دراسة التأثير السمي الوراثي لفيتامين A على تكون الحيامن في الجرذ الأبيض *Rattus norvegicus*

عمر رحيم خلف العبيدي

قسم علوم الحياة ، كلية التربية سامراء ، جامعة تكريت ، تكريت ، جمهورية العراق.

(تاريخ الاستلام: ١٨ / ١١ / ٢٠٠٩ ---- **تاريخ القبول:** ٢٧ / ٤ / ٢٠١٠)

الملخص

استخدمت في الدراسة الحالية (١٢) ذكر من الجرذان المختبرية البيضاء نوع ***Rattu norvegicus*** والتي قسمت الى أربعة مجاميع احتوت كل مجموعة على (٣) ذكور. حقنت ثلاثة مجاميع بتراكيز مختلفة من فيتامين A والمجموعة الرابعة بمادة السيطرة عن طريق غشاء الخلب، لمدة (٢٤) يوم وبواقع حقنة كل(٧٢) ساعة . قتلت الحيوانات في اليوم (٢٥) من الحقن، وتم تشريحها واستخرجت الحيامن من برابخها Epididymis وفقاً لطريقة (Wyrobek & Bruce) [٢٣] .

أظهرت نتائج دراستنا الحالية إلى أن حقن ذكور الجرذان المختبرية بفيتامين A أدى إلى ظهور تشوهات في النطف متمثلة بفقدان كلاب الرأس والرأس الكروي والذيل الاهليجي وبالتركيزين (٤٥ و٩٠ ملغم/ كغم) مقارنة مع مجموعة السيطرة وعند مستوى معنوية ($p<0.01$). كذلك اظهر التحليل الإحصائي عدم وجود فروق معنوية بين مجموعة الجرذان المحقونة بفيتامين A تركيز ٢٥ ملغم/ كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة ، إلا في حالة التشوه من نوع فقدان كلاب الرأس حيث وجد ارتفاع معنوي عند مستوى ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما بينت النتائج عدم وجود فروق معنوية بين الجرذان المحقونة بفيتامين A تركيز ٤٥ ملغم/ كغم بالنسبة لتشوه نوع الذيل الاهليجي مقارنة مع مجموعة السيطرة.

المقدمة

حثت الدراسات العلمية على تناول الغذاء الحاوي على الفيتامينات والمركبات المضادة للتطفر والتسرطن والأكسدة.وقد أوضحت الكثير من الدراسات الوبائية أهمية الفيتامينات في الغذاء كونها مضادة للأكسدة وبالتالي يمكن ان تعد مضادة للتطفر والتسرطن ومعززة ومنشطة للجهاز المناعي [٢،١]. من جانب آخر فقد نصحت الدراسات بتقليل تناول مختلف الأدوية خصوصا خلال فترة الحمل . إذ لا يوجد في يومنا هذا أي إثبات علمي رصين يؤكد صحة الزعم بأن المرأة الحامل التي تتعاطى كميات كبيرة من الفيتامينات تلد طفلا قوي البنية [٣] . إذ تعد الفيتامينات مركبات عضوية موجودة في الغذاء الطازج ولا يستطيع جسم الإنسان بناءها وإذا صنعت فإنها بكميات غير كافية. يحتاج الجسم هذه المركبات بكميات قليلة إلا أنها ضرورية جداً في العمليات الايضية الطبيعية Normal metabolism ، حيث تعد مكونات أساسية للأنظمة الأنزيمية Enzyme systems [٤] .

