دانشگاه پیام نور
دانشکده علوم
گروه علمی زیست شناسی

پایان نامه
برای دریافت درجه کارشناسی ارشد
در رشته زیست شناسی جانوری

عنوان پایان نامه

بررسی تاثیر استرس‌های صوتی بر قدرت باروری موش صحرایی نر نژاد ویستار

استاد راهنمای اول:
سرکار خانم دکتر سیما نصری

استاد راهنمای همکار:
جناب آقای دکتر قاسم ساکی

نگارش:
مریم السادات جلالی

اسفند ۱۳۸۹

بسم الله الرحمن الرحيم

چکیده

مقدمه: سرو صدا یک صوت ناخواسته است که باعث ناراحتی شنونده می‌شود. به عبارتی نوعی از آلودگی محیط است که کیفیت زندگی انسانها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. این عامل استرس زای محیطی در طول یک دهه گذشته به شدت افزایش پیدا کرده است به طوری که شکایات مردم به سه برابر قبل از آن رسیده است. سرو صدا عاملی است که نه تنها در محیط کار بلکه در خواب و استراحت افراد چه ازنظر کمی‌و چه از نظر کیفی اختلال ایجاد می‌کند. تحقیقات زیادی روی تاثیر استرس صوتی روی سیستم شنوایی، قلب، سیستم گوارش و قسمت‌های مختلف بدن انجام شده ولی تابحال مطالعات اندکی در زمینه تاثیر این استرس روی سیستم جنسی صورت گرفته است. هدف این مطالعه بررسی تاثیر استرس سروصدا بر هورمون‌های جنسی نر و همینطور تعداد جنینها می‌باشد.

روش: در این مطالعه ۲ گروه ۱۰ تایی موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۲۵±۲۵ در ۲ محیط پر سرو صدا (با شدت ۱۲۰-۹۰ دسی بل و فرکانس ۳۵۰ -۳۰۰ هرتز) و معمولی در زمان شب و به مدت ۵۰ روز قرار داده شدند و سپس به بررسی میزان هورمون‌های تستوسترون،FSH, LH در آنها پرداخته شد. سپس هر گروه از موش‌های نر به نسبت ۲:۱ با موش‌های ماده جفت گیری کردند و بعد از گذشت ۱۹ روز، جنین‌های حاصل شمارش شد

نتایج: این مطالعه نشان داد که استرس‌های صوتی باعث کاهش میزان هورمون‌های جنسی و تعداد جنین‌ها می‌شود. مطالعات آماری نشان داد که میانگین ترشح هورمون تستوسترون، FSH, LH در موش‌های تحت صوت در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری دارد (P<۰/۰۵). همینطور تعداد کل جنین‌ها، تعداد جنین‌های زنده، تعداد جنین‌های مرده و تعداد جنین‌های جذب شده در مقایسه با گروه کنترل از لحاظ آماری اختلاف معنی داری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۵). لذا پیشنهاد می‌شود با توجه به اینکه استرس صوتی از طریق کاهش میزان هورمون‌های جنسی باعث کاهش میزان باروری در جنس نر می‌شود، محیط‌های انسانی کمتر تحت تاثیر این آلاینده فیزیکی باشند.

واژگان کلیدی : سروصدا - قدرت باروری- رات

فهرست مطالب

عنوان صفحه

۱-مقدمه ۱

۱-۱- دستگاه تولید مثلی جنس نر ۱

۱-۱-۱- بافت شناسی بیضه ۱

۱-۱-۲- اسپرماتوژنز ۱

۱-۱-۲-۱- مرحله اسپرماتوسیتوژنز ۲

۱-۱-۲-۱-۱ اسپرماتوگونی نوع A تیره ۲

۱-۱-۲-۱-۲ اسپرماتوگونی نوع A روشن ۲

۱-۱-۲-۱-۳ اسپرماتوگونی نوع B ۲

۱-۱-۲-۲- مرحله میوز ۳

۱-۱-۲-۳- مرحله اسپرمیوژنز ۳

۱-۱-۲-۳-۱- مرحله گلژی ۴

۱-۱-۲-۳-۲- مرحله تشکیل کلاهک ۴

۱-۱-۲-۳-۳- مرحله آکروزومی ۴

۱-۱-۲-۳-۴- مرحله بلوغ ۵

۱-۱-۳- چرخه اپیتلیوم اسپرم ساز ۵

۱-۱-۴- هورمون های جنسی ۶

۱-۱-۱-۴- آندروژن ها ۶

۱-۱-۱-۱-۴- سنتز آندروژن های بیضه ای ۶

۲-۱-۱-۱-۴- سنتز آندروژن ۷

۳-۱-۱-۱-۴- انتقال و متابولیسم تستوسترون ۷

۴-۱-۱-۱-۴- مکانیسم عمل آندروژنها ۸

۵-۱-۱-۱-۴- اثرات آندروژن ۹

۲-۱-۱-۴- گنادو تروپین ها ۹
۱-۱-۴-۲-۱ هورمون لوتئینی(LH) ۹
۱-۱-۴-۲-۲ هورمون محرک فولیکولی(FSH)..... ۱۰
۳-۲-۱-۱-۴-مکانیسم عمل ۱۰
۱-۱-۵- تنظیم هورمونی اسپرماتوژنز..... ۱۱
۱-۱-۶- ساختمان اسپرما توزوآ ۱۳
۱-۱-۶-۱- سر اسپرم ۱۳
۱-۱-۶-۲- دم اسپرم..... ۱۴
۱-۱-۶-۳- قطعه اتصالی ۱۴
۱-۱-۶-۴- قطعه میانی ۱۴
۱-۱-۶-۵- قطعه اصلی ۱۵
۱-۱-۶-۶- قطعه انتهایی ۱۵
۱-۱-۷- چهار گروه اسپرم‌ها از نظر حرکت..... ۱۶
۱-۱-۷-۱- تحرک اسپرم ۱۶
۱-۱-۷-۲- نقش آکسونم در تحرک اسپرم ۱۷
۱-۱-۷-۳- نقش میتوکندری در تحریک اسپرم ۱۷
۱-۱-۷-۴- نقش رشته‌های متراکم خارجی و غلاف فیبروز در حرکت اسپرم ۱۸
۱-۱-۸- تغذیه تاژک ۱۸
۱-۱-۹- ظرفیت پذیری ۱۹
۱-۲- استرس و اثرات آن ۲۰
۱-۲-۱ مرحله اول..... ۲۰
۱-۲-۲ مرحله دوم..... ۲۱
۱-۲-۳ مرحله سوم..... ۲۱
۱-۳- صوت ۲۱

۱-۳-۱- تعریف صوت ۲۱
۱-۳-۲- انواع صوت ۲۲
۱-۳-۲-۱- تقسیم بندی صدا بر اساس فرکانس ۲۲
۱-۳-۲-۱-۱- صوت ساده ۲۳
۱-۳-۲-۱-۲- اصوات مختلط ۲۳
۱-۳-۲-۱-۲-۱- اصوات مختلط دوره ای یا تکراری ۲۳
۱-۳-۲-۱-۲-۲- اصوات مختلط غیره دوره ای ۲۳
۱-۳-۲-۲- تقسیم بندی صدا بر اساس انرژی صوتی ۲۳
۱-۳-۳- فیزیک صوت..... ۲۴
۱-۳-۳-۱- فرکانس و طول موج..... ۲۴
۱-۳-۳-۲- فشار صوتی..... ۲۴
۱-۳-۳-۳- دامنه امواج صوتی..... ۲۵
۱-۳-۳-۴- دسی بل..... ۲۵
۱-۳-۳-۵- امواج صوتی در مایعات،گازها وجامدات ۲۵
۱-۳-۴- انتشار صوت..... ۲۶
۱-۳-۴-۱- انتشار صوت از منبع نقطه ای ۲۶
۱-۳-۴-۲- انتشار صوت از منبع خطی ۲۶
۱-۳-۴-۳- انتشار صوت از منبع سطحی..... ۲۶
۱-۳-۵- منابع تولید کننده صدا..... ۲۷
۱-۳-۵-۱- سر و صدای ایجاد شده در منازل ۲۷
۱-۳-۵-۲- سر و صدای ناشی از فعالیتهای صنعتی ۲۷
۱-۳-۵-۳- صدای ناشی از ماشین آلات و تجهیزات ساختمانی..... ۲۷
۱-۳-۵-۴- ساختمان سازی و کارهای عمومی ۲۸
۱-۳-۵-۵- صدای ناشی از وسائط نقلیه ۲۸

۱-۳-۵-۶- ترافیک جاده ها..... ۲۸
۱-۳-۵-۷- راه آهن ها ۲۹
۱-۳-۵-۸- هواپیماها ۲۹
۱-۳-۵-۹- بمبهای صوتی (شکستن دیوار صوتی) ۲۹
۱-۳-۵-۱۰- منابع دیگر..... ۳۰
۱-۳-۶- اثرات سرو صدا ۳۰
۱-۳-۶- ۱- اثرات روانی سر و صدا ۳۱
۱-۳-۶-۲- اثر سر و صدا بر خواب ۳۲
۱-۳-۶-۳- اثر صوت بر بیماری جسمی ۳۳
۱-۳-۶-۴- میزان اختلالات در مکالمات ۳۵
۱-۳-۶-۵- اثر صوت بر بینایی ۳۵
۱-۳-۶-۶- اثر صوت بر عملکرد دهلیزی ۳۶
۱-۳-۶-۷- اثر صوت بر پوست ۳۶
۱-۳-۶-۸- اثر صوت بر شنوایی، درد و تخفیف درد ۳۶
۱-۳-۶-۸-۱- افت شنوایی موقت..... ۳۷
۱-۳-۶-۸-۲- افت شنوایی دائم..... ۳۷
۱-۳-۶-۹- تاثیر سر و صدا بر انجام کار..... ۳۸
۱-۳-۶-۹-۱- عملکرد ادراکی – حرکتی..... ۳۹
۱-۳-۶-۹-۱-۱- زمان عکس العمل و پاسخهای متوالی..... ۳۹
۱-۳-۶-۹-۱-۲- دنبال کردن..... ۳۹
۱-۳-۶-۹-۱-۳- مهارتهای روانی – حرکتی ۴۰
۱-۳-۶-۹-۱-۴- توجه انتخاب و انحرافی..... ۴۰
۱-۳-۶-۹-۱-۵- حافظه و یادگیری لغوی..... ۴۱
۱-۳-۶-۹-۱-۶- مهارتهای عقلی و فکری..... ۴۲

۱-۳-۶-۱۰- اثرات استرس بر دستگاه تناسلی ۴۲
۲- مواد و روشها ۴۵
۲-۱- مواد و وسایل مورد نیاز ۴۵
۲-۱-۱- تهیه حیوانات ۴۶
۲-۲- روش‌ها ۴۸
۲-۲-۱- روش اعمال استرس(تحت صوت قرار دادن) ۴۸
۲-۲-۲- خونگیری ۵۱
۲-۲-۳- سنجش هورمو نهای تستوسترون FSH,LH ۵۳
۲-۲-۴- جفت گیری و بررسی جنینهای حاصل ۵۴
۳-نتایج ۵۷
۳-۱- مقایسه میزان هورمون‌ها ۵۷
۳-۱-۱- مقایسه میزان هورمون تستوسترون ۵۷
۳-۱-۲- مقایسه میزان هورمونLH ۵۷
۳-۱-۳- مقایسه میزان هورمونFSH ۵۷
۳-۲- مقایسه وضعیت جنین‌های حاصل ۶۰
۳-۲-۱- مقایسه تعداد کل جنینهای حاصل ۶۰
۳-۲-۲- مقایسه تعداد جنین های جذب شده ۶۰
۳-۲-۳- مقایسه تعداد جنین‌های مرده ۶۰
۳-۲-۴- مقایسه تعداد جنین های زنده ۶۰
۳-۲-۵- مقایسه وزن جنینهای حاصل ۶۰
۴- بحث ۶۵
منابع فارسی ۷۲
منابع انگلیسی ۷۶
چکیده انگلیسی ۸۳

مقدمه

۱-۱ دستگاه تولید مثلی جنس نر

دستگاه تولید مثلی جنس نر از بخش‌های متعددی تشکیل شده است یکی از این بخش‌ها که تاثیر زیادی بر روند اسپرماتوژنز و همینطور تنظیم هورمون‌های جنسی بدن دارد، بیضه‌ها هستند که در ادامه در مورد آنها بیشتر بحث می‌شود.

۱-۱-۱ بافت شناسی بیضه

هر بیضه بوسیله یک کپسول ضخیم از جنس بافت همبند متراکم به نام پوشش سفید یا تونیکا آلبوژینه[1] احاطه شده است. تونیکا آلبوژینه در سطح خلفی بیضه ضخیم شده و مدیاستینوم بیضه را تشکیل می‌دهد که از آن دیواره‌های فیبری به درون غده نفوذ کرده وآن را به حدود ۲۵۰ بخش هرمی‌شکل موسوم به لوبولهای بیضه تقسیم می‌کنند. هر لوبول به وسیله یک تا چهار لوله اسپرم ساز[2] اشغال شده است لوله‌های اسپرم ساز از یک پوشش از جنس بافت همبند رشته ای، یک لایه قاعده ای مشخص و یک اپیتلیوم زایا تشکیل شده است. اپیتلیوم زایا حاوی دو نوع سلول است: سلولهای سرتولی و سلولهایی که دودمان اسپرماتوژون را تشکیل میدهند. سلولهای دودمان اسپرماتوژون، در ۴ تا ۸ لایه در کنار یکدیکر قرار گرفته اند و کار آنها تولید اسپرماتوزوئیدهاست. روند تولید اسپرماتوزوئیدها، اسپرماتوژنز نام دارد. این روند شامل تقسیمات سلولی از طریق میتوز و میوز و تمایز نهایی اