دانشگاه تربیت معلم تهران

دانشکده علوم – گروه زیست شناسی

جهت دریافت درجه کارشناسی ارشد رشته علوم جانوری گرایش سلولی

تکوینی

عنوان:

بررسی اثر درمانی سم زنبور عسل در سندرم تخمدان پلی کیستیک و تأثیر آن بر بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در تخمدان رت

استاد راهنما: دکتر هما محسنی کوچصفهانی

استاد مشاور: دکتر محمد نبیونی

نگارش: حامد ادهم

تیر 1388

تقدیم به پدر و مادر

و همسر عزیزم

سپاسگزاری و تقدیر

به نام خداوند لوح و قلم که نور وجود آفرید از عدم

خداوند حکم و کتاب مبین خداوند تعلیم و تهذیب دین

سپاس مخصوص خدایی که ستایشگران نتوانند حق سپاسش را ادا کنند و حسابگران از شمارش نعمت های بی شمارش عاجز و تلاشگران در ادا کردن حقش فرو مانند، خداوندی که افکار بلند به قله عظمتش دست نیابد و افراد ژرف اندیش به عمق ذاتش پی نبرند.

پس از حمد و ثنای خداوند متعال برخود واجب می دانم از تمامی عزیزانی که در انجام این پژوهش مرا یاری نموده اند تقدیر و تشکر نمایم.

این پرتو حاصل تلاش و راهنمایی مدبرانه و خردمندانه استاد ارجمند سرکار خانم دکتر هما محسنی کوچصفهانی است که صمیمانه مرا در انجام این تحقیق یاری دادند. زحمات ایشان را پاس می دارم و خالصانه ترین سپاس های خویش را تقدیم ایشان می نمایم. همچنین از خداوند متعال می خواهم که روز به روز بر توفیقات ایشان در جهت آموختن علم به طالبان علم و ادب بیفزاید.

از استاد مشاور محترم آقای دکتر محمد نبیونی که به عنوان یک همیار و مشاور مهربان در کلیه مراحل تحقیق مرا یاری نمودند صمیمانه سپاسگزاری می نمایم.

از اساتید محترم جناب آقای دکتر کاظم پریور و سرکار خانم دکتر مهناز آذرنیا که زحمت داوری این پایان نامه را تقبل نمودند، بسیار سپاسگزارم.

از سرکار خانم دکتر شهربانو عریان مدیر گروه محترم تشکر و قدر دانی می نمایم.

از استاد گرامی آقای دکتر فرهاد مشایخی که در طول دوره کارشناسی افتخار شاگردی ایشان را داشتم و در برخی مراحل پژوهش مرا راهنمایی نمودند بی نهایت سپاسگزارم.

از اساتید و دانشجویان فیزیولوژی دانشگاه تهران با همکاری صمیمانه شان قدر دانی می نمایم.

از تمامی همکلاسی های خوبم که در لحظات شادی و غم در کنارم بودند سپاسگزاری و برای همگی آن ها آرزوی موفقیت روز افزون را از خداوند منان خواهانم.

سپاس صمیمانه خود را نثار خانواده عزیزم می نمایم که جام وجودم را سرشار از شراب مهر و محبت و صفا و صمیمیت نمودند.

نسبت به خانواده همسرم که در طول این دوره تحصیلی از هیچ مساعدتی دریغ نورزیدند احساس دین نموده و صمیمانه قدردانی می نمایم.

و در نهایت از همسر بزرگوارم که در این مدت کاستی ها و مشکلات زندگی را به جان خریدند تا این حقیر با آرامش خیال در این مسیر گام بردارم و همواره یار و یاور من بودند صمیمانه تشکر می نمایم.