عرفت الفيتامينات من خلال بعض الأمراض التي تتصاحب مع نقصها Deficiency في بعض المكونات الغذائية ، وفي هذا الصدد يأتي العالم Funk في عام 1911 ليعطي الدليل الأول على وجود الفيتامينات في الغذاء الطازج وذلك من خلال أبحاثه على مرض البري بري Beri-beri في الطيور، حيث استطاع هذا العالم من استخلاص مادة من الخميرة ونخالة الرز يمكن أن تداوي هذا المرض. سميت تلك المادة في البداية الأمين الحيوي Vita - lamine ومنه اشتق المصطلح Vitamin، علما بان *vita* في اللاتينية تعني مادة الحياة [٥]. بعد ذلك توالت الدراسات لتكتشف بان الفيتامينات تضم أنواعا كما يسبب نقص Vit A او زيادته تاثيراً واضحاً على إنتاج البيض في الطيور ويؤدي إلى موت الفراخ او تكون ضعيفة التفقيس ، كذلك يؤثر على خصوبة الذكر فيها إذ يسبب توليد حيامن ناقصة وغير طبيعية مختلفة تختلف في خصائصها الكيميائية والحياتية، وبصورة عامة فإنها تقسم إلى مجموعتين أساسيتين ، فيتامينات ذائبة في الدهون Fat-soluble وتشمل فيتامينات K, D, E, A, وفيتامينات ذائبة في الماء Water-soluble وتشمل فيتامين C ومجموعة فيتامينات معقد B [٦]. يوجد فيتامين A في الأغذية ذات الأصل الحيواني مثل الحليب والكبد ، كما يوجد أيضا في الخضراوات مثل الجزر واللهانة والقرنابيط بهيئة كاروتين وهذا الأخير يعد Provitamin A والذي يتحول إلى Vit A في الأمعاء والكبد ولأهمية Vit A في النظر يسمى Ratinol [٥]. يعد هذا الفيتامين ضروريا لعمليات كثيرة مثل النمو الطبيعي Normal growth وتطور الجنين Fetal development من خلال سيطرته على تعبير الكثير من الجينات بضمنها جينات الـ ***Hox*** والتي تلعب دورا مهما في تطور وتشكل الجنين وحيويته [٧] . كما لفيتامين A دور هام في تكون خلايا الدم Haemopoiesis وأداء الجهاز المناعي لوظائفه . لذلك نجد إن الأطفال الذين يعانون نقصا في هذا الفيتامين تزداد فرصة إصابتهم بالالتهابات التنفسية Respiration infection والمعوية Gastroenteritis [٨]. كذلك يلعب Vit A دورا هاما في وظيفة المناسل من خلال تنظيمه لمراحل نشأة النطف Spermatogenesis في الذكور، إذ تحتاج خلايا سرتولي إلى Vit A بمستويات طبيعية لإكمال عملية نشأة النطف . كذلك تحتاجه الإناث لإكمال دورتها الجنسية كما في الذكور[٩]. ويتصاحب النقص في فيتامين A مع فقدان الوزن وانخفاض في مقاومة الجسم للإصابات [١].

وليس لها القابلية على السباحة والتلقيح بشكل صحيح [١٠]. إلا إن تلك ليست الأعراض النوعية Specific symptoms وإنما يكمن تـأثير النقص أو الزيادة في الطبقة الظهارية Epithelium المبطنة

للقنوات التنفسية والهضمية والبولية . التناسلية والدمعية ، بحيث تصبح هذه الطبقة متقرنة Keratinizing epithelium وهذا يتجلى واضحاً في بداية ظهور Xerophthalmia والذي يتطور الى العشو الليلي Night blindness [١١].

