Effect of fetal hyperexposure to testosterone on cardiac tolerance to ischemia-reperfusion injury in male rats in adulthood

Mahsa Noroozzadeh[1], Nahid Sarahian[2], Razieh Bidhendi Yarandi[3], Fahimeh Ramezani Tehrani[4]

1. MSc. Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-4561-8472
2. MSc. Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7915-7355
3. Assistant Professor, Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-2533-167X
4. Professor, Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. (Corresponding Author), Tel:+98-2122432500, fah.tehrani@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-4609-065X

ABSTRACT

Background and Aim: Cardiac function and resistance to ischemia/reperfusion (I/R) injury are affected by various factors including sex hormones, especially androgens and estrogens. The aim of this study was to examine the effects of prenatal testosterone exposure on cardiac tolerance to I/R injury in male rats during adulthood.

Materials and Methods: The hearts of male rats exposed to testosterone during the critical period of fetal development (experimental group) and also rats in the control group were isolated and perfused in a Langendorff apparatus. Values of hemodynamic parameters, including left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular developed pressure (LVDP), rate pressure product (RPP) and peak rates of positive and negative changes in left ventricular pressure (±dp/dt) were recorded using a power lab system. Generalized linear regression model and generalized estimation equation model were used for data analysis.

Results: At baseline (before ischemia), adult male rats in the experimental group demonstrated significantly higher values of LVSP, LVDP, RPP and ± dp/dt, compared to the rats in the control group ($P < 0.05$).

After reperfusion, the values of LVSP, LVDP, RPP and ±dp/dt significantly decreased in the experimental rats compared to the rats in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: The present study showed that fetal hyperexposure to testosterone led to lower cardiac tolerance to I/R injury in male rats, in adulthood.

Key words: Testosterone, Fetus, Ischemia/reperfusion injury, Heart, Rat

Received: march 25, 2020 **Accepted:** June 13, 2021

How to cite the article: Mahsa Noroozzadeh, Nahid Sarahian[2], Razieh Bidhendi Yarandi, Fahimeh Ramezani Tehrani. Effect of fetal hyperexposure to testosterone on cardiac tolerance to ischemia-reperfusion injury in male rats in adulthood .SJKU 2022;27(1):39-54.

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 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و هفت / فروردین و اردیبهشت ۱۴۰۱/۵۴-۳۹

اثر مواجهه بالا با تستوسترون در دوره جنینی بر روی تحمل قلبی به آسیب ایسکمی–ریپرفیوژن در موش‌های صحرایی نر در بزرگسالی

مهسا نوروز زاده[۱]، ناهید سراحیان[۲]، راضیه بیدهندی یارندی[۳]، فهیمه رمضانی تهرانی[۴]

۱. کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات آندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. کد ارکید: ۸۴۷۲-۴۵۶۱-۰۰۰۳-۰۰۰۰

۲. کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات آندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. کد ارکید: ۷۳۵۵-۷۹۱۵-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۳. استادیار، مرکز تحقیقات آندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۲-۰۰۰۰ -۲۵۳۳ -۱۶۷X

۴. استاد، مرکز تحقیقات آندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، (نویسنده مسئول) تلفن: ۰۲۱ ۲۲۴۳۲۵۰۰، پست الکترونیک: fah.tehrani@gmail.com، کد ارکید: ۰۰۰۰X-۰۰۰۲-۴۶۰۹-۰۶۵

چکیده

زمینه و هدف: عملکرد قلبی و مقاومت به آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن به‌وسیله عوامل مختلف شامل هورمون‌های جنسی به‌ویژه آندروژن ها و استروژن‌ها تحت تأثیر قرار گرفته می‌شوند. در مطالعه حاضر، هدف ما بررسی اثرات مواجهه پیش از تولد با تستوسترون بر روی تحمل قلبی به آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن در موش‌های صحرایی نر در طول دوره بزرگسالی (بالغ) بوده است.

مواد و روش‌ها: قلب موش‌های صحرایی نر که در طول دوره بحرانی از تکامل جنینی‌شان با تستوسترون مواجه شده بودند (گروه آزمایشی) و موش‌های صحرایی گروه کنترل، جدا شدند و در دستگاه لانگندورف، پرفیوژن صورت گرفت.

مقادیر پارامترهای همودینامیکی قلب شامل ±dp/dt ,RPP,LVDP,LVSP با استفاده از دستگاه پاورلب ثبت شدند. مدل رگرسیون خطی تعمیم یافته و مدل معادلات برآورد تعمیم یافته برای تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد.

یافته‌ها: در حالت پایه (قبل از ایسکمی)، موش‌های صحرایی نر بزرگسال در گروه آزمایشی مقادیر بالاتر معنی‌دار از ±dp/dt,RPP,LVDP,LVSP را در مقایسه با کنترل‌هایشان نشان دادند (P <۰/۰۵).

بعد از ریپرفیوژن، مقادیر ±dp/dt,RPP,LVDP,LVSP به‌طور معنی‌داری در موش‌های صحرایی آزمایشی در مقایسه با کنترل کاهش پیدا کرد (P <۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که مواجهه بالا با تستوسترون در دوره جنینی، منجر به تحمل قلبی پایین‌تر در برابر آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن در موش‌های صحرایی نر، در دوره بعدی زندگی (بزرگسالی) می شود.

کلمات کلیدی: تستوسترون، جنین، آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن، قلب، موش صحرایی

وصول مقاله:۹۹/۱/۶ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۰/۱۰/۲۰ پذیرش:۱۴۰۰/۳/۲۳

LVSP: فشار سیستولی بطن چپ

LVDP: فشار توسعه‌ای در بطن چپ

RPP: میزان محصول فشار

+dp/dt: حداکثر میزان افزایش فشار بطن چپ در طول سیستول

-dp/dt: حداکثر میزان کاهش فشار بطن چپ در طول دیاستول

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

مقدمه

بر اساس شواهد و مطالعات موجود، خطر ابتلا به بسیاری از بیماری‌ها در بزرگسالی، نه تنها می‌تواند تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و سبک زندگی فرد قرار گیرد، بلکه همچنین می‌تواند تحت تأثیر عوامل مؤثر در مراحل اولیه رشد از جمله، مواجه‌شدن با سطوح نامناسب هورمونی در دوره زندگی پیش از تولد قرار گیرد. شرایط نامناسب داخل رحمی با ایجاد تغییراتی در مسیر تکاملی جنین، زمینه را برای بروز بیماری‌ها یا اختلال در عملکرد اندام‌ها را در بزرگسالی فراهم می‌کند(۱). همان‌طور که در مطالعات قبلی گزارش‌شده است برخی از بیماری‌های قلبی-عروقی ازجمله پرفشاری خون، هیپرتروفی قلب و تغییر در عملکرد قلب، به دنبال مواجه شدن با سطوح غیر طبیعی هورمون تستوسترون در دوره پیش از تولد، ظاهر شده اند (۲).

در برخی از بیماری‌های زنان از جمله سندرم تخمدان پلی کیستیک، سطوح آندروژن ها از جمله تستوسترون افزایش پیدا می‌کنند و بر طبق مطالعات قبلی جنین زنان مبتلا به این سندرم در طی دوره زندگی پیش از تولد با سطوح غیرطبیعی از آندروژن ها مواجه می‌شوند که این خود نیز می‌تواند زمینه ساز بروز اختلالات هورمونی و تغییر در تولید هورمون‌های استروئیدی از جمله آندورژن ها و استروژن ها در دوره‌های بعدی زندگی باشد (۳). ازآنجایی‌که استروئیدهای غدد جنسی از تنظیم کننده‌های اصلی عملکرد قلبی-عروقی هستند، تغییرات در سطوح آن‌ها می‌تواند باعث بروز برخی بیماری‌های قلبی-عروقی در سنین بالاتر شود(۴).