چکیده

در بافت های بالغ، رشد عروقی (آنژیوژنز) به طور طبیعی در طی بازیابی بافتی از قبیل بهبود زخم ها رخ می دهد. رشد نابه جای عروقی نیز همراه برخی شرایط پاتولوژیک دیده می شود. یکی از این شرایط سندرم تخمدان پلی کیستیک(Polycystic ovarian syndrome) (PCOS) می باشد. این سندرم شایع ترین بی نظمی اندوکرین در زنان می باشد که 5 تا 10 درصد زنان در سن تولید مثلی به آن مبتلا بوده و با سیکل غیر طبیعی و هیپرآندروژنیسم همراه است و به شکل یک بیماری خود ایمن نمایان می شود که در آن غلظت آنتی بادی های ضد تخمدانی به شدت افزایش می یابد. هیپرپلازی و هیپرواسکولاریتی غلاف فولیکولی تخمدانی ویژگی بارز PCOS می باشد که عاملی برای نا باروری است. شواهد محکمی وجود دارد که نشان می دهد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی(Vascular endothelial growth factor) (VEGF) واسطه کلیدی آنژیوژنز تخمدانی است. سم زنبور عسل با واکنش ایمنی و ضد التهابی خود 100 برابر قوی تر از هیدروکورتیزون عمل می کند. هدف این مطالعه بررسی اثر سم زنبور عسل در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک و تأثیر آن بر بیان VEGF در PCOS می باشد.

القاء PCOS توسط یک بار تزریق زیر پوستی 2 mg استرادیول ولرات (EV) در رت ماده بالغ نژاد ویستار انجام شد. 60 روز پس از تیمار با EV، سم زنبور عسل به میزان 0/2 mg به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی به مذت 10 روز تزریق شد. سپس تخمدان ها ی PCOS (القاء شده با EV) و تخمدان های طبیعی تیمار شده با سم

زنبور عسل و تخمدان های طبیعی تیمار نشده برای بررسی تغییرات پاتولوژیک، مورفولوژیک و ایمونوهیستوشیمیایی از بدن خارج گردیدند. برخی از نمونه ها با روش هیستو تکنیک معمول برش برداری و با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند. سایرنمونه ها در پارافرمالدئید تثبیت شدند و از بلوک های پارافینی برش هایی به ضخامت 4 میکرومتر تهیه شد که با آنتی بادی پلی کلونال خرگوش برای VEGF و سیستم کروموژن DAB رنگ آمیزی ایمونو هیستو شیمی انجام شد.

در بررسی های مورفولوژیکی لایه های دانه دار یا گرانولوزا و غلاف فولیکولی یا تک و نیز شمارش و اندازه گیری تعداد و قطر کیست ها و فولیکول های مراحل مختلف رشد و تجزیه و تحلیل آماری آن ها، بهبود چشمگیر پلی کیستیک در رت های تیمار شده با سم زنبور عسل مشاهده شد ($P<0.05$). همچنین، در بیش از 70% موارد در تخمدان نمونه های تیمارشده با زهر زنبور، جسم زرد که در تخمدان پلی کیستیک به ندرت وجود دارد، یافت شدد که می تواند نشان دهنده ی آغاز مجدد اوولاسیون باشد .در تخمدان های PCOS بیان قوی VEGF در غلاف فولیکولی و مقداری نیز در لایه سلول های دانه دار مشاهده شد. در مقابل، بیان VEGF در لایه سلول های غلاف فولیکولی و دانه دار در تخمدان های تیمار شده با سم زنبور کمتر از PCOS بود و بیشتر در استروما مشاهده شد.

از این کار تحقیقاتی میتوان نتیجه گیری نمود که VEGF نقش مکمل در آنژیوژنز داشته و احتمالاً تشکیل کیست را موجب می شود که با کاربرد سم زنبور عسل این اثرات و علائم تا حد زیادی تخفیف می یابد.