تقترح الدراسات بان فيتامين A من المركبات المضادة للأكسدة Anti-oxidants والكاسحة للجذور الحرة Free radicals وبالتالي فانه يمكن ان يقلل من خطر التعرض للمواد المطفرة Mutagenic والمسرطنة Carcinogenic . وانسجاماً مع ذلك فقد لوحظ بان فيتامين A المأخوذ أو المضاف يقلل من فرصة الإصابة بسرطان الرئة ولاسيما في الذكور المدخنين [١٢] وسرطان الجلد والمثانة والمريء [١٣] وسرطان الثدي[١٤]. إن اغلب نتائج اختبارات السمية الوراثية Genotoxicity التي أجريت داخل الجسم وخارجه لم تبين بان فيتامين A مطفر بل على العكس فقد أظهرت الدراسات دوراً وقائياً لهذا المغذي ، ومن تلك الاختبارات الطفرات العكسية في بكتريا ***Salmonella typhiumrium*** و خميرة ***cereviciae*** ***Sacchromyces*** ، وبناءالـ DNA غير المبرمج Unscheduled DNA synthesis في خلايا كبد الجرذان وكذلك حدوث الانحرافات الكروموسومية والتبادل الكروماتيدي الشقيقي Sister chromatid exchange (SCEs) في خلايا مبيض الهامستر الصيني [١٥،١٦]. بينما هنالك دراسات تبين ان فيتامين A ومشتقاته الريتنويدية Retiniods هي مطفرات باستخدام اختبار Ames لبكتريا ***Salmonella*** سلالة TA104 . كما وجد ان الـ Retinal سبب طفرات في DNA خميرة ***Sacchromyces cereviciae*** . كذلك بينت الدراسات وجود زيادة معنوية في تكون (SCEs) في مزرعة الخلايا اللمفاوية للإنسان المزودة لمدة طويلة بالريتنايل بالماتيت . Retinyle palmatate وشوهدت زيادة في الانحرافات الكروموسومية لخلايا نخاع العظم والخلايا النطفية Spermatocytes في الفئران[١٥،١٦]. وهذا ما أكده ايضاً Moon وجماعته حيث لاحظ وجود صلة قوية بين Vit A وظهور السرطان وذلك عند اخذ جرع عالية منه حيث يكون كمادة سامة بدلاً من دوره المؤثر في تثبيط السرطان[١٣] . كذلك لوحظ وجود ارتباط متزايد بين السرطان والغذاء المزود بفيتامين A [١٧]. من جانب آخر فقد لوحظت قدرة فيتامين A على إحداث التشوهات في الوجه والأطراف والجهاز العصبي المركزي للأجنة ، بينما يتفوق التشوه العظمي في ظهور كل تلك الأعراض وقد وضعت المحاذير على مثل هذه المواد وخاصة بالنسبة للأمهات الحوامل ، إذ اكتشفت التأثيرات التشوهية التي يحدثها Vit A أو المواد الريتنويدية Retiniods وبالأخص حمض 13-Cisteniod ، Iso tretinoin ، Accutane[١٨] . لقد وجد أن نقص فيتامين A أو زيادته يسبب حدوث تشوهات خلقية ، حيث يؤثر على عملية التكاثر [١٩] . وهذا ما أثبته العالم Hale حيث تمكن من إحداث تشوهات في أجنة الخنازير بتقديم غذاء للأمهات خال من Vit A ، كما حصل على نفس التشوهات نتيجة جرع أعلى من المفروض من Vit A في الغذاء[٢٠] . لهذا فقد صنف فيتامين A من ضمن المواد المحدثة للتشوهات Teratogen والمعروف عنها إحداثها لصفة التشوه في الإنسان [١٩].هدفت دراستنا الحالية إلى تعريف المجتمع بالأضرار السمية لفيتامين A ، بعد إن أصبح يستخدم بكثرة كمضاد للأكسدة متناسين دوره السمي خصوصاً عند أخذه بتراكيز عالية ولفترات طويلة.

المواد وطرق العمل

استخدمت في دراستنا الحالية الجرذان المختبرية البيضاء نوع ***Rattus norvegicus*** التي تم الحصول عليها من الشركة العامة لصناعة الأدوية في سامراء وتمت تربيتها في البيت الحيواني لقسم الفارماكولوجي في الشركة العامة لصناعة الأدوية/سامراء ، في أقفاص بلاستيكية ذات أبعاد قياسية (٤٠×٢٠×١٥) سم المصنعة من قبل شركة North Kent plastic England تحت ظروف مسيطر عليها طيلة مدة الدراسة من حيث درجة الحرارة (٢٠-٢٥) مئوية وطول فترة الإضاءة (١٢ ساعة ضوء ،١٢ ساعة ظلام) [٢١]. واستخدمت نشارة الخشب لغرض فرش أرضية الأقفاص التي تبدل أسبوعياً . زودت الحيوانات بالعليقة الغذائية المكونة من ١٥% بروتين حيواني و٥٠% طحين حنطة و٢٥% نخالة طحين و٦% فول الصويا و٢% دهن نباتي و٢% حليب مجفف و١غم /كغم /وزن الجسم خليط معادن [٢٢]، وتم خلط هذه المواد مع الماء لتكوين عجينة متجانسة ، وتم تقطيعها إلى قطع صغيرة Pellets بعدها تترك لتجف ذاتياً.

حضرت الجرعة الواطئة من محلول فيتامين A وذلك بإذابة ٠,٠٢٥ غم منه في١٠٠٠ غم من زيت الذرة للحصول على التركيز٢٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم ،اما الجرعة المتوسطة من محلول فيتامينA فحضرت بإذابة ٠,٠٤٥غم من فيتامين A في ١٠٠٠ غم من زيت الذرة للحصول على التركيز 45 ملغم/ كغم من وزن الجسم . كما حضرت الجرعة العالية من فيتامين A بإذابة ٠,٠٩٠ غم من فيتامين A في ١٠٠٠ غم من زيت الذرة للحصول على التركيز٩٠ ملغم/ كغم من وزن الجسم . وقسمت الحيوانات حسب المجاميع التالية :

١- مجموعة السيطرة : حقنت بـ٠,٥ مـل من مادة السيطرة(زيت الذرة).

٢- مجموعة المعاملة الأولى: حقنت بـ٠,٥ مـل من فيتامين A تركيز ٢٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم.

٣- مجموعة المعاملة الثانية: حقنت بـ٠,٥ مـل من فيتامين A تركيز ٤٥ ملغم/ كغم من وزن الجسم.

٤- مجموعة المعاملة الثالثة:حقنت بـ ٠,٥ مـل من فيتامين A تركيز ٩٠ ملغم/ كغم من وزن الجسم.

احتوت كل مجموعة على (٣) ذكور حقنت بالمواد المذكورة أعلاه عن طريق غشاء الخلب، لمدة (٢٤) يوم وبواقع حقنة كل(٧٢) ساعة. قتلت الحيوانات في اليوم (٢٥) من الحقن، وتم تشريحها واستخرجت الحيامن من برابخها Epididymis وفقاً لطريقة (Wyrobek. & Bruce)[٢٣] وكالاتي:-

١. اخذ البريخ ووضع في طبق بتري حاوي على (٥) مل من محلول ملحي متعادل تركيز(٠,٩%).

٢. قطع البريخ باستخدام شفرة حادة وملقط إلى أكثر من ١٠ قطع صغيرة جداً ثم وضع المحلول بما يحتويه في أنبوبة اختبار نظيفة .

٣. حضرت شرائح زجاجية نظيفة وبوساطة قطارة نظيفة قطر المحلول من ارتفاع مناسب على الشرائح لكي تنتشر العينة ثم تركت لتجف .

٤. وضعت الشرائح في جار كوبلن يحتوي صبغة الايوسين ١% Eosin ولمدة (١٠) دقائق بعدها أزيلت الصبغة الزائدة بالماء المقطر ثم تركت لتجف.

٥. فحصت الشرائح الجافة تحت المجهر الضوئي و بقوة (X١٠٠) حيث فحص ١٠٠ حيمن لكل شريحة زجاجية وعملت لكل عينة (٥) شرائح وقورنت مع الأشكال الطبيعية (مجموعة السيطرة) للحيامن وحسبت النسبة المئوية لكل تشوه وفقاً للمعادلة الآتية :

$$\text{النسبة المئوية للنطف غير السوية} = \frac{\text{عدد النطف غير السوية}}{\text{عدد النطف الكلي}} \times 100$$

اجري تحليل البيانات احصائياً وفق اختبارF-test للمقارنة بين المجاميع.

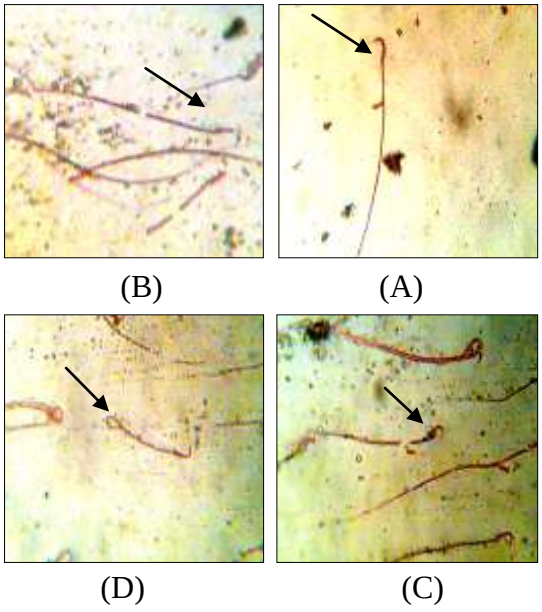
النتائج والمناقشة

جدول (١) تأثير فيتامين A في استحثاث تشوهات الحيامن لذكور الجرذان المختبرية (n=٣)(المعدل±الخطأ القياسي)

المعاملات	حيمن طبيعي	تشوهات النطف		
		فقدان كلاب الرأس	رأس كروي	ذيل اهليجي
مجموعة السيطرة	٠,٨١± **469**	٠,٨١ ± ٢	٠,٨١± ٣	٠,٨١± ٢٦
المجموعة المعاملة ٢٥ ملغم/ كغم	٤,٩٦ ± ٤٥٨	١,٤١± ٦ *	٠,٨١ ± ٣	٦,٦٨ ± ٣٣
المجموعة المعاملة ٤٥ ملغم/ كغم	٥,٤٣ ± ٤٣٧ **	٦,٣٧ ± ٢١ **	١,٥٢± ٧,٣٣ **	٤,٧٨ ± ٣٤
المجموعة المعاملة ٩٠ ملغم/ كغم	٤,١٨ ± ٤١٦,٣٣ **	٦,٧٩ ±٢٠,٦٦ **	١,٥٢ ±٧,٣٣ **	٥,٧٩ ± ٥٥,٦٦ **

