آن در پیوند تخمدان: در بسیاری از گونه‌های جانوری، تحریک فولیکول مرحله پرآنترال وابسته به گنادوتروپین‌های هیپوفیز نیستند، در حالی که فولیکول‌های مرحله آنترال شدیدا به گنادوتروپین‌ها وابسته‌اند. FSH مهمترین هورمون کنترل‌کننده رشد فولیکول است که باعث ترشح استرادیول و Inhibin از فولیکول‌های بزرگ می‌شود(۴۷). سلول‌های گرانولوزا Inhibin ترشح می‌کنند در حالی که سلول‌های تکا آندروژن می‌سازند تا جهت ساخت استرادیول ß17 در اختیار سلول‌های گرانولوزا قرار دهند. استرادیول و Inhibin با یکدیگر بر روی محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز اثر کرده و میزان ترشح FSH را کاهش می‌دهند. در اصل این یک بازخورد منفی برای جلوگیری از رشد فولیکول‌های تحت فرمان است. بنابراین انتظار می‌رود در حیوانی که یکی از تخمدان‌های آن پیوند زده شده است تا زمان فعال شدن مجدد تخمدان، رشد دوباره فولیکول‌های پیشرفته و فعالیت سلول‌های گرانولوزا، FSH تا حدودی افزایش یابد. این مسئله در جانورانی که هر دو تخمدان آنها خارج شده است، به خوبی دیده می‌شود(۹،۴۸). به همین سبب است که تعداد فولیکول‌های در حال رشد در تخمدان‌های پیوند زده شده به موش‌های گنادکتومی ۲ هفته‌ای بیشتر از موش‌های طبیعی گزارش شده است(۴۹).

در حالت طبیعی، سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های برجسته، گیرنده‌های LH خود را افزایش داده و منجر به ترشح بیشتر آن می‌شوند. بنابراین تخمک‌گذاری در نتیجه پاسخ به

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

افزایش ناگهانی LH رخ می‌دهد. ثابت شده است که عوامل مترشحه از سلول‌های گرانولوزا به خصوص استرادیول و عامل رشد شبه انسولین (IGF: Insulin-like Growth Factor)، نیز برای بلوغ فولیکول‌ها ضروری می‌باشند(۵۱،۵۰). اگر فعالیت این کلیدهای حیاتی زنده ماندن کاهش یابد، سلول‌های گرانولوزا نه تنها فعالیت‌شان مختل شده، حتی دچار مرگ سلولی می‌شوند. لایه سلول‌های گرانولوزا ابتدا در طول غشاء پایه قرار می‌گیرند و در یک فولیکول سالم و در حال رشد، سلول آپوپتوتیک نیز دیده نمی‌شود. سلول‌های آپوپتوتیک در ابتدای آترزی شدن نمایان شده و به تدریج بر تعدادشان افزوده می‌شود تا جایی که منجر به اختلال در لایه سلول‌های گرانولوزا شده و نهایتاً فولیکول را به سمت مرگ پیش می‌برند. بنابراین این فولیکول محکوم به حذف از مسیر رشد خواهد بود.

ابتدا آپوپتوز در فولیکول در سلول‌های گرانولوزای سطوح داخلی‌تر رخ می‌دهد نه در سلول‌های کومولوسی، تخمک و یا سلول‌های تکای داخلی و خارجی. این نشان‌دهنده نقش آغازگر سلول‌های گرانولوزا در شروع فرآیند آپوپتوز در فولیکول است. در فولیکول‌های آنترال در حال مرگ در تخمدان‌های پیوندی نیز این مسئله به خوبی به چشم می‌خورد(۵۲). تجمع سلول‌های مرده در لایه‌های گرانولوزا بسیار بیشتر از سایر نواحی فولیکول است و این خود اساس تعیین آترتیک بودن یک فولیکول به شمار می‌رود(۵۲).