کلمات کلیدی: *آنژیوژنز، سندرم تخمدان پلی کیستیک، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، سم زنبور عسل، استرادیول ولرات، ایمونوهیستوشیمی.*

فهرست مطالب

بخش اول : مقدمه و کلیات 1

1-1 دستگاه تولید مثلی ماده پستانداران 2

1-1-1 تکوین فولیکول ها در تخمدان 3

1-1-2 تشکیل جسم زرد 5

1-2 نقش آندروژن ها در تکوین فولیکولی 6

1-3 تخمدان پلی کیستیک 7

1-3-1 اختلالات هورمونی در PCOS 8

1-3-1-1 هورمون آزاد کننده گنادوتروپین ها (GnRH) 8

1-3-1-2 گنادوتروپین ها 8

1-3-1-3 انسولین و فاکتورهای شبه انسولینی 9

1-3-1-4 نقش آندروژن ها در ایجاد PCOS 10

1-3-2 مکانیسم های سلولی عدم تخمک گذاری در PCOS 10

1-3-3 نا هنجاری های تخمدانی 12

1-4 سیگنالینگ فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) 13

1-4-1 پروتئین های خانواده VEGF و گیرنده های آن ها 15

1-4-2 سیگنالینگ VEGF/VEGFR در تخمدان پستانداران 18

1-4-2-1 فاز فولیکولی 18
1-4-2-2 فاز لوتئال 21
1-5 زهر زنبور عسل و اثرات درمانی آن 23
1-5-1 مشخصات زهر زنبور 23
1-5-2 خواص پروتئین های زهر زنبور عسل 24
1-5-3 خواص پپتید های زهر زنبور عسل 25
1-6 هدف از مطالعه 26
بخش دوم : مواد و روش ها 28
2- 1 وسایل و مواد مورد نیاز 29
2-1-1 وسایل مورد نیاز 29
2-1-2 مواد مورد نیاز 30
2-2 طرح کلی 31
2-3 القاء سندرم پلی کیستیک تخمدان (PCOS) در رت 31
2-3-1 مراحل مقدماتی 34
2-3-1-1 تهیه محلول متیلن بلو 0/1 % 34
2-3-2 روش القاء PCOS در رت 35
2-4 تیمار حیوانات 35
2-4-1 تیمار PCOS 36
2-4-2 تیمار موش های کنترل 36
2-4-3 تعیین LD50 زهر زنبور عسل در رت های مورد آزمایش 36
2-5 تهیه نمونه جهت برش گیری و رنگ آمیزی 37

6-2 اصول تثبیت نمونه ها و مراحل پیش از رنگ آمیزی 39
1-6-2 فیکساتیو بوئن 39
2-6-2 تهیه لام های ژلاتینه 39
7-2 رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H & E) 41
1-7-2 تهیه رنگ هماتوکسیلین مایر 41
2-7-2 تهیه رنگ ائوزین 42
8-2 آنالیز مورفولوژی/ مورفومتری 42
9-2 بررسی بیان پروتئین VEGF توسط ایمونوهیستوشیمی 43
1-9-2 محلول های مورد نیاز برای ایمونوهیستوشیمی 43
1-1-9-2 محلول بازیابی آنتی ژنی (بافر سیترات) 43
2-1-9-2 محلول بافر شستشو دهنده (Washing buffer) 43
3-1-9-2 محلول بلوکه کننده پراکسیداز 44
3-1-9-2 محلول بافر بلوکه کننده 44
4-1-9-2 محلول آنتی بادی 44
5-1-9-2 محلول سوبسترا 45
2-9-2 روش انجام ایمونوهیستوشیمی 45
1-2-9-2 تهیه لام های کروم/ ژلاتین جهت ایمونوهیستوشیمی 45
2-2-9-2 پارافین زدایی و آب دهی 46
3-2-9-2 بلوکه کردن پراکسیداز اندوژن 46
4-2-9-2 بازیابی آنتی ژنی 47
5-2-9-2 فرآیند رنگ آمیزی ایمونو (Immunostaining) 47