ایسکمی قلبی یا انفارکتوس حاد میوکارد که با مرگ سلول‌های قلبی و آسیب به میوکارد همراه می شود، یکی از دلایل اصلی مرگ و ناتوانی در سرتاسر جهان است. در بیمارانی که به علت ایسکمی یا انفارکتوس حاد میوکارد دچار آسیب قلبی شده‌اند، ریپرفیوژن میوکارد یکی از اولین روش‌های درمانی به منظور کاهش آسیب وارد شده به قلب و محدود کردن سایز یا وسعت منطقه آسیب دیده است(۵). اگرچه ریپرفیوژن به عنوان یک روش درمانی برای میوکارد آسیب دیده مورد استفاده قرار می‌گیرد، خود می‌تواند باعث مرگ سلول‌های قلبی و تشدید آسیب کشنده بافتی یا «آسیب ریپرفیوژن» شده و به میوکارد آسیب وارد کند که به آسیبی که بعد از ایسکمی و به دنبال آن ریپرفیوژن، به قلب وارد می شود، آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن گفته می‌شود(۵, ۶). آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن با تظاهرات بالینی جدی از جمله انفارکتوس میوکارد، نارسایی حاد قلب، اختلال عملکرد مغزی، اختلال عملکرد دستگاه گوارش، سندرم پاسخ التهابی سیستمیک و سندرم اختلال عملکرد چند عضو همراه می شود(۷)

با توجه به مطالعات قبلی، نقش مؤثر هورمون‌های جنسی از جمله آندروژن ها و استروژن ها، بر روی مقاومت قلبی در مقابل آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن گزارش شده است (۷)، همچنین بر اساس دانش ما، اطلاعات کمی در رابطه با اثرات مواجهه پیش از تولد با آندروژن ها بر روی عملکرد قلب و تحمل آن در مقابل آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن وجود دارد؛ بنابراین هدف ما از انجام این مطالعه، بررسی عملکرد قلب و تحمل آن در مقابل آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن، در موش‌های صحرایی نر بالغی است که در یک نقطه زمانی بحرانی از زندگی پیش از تولدشان در مواجهه بالاتر با تستوسترون قرار گرفته اند.

مواد و روش‌ها

تأییدیه اخلاق:

در مطالعه حاضر، مراقبت و نگهداری از حیوان ها مطابق با اصول و استانداردهای نگهداری حیوان‌های آزمایشگاهی صورت گرفت. انجام این طرح تحقیقاتی توسط کمیته اخلاق پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مورد تأیید قرار گرفت و تمام اصول اخلاقی کار با حیوان‌های آزمایشگاهی رعایت شدند (کد کمیته اخلاق 10ECRIES 93/10/23).

حیوان‌ها و شرایط نگهداری:

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

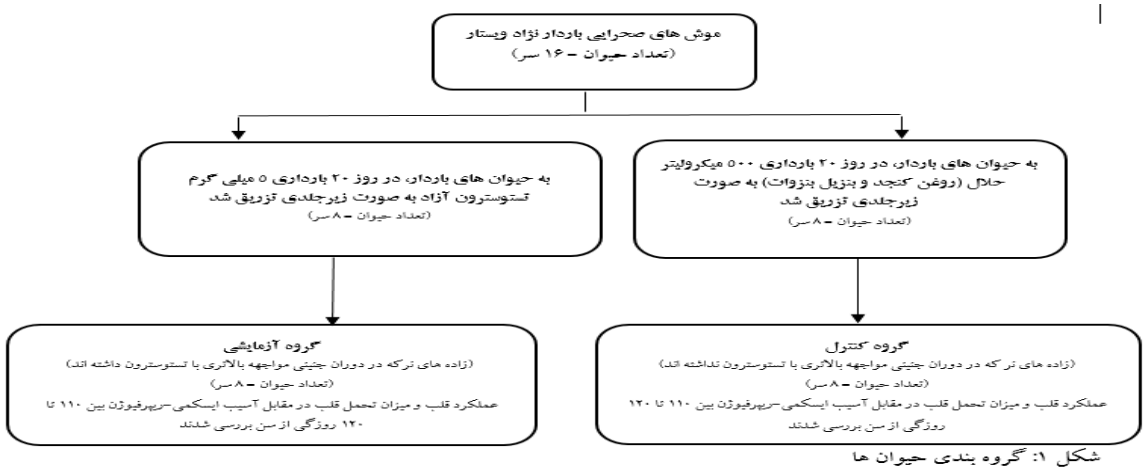
[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

شانزده سر موش صحرایی ماده (در محدوده وزنی ۱۹۰-۱۷۰ گرم و محدوده سنی ۹۵-۷۵ روز) از مرکز حیوان‌های پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (تهران، ایران) تهیه شدند. هر یک جفت موش صحرایی نر و ماده به صورت جداگانه در یک قفس پلی‌اتیلن به مدت یک شبانه‌روز در شرایط استاندارد و مناسب برای نگهداری حیوان‌های آزمایشگاهی (چرخه نوری، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای کنترل شده ۳ ±۲۲ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ٪۵۵-۴۵) نگهداری شدند. مشاهده پلاگ واژنی (واژینال پلاگ) پس از جفت‌گیری، به عنوان اولین روز حاملگی در نظر گرفته شد. موش‌های صحرایی باردار به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند که گروه‌بندی آن‌ها بر اساس مواجهه با آندروژن در دوره بارداری یا عدم مواجهه انجام شد که در قسمت پایین و شکل ۱ توضیح داده شده است.

مواجهه با آندروژن در دوره پیش از تولد

به منظور مواجهه حیوان‌ها با آندروژن در دوره پیش از تولد، در یک گروه از حیوان‌های باردار (تعداد حیوان = ۸ سر)، به هر موش صحرایی در روز ۲۰ بارداری ۵ میلی‌گرم تستوسترون آزاد (T۱۵۰۰، سیگما، آلمان) که در ۵۰۰ میکرو لیتر روغن کنجد (S۳۵۴۷ ،سیگما، آلمان) و بنزیل بنزوات (B۶۶۳۰ ، سیگما، آلمان) به نسبت ۴ به ۱ به عنوان حلال حل شده بود، به صورت زیر جلدی تزریق شد، درگروه دیگر از حیوان‌های باردار (تعداد حیوان = ۸ سر)، به هر موش صحرایی باردار فقط ۵۰۰ میکرو لیتر از حلال تزریق شد (۸).

پس از اتمام دوره شیرخوارگی، زاده‌های نر حاصل از دو گروه جدا شده و در گروه‌های چهارتایی در هر قفس با دسترسی آزاد به آب و غذای کافی قرار گرفتند. زاده های نر شامل، موش‌های صحرایی که در دوران جنینی مواجهه بالاتری با تستوسترون داشته‌اند (گروه آزمایشی) (تعداد حیوان = ۸ سر) و حیوان‌های گروه کنترل (موش‌های صحرایی که در دوران جنینی مواجهه بالاتری با تستوسترون نداشته اند) (تعداد حیوان = ۸ سر)، بین ۱۱۰ تا ۱۲۰ روزگی از سن (بالغ) برای بررسی عملکرد قلب و میزان تحمل قلب در مقابل آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن مورد مطالعه قرار گرفتند (شکل ۱).