کاهش فعالیت عوامل زنده مانی و یا تحریک توسط اتصال لیگاندهای آپوپتوتیک، هر دو عامل منجر به شروع روند آپوپتوز در سلول‌های گرانولوزا می‌شوند(۴۷). این دو روش تحریک آپوپتوز، مسیرهای مختلفی را در سلول فعال می‌کنند که مهمترین آن فعال شدن Caspase 3 و سپس شکسته شدن DNA داخل هسته‌ای می‌باشد. در سال‌های اخیر مولکول‌های بسیاری در سلول‌های گرانولوزا کشف شده‌اند که در فرآیند آپوپتوز دخیل بوده و حین فعالیت بر روی یکدیگر نیز اثر می‌گذارند(۴۷). در این میان، پروتئین‌های خانواده (BCL2: B Cell Lymphoma/Leukemia 2) (آپوپتوز با واسطه میتوکندری(Mitochondria-Mediated Apoptosis)) نقش بسیار مهمی در زنده ماندن و یا آغاز روند مرگ در سلول‌های گرانولوزا دارند. از عوامل بسیار مهم دیگری که در جریان پیوند تخمدان نقش دارند می‌توان از استرادیول نام برد که نقش بسزایی در کنترل مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده دارد. گزارش شده است در موش‌های صحرایی که هیپوفیز آنها برداشته شده، تزریق استرادیول از آپوپتوز سلول‌های گرانولوزا در فولیکول‌های آنترال جلوگیری می‌کند(۵۳).

آپوپتوز با فعال شدن یک سری از پروتئازهای سیستئینی آغاز می‌شود که(Caspase(Cystein Aspartate-Specific Proteases نامیده می‌شوند. Caspaseها شامل دو دسته پروتئاز هستند: ۱- آغازکننده (Initiator Caspase) که شامل Caspase 8, 9 ۲- اثرگذار(Effector Caspase) که شامل Caspase 3 می باشد. Caspase 6 نیز جزء اندونوکلئازها بوده و منجر به قطعه قطعه شدن DNA می‌شود. می‌توان گفت که Caspase 6 نیز جزء گروه اثرگذار بوده که البته محل اثر آن درون هسته است نه سیتوپلاسم. Liu و همکاران نشان دادند که در موش، قطعه قطعه شدن DNA که با روش TUNEL اندازه‌گیری شد در مدت زمان کوتاهی (۲ تا ۱۲ ساعت) پس از پیوند آلوگرافت تخمدان آغاز گردید(۴۹). مدت زمان کوتاهی حدود ۳۰ دقیقه انکوبه کردن تخمدان پیوندی نیز خود منجر به بروز آپوپتوز پراکنده در مرکز بافت می‌گردید که البته الگوی افزایش سلول‌های آپوپتوتیک از مرکز به قشر تخمدان با گذشت زمان به همین ترتیب صورت می‌گیرد. همچنین در مطالعه فوق نیمی از فولیکول‌های بدوی در نتیجه پیوند تخمدان‌های انجمادی به موش‌های گنادکتومی شده از بین رفتند. به عبارت دیگر نتایج نشان داد که پیوند نسبت به انجماد، مرگ و میر وسیع‌تری را در فولیکول‌ها بالاخص فولیکول‌های بدوی رقم می‌زند. یافته‌های فوق با نتایج مطالعات دیگری نیز در این مسئله مطابقت دارد که پیوند بیش از انجماد می‌تواند منجر به مرگ سلولی در فولیکول‌ها گردد(۴۵،۵۴). با توجه به این مسئله Fathi و همکاران نیز در مطالعات خود جهت جلوگیری از بروز آپوپتوز ناخواسته در نتیجه کشت، تخمدان‌ها را کمتر از نیم ساعت انکوبه کردند(۵۵). از طرف دیگر انکوبه کردن بیشتر

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

از این زمان منجر به کشت تخمدان شده و نتایج غیردلخواه ایجاد خواهد نمود(۵۶).

پس از انتشار سیتوکروم C از میتوکندری، دو عامل مهم یعنی عامل فعال‌کننده پروتئاز آپوپتوزی (APAF1: Apoptotic Protease Activating Factor 1) و Caspase 9 آپوپتوز را با فعال کردن Caspase 3 القاء می‌کنند(۵۷). (APAF1: Apoptotic Protease Activating Factor 1) و Caspase 9 در سلول‌های گرانولوزا بیان می‌شوند و نشان داده شده است که در موش و خوک منجر به آپوپتوز می‌شوند(۵۸).