2-9-2-6 ادامه رنگ آمیزی زمینه با هماتوکسیلین 48
2-9-2-7 روش آنالیز نتایج ایمونوهیستوشیمی 49
2- 10 آنالیز آماری 50
بخش سوم : نتایج 51
3-1 تغییرات سیکل استروس و اسمیر واژینال 52
3-2 برش گیری بافتی و بررسی نتایج مورفولوژی 52
3-2-1 بررسی مورفولوژیکی تخمدان ها در تیمار EV 53
3-2-2 بررسی مورفولوژیکی تخمدان های PCOS در تیمار با سم زنبور 54
3-2-3 بررسی مورفولوژیکی تخمدان های نرمال در تیمار با BV 54
3-3 بررسی مورفومتریک و شمارش فولیکولی 55
3-3-1 شمارش فولیکول های تخمدان و جسم زرد در تیمار EV 55
3-3-2 شمارش فولیکول های تخمدانی و جسم زرد در تخمدان های PCOS تیمار شده با BV 57
3-3-3 شمارش فولیکولی تخمدان های نرمال در تیمار با BV 58
3-3-3 شمارش فولیکولی تخمدان های نرمال در تیمار با BV 58
3-3-4 بررسی اندازه فولیکول های تخمدانی 58
3-3-5 بررسی ضخامت لایه غلاف فولیکولی و دانه دار 59
3-4 بررسی ایمونوهیستوشیمی بیان VEGF 61
3-4-1 بررسی و جایابی بیان VEGF در تخمدان های تیمار با EV و پلی کیستیک تیمار با BV 61
3-4-2 بررسی و جایابی بیان VEGF در تخمدان های طبیعی و تیمار با BV 63

2-4-3 بررسی و جایابی بیان VEGF در تخمدان های طبیعی و تیمار با BV 63
بخش چهارم : بحث و نتیجه گیری 65
4- 1 القاء تخمدان پلی کیستیک (PCO) و روش های مختلف آن 66
1-1-4 استفاده از استرادیول ولرات (EV) 66
2-1-4 استفاده از تستوسترون 68
3-1-4 سایر روش های القاء 69
2-4 بیماری زایی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در بیان غیر طبیعی 69
3-4 اثرات زهر زنبور عسل بر روی تخمدان 75
4-4 پیشنهادات 79
بخش پنجم: منابع 80

فهرست جداول و نمودارها

نمودار 3-1 مورفومتری گروههای مختلف فولیکولی در حیوانات تیمار شده با EV و شاهد 56

نمودار 3-2 مورفومتری گروههای مختلف فولیکولی تخمدان پلی کیستیک در حیوانات تیمار شده با BV و شاهد 57

نمودار 3-3 مورفومتری گروههای مختلف فولیکولی تخمدان نرمال در حیوانات تیمار شده با BV و شاهد 58

نمودار 3-4 مورفومتری اندازه (قطر) فولیکولی نرمال (Cont)، پلی کیستیک (PCOS) و پلی کیستیک تیمار شده با BV (PCOS/BV) 59

نمودار 3-5 مورفومتری ضخامت لایه غلاف فولیکولی تخمدان نرمال، پلی کیستیک و پلی کیستیک تیمار شده با BV 60

نمودار 3-6 مورفومتری ضخامت لایه دانه دار فولیکول تخمدان نرمال، پلی کیستیک و پلی کیستیک تیمار شده با BV 60

نمودار 3-7 رنگ آمیزی ایمونو VEGF و آنالیز میزان بیان آن در تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، پلی کیستیک تیمار با BV (PCOS/BV) و کنترل طبیعی (Cont) با روش H.Score 63

نمودار 3-8 رنگ آمیزی ایمونو VEGF و آنالیز میزان بیان آن به روش H.Score در تخمدان طبیعی تیمار با BV و کنترل طبیعی (Cont) 64

فهرست شکل ها

شکل 1-1 فولیکول های تخمدان از فولیکول آغازین تا فولیکول های بالغ و تشکیل جسم زرد 5

شکل1-2 مسیر هیپوتالاموسی – هیپوفیزی – تخمدانی و نقش انسولین 11

شکل 1-3 مسیر شماتیک سیگنالینگ VEGF/VEGFR 14

شکل 2-1 مراحل سیکل استروس رت 34

شکل 3-1 تغییرات اسمیر واژینال در رت پس از تزریق EV 52

شکل 3-2 فتومیکروگراف تخمدان پلی کیستیک تزریق EV و تخمدان سالم شاهد 54

شکل3-3 فتومیکروگراف تخمدان پلی کیستیک تیمار BV و تخمدان نرمال تیمار BV . 55

شکل 3-4 فوتومیکروگراف رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی VEGF در تخمدان پلی کیستیک تیمار با EV، کنترل طبیعی و پلی کیستیک تیمار با BV 62

شکل 3-5 فوتومیکروگراف رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی VEGF در تخمدان طبیعی تیمار شده با BV و کنترل طبیعی..... 64

بخش اول

مقدمه و کلیات

..

۱-1 دستگاه تولید مثلی ماده پستانداران

دستگاه تولید مثلی در پستانداران دارای دو وظیفه مهم می باشد. تولید سلولهای جنسی (گامت ها) و تولید هورمونهای جنسی. دستگاه تولید مثلی در پستانداران ماده شامل تخمدان ها، لوله های تخم بر[1]، رحم و واژن می باشد. تخمدان ها محل تولید سلولهای جنسی ماده و نیز محل ترشح هورمونهای استروژن و پروژسترون هستند.

در پستاندارانی مثل موش تخمدان ها کوچک و به صورت قرینه در قسمت قدامی کلیه ها قرار داشته و به وسیله رباطی به عضلات ناحیه کمری متصل هستند. شکل آنها بیضی و سطح آنها به دلیل وجود فولیکول ها برجسته به نظر می رسد.

1-1-1 تکوین فولیکول ها در تخمدان

پس از تمایز گنادهای اولیه به تخمدان، سلولهای جنسی ابتدایی[2]، اووگونی[3] نامیده می شوند. این سلول ها تا شروع تقسیم میوز و با انجام تقسیمات میتوزی افزایش می یابند. اووگونی ها با ورود به مرحله پروفاز میوز به اووسیت تبدیل می شوند. به طوریکه در هنگام تولد یا کمی بعد از آن همه سلول های جنسی ماده اووسیت هستند. سلولهای اووسیت اولیه به همراه لایه سلول های پوششی پهن اطراف آن را فولیکول بدوی یا ابتدایی[4] می نامند. در این مرحله فاکتورهایی نظیر فاکتور سلول بنیادی[5]، Kit-ligand ، bFGF[6] و AMH[7] دخیل هستند (Durlinger et al, 1999). در هنگام بلوغ و با شروع رشد فولیکولی، سلول های فولیکولی پهن اطراف اووسیت مکعبی شده و در این حال به این سلول های مکعبی سلول های دانه دار یا گرانولوزا گفته می شود و فولیکول را فولیکول اولیه می نامند. در این مرحله غلظت

1-Oviduct
2-Primordial germ cells
3-Oogony
4-Primordial Follicle
5-Stem cell factor
6-Basic fibroblast growth factor
7-Anti mullerian hormone

هورمون های FSH [1] و LH [2] به میزان مختصر تا متوسط افـزایش مـی یابـد. افـزایش میـزان هورمون FSH کمی بیشتر از هورمون LH مـی باشـد. در ایـن حالـت سـلول هـای فولیکـولی اطراف اووسیت دو و سپس سه لایه می شوند و لایه تک نیز به وجود مـی آیـد. در بـین سـلول های دانه دار فضایی ایجاد شده که در آن ها مایعی تجمع مـی یابـد کـه حـاوی مقـدار زیـادی استروژن می باشد. سپس با به هم پیوستن این فضاها یک آنتروم واحد ایجاد می شود. قـسمت اعظم فولیکول های آنتروم دار که بعد از بلوغ تولید می شوند و همه آن هایی کـه قبـل از بلـوغ به وجود می آیند در مراحل مختلف رشد و نمو خود دچار آترزی خواهند شد. در واقـع AMH در این مرحله به میزان زیادی از فولیکول های ابتدایی، اولیه و ثانویـه ترشـح مـی گـردد کـه از انتخـاب چنـدین فولیکـول غالـب ممانعـت بعمـل مـی آورد (Sandler and Langman , 2000).