*وجود فروق معنوية عند مستوى($P<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة ، ** وجود فروق معنوية عند مستوى($P<0.01$) مقارنة مع مجموعة السيطرة

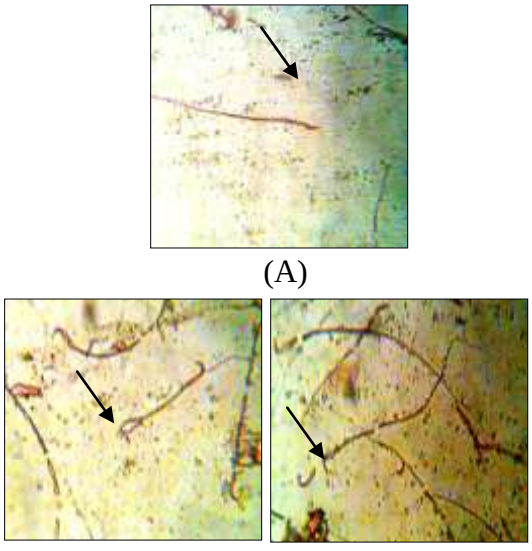
أظهرت نتائج دراستنا الحالية والموضحة في الجدول (١) إلى أن حقن ذكور الجرذان المختبرية بفيتامينA أدى إلى ظهور تشوهات في النطف متمثلة بفقدان كلاب الرأس والرأس الكروي والذيل الاهليجي وبالتركيزين (٤٥ و٩٠ ملغم/ كغم) مقارنة مع مجموعة السيطرة وعند مستوى معنوية ($p<0.01$) وكما في الأشكال (٣،٢،١) . كذلك اظهر التحليل الإحصائي عدم وجود فروق معنوية بين مجموعة الجرذان المحقونة بفيتامين A تركيز ٢٥ ملغم/ كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة ، إلا في حالة التشوه من نوع فقدان كلاب الرأس حيث وجد ارتفاع معنوي عند مستوى ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما بينت النتائج عدم وجود فروق معنوية بين الجرذان المحقونة بفيتامين A تركيز ٤٥ ملغم/ كغم بالنسبة للتشوه نوع الذيل الاهليجي مقارنة مع مجموعة السيطرة.



شكل (١) تشوهات الحيامن في ذكور الجرذان المختبرية المحقونة بـ٢٥ ملغم/ كغم ولمدة(٢٤) يوم

(A) حيمن طبيعي (B) حيمن فاقد لكلاب الرأس

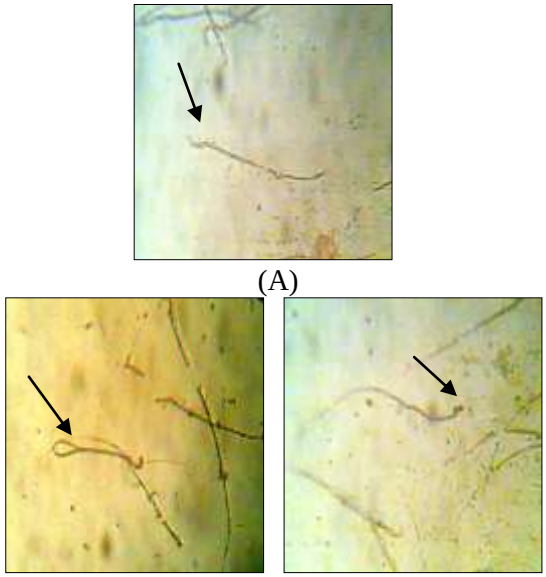
(C) حيمن ذو رأس كروي (D) حيمن ذو ذيل اهليجي



شكل (٢) تشوهات الحيامن في ذكور الجرذان المختبرية المحقونة بـ٤٥ ملغم/ كغم ولمدة(٢٤) يوم

(A) حيمن فاقد لكلاب الرأس

(B) حيمن ذو رأس كروي (C) حيمن ذو ذيل اهليجي



شكل(٣)تشوهات الحيامن في ذكور الجرذان المختبرية المحقونة بـ٩٠ ملغم/ كغم ولمدة(٢٤) يوم

(A) حيمن فاقد لكلاب الرأس (B) حيمن ذو رأس كروي

(C) حيمن ذو ذيل اهليجي

لقد تطابقت نتائج دراستنا الحالية مع العديد من نتائج الدراسات الأخرى التي أشارت الى إن حقن الجرذان المختبرية بالجرع العالية من فيتامين A كانت أكثر تاثيراً في استحثاث تشوهات الحيامن بالمقارنة مع الجرع الواطئة من فيتامين A ومجموعة السيطرة . فقد ذكر Kihara وجماعته و Gaal & Csaba إن الجرع العالية من Vit A أدت إلى حدوث نشاط جنسي منخفض لدى ذكور الجرذان البالغة[٢٤ ،٢٥] . كما أشاروا Shatmanov & Kotorskii إلى ان الجرع العالية من Vit A أدت إلى حدوث تشوهات في الخلايا النطفية Spermatocytes حيث كان عدد الخلايا السليمة في الأنابيب الناقلة للمنى اقل من ٢٩٧ خلية[٢٦] . أما عن جرعة فيتامين A ٢٥ ملغم/ كغم فقد كانت غير معنوية التأثير في استحثاث تشوهات النطف مقارنة مع مجموعة السيطرة . وهذا يوافق ما ذكره Bates و Pius وجماعته من ان التراكيز الطبيعية من Vit A والتراكيز القريبة منها تعجل في تحسين عملية نشأة النطف Spermatogenesis وإنتاج حيامن طبيعية [٢٧،٩].

يرجع السبب في قدرة Vit A على استحثاث التشوهات في الحيامن إلى قدرة Vit A في إحداث انحرافات كروموسومية في الخلايا النطفية Spermatocytes والتي تعاني من عدة انقسامات متحولة إلى طلائع النطف Spermatidis والتي تتحول بدورها إلى حيامن ناضجة . وهذا ما أشار إليه أيضا De Flora وجماعته إذ لاحظ حدوث انحرافات كروموسومية في الخلايا النطفية للفار عند معاملتها بجرع عالية من Vit A [١٦] . كما لوحظ إن Vit A يحفز حدوث التشوه نتيجة تفاعله المشترك مع المستقبلات النووية وهي Nuclear Retinoic Acid Receptor (RAR و RXR) وهما يعودان إلى عائلة البروتينات التنظيمية ، إذ يتكون كل مستقبل من ستة محافل Domains حيث ترتبط تلك المحافل بدورها بالـDNA . مما يؤدي إلى زيادة عملية استنساخ الـDNA بشكل مفرط ومطول مما يؤثر على عملية التعبير الجيني وبالتالي إنتاج حيامن شاذة [٢٩،٢٨].

يعمل فيتامين A المأخوذ بجرع عالية وسامة على تغيير النشاط الانقسامي للخلايا الأبوية المسماة أسلاف الخلايا النطفية Spermatogonia في النبيب الملتوي الناقل للنطف في خصية الحيوانات . وهذا ما أكده أيضاً Shatmanov & Kotorskii حيث لاحظا وجود نقص في وزن الخصية وبحدود 6.8 %. كما بينا وجود تغير إلى حد كبير في جدران الأنابيب الناقلة للمنى حيث أصبحت جدرانها رقيقة وتجويفها عريض وكذلك حدوث ضمور فيها بسبب تحلل خلاياها . حيث اختفت الخلايا الجنسية البالغة بالكامل من الأنابيب مما يشير إلى حدوث ضرر في عملية نشأة الخلايا النطفية وعدم وجود مايسمى بطلائع النطف Spermatidis [٢٦] . وتشير الدراسات إلى أن التراكيز المفرطة من فيتامين A تؤثر على انقسام الخلايا وتمايزها وذلك من خلال تأثيرها على الخلايا الجذعية التي تتمايز فيما بعد مكونة أنسجة الجسم المختلفة ، وان أكثر الأنسجة تأثرا بتراكيز Vit A المفرطة هو الجلد والغدد اللعابية والقصبة الهوائية والخصيتين [٣١،٣٠،٢٩] . هذا وقد وجد أيضا إن عمليات الفسفرة التاكسدية Oxidative Phosphorylation في الجرذان التي ينقصها فيتامين A أو التي أعطيت كميات عالية منه فان هذه العملية يصيبها العطل والخلل وقد تبين ذلك في الدراسات على المايتوكوندريات التي تم الحصول عليها من كبد هذه الحيوانات[٣٢] . ولكون الخلية تحتاج إلى 30 جزيئة ATP الناتجة من عملية الفسفرة التاكسدية في المايتوكوندريا لإزاحة الكروموسومات عن خط استواء المغزل وبالتالي إتمام عملية انقسام الخلية[٣٣] . لذا فان أي خلل في الانقسام الميوزي الأول أو الثاني أو الانقسام السايتوبلازمي سوف يؤدي إلى حدوث تشوهات في الحيامن من نوع رأس متضخم أو ذيل منشطر[٣٤]. كما أن كبح عملية الانقسام الاختزالي كليا أو جزئيا وعدم انفصال الكروموسومات الجنسية في الخلايا النطفية يؤدي إلى حدوث تشوهات في شكل الحيامن[٣٥]. من جانب آخر فان التراكيز العالية من فيتامين A تتجه نحو أغشية العضيات الخلوية حيث يعمل على تغيير الهوية الطبيعية لأغشية تلك العضيات مما يؤدي إلى حدوث تعديلات في وظيفة ذلك الغشاء او إطلاق العضيات لمحتوياتها[٣٦] . ومن أهم تلك العضيات هي المايتوكوندريا واللايسوسومات والتي تطلق محتواها من الأنزيمات الحالة وخصوصا أنزيم الفوسفاتيز الحامضي واللاكتيك وديهادروجينيز والتي تعمل على تحلل العضيات الخلوية الأخرى وبالتالي تنخر الخلية وموتها وعدم إكمالها لمراحل الانقسام المختلفة لإنتاج حيامن سليمة[٣٢].

المصادر

1. Filiberti, R. Giacosa & Brignoli, O. *European J. Cancer Prev*. 6 (1997) :37-42.
2. **Abdulla, M. & Gruber, P. . *Biofactors*, 12 (2000) :45-51.**
٣. الربيعي،محمد. الوراثة والإنسان. (٢٠٠٦) المجلس الوطني للثقافة والفنون والآداب .الكويت.٩٤-٩٥.
4. Everett, S. A.; Dennis, M. F.; Patel, K. B.; Maddix, S.; Kundu, S. C. & Willson, R. L. *Am. Soc. Biochm. Mol. Bio. Inc*. 271(1996) :3988-3994.
5. Cole, A. S.; Eastoe, J. E.; Mcgivan, J.; Hayes, M. L. & Smillie, A. C. *Biochemistry and Oral Biology*, 2nd edition, London, (1988) pp. 156-169.
6. Hill, M. J. *European J.. Cancer prevention*, 6 (1997) :543-545.
7. Marshall, H., Morrison, A., Studer, M. *et al* .*FASEB J.* 10 (1996) , 969-978.
8. Vecchia, L. C. & Franceschi, S. *Can. J. Gastroenterol*., 14 (2000) ،510-540 .
9. Bates. C.J . Lancet 345(1995):31 .
10. Joanie Doss. J. Nutr. 126 (1998) , 973-983.
11. Leo, M.A., Lieber, C.S. *Am. J. Clin. Nutr.* 69(1999) , 1071-1085.
12. Heinonen, O. P. & Albanes , D. *New Engl. J. Med*. 330(1994):1029-1035.
13. Moon, R.C., Mehta, R.G., Rao, K.V.N. In "The Retinoids: biology, chemistry, and medicine" (Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS Eds). 2nd edition. Raven Press ,NY. (1994).435-438.
14. Terry, P.; Jain, M.; Miller, A. B.; Howe, G. R. & Rohan, T. E. . *Am. J. Clin .Nut*., 76(2002) ,883-888.
15. IARC. IARC Handbooks of cancer prevention Vol 3 . International Agency for Research on Cancer WHO. (1998)
16. De Flora, S., Bagnasco, M., Vainio, H. .*Mutagenesis*.14 (1999),153-173.
17. Expert Group on Vitamins and Minerals Secretariat. The paper presented to the Expert Group on Vitamins and Minerals at the meeting on 2 February . (2002) .
١٨. عفيفي ، فتحي عبد العزيز،عصمت محمد كامل .السموم والملوثات البيئية الديناميكية واستجابة الجهازالتناسلي والبولي لهما . الطبعة الأولى . (٢٠٠٠). دار الفجر للنشر والتوزيع. القاهرة. ٦٧-٦٩ .
19. Palozza, P. ; Serini, S. ; Torsello, A. ; Dinicuolo, F. ; Piccioni, E. ; Ubaldi, V. ; Pioli, C. ; Wolf, F. I. & Calviello, G.*J. Nutr*., 133 (2003), 381-388.
٢٠. عفيفي ، فتحي عبد العزيز ديناميكية السموم والملوثات البيئية واستجابة الجهاز التنفسي والدوري لها . الطبعة الأولى . (٢٠٠٠).دار الفجر للنشر والتوزيع . القاهرة .٨٢-٨٨ .
21. AL-Maliki, S.J .J. Sci .Bas., 18.(2000),77-88.
22. AL-Fartose, K .K..Physiology studies of the effect of benzene in Laboratory mice and human .Ph.D. thesis. Educ. coll., Basrah Unv. (2004). Basrah. Iraq .24.
23. Wyrobek ,A. & Bruce, W..Proc.Net. Aead. 72(1975) :4425-4429.
24. Kihara, T., Matsuo, T., Sakamoto, M. *et al. J. Toxicol. Sci.* 25(1995), 281-292.
25. Csaba, G., Gaal, A. . *Human and Expermental Toxicology*, 16(1997), 193-197.
26. Kotorskii E. F. and Shatmanov, S. T.. Biologii i Meditsiny, Vol. 99, No. 5, (1985) pp. 626-628.
27. Pius, J.; Krishnakumari, M . K.; Shivanandappa, T.. Aservice of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health ,. 4(4) (1990)،325-30.
28. Evans, R.M. *The Harvey Lecture Series* 90 (1996) , 105-117.
29. Olson, J. A.. In "Present knowledge in nutrition" (Ziegler EE, Filer LJ - Eds).ILSI Press, Washington, DC. (1996),236-238.
30. Gerster, H. *Int. J. Vit. Nutr. Res.* 67(1997), 71-90.
31. Miller, R.K., Hendrikx, A.G., Mills, J.L. *et al*. *Reproductive Toxicology* 12(1998),1-88.
٣٢. هاربر، هارولد.الكيمياء الفسلجية .ترجمة هيئة تدريس كليات الطب. (١٩٨٦) ،الجامعة المستنصرية . بغداد. ١٢٧-١٣٠.
33. Bragadin ,Marton, Murgia, M.; Rizzoli, V.; Scutari, G. and Deana, R.. *J. inorg. Biochem* 64 (1998) ,259-262.
34. Resenbush, B.E.. J. Assist. Reprod Genet., 12(1995),375-383.
35. Gardner ,D. K. ;Wiessman ,A.; Howles ,C. M and Shoham , Z. .Text book of assisted reproductive techniques .Martin Dunitz Ltd ,a member of Tylor and Francis group.(2001),78-80.
36. Armstrong, R.B., Ashenfelter, K.O., Eckhoff, C. *et al*. In "The Retinoids : biology, chemistry and medicine". 2nd edition (Sporn MB, Roberts AB, Goodman D.S.U Eds). Raven Press Ltd, NY. (1994) , 234-244.

Study the genotoxic effect of vitamin A on sperm formation in white rat *Rattus norvegicus*

Omar R. Khalaf

Department of Biology ,College of Science ,University of Tikrit ,Tikrit , Iraq.

(**Received:** 18 / 11 / 2009 ---- **Accepted:** 27 / 4 / 2010)

Abstract:

Twelve male of the white rats ***Rattus norvegicus*** are used in our present study, and divided to four groups. Each group is contained three males. Three groups injected concentrations from vitamin A differences and fourth group by control material above in the membrane for twenty-four days and by seventy-two hours. Animals were killed after twenty- five days of injection, and an autopsy was extracted sperm from its epididymis in accordance with method of (Wyrobek & Bruce) [٢٣] .

Results of our present study showed that males injection of laboratory rats by vitamin A leads to the appearance of sperm abnormalities in hooks represented the loss of the head , spherical of head , and elliptical tail in two concentrations (90&45 mg/kg) in comparison with the control group and at the level of significance ($p<0.01$) . As well as, statistical analysis showed no significant differences between the group rats injected by vitamin A concentration (25 mg/kg) in comparison with the control group. But in the case of mutilation of losing hooks head, were more influent when compared with the control group and at level of significance ($p<0.05$) . As well as absence of significant differences between rats injected with vitamin A concentration (25 mg/kg) for the type of deformation elliptical tail in comparison with the control group.