برخی از اعضای خانواده BCL2 توسط برخی دیگر از عوامل آپوپتوزی در سلول‌های گرانولوزا کنترل می‌شوند. بیان BAX در سلول‌های گرانولوزا در عدم حضور آنزیم آروماتاز Cyp 19 و عامل رشد IGF-I افزایش می‌یابد(۵۹). همچنین میزان بیان BAX در سلول‌های گرانولوزای گاوی، در نتیجه عدم حضور گنادوتروپین FSH حتی پس از تیمار با عامل رشد IGF به تنهایی، افزایش پیدا می‌کند(۶۰). در کشت سلول‌های گرانولوزای میمون نیز حذف گنادوتروپین‌ها منجر به افزایش بیان هر دو عامل BAX و Caspase 3 گردید(۶۱). کشت کومولوس‌های منجمد ذوب شده گوسفندی با کرایوتاپ نیز نشان داد که بروز و بیان ژن‌های آپوپتوتیک و پرآپوپتوتیک در شرایط انجمادی مناسب تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نخواهد داشت(۶۲).

از موش‌های فاقد ژن Caspase 3 اطلاعات بسیاری در این باره به دست آمده است. هنگام کشت سلول‌های جسم زرد موش صحرایی در محیط فاقد سرم و عوامل رشد، افزایش سلول‌های آپوپتوتیک به همراه افزایش میزان بیان Caspase 3 در موش‌های معمولی دیده شد، در حالی که در موش‌های فاقد این ژن افزایش سلول‌های آپوپتوتیک دیده نشد(۶۳). تخمدان موش‌های فاقد ژن Caspase 3 دارای تعدادی جسم زرد می‌شوند اما سطح پروژسترون سرم خونشان پایین می‌آید. این نشان می‌دهد که Caspase 3 برای آپوپتوز و روند رشد طبیعی بسیار مهم است اما در کاهش ترشح استروئیدها به دلیل تحلیل جسم زرد دخالت مستقیم ندارد(۶۳). تزریق آنتی‌بادی‌های تحریک کننده Fas در موش‌های فاقد ژن Caspase 3 در القای آپوپتوز ناموفق بودند در حالی که باعث افزایش میزان بیان Caspase 8 در موش‌های معمولی شدند. این نشان‌دهنده این است که مسیر Fas ligand – Fas – Caspase 8 – Caspase 3 در موش‌های عادی و در فرآیند تحلیل جسم زرد وجود دارد.

در موش‌هایی که از نظر BCL2 نقص یافتند، تعداد فولیکول‌های بدوی و تخمک کاهش شدید پیدا کرد(۶۴)، در حالی که بیان بیش از حد آن موجب رشد تخمک و کاهش آپوپتوز سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های آنترال شد، این امر مسیر فولیکولوژنز را بهبود بخشید(۶۵). اگر چه فرآیندهای آزمایشگاهی مانند انجماد و پیوند می‌توانند بیان عوامل آپوپتوتیک در تخمدان و مرگ سلولی را افزایش دهند اما با بهبود روش انجمادی می‌توان تا حد زیادی بیان این عوامل را به گروه کنترل نزدیک کرد (۶۶،۶۷). همچنین BAX در سلول‌های گرانولوزا و تخمک فولیکول‌های آترزی شده انسانی و خوک به شدت صورت گرفته و مهار آن موجب رشد فولیکول‌های سالم دیگر می‌شود(۶۸).