افزایش FSH از هیپوفیز قدامی و استروژن از فولیکول ها باعث افزایش رسـپتورهای LH بر سلول های تک و دانه دار می شود و به این ترتیب هورمون LH و FSH با همکاری یکدیگر موجب تکثیر سلول های تک فولیکول شده و ترشح آن ها را نیز افزایش مـی دهنـد. در نتیجـه کل فولیکول رشد کرده و قطر تخمک نیز 3 تا 4 برابر بزرگتـر مـی شـود . هورمـون LH بـرای رشد نهایی فولیکول و تخمک گذاری ضروری است. به طوریکه قبـل از تخمـک گـذاری میـزان LH ترشح شده از هیپوفیز قدامی 6 تا 10 برابر شده و با همکاری FSH کـه خـود نیـز کمـی افزایش یافته است موجب تورم فولیکول می شود (Guyton and Hall,2006).

فولیکول بالغ پیش از تخمک گذاری دارای قسمت های زیر می باشد :

1- حفره آنتروم که از مایع فولیکولی پر شده است.

1- Follicle stimulating hormone
2-Luteinizing hormone

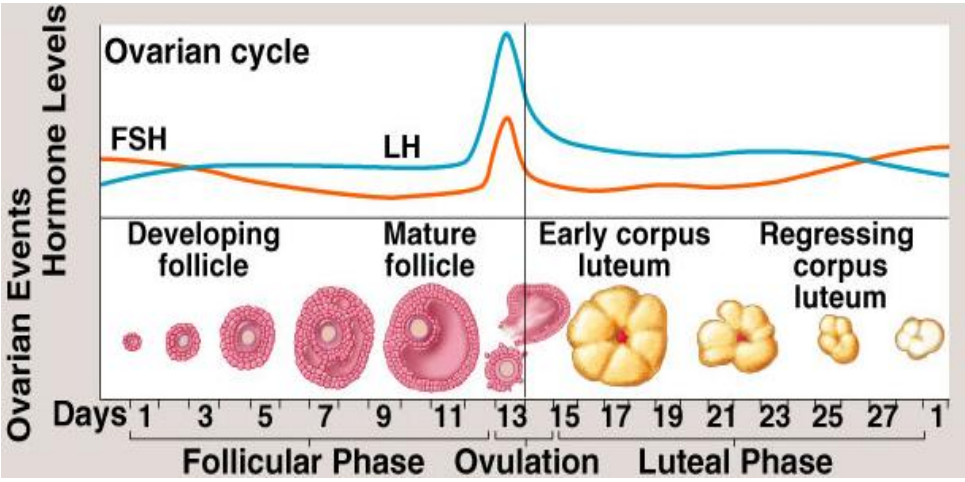
2- سلول های دانه دار که دو بخش است. دانه دار جداری[1] که آنتروم را احاطه کرده است و گرانولوزا کومولوسی که تخمک را احاطه کرده است. لایه اول دانه دار کومولوسی که در مجاور منطقه شفاف قرار دارد طویل شده و تشکیل لایه تاج شعاعی[2] را می دهد که هنگام ترک تخمدان، تخمک را همراهی می کند. هر کدام از این دو قسمت قطبیت و بیان ژنی متفاوتی دارند.

3- تخمک (ائوسیت اولیه که در مرحله پروفاز میوز I متوقف است).

4- سلول های توده تخمکی[3] که شامل سلول های دانه داری است که در نقطه خاصی از فولیکول به درون آنتروم برجستگی پیدا می کنند.

5- لایه سلول های تک که از دو لایه تشکیل شده است. تک داخلی که به سلول های دانه دار جداری متصل است و تک خارجی که تک داخلی را احاطه کرده است. لایه دانه دار و تک داخلی استروئیدوژنیک بوده و قادر به تولید استروژن می باشند ولی تک خارجی استروئید تولید نمی کند و لایه ای از سلول های فیبروبلاست و بافت همبند است (Junquiera et al, 2005). LH به طور اختصاصی بر روی سلول های تک تاثیر گذاشته و موجب افزایش ترشح تستوسترون می شود. FSH با اثر بر روی سلول های دانه دار باعث القاء سنتز و فعالیت آنزیم آروماتاز در این سلول ها می شود. تستوسترون از سلول های تک داخلی به سلول های دانه دار راه می یابد و تحت تأثیر آروماتاز به استروژن تبدیل می شود. تکثیر سلول های دانه دار و رشد و تکوین فولیکول ها همراه با افزایش استروژن می باشد. هنگامی که میزان استروژن پلاسمایی به حد ماکزیمم فیزیولوژیکی خود می رسد باعث افزایش ترشح ناگهانی LH و القاء تخمک گذاری می شود. (شکل 1-1)