شکل ۱: گروه بندی حیوان ها

جداسازی سرم و سنجش سطوح تستوسترون:

وزن بدن موش‌های صحرایی بالغ در هر دو گروه آزمایشی و کنترل، اندازه‌گیری شد و محدوده وزن بدنشان بین ۳۱۰-۲۹۰ گرم بود. حیوان‌ها با استفاده از تزریق داخل صفاقی پنتوباربیتال سدیم (۶۰ میلی‌گرم به ازا ۱ کیلوگرم وزن بدن) (P۳۷۶۱، ۵ گرم، سیگما، امریکا) بیهوش شدند، پس از

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

بیهوشی کامل حیوان و باز کردن شکم، نمونه خون هر حیوان به منظور سنجش سطوح تستوسترون از آئورت شکمی جمع‌آوری گردید. نمونه خون در دور چرخشی ۶۰۰۰g، به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شد و جداسازی سرم خون انجام شد و تا زمان مناسب برای سنجش سطوح هورمون تستوسترون در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. سطوح سرمی تستوسترون توسط کیت الایزا با حساسیت ۰/۰۲۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد (Testosterone, ELISA, Diagnostics Biochem Canada Inc., Ontario, Canada). ضریب درون آزمونی تغییرات برای هورمون تستوسترون کم‌تر از ۱۰ درصد بود.

جداسازی قلب و ثبت پارامترهای همودینامیکی:

پس از جمع‌آوری نمونه خون که به منظور سنجش سطوح تستوسترون بوده است، قلب هر حیوان به سرعت جدا شده و در محلول کربس-هنسلیت سرد و خنثی (PH = ۷/۴) به منظور جلوگیری از هر آسیبی قرار گرفت (قابل ذکر است که ۱۵ دقیقه قبل از تزریق داروی بیهوشی نیز سدیم هپارین (۵۰۰ واحد به ازا ۱ کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی به حیوان ها در هر دو گروه تزریق شده بود)، سپس هر قلب در دستگاه لانگندورف (AD Instruments, Australia) قرار گرفت و در یک جریان رتروگرید (برگشت دهنده) در آئورت، با فشار ثابت (۷۵ میلی‌متر جیوه) توسط بافر کربس-هنسلیت، پرفیوژن قلب صورت گرفت. محلول پرفیوژن با مخلوطی از ۹۵ درصد اکسیژن و ۵ درصد دی‌اکسید کربن با (PH = ۷/۴) در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد تغذیه شد و یک بالن از جنس لاتکس که با آب مقطر پر شده بود به مبدل فشار متصل شد و از طرف دیگر از طریق یک برش کوچک که در دهلیز چپ ایجاد شد، بالن در داخل بطن چپ قرار گرفت تا یک فشار در محدوده ۱۰- ۵ میلی‌متر جیوه به عنوان فشار انتهای دیاستولی (LVEDP: Left ventricular end-diastolic pressure) برای اندازه‌گیری فشار بطن چپ (LVP: Left ventricular pressure)، فشار سیستولی بطن چپ (LVSP: Left ventricular systolic pressure)، ضربان قلب (HR: Heart rate)، حداکثر میزان افزایش فشار بطن چپ در طول سیستول (+dp/dt: Maximal rate of rise in the left ventricular pressure during systole))، حداکثر میزان کاهش فشار بطن چپ در طول دیاستول (-dp/dt: Maximum rate of reduction in the left ventricular pressure during diastole) و برای محاسبه تکامل یا توسعه فشار در بطن چپ (فشار توسعه‌ای (LVDP: Left ventricular developed pressure) را ایجاد کند و همچنین میزان محصول فشار محاسبه شد (RPP: Rate pressure product) (RPP = HR × LVDP) (۹).

پس از تثبیت فعالیت قلب (تثبیت پارامترهای همودینامیکی قلب) در دستگاه لانگندورف و ثبت آن‌ها توسط سیستم پاورلب، سطوح پایه این پارامترهای همودینامیکی شامل (LVEDP, LVSP, LVDP, ±dp/dt, HR and RPP) ثبت شدند و محلول پرفیوژن به منظور ایجاد ایسکمی گلوبال (ایسکمی در کل قلب) برای ۳۰ دقیقه قطع شد و پس از آن ریپرفیوژن آغاز شد و به مدت ۶۰ دقیقه ثبت پارامترهای همودینامیکی بعد از ریپرفیوژن انجام شد. در طول مدت ریپرفیوژن تمام پارامترهای همودینامیکی هر ۱۵ دقیقه توسط سیستم پاورلب ثبت شدند (Power Lab, AD instrument, Australia).

- درجه حرارت (۰/۵ ± ۳۷ درجه سانتی گراد) و همچنین رطوبت محیط اطراف قلب توسط یک محفظه شیشه‌ای در طول انجام آزمایش ثابت نگه داشته شد.

محلول کربس-هنسلیت با غلظت بر حسب میلی مولار طبق فرمول زیر تهیه شد:

۱۱۵ NaCl، 25 $NaHCO_3$، 4/6 KCl، 2/5 $CaCl_2$، 1/2 KH_2PO_4، 1/6 $MgSO_4$، 11/1 Glucose (شرکت مرک، آلمان)، متعادل شده با ۹۵ درصد اکسیژن و ۵ درصد دی‌اکسید کربن (PH = ۷/۴) (۹).

آسیب سلول‌های عضله قلب:

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

به منظور بررسی آسیب عضله قلب، مایعات خارج شده از کرونر، قبل از ایسکمی و پس از ریپرفیوژن (در طول ۱۰ دقیقه پس از شروع ریپرفیوژن) (۱۰) جمع‌آوری شدند و سطوح لاکتات دهیدروژناز (LDH: Lactate dehydrogenase) به روش اسپکتروفوتومتری با استفاده از کیت LDH (شرکت پارس آزمون- ایران) اندازه‌گیری شد (۱۰).

تجزیه‌وتحلیل آماری:

برای تعیین نرمال بودن داده‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov استفاده شد. برای نشان دادن روند تغییرات برای هر متغیر، پلات میانگین‌ها برای هر متغیر بر اساس مواجهه با تستوسترون در دوره پیش از تولد و یا عدم مواجهه (حیوان‌های گروه کنترل) و مرحله (فاز) مطالعه (قبل از ایسکمی و ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن) رسم شدند. در ابتدا برای ارزیابی کردن اثر مواجهه پیش از تولد با آندروژن یا عدم مواجهه، بر روی شاخص‌های آسیب قلب قبل از ایسکمی، مدل رگرسیون خطی تعمیم یافته (GLM) بکار برده شد. سپس ازآنجایی که پس از ریپرفیوژن ۴ نقطه زمانی ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه وجود دارند برای ارزیابی کردن اثر مواجهه با آندروژن در دوره پیش از تولد یا عدم مواجهه، قبل از ایسکمی و بعد از القاء ریپرفیوژن از مدل معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE) استفاده شد.

برای مقایسه نتایج سطوح تستوسترون و لاکتات دهیدروژناز بین دو گروه از حیوان ها، از آزمون t-student استفاده شد.