نتیجه‌گیری

رگزایی مجدد و بروز مرگ سلولی حاصل از تأخیر در روند آن در طول پیوند تخمدان از جمله مسایل قابل توجه محققین می‌باشد: تعیین جایگاهی جهت پیوند بافت در گونه مورد نظر، تعیین اثر بافت‌های پذیرنده بر بافت میهمان، مشخص کردن ماده ضدیخ مناسب و روش مناسب انجمادی برای پیوند بافت تخمدان به گونه مورد نظر، بررسی اثر این مواد در موفقیت پیوند و تسریع و تسهیل در امر رگزایی و بروز مرگ سلولی، تعیین تأثیر خارج کردن تخمدان طرف مقابل و کمک به افزایش سطح گنادوتروپین‌های هیپوفیزی به خصوص FSH کمکی در بهبود نتیجه پیوند و افزایش میزان رگزایی، بررسی اثر انجماد و پیوند تخمدان در نتیجه مرگ سلولی که فرآیندی طبیعی و روزمره در تخمدان است، تعیین نقش عوامل رشد موضعی مانند عوامل بلوغ فولیکول، رگزایی و مرگ سلولی و اثرگذاری آنها بر بافت و روند پاسخ گویی بدن به پذیرش بافت پیوندی از جمله مباحث متعددی است که محققین به صورت

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

روزانه در پژوهش‌های خود به دنبال یافتن پاسخ‌های قانع‌کننده برای آنها هستند و آزمون‌های زیادی را طراحی می‌کنند تا شاید روزی بتوان به روشی کارآمد و مؤثر برای تمامی گونه‌های جانوری در زمینه "انجماد و پیوند بافت تخمدان" دست یافت.

References:

1- Hazzard TM, Stouffer RL. ***Angiogenesis in ovarian follicular and luteal development.*** Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14(6): 883-900.

2- Rahimi G, Isachenko V, Kreienberg R, Sauer H, Todorov P, Tawadros S, et al. ***Re-vascularisation in human ovarian tissue after conventional freezing or vitrification and xenotransplantation.*** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 149(1): 63-7.

3- Tamanini C, De Ambrogi M. ***Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum.*** Reprod Domest Anim 2004; 39(4): 206-16.

4- Redmer DA, Doraiswamy V, Bortnem BJ, Fisher K, Jablonka-Shariff A, Grazul-Bilska AT, et al. ***Evidence for a role of capillary pericytes in vascular growth of the developing ovine corpus luteum.*** Biol Reprod 2001; 65(3): 879-89.

5- Stouffer RL, Martinez-Chequer JC, Molskness TA, Xu F, Hazzard TM. ***Regulation and action of angiogenic factors in the primate ovary.*** Arch Med Res 2001; 32(6): 567-75.

6- Bell GI, Meschino MT, Hughes-Large JM, Broughton HC, Xenocostas A, Hess DA. ***Combinatorial human progenitor cell transplantation optimizes islet regeneration through secretion of paracrine factors.*** Stem Cells Dev 2012; 21(11): 1863-76.

7- Barth PJ, Ramaswamy A, Moll R. ***CD34(+) fibrocytes in normal cervical stroma, cervical intraepithelial neoplasia III, and invasive squamous cell carcinoma of the cervix uteri.*** Virchows Arch 2002; 441(6): 564-8.

8- Tachezy M, Reichelt U, Melenberg T, Gebauer F, Izbicki JR, Kaifi JT. ***Angiogenesis index CD105 (endoglin)/CD31 (PECAM-1) as a predictive factor for invasion and proliferation in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas.*** Histol Histopathol 2010; 25(10): 1239-46.

9- Dissen GA, Lara HE, Fahrenbach WH, Costa ME, Ojeda SR. ***Immature rat ovaries become revascularized rapidly after autotransplantation and show a gonadotropin-dependent increase in angiogenic factor gene expression.*** Endocrinology 1994; 134(3): 1146-54.

10- Nugent D, Newton H, Gallivan L, Gosden RG. ***Protective effect of vitamin E on ischaemia-reperfusion injury in ovarian grafts.*** J Reprod Fertil 1998; 114(2): 341-6.

11- Kadkhodaee M, Aryamanesh S, Faghihi M, Zahmatkesh M. ***Protection of rat renal vitamin E levels by ischemic-preconditioning.*** BMC Nephrol 2004; 5:6.

12- Barros FS, de Oliveira RM, Alves FM, Sampaio M, Geber S. ***Successful ovarian autotransplant with no***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

vascular reanastomosis in rats. Transplantation 2008; 86(11): 1628-30.

13- Eimani H, Siadat SF, Eftekhari-Yazdi P, Parivar K, Rezazadeh Valojerdi M, Shahverdi A. ***Comparative study between intact and non-intact intramuscular auto-grafted mouse ovaries.*** Reprod Biomed Online 2009; 18(1): 53-60.

14- Li J, Zhang YP, Kirsner RS. ***Angiogenesis in wound repair: angiogenic growth factors and the extracellular matrix.*** Microsc Res Tech 2003; 60(1): 107-14.

15- Nissen NN, Polverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. ***Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing.*** Am J Pathol 1998; 152(6): 1445-52.

16- Lingen MW. ***Role of leukocytes and endothelial cells in the development of angiogenesis in inflammation and wound healing.*** Arch Pathol Lab Med 2001; 125(1): 67-71.

17- Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. ***Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization.*** Fertility and Sterility 2003; 79(6): 1317-22.

18- Espinosa Cervantes M, Rosado Garcia A. ***Angiogenesis in reproductive physiology. Follicular development, formation and maintenance of the corpus luteum.*** Ginecol Obstet Mex 2002; 70: 17-27.

19- Petrik JJ, Gentry PA, Feige JJ, LaMarre J. ***Expression and localization of thrombospondin-1 and -2 and their cell-surface receptor, CD36, during rat follicular development and formation of the corpus luteum.*** Biol reprod 2002; 67(5): 1522-31.

20- Parraguez VH, Urquieta B, Perez L, Castellaro G, De los Reyes M, Torres-Rovira L, et al. ***Fertility in a high-altitude environment is compromised by luteal dysfunction: the relative roles of hypoxia and oxidative stress.*** Reprod Biol Endocrinol 2013; 11: 24.

21- Perollet C, Han ZC, Savona C, Caen JP, Bikfalvi A. ***Platelet factor 4 modulates fibroblast growth factor 2 (FGF-2) activity and inhibits FGF-2 dimerization.*** Blood 1998; 91(9): 3289-99.

22- Ferrara N. ***Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress.*** Endocr Rev 2004; 25(4): 581-611.

23- Harata T, Ando H, Iwase A, Nagasaka T, Mizutani S, Kikkawa F. ***Localization of angiotensin II, the AT1 receptor, angiotensin-converting enzyme, aminopeptidase A, adipocyte-derived leucine aminopeptidase, and vascular endothelial growth factor in the human ovary throughout the menstrual cycle.*** Fertil Steril 2006; 86(2): 433-9.

24- Celik-Ozenci C, Akkoyunlu G, Kayisli UA, Arici A, Demir R. ***Localization of vascular endothelial growth factor in the zona pellucida of developing ovarian follicles in the rat: a possible role in destiny of follicles.*** Histochem Cell Biol 2003; 120(5): 383-90.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

25- Greenaway J, Connor K, Pedersen HG, Coomber BL, LaMarre J, Petrik J. ***Vascular endothelial growth factor and its receptor, Flk-1/KDR, are cytoprotective in the extravascular compartment of the ovarian follicle.*** Endocrinology 2004; 145(6): 2896-905.

26- Taylor PD, Hillier SG, Fraser HM. ***Effects of GnRH antagonist treatment on follicular development and angiogenesis in the primate ovary.*** J Endocrinol 2004; 183(1): 1-17.

27- Abramovich D, Parborell F, Tesone M. ***Effect of a vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitory treatment on the folliculogenesis and ovarian apoptosis in gonadotropin-treated prepubertal rats.*** Biol Reprod 2006; 75(3): 434-41.

28- Berisha B, Schams D, Kosmann M, Amselgruber W, Einspanier R. ***Expression and localisation of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor during the final growth of bovine ovarian follicles.*** J Endocrinol 2000; 167(3): 371-82.

29- Boonyaprakob U, Gadsby JE, Hedgpeth V, Routh PA, Almond GW. ***Expression and localization of hypoxia inducible factor-1alpha mRNA in the porcine ovary.*** Can J Vet Res 2005; 69(3): 215-22.

30- Hanahan D. ***Signaling vascular morphogenesis and maintenance.*** Science 1997; 277(5322): 48-50.

31- Hazzard TM, Molskness TA, Chaffin CL, Stouffer RL. ***Vascular endothelial growth factor (VEGF) and angiopoietin regulation by gonadotrophin and steroids in macaque granulosa cells during the peri-ovulatory interval.*** Mol Hum Reprod 1999; 5(12): 1115-21.

32- Asahara T, Bauters C, Zheng LP, Takeshita S, Bunting S, Ferrara N, et al. ***Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo.*** Circulation 1995; 92(9 Suppl): II365-71.

33- Otani N, Minami S, Yamoto M, Shikone T, Otani H, Nishiyama R, et al. ***The vascular endothelial growth factor/fms-like tyrosine kinase system in human ovary during the menstrual cycle and early pregnancy.*** J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(10): 3845-51.

34- Kezele PR, Ague JM, Nilsson E, Skinner MK. ***Alterations in the ovarian transcriptome during primordial follicle assembly and development.*** Biol Reprod 2005; 72(1): 241-55.

35- Danforth DR, Arbogast LK, Ghosh S, Dickerman A, Rofagha R, Friedman CI. ***Vascular endothelial growth factor stimulates preantral follicle growth in the rat ovary.*** Biol Reprod 2003;68(5):1736-41.

36- Yang MY, Fortune JE. ***Vascular endothelial growth factor stimulates the primary to secondary follicle transition in bovine follicles in vitro.*** Mol Reprod Dev 2007; 74(9): 1095-104.

37- Roberts AE, Arbogast LK, Friedman CI, Cohn DE, Kaumaya PT, Danforth DR. ***Neutralization of endogenous vascular endothelial growth factor depletes primordial follicles in the mouse ovary.*** Biol Reprod 2007; 76(2): 218-23.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

38- Fisher TE, Molskness TA, Villeda A, Zelinski MB, Stouffer RL, Xu J. ***Vascular endothelial growth factor and angiopoietin production by primate follicles during culture is a function of growth rate, gonadotrophin exposure and oxygen milieu.*** Hum Reprod 2013; 28(12): 3263-70.

39- Shimizu T. ***Promotion of ovarian follicular development by injecting vascular endothelial growth factor (VEGF) and growth differentiation factor 9 (GDF-9) genes.*** J Reprod Dev 2006; 52(1): 23-32.

40- Quintana R, Kopcow L, Sueldo C, Marconi G, Rueda NG, Baranao RI. ***Direct injection of vascular endothelial growth factor into the ovary of mice promotes follicular development.*** Fertil Steril 2004; 82 (Suppl 3): 1101-5.

41- Van Eyck AS, Bouzin C, Feron O, Romeu L, Van Langendonckt A, Donnez J, et al. ***Both host and graft vessels contribute to revascularization of xenografted human ovarian tissue in a murine model.*** Fertil Steril 2010; 93(5): 1676-85.

42- Schnorr J, Oehninger S, Toner J, Hsiu J, Lanzendorf S, Williams R, et al. ***Functional studies of subcutaneous ovarian transplants in non-human primates: steroidogenesis, endometrial development, ovulation, menstrual patterns and gamete morphology.*** Hum Reprod 2002; 17(3): 612-9.

43- Yang H, Lee HH, Lee HC, Ko DS, Kim SS. ***Assessment of vascular endothelial growth factor expression and apoptosis in the ovarian graft: can exogenous gonadotropin promote angiogenesis after ovarian transplantation?*** Fertil Steril 2008; 90(4 Suppl): 1550-8.

44- Fischbach C, Mooney DJ. ***Polymers for pro- and anti-angiogenic therapy.*** Biomaterials 2007; 28(12): 2069-76.

45- Shikanov A, Zhang Z, Xu M, Smith RM, Rajan A, Woodruff TK, et al. ***Fibrin encapsulation and vascular endothelial growth factor delivery promotes ovarian graft survival in mice.*** Tissue Eng Part A 2011; 17(23-24): 3095-104.

46- Johnson PJ, Parker SR, Sakiyama-Elbert SE. ***Controlled release of neurotrophin-3 from fibrin-based tissue engineering scaffolds enhances neural fiber sprouting following subacute spinal cord injury.*** Biotechnol Bioeng 2009; 104(6): 1207-14.

47- Matsuda F, Inoue N, Manabe N, Ohkura S. ***Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: regulation by survival and death of granulosa cells.*** J Reprod Dev 2012; 58(1): 44-50.

48- Deng X, Zheng H, Yu X, Yu H, Zhang C, Chao L, et al. ***Cryopreserved ovarian tissues can maintain a long-term function after heterotopic autotransplantation in rat.*** Reproduction 2009; 138(3): 519-25.

49- Liu J, Van der Elst J, Van den Broecke R, Dhont M. ***Early massive follicle loss and apoptosis in heterotopically grafted newborn mouse ovaries.*** Hum Reprod 2002; 17(3): 605-11.

50- Hillier SG, Zeleznik AJ, Knazek RA, Ross GT. ***Hormonal regulation of preovulatory follicle maturation in the rat.*** J Reprod Fertil 1980; 60(1): 219-29.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

51- Pereira GR, Lorenzo PL, Carneiro GF, Ball BA, Pegoraro LM, Pimentel CA, et al. ***Influence of equine growth hormone, insulin-like growth factor-I and its interaction with gonadotropins on in vitro maturation and cytoskeleton morphology in equine oocytes.*** Animal 2013; 7(9): 1493-9.

52- Kagabu S, Umezu M. ***Transplantation of cryopreserved mouse, Chinese hamster, rabbit, Japanese monkey and rat ovaries into rat recipients.*** Exp Anim 2000; 49(1): 17-21.

53- Billig H, Furuta I, Hsueh AJ. ***Estrogens inhibit and androgens enhance ovarian granulosa cell apoptosis.*** Endocrinology 1993; 133(5): 2204-12.

54- Baird DT, Webb R, Campbell BK, Harkness LM, Gosden RG. ***Long-term ovarian function in sheep after ovariectomy and transplantation of autografts stored at -196 C.*** Endocrinology 1999; 140(1): 462-71.

55- Fathi R, Valojerdi MR, Eimani H, Hasani F, Yazdi PE, Ajdari Z, et al. ***Sheep ovarian tissue vitrification by two different dehydration protocols and needle immersing methods.*** Cryo Letters 2011; 32(1): 51-6.

56- Fathi R, Valojerdi MR, Salehnia M. ***Effects of different cryoprotectant combinations on primordial follicle survivability and apoptosis incidence after vitrification of whole rat ovary.*** Cryo Letters 2013; 34(3): 228-38.

57- Scaffidi C, Fulda S, Srinivasan A, Friesen C, Li F, Tomaselli KJ, et al. ***Two CD95 (APO-1/Fas) signaling pathways.*** EMBO J 1998; 17(6): 1675-87.

58- Matsui T, Manabe N, Goto Y, Inoue N, Nishihara S, Miyamoto H. ***Expression and activity of Apaf1 and caspase-9 in granulosa cells during follicular atresia in pig ovaries.*** Reproduction 2003; 126(1): 113-20.

59- Kadakia R, Arraztoa JA, Bondy C, Zhou J. ***Granulosa cell proliferation is impaired in the Igf1 null ovary.*** Growth Horm IGF Res 2001; 11(4): 220-4.

60- Mani AM, Fenwick MA, Cheng Z, Sharma MK, Singh D, Wathes DC. ***IGF1 induces up-regulation of steroidogenic and apoptotic regulatory genes via activation of phosphatidylinositol-dependent kinase/AKT in bovine granulosa cells.*** Reproduction 2010; 139(1): 139-51.

61- Uma J, Muraly P, Verma-Kumar S, Medhamurthy R. ***Determination of onset of apoptosis in granulosa cells of the preovulatory follicles in the bonnet monkey (Macaca radiata): correlation with mitogen-activated protein kinase activities.*** Biol Reprod 2003; 69(4): 1379-87.

62- Ebrahimi B, Valojerdi MR, Eftekhari-Yazdi P, Baharvand H, Farrokhi A. ***IVM and gene expression of sheep cumulus-oocyte complexes following different methods of vitrification.*** Reprod Biom Online 2010; 20(1): 26-34.

63- Carambula SF, Matikainen T, Lynch MP, Flavell RA, Goncalves PB, Tilly JL, et al. ***Caspase-3 is a pivotal mediator of apoptosis during regression of the ovarian corpus luteum.*** Endocrinology 2002; 143(4): 1495-501.

64- Ratts VS, Flaws JA, Kolp R, Sorenson CM, Tilly JL. ***Ablation of bcl-2 gene expression decreases the numbers of oocytes and primordial follicles established in the post-natal female mouse gonad.*** Endocrinology 1995; 136(8): 3665-8.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

65- Hsu SY, Lai RJ, Finegold M, Hsueh AJ. ***Targeted overexpression of Bcl-2 in ovaries of transgenic mice leads to decreased follicle apoptosis, enhanced folliculogenesis, and increased germ cell tumorigenesis.*** Endocrinology 1996; 137(11): 4837-43.

66- Abdollahi M, Salehnia M, Salehpour S, Ghorbanmehr N. ***Human ovarian tissue vitrification/warming has minor effect on the expression of apoptosis-related genes.*** Iran Biomed J 2013; 17(4): 179-86.

67- Ebrahimi B, Valojerdi MR, Eftekhari-Yazdi P, Baharvand H. ***In vitro maturation, apoptotic gene expression and incidence of numerical chromosomal abnormalities following cryotop vitrification of sheep cumulus-oocyte complexes.*** J Assist Reprod Genet 2010; 27(5): 239-46.

68- Kugu K, Ratts VS, Piquette GN, Tilly KI, Tao XJ, Martimbeau S, et al. ***Analysis of apoptosis and expression of bcl-2 gene family members in the human and baboon ovary.*** Cell Death Differ 1998; 5(1): 67-76.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]

REVIEW ARTICLE

A Review on the Activity of Angiogenic and Apoptotic Factors in Transplanted Ovarian Tissue

Fathi R(PhD)[1], Rezazadeh Valojerdi M(PhD)[*2], Salehnia M(PhD)[3], Totonchi M(PhD)[4], Deheshkar Farahani N(MSc)[5], Ebrahimi B(PhD)[6], Shabani F(MSc)[7], Borjian Boroujeni P(MSc)[8]

[1,5,6]Department of Embryology at Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

[2,3]Department of Anatomy, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

[4,8]Department of Genetics at Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

[7]Department of Epidemiology and Reproductive Health at Reproductive Epidemiology Research Center, Royan Institute for Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran

Received: 31 Oct 2013 ***Accepted:*** 6 Mar 2014

Abstract

Many changes of female reproductive system are based on the vascular activity and blood flow. In ovarian follicular development, re-anastomosis is critical and permits cells and oocytes to utilize nutrients as well as the hormones. Moreover, it plays a main role in corpus luteum formation. Female reproductive system undergoes several angiogenesis programs which are considered essential in order to reach a follicle to preovulatory stage and to set up a network between granulosa cells and blood vessels through the theca layer. Up to the first 3 days after transplantation and reanastomosis start, a large number of follicles especially advanced types, begin an early death due to their severe dependence on nutrients of blood supply. Loss of the nutritional sources of granulosa cells leads to a decrease in survival and supporting factors and thus, cell death increases. Considering the importance of this issue, the present study intends to investigate the activity of angiogenic and apoptotic factors in transplanted ovarian tissue.

Keywords: Angiogenesis; Cell death; Ovarian transplantation

This paper should be cited as:
Fathi R, Rezazadeh Valojerdi M, Salehnia M, Totonchi M, Deheshkar Farahani N, Ebrahimi B, Shabani F, Borjian Boroujeni P. ***A review on the activity of angiogenic and apoptotic factors in transplanted ovarian tissue***. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2014; 22(3): 1285-98.

Corresponding author: Tel: +98 21 23562738, Email: mr_valojerdi@royaninstitute.org

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-04-29]