1-Membrana granulosa
2-Corona radiata
3-Cumulus oopherus



شکل 1-1 فولیکول های تخمدان از فولیکول آغازین تا فولیکول های بالغ و تشکیل جسم زرد (Svanberg and Billing , 1999).

۱-1-2 تشکیل جسم زرد[1]

بعد از تخمک گذاری باقیمانده فولیکول در تخمدان به جسم زرد تبدیل می شود. تبدیل شدن سلول های فولیکولی به لوتئینی فقط در مدت زمان چند ساعت رخ می دهد. دو دسته سلولی در جسم زرد تشکیل می شود. یک دسته دچار هایپرتروفی[2] شده و افزایش حجم پیدا می کنند که به آنها اصطلاحاً LLC[3] می گویند. دسته دوم کوچک باقی می مانند و سلول های لوتئینی استروئیدوژنیک کوچک را می سازند که به آن ها SLC[4] می گویند. در پریمات ها از جمله انسان، این دو جمعیت سلولی به طور مجزا از هم دیده می شوند (Niswender et al, 2000). در غیر پریمات ها نظیر جوندگان و نشخوارکنندگان این دو جمعیت سلولی

1-Luteinization
2-Hypertrophy
3-Large steroidogenic luteal cell
4- Small steroidogenic luteal cell

به طور مخلوط و همراه با فیبروبلاست ، سلولهای اندوتلیال ، پری سیت ها ، سلول های ایمنـی و عروق خونی دیده می شوند (Townson and Liptak, 2003).

2-1 نقش آندروژن ها در تکوین فولیکولی

استروئیدهای جنسی نقش مهمی در رشد و تمایز بافت های تولید مثلی و ابقای باروری بازی می کنند. با وجودی که نقش استروئید های جنسی در تکوین فولیکول های پره آنترال نامشخص است، مطالعات اخیر اثر آندروژن ها را در رشد اولیه فولیکولی نمایان کرده است. حضور آندروژن ها در محیط کشت فولیکول های پره آنترال موش رشد فولیکولی را تحریک کرده است. در میمون ها، تیمار آندروژنی، تعداد فولیکول های پره آنترال و آنترال کوچک را تا قطر 1 میلی متر از طریق عمل روی رسپتور آندروژن افزایش داده است (Hillier and Tetsuka , 1997). از آندروژن ها، آندروستندیون[1] و تستوسترون به طور اولیه در سلول های تک تخمدان و در پاسخ به LH تولید می شوند (Drummond,2006) و اجازه تکثیر را به سلول های دانه دار و سلول های غلاف فولیکولی داخلی می دهند، این اثر بر روی فولیکولوژنز در فولیکول های کوچک بیشتر است که احتمالاً به خاطر اشباع شدن آندروژن ها روی رسپتورهای آن ها می باشد. بیشترین مقدار بیان رسپتورهای آندروژن در سلول های دانه دار فولیکول های پره آنترال و آنترال است که این امر به طور مثبتی با تکثیر سلول های دانه دار و رشد فولیکولی در ارتباط است.

از طرفی دیگر تستوسترون بیـان رسـپتورهای FSH را در سـلول هـای دانـه دار افـزایش می دهد که این امر نشان می دهد که آندروژن ها به طـور غیـر مـستقیم در رشـد فولیکـولی و بیوسنتز استروژن از طریق تقویت عملکرد FSH دخالت دارند. اعضای خانواده سیگنالی فـاکتور رشد شبه انسولین 1 (IGF1)[2] تخمدانی توسط آندروژن ها نیز تنظیم می شـوند و mRNA

1-Androstendione
2- Insulin-like growth factor-1