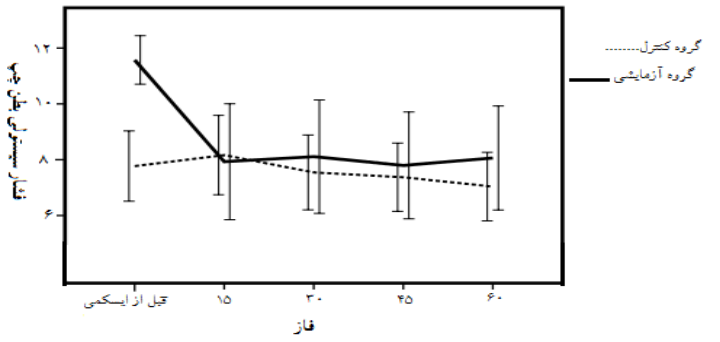
یافته ها

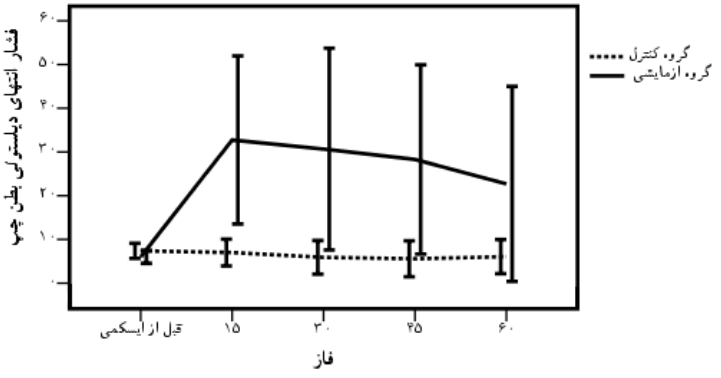
سطوح تستوسترون:

سطوح تستوسترون در سرم خون موش‌های صحرایی گروه آزمایشی در مقایسه با حیوان‌های گروه کنترل، از نظر آماری به طور معنی‌داری افزایش یافته بود ($P < ۰/۰۵$ ۰/۶۶ ± ۴/۰۸ در مقابل ۰/۸۷ ± ۶/۷۸ (نانوگرم بر میلی لیتر)).

شاخص های قلبی:

شکل های ۴-۲ (نمودارها)، میانگین‌ها و ۹۵٪ فاصله اطمینان برای شاخص‌های قلبی با توجه به مرحله (فاز) مطالعه (قبل از ایسکمی و ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن) و مواجهه با آندروژن در دوره پیش از تولد و یا عدم مواجهه را نشان می دهند.

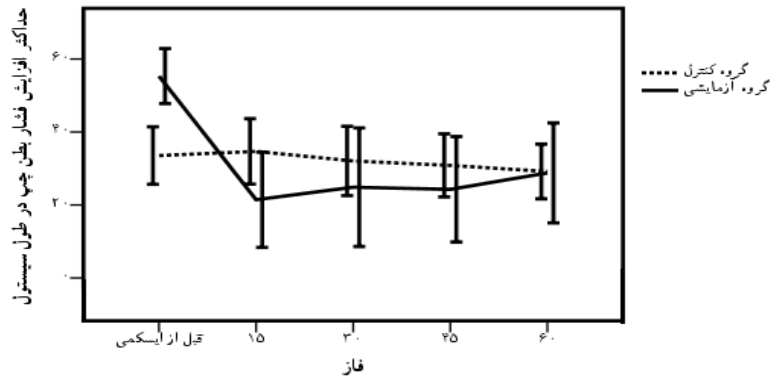


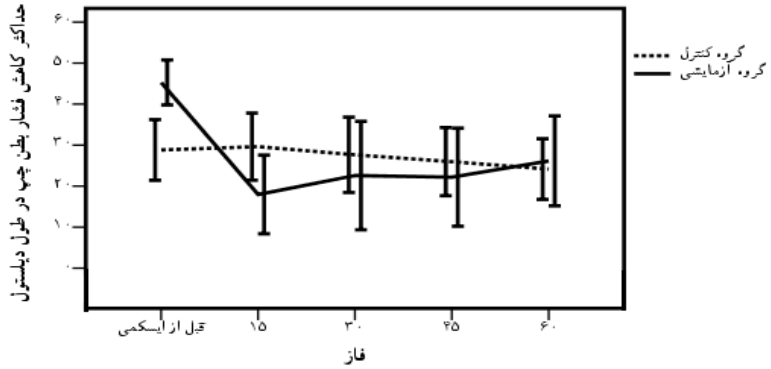


[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

شکل ۲: نمودار میانگین ها و ۹۵٪ فاصله اطمینان برای فشار سیستولی و فشار انتهای دیاستولی بطن چپ با توجه به فازهای مختلف مطالعه (قبل از ایسکمی و ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از ریپرفیوژن) و مواجهه با تستوسترون در دوره پیش از تولد و یا عدم مواجهه، (تعداد حیوان در هر گروه = ۸ سر). از آنالیز مدل معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE)به منظور بررسی تفاوت بین مواجهه یا عدم مواجهه با تستوسترون در دوره پیش از تولد و فازهای مختلف مطالعه، استفاده شد.

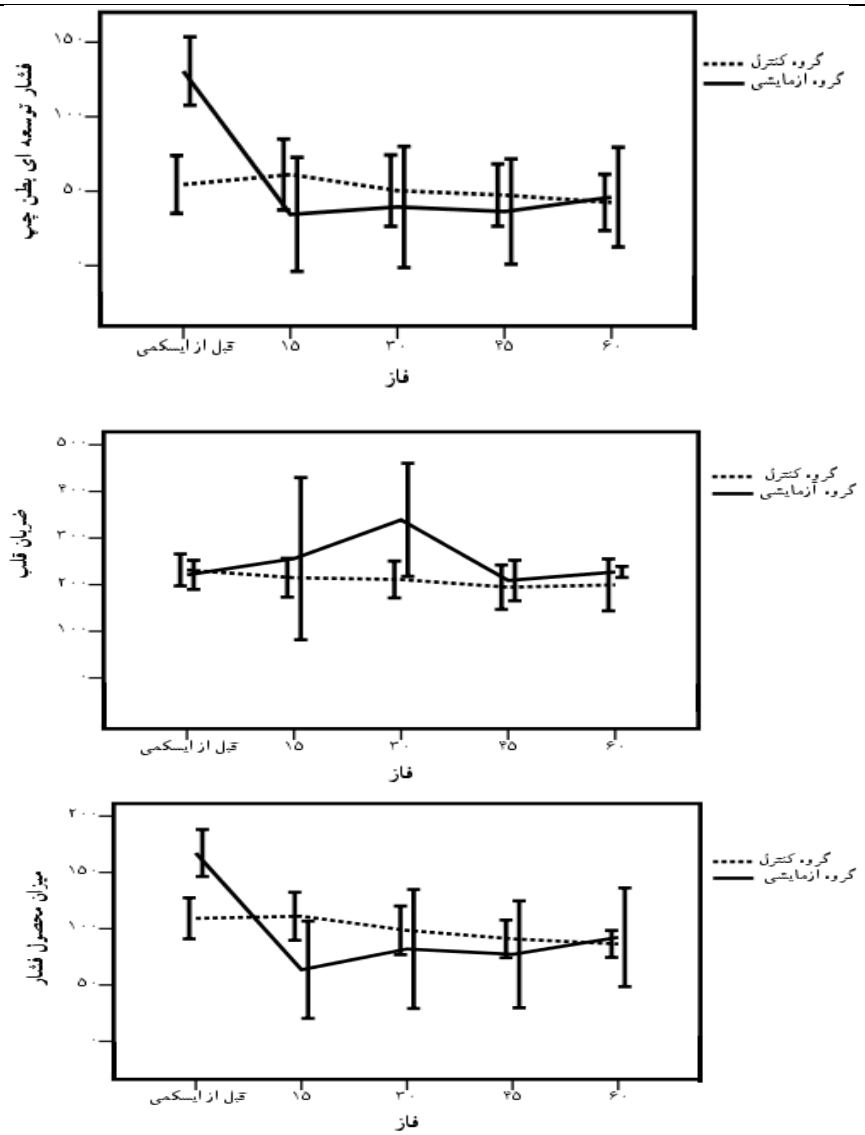




شکل ۳: نمودار میانگین ها و ۹۵٪ فاصله اطمینان برای حداکثر افزایش فشار بطن چپ در طول سیستول و حداکثر کاهش فشار بطن چپ در طول دیاستول با توجه به فازهای مختلف مطالعه (قبل از ایسکمی و ۱۵ ، ۳۰ ، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از ریپرفیوژن) و مواجهه با تستوسترون در دوره پیش از تولد و یا عدم مواجهه، (تعداد حیوان در هر گروه = ۸ سر). از آنالیز مدل معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE) به منظور بررسی تفاوت بین مواجهه یا عدم مواجهه با تستوسترون در دوره پیش از تولد و فازهای مختلف مطالعه، استفاده شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]



شکل ۴: نمودار میانگین‌ها و ۹۵٪ فاصله اطمینان برای فشار توسعه‌ای بطن چپ، ضربان قلب و میزان محصول فشار با توجه به فازهای مختلف مطالعه (قبل از ایسکمی و ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از ریپرفیوژن) و مواجهه با تستوسترون در دوره پیش از تولد و یا عدم مواجهه، (تعداد حیوان در هر گروه = ۸ سر). از آنالیز مدل معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE)به منظور بررسی تفاوت بین مواجهه یا عدم مواجهه با تستوسترون در دوره پیش از تولد و فازهای مختلف مطالعه، استفاده شد.

شاخص‌های قلبی در حالت پایه (قبل از ایسکمی):

جدول ۱، نتایج قبل از ایسکمی را که از آنالیزGLM به دست آمده است را نشان می دهد.

فشار سیستولیک بطن چپ، فشار تکاملی یا توسعه‌ای بطن چپ، میزان محصول فشار، حداکثر میزان افزایش فشار بطن چپ در طول سیستول و حداکثر میزان کاهش فشار بطن چپ در طول دیاستول، در موش‌های صحرایی گروه آزمایشی در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل، به لحاظ آماری به طور معنی داری افزایش پیدا کرده بودند.

جدول ۱: مقایسه مقادیر پارامترهای همودینامیک قلب قبل از ایسکمی (حالت پایه)، در موش‌های صحرایی گروه آزمایشی و موش‌های صحرایی سالم (کنترل). نتایج از مدل رگرسیون خطی تعمیم یافته(GLM)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

Sqrt (LVSP)	LVEDP	LVDP	HR	Sqrt (RPP)	Sqrt (+ dp/dt)	Sqrt (- dp/dt)
۴ (۲,۵)***	-۱/۴ (۳,۰/۱)	۳۷ (۱۴,۶۱)**	-۱۱(-۵۳,۳۱)	۳۱ (۹,۵۳)**	۲۲ (۱۴,۳۰)***	۱۶ (۷,۲۶)***

فشار سیستولی بطن چپ (LVSP)

فشار انتهای دیاستول در بطن چپ (LVEDP)

فشار توسعه ای بطن چپ (LVDP)

ضربان قلب(HR)

میزان محصول فشار(RPP)

حداکثر افزایش فشار بطن چپ در طول سیستول dp/dt+

حداکثر کاهش فشار بطن چپ در طول دیاستول dp/dt –

تعداد حیوان در هر گروه = ۸ سر

گروه آزمایشی: موش‌های صحرایی که در دوران جنینی مواجهه بالاتری با تستوسترون داشته اند

** P < ۰/۰۱

*** P < ۰/۰۰۱

شاخص‌های قلبی پس از ریپرفیوژن:

جدول شماره ۲، مقایسه نتایج پس از ریپرفیوژن (در چهار نقطه زمانی ۱۵، ۳۰، ۴۵ و ۶۰ دقیقه پس از ریپرفیوژن) را با قبل از ایسکمی را که از آنالیز GEE به دست آمده است را نشان می‌دهد. مقادیر پارامترهای همودینامیک قلب شامل، فشار سیستولیک بطن چپ، فشار تکاملی یا توسعه‌ای بطن چپ، میزان محصول فشار، حداکثر میزان افزایش فشار بطن چپ در طول سیستول و حداکثر میزان کاهش فشار بطن چپ در طول دیاستول، در موش‌های صحرایی گروه آزمایشی در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل، کاهش معنی‌داری را نشان دادند. علاوه بر این، یک روند افزایشی معنی‌دار در فشار انتهای دیاستولیک بطن چپ در موش‌های صحرایی گروه آزمایشی در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل، مشاهده شد.

آسیب عضله قلب:

در تحقیق حاضر به منظور بررسی آسیب سلول‌های عضله قلب، سطوح آنزیم لاکتات دهیدروژناز (LDH) (نوعی آنزیم سیتوزولی که به عنوان شاخص سمیت سلولی در نظر گرفته می شود) قبل از ایسکمی و پس از ریپرفیوژن در مایعات خارج شده کرونری اندازه‌گیری شد. سطوح لاکتات دهیدروژناز در موش‌های صحرایی گروه آزمایشی در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل، افزایش معنی‌داری را نشان داد (جدول ۳).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

جدول ۲: مقایسه مقادیر پارامترهای همودینامیک قلب بعد از ریپرفیوژن با قبل از ایسکمی (حالت پایه) در موش‌های صحرایی گروه آزمایشی و موش‌های صحرایی سالم (کنترل). نتایج از مدل برآورد معادلات تعمیم یافته (GEE)

پارامتر	فاز مطالعه	موش های صحرایی گروه آزمایشی در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کنترل
Sqrt (LVSP)	۱۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۲-، ۶-) ۴-
	۳۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۱-، ۳-) ۳-
	۴۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۲-، ۵-) ۳-
	۶۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۱-، ۵-) ۳-
	قبل از ایسکمی	رفرانس
LVDP	۱۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۶۶-، ۱۳۹-) ۱۰۳-
	۳۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۴۹-، ۱۲۵-) ۸۷-
	۴۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۵۴-، ۱۲۱-) ۸۷-
	۶۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۳۷-، ۱۰۷-) ۷۳-
	قبل از ایسکمی	رفرانس
Sqrt (RPP)	۱۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۷۰-، ۱۴۱-) ۱۰۵-
	۳۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۳۲-، ۱۱۶-) ۷۵-
	۴۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۳۴-، ۱۰۹-) ۷۲-
	۶۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۲-، ۸۳-) ۵۲-
	قبل از ایسکمی	رفرانس
Sqrt (+dp/dt)	۱۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۲۲-، ۴۸-) ۳۵-
	۳۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۱۵-، ۴۱-) ۲۹-
	۴۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۱۵-، ۴۱-) ۲۸-
	۶۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۹-، ۳۵-) ۲۲-
	قبل از ایسکمی	رفرانس
Sqrt (-dp/dt)	۱۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۱۹-، ۳۷-) ۲۸-
	۳۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۱۰-، ۳۲-) ۲۲-
	۴۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۱۰-، ۳۰-) ۲۰-
	۶۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۴-، ۲۴-) ۱۴-
	قبل از ایسکمی	رفرانس
HR	۱۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	۵۲ (۱۹۷، ۹۴-)
	۳۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	* (۲۳۹، ۴۰) ۱۳۹
	۴۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	۲۵ (۷۴، ۲۴-)
	۶۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	* (۷۰، ۷) ۳۸
	قبل از ایسکمی	رفرانس
LVEDP	۱۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۴۱، ۱۳) ۲۷
	۳۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۳۴، ۹) ۲۶
	۴۵ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۳۴، ۸) ۲۴
	۶۰ دقیقه بعد از ریپرفیوژن	*** (۳۴، ۲) ۱۸
	قبل از ایسکمی	رفرانس

فشار سیستولی بطن چپ (LVSP)، فشار توسعه‌ای بطن چپ (LVDP)، میزان محصول فشار(RPP) ، حداکثر افزایش فشار بطن چپ در طول سیستول dp/dt+، حداکثر کاهش فشار بطن چپ در طول دیاستول dp/dt -، ضربان قلب (HR)، فشار انتهای دیاستول در بطن چپ (LVEDP) ، تعداد حیوان در هر گروه = ۸ سر، گروه آزمایشی: موش های صحرایی که در دوران جنینی مواجهه بالاتری با تستوسترون داشته اند. * $P < ۰/۰۵$ و *** $P < ۰/۰۰۱$

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

جدول ۳: سطوح لاکتات دهیدروژناز (LDH) در مایعات خارج شده کرونری قلب در موش‌های صحرایی گروه آزمایشی و موش‌های صحرایی سالم (کنترل)، قبل از ایسکمی (حالت پایه) و بعد از ریپرفیوژن

متغیر	**کنترل** (تعداد حیوان = ۸ سر)		**آزمایشی** (تعداد حیوان = ۸ سر)	
	قبل از ایسکمی	بعد از ریپرفیوژن	قبل از ایسکمی	بعد از ریپرفیوژن
LDH (U/L)	۱۳۷/ ۴۴ ± ۲۲/۲۲	۵۷۹/۱۸ ± ۲۷/۳۳	۱۳۰/۷۸ ± ۱۶/۹۳	۶۸۰/۷۸ ± ۲۷/۱۴*

میانگین ± خطای استاندارد میانگین. آزمون آماری استفاده شده t-test، * $P < ۰/۰۵$

گروه آزمایشی: گروه مواجه شده با تستوسترون در دوره پیش از تولد

بحث

مطالعه حاضر نشان داد، علی‌رغم افزایش در مقادیر پارامترهای همودینامیکی قلب در حالت پایه (قبل از ایسکمی)، در موش‌های صحرایی گروه آزمایشی در مقایسه با حیوان‌های گروه کنترل، کاهش معنی‌داری به لحاظ آماری در مقادیر این پارامترها شامل فشار سیستولیک بطن چپ، فشار تکاملی یا توسعه‌ای بطن چپ، میزان محصول فشار، حداکثر میزان افزایش فشار بطن چپ در طول سیستول و حداکثر میزان کاهش فشار بطن چپ در طول دیاستول، بعد از ریپرفیوژن در این گروه از حیوان‌ها (گروه آزمایشی) مشاهده شد، این یافته نشان می‌دهد که مقاومت قلب در برابر آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن در موش‌های صحرایی نری که در دوره پیش از تولدشان مواجهه بالاتری با آندروژن داشته اند، در مقایسه با حیوان‌های گروه کنترل کمتر بوده و قلب این گروه از حیوان‌ها پس از القاء ایسکمی-ریپرفیوژن از نظر قدرت انقباضی آسیب پذیر تر بوده است.

برنامه‌ریزی تکاملی یک فرآیند پیچیده است که به موجب آن اختلالات هورمونی، تغذیه‌ای و متابولیکی در طول دوره‌های بحرانی از تکامل جنین رخ می‌دهند و منجر به بروز تغییراتی در مسیر تکاملی و اندام‌های در حال شکل‌گیری و تکامل جنین می‌شوند (۱۱). این تغییرات خود می‌توانند بر روی ژن‌ها، ساختار و عملکرد اندام‌های در حال شکل‌گیری اثر بگذارند و منجر به پیامدهای مطلوب و یا نامطلوب در سال‌های بعدی زندگی شوند (۴).

برخی از بیماری‌ها در زنان از جمله سندرم تخمدان پلی کیستیک و پره اکلامپسی با افزایش سطوح آندروژن ها در طول دوره بارداری همراه می باشند (۱۴-۱۲) که می‌توانند تکامل جنین آن‌ها را تحت تأثیر قرار دهند و منجر به بروز بیماری‌ها یا اختلالاتی در زاده‌های آن‌ها در دوره‌های بعدی زندگی شوند، به عنوان مثال جنین مادران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که در طول زندگی پیش از تولدشان با سطوح غیر طبیعی از آندروژن ها مواجه بوده‌اند، اختلالات اندوکرینی و تولیدمثلی از جمله افزایش سطوح آندروژن ها را در دوره های بعدی زندگی شان نشان داده‌اند (۱۵). در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است که در معرض گذاری با آندروژن ها از جمله تستوسترون در دوره پیش از تولد می‌تواند منجر به افزایش سطوح آندروژن ها (افزایش تولید آندروژن ها) در دوره های بعدی زندگی در زاده‌ها شود (۱۹-۱۶)، یافته‌ای که ما نیز در مطالعه حاضر در گروه آزمایشی مشاهده کردیم.

آندروژن ها علاوه بر تمایز و بلوغ جنسی، اقدامات متعدد دیگری نیز انجام می‌دهند و بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیکی از جمله، تنظیم عملکرد سیستم قلبی-عروقی،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

انتشار نیتریک اکساید، انتشار کلسیم، آپوپتوزعروقی، هایپرتروفی، کلسیفیکاسیون، پیری و تولید ROS (Reactive oxygen species) می‌تواند تحت تأثیر آندروژن ها قرار گیرد (۴).

گیرنده های آندروژن در بسیاری از سلول‌های سیستم قلبی-عروقی ازجمله کاردیومیوسیت ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های عضلانی صاف عروقی، فیبروبلاست ها، ماکروفاژها و پلاکت‌ها بیان می‌شوند. علی‌رغم برخی از اثرات مخرب آندروژن ها بر روی سیستم قلبی-عروقی (۲۰)، برخی مطالعات اثرات مطلوب این هورمون ها را بر روی سیستم قلبی-عروقی گزارش کرده‌اند(۲۱). در مطالعات قبلی انجام شده بر روی موش‌های صحرایی، گزارش شده است که آندروژن ها می‌توانند بیان کانال‌های کلسیمی، سدیمی و سطوح کلسیم سلول‌های قلبی و خواص انقباضی در سلول‌های عضله بطن قلب را تحت تأثیر قرار دهند (۲۲). مطالعه‌ای که بر روی موش‌های کوچک آزمایشگاهی انجام شده است اثرات مثبت آندروژن ها را بر روی ریتم قلبی، بیان ژن های انقباضی و عملکرد میوکارد را نشان داده است (۲۳). در مطالعات دیگر که بر روی موش‌های صحرایی انجام شده اند، گزارش شده است که استفاده از مکمل تستوسترون می‌تواند ضعف انقباضی عملکردی قلب و همچنین نارسایی قلبی بعد از انفارکتوس را بهبود ببخشد (۲۴-۲۶). مطالعه Lucas-Herald و همکاران نشان داد، پارامترهای همودینامیکی در بیماران و الگوهای حیوانی نارسایی قلبی، با استفاده از تستوسترون بهبود می‌یابد (۴). به علاوه، اثرات مثبت تستوسترون بر روی برون ده قلبی، ظرفیت عملکردی قلب و کاهش علائم به وجود آمده ناشی از نارسایی قلبی در مردان نیز مشاهده شده است (۲۷، ۲۸). بر اساس یک مطالعه قبلی، بهبود در عملکرد قلب تحت تأثیر تستوسترون از طریق افزایش جریان خون عروق کرونر، کاهش مقاومت عروق محیطی و از طریق اثرات مستقیم در بافت قلبی مانند مهار فسفو دی استرازهای CAMP (Cyclic adenosine monophosphate) قلبی صورت می‌گیرد (۲۹). در مطالعه حاضر، افزایش مقادیر پارامترهای همودینامیک قلب در حالت پایه و افزایش فعالیت عملکردی و عملکرد انقباضی قلب در موش‌های صحرایی گروه آزمایشی می‌تواند به علت تأثیرات مثبت تستوسترون بر روی قلب باشد با توجه به این که در مطالعه حاضر سطوح تستوسترون در حیوان‌های گروه آزمایشی به طور معنی‌داری افزایش‌یافته بود.

برخی از مطالعات قبلی اثرات مثبت مقادیر فیزیولوژیک (مقادیر طبیعی) یا سطوح بالاتر تستوسترون بر روی مقاومت قلب در مقابل ایسکمی و نقش محافظت کننده آندروژن ها در مقابل آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن را گزارش کرده اند (۲۲).

در یک مطالعه قبلی گزارش شده است که مردان با بیماری قلبی یا بیماری ایسکمیک قلب سطوح پایین‌تری از تستوسترون در مقایسه با مردان با آنژیوگرام طبیعی کرونری را نشان داده‌اند و تستوسترون، تحمل قلبی در مقابل ایسکمی و کیفیت زندگی در مردان با هیپوگنادیسم را بهبود بخشیده است (۳۰-۳۲).

برخی از مطالعات قبلی که بر روی موش‌های صحرایی انجام‌شده است، اثرات مثبت تستوسترون بر روی عملکرد قلب بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن را نشان داده است و مشخص شده که غلظت های طبیعی (فیزیولوژیک) یا سوپرا فیزیولوژیک (بالاتر از حد طبیعی) از تستوسترون باعث بهبود عملکرد انقباضی قلب در طول دوره ریپرفیوژن شده‌اند (۲۲).

به طورکلی برخی از مطالعات قبلی که در آن‌ها از ترکیبات تستوسترونی در غلظت های طبیعی به طور مزمن برای قلبی که با ایسکمی-ریپرفیوژن مواجه شده است، استفاده شده است، کاهش سایز منطقه آسیب دیده بعد از انفارکتوس، بهبود عملکرد انقباضی قلب، کاهش ترشح لاکتات دهیدروژناز، افزایش زنده ماندن سلول‌های عضلانی بطنی، کاهش آریتمی و بهبود تنظیم خودکار (اتونومیک) قلب بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن مشاهده شده است (۲۲).

به طور کلی گزارش های متناقضی در رابطه با اثرات مفید تستوسترون بر روی قلب وجود دارد و از سوی دیگر برخی از مطالعات نشان می دهند که تستوسترون می‌تواند عملکرد قلبی را در مدل‌های انفارکتوس میوکارد و یا قلبی که با

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

ایسکمی-ریپرفیوژن مواجه شده است را به طور منفی تحت تأثیر قرار دهد (۲۲). در یک مطالعه قبلی که بر روی موش‌های صحرایی نر انجام شده است، استفاده از آنتی آندروژن (فلوتامید) یا تخلیه تستوسترون در موش‌های صحرایی نر طبیعی، عملکرد میوکارد بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن را بهبود می بخشد (۳۳) که در واقع این نشان دهنده اثرات منفی تستوسترون بر روی عملکرد میوکارد بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن است. این اثرات منفی تستوسترون می تواند به علت اثرات پیش التهابی و یا پیش آپوپتوزی تستوسترون بوده باشد.

مطالعات قبلی گزارش کرده‌اند که بیماری‌های قلبی-عروقی در سنین بالاتر ممکن است به دنبال شرایط نامناسب داخل رحمی از جمله تغییرات در سطوح هورمون ها در طول رشد داخل رحمی، ظاهر شوند (۱). بر اساس شواهد موجود، مواجهه با تستوسترون در دوره پیش از تولد باعث بروز برخی پیامدهای نامطلوب قلبی-عروقی شامل پرفشاری خون، هیپرتروفی قلب و اختلال در عملکرد قلب شده است (۲۱). اگرچه مطالعات بیشتری در این زمینه لازم می باشد.

در مطالعه حاضر، اگرچه در حالت پایه (قبل از ایسکمی) پارامترهای همودینامیک قلب در موش‌های صحرایی گروه آزمایشی مقادیر بالاتری را در مقایسه با حیوان‌های گروه کنترل نشان داده‌اند، بعد از ریپرفیوژن، کاهش معنی‌داری در مقادیر این پارامترها در حیوان‌های گروه آزمایشی در مقایسه با حیوان‌های گروه کنترل مشاهده شد که این می‌تواند نشان دهنده مقاومت کم‌تر قلب در برابر آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن در موش‌های صحرایی نری باشد که در دوره جنینی در مواجهه بالاتر با تستوسترون قرارگرفته‌اند. این یافته ممکن است به علت اثرات مضر تستوسترون بر روی عملکرد قلب باشد.

بر اساس گزارش‌های قبلی، تستوسترون به چندین دلیل می‌تواند عملکرد انقباضی قلب را به دنبال مواجهه با ایسکمی-ریپرفیوژن مختل کند، از جمله این که تستوسترون باعث کاهش پروتئین های پیام رسان محافظت کننده قلب مانند STAT-3 (Signal transducer and activator of transcription 3) و SOCS-3 (Suppressor of cytokine signaling 3) و همچنین کاهش فعال‌سازی Akt (Protein kinase B) میوکاردی شده که این نیز منجر به کاهش فسفوریلاسیون Bad و سطوح کاهش یافته Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) می شود (۲۲).

بر اساس مطالعه های قبلی، سیتوکاین ها در اختلال عملکرد قلبی-عروقی که به دنبال آسیب قلبی ایجاد شده است، نقش دارند. بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن حاد، میوکارد سیتوکاین های التهابی از جمله TNF-α و IL-1 را تولید می‌کند که این خود منجر به بروز اختلال عملکردی میوکارد و مرگ برنامه ریزی شده سلول‌های قلبی می‌شود (۳۳). مطالعه‌های انجام شده بر روی موش‌های صحرایی نر نشان داده‌اند که تستوسترون سطوح TNF-α و IL-1 و Activated P38، MAPK، CASPASE-1, 3, 11 را افزایش می‌دهد در حالی که بیان BCL-2 کاهش پیدا می‌کند که به دنبال آن عملکرد میوکارد بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن ضعیف تر خواهد شد (۳۴).

در مدل های حیوانی، تستوسترون یک پاسخ التهابی را بعد از انفارکتوس میوکارد القاء می کند که این خود نیز با خطر افزایش یافته آسیب قلب همراه شده است [۳۴]. پژوهشگران دیگر گزارش کرده اند که بعد از ایسکمی-ریپرفیوژن قلب، عملکرد انقباضی عضله قلب در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر بهبود کم‌تری را در مقایسه با ماده‌ها نشان می دهند (۳۵).

نقاط قوت و ضعف مطالعه

مطالعه حاضر به عنوان یکی از اولین مطالعات انجام شده به منظور بررسی اثر مواجهه پیش از تولد با یکی از انواع آندروژن ها (تستوسترون) بر روی عملکرد قلب و مقاومت آن در برابر آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن است؛بنابراین یافته‌های ما نیاز به تفسیر و تجزیه و تحلیل دقیق‌تری دارند و لازم است که در آینده مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود. برخی از محدودیت‌های مطالعه حاضر شامل، عدم

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

سنجش سطوح برخی از عوامل التهابی و سطوح آنتی‌اکسیدان ها و همچنین عدم تعیین ارتباط بین سطوح تستوسترون و عملکرد قلبی، قبل از ایسکمی و بعد از ریپرفیوژن در هر یک از این موش‌های صحرایی به طور جداگانه، بوده است.

پیشنهاد می شود که مطالعات کامل تری در آینده، به منظور شناسایی مکانیسم های درگیر در نقش آندروژن ها بر روی عملکرد قلب و مقاومت آن به آسیب ایسکمی-ریپرفیوژن انجام شود. فهم کامل‌تر و دقیق‌تر مکانیسم‌های درگیر شاید بتواند زمینه را جهت درمان های مناسب فراهم نماید.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد، مواجهه بالاتر با تستوسترون در زمان بحرانی از تکامل جنینی، می‌تواند منجر به کاهش مقاومت قلب در برابر آسیب ناشی از ایسکمی-ریپرفیوژن در موش‌های صحرایی نر بالغ (در دوره‌های بعدی زندگی) شود.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی با کد10ECRIES93/10/23 تائید شده است. بدین وسیله از حمایت مالی و فراهم سازی امکانات و تجهیزات لازم آزمایشگاهی توسط پژوهشکده مذکور تشکر و قدردانی می‌گردد. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد منافعی در رابطه با این مطالعه، انتشار مقاله و اسامی نویسندگان وجود ندارد.

منابع

1. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. Endocr rev.2003;24 (3):313-40.
2.Traish AM, Saad F, Feeley RJ, Guay A. The dark side of testosterone deficiency: III. Cardiovascular disease. Androl. 2009;30(5):477-94.
3. Sathishkumar K, Elkins R, Yallampalli U, Balakrishnan M, Yallampalli C. Fetal programming of adult hypertension in female rat offspring exposed to androgens in utero. Early Hum Dev. 2011; 87 (6): 407-14.
4. Lucas-Herald AK, Alves-Lopes R, Montezano AC, Ahmed SF, Touyz RM. Genomic and non-genomic effects of androgens in the cardiovascular system: clinical implications. Clin Sci (Lond). 2017; 131 (13):1405-18.
5.Wu MY, Yiang GT, Liao WT, Tsai AP, Cheng YL, Cheng PW, et al. Current Mechanistic Concepts in Ischemia and Reperfusion Injury. Cell Physiol Biochem. 2018; 46 (4):1650-67.
6. Sivasinprasasn S, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Estrogenic Impact on Cardiac Ischemic/Reperfusion Injury. J Cardiovasc Transl Res. 2016; 9 (1):23-39.
7. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. Pharmacol Rev. 2007; 59 (4):418-58.
8. Tehrani FR, Noroozzadeh M, Zahediasl S, Piryaei A, Azizi F. Introducing a rat model of prenatal androgen-induced polycystic ovary syndrome in adulthood. Exp Physiol. ۲۰۱٤; ۹۹ (٥): 792-801.
9. Dianat M, Esmaeilizadeh M, Badavi M, Samarbaf-Zadeh AR, Naghizadeh B. Protective effects of crocin on ischemia-reperfusion induced oxidative stress in comparison with vitamin E in isolated rat hearts. Jundishapur J Nat Pharm Prod. 2014; 9 (2):e17187.
10. Jeddi S, Zaman J, Ghasemi A. Effect of fetal hypothyroidism on tolerance to ischemia–reperfusion injury in aged male rats: Role of nitric oxide. Nitric Oxide. 2016; 55-56:82-90.
11. Huffman MC, Santo JB, French JA. Prenatal androgen exposure and parental care interact to influence timing of reproductive maturation in marmosets. Am J Primatol. 2017; 79 (2):1-12.
12. Ghorashi V, Sheikhvatan M. The relationship between serum concentration of free testosterone and pre-eclampsia. Endokrynol Pol. 2008; 59 (5):390-92.
13. Salamalekis E, Bakas P, Vitoratos N, Eleptheriadis M., Creatsas G. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. ۲۰۰٦;۱۲٦ (۱):۹-۱٦.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

14.Sir-Petermann T, Maliqueo M, Angel B, Lara H, Perez-Bravo F, Recabarren S. Maternal serum androgens in pregnant women with polycystic ovarian syndrome: possible implications in prenatal androgenization. Hum Reprod. 2002;17 (10):2573-9.
15.Vanky E, Engen Hanem LG, Abbott DH. Children born to women with polycystic ovary syndrome— short- and long-term impacts on health and development. Fertil Steril. 2019;111 (6):1065–75.
16.Birch RA, Padmanabhan V, Foster DL, Unsworth WP, Robinson JE. Prenatal programming of reproductive neuroendocrine function: fetal androgen exposure produces progressive disruption of reproductive cycles in sheep. Endocrinology. ۲۰۰۳;۱٤٤ (٤): 1426-34.
17.Recabarren SE, Lobos A, Figueroa Y, Padmanabhan V, Foster DL, Sir-Petermann T. Prenatal testosterone treatment alters LH and testosterone responsiveness to GnRH agonist in male sheep. Biol Res. ۲۰۰۷; ٤۰(۳):۳۲۹ -۳۸.
18.Wu XY, Li ZL, Wu CY, Li YM, Lin H, Wang SH, et al., Endocrine traits of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female Sprague-Dawley rats. Endocr J. ۲۰۱۰; ٥۷ (۳): 201-9.
19.Bormann CL, Smith GD, Padmanabhan V, Lee T. Prenatal testosterone and dihydrotestosterone exposure disrupts ovine testes development. Reproduction. 2011;142 (1):167-73.
20.Vyas AK, Hoang V, Padmanabhan V, Gilbreath E, Mietelka KA. Prenatal programming: adverse cardiac programming by gestational testosterone excess. Sci Rep. 2016;6:28335.
21. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. J Endocrinol. 2013; 217 (3): R47-71.
22. Pongkan W, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Roles of Testosterone Replacement in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. J Cardiovasc Pharmacol Ther.2016;21 (1):27-43.
23. Praktiknjo SD, Picard S, Deschepper CF. Comparisons of chromosome Y-substituted mouse strains reveal that the male-specific chromosome modulates the effects of androgens on cardiac functions. Biol Sex Differ. 2016; 7: 61.
24. Schaible TF, Scheuer J. Comparison of heart function in male and female rats. Basic Res Cardiol. 1984; 79 (4):402-12.
25. Schaible TF, Malhotra A, Ciambrone G, Scheuer J. The effects of gonadectomy on left ventricular function and cardiac contractile proteins in male and female rats. Circ Res. 1984; 54 (1):38-49.
26. Zhang YZ, Xing XW, He B, Wang LX. Effects of testosterone on cytokines and left ventricular remodeling following heart failure, Cell Physiol Biochem. 2007; 20(6):847-52.
27. Malkin CJ, Pugh PJ, West JN, Van Beek EJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind **r**andomized placebo controlled trial Eur Heart J. 2006; 27 (1):57-64.
28. Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Acute haemodynamic effects of testosterone in men with chronic heart failure. Eur Heart J. 2003;24 (10):909-15.
29. Bordallo J, Cantabrana B, Suarez L, Sanchez M. Testosterone inhibits cAMP-phosphodiesterases in heart extracts from rats and increases cAMP levels in isolated left atria. Pharmacology. 2011; 87 (3-4):155-60.
30. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgens than men with normal coronary angiograms. Eur Heart J. 2000;21 (11):890-94.
31.English KM, Steeds RP, Jones TH, Diver MJ, Channer KS. Low-dose transdermal testosterone therapy improves angina threshold in men with chronic stable angina: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. Circulation. 2000;102 (16):1906-11.
32.Malkin CJ, Pugh PJ, Morris PD, Kerry KE, Jones RD, Jones TH, et al. Testosterone replacement in hypogonadal men with angina improves ischaemic threshold and quality of life. Heart. 2004;90 (8):871-76.
33.Wang M, Tsai BM, Kher A, Baker LB, Wairiuko GM, Meldrum DR. Role of endogenous testosterone in myocardial proinflammatory and proapoptotic signaling after acute ischemia-reperfusion. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; 288 (1): 221-26.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]

34. Crisostomo PR, Wang M, Wairiuko GM, Morrell ED, Meldrum DR. Brief exposure to exogenous testosterone increases death signaling and adversely affects myocardial function after ischemia. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006; 290(5):R1168-74.
35. Wang M, Crisostomo P, Wairiuko GM, Meldrum DR. Estrogen receptor-alpha mediates acute myocardial protection in females. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006; 290 (6):H2204-9.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.52547/sjku.27.1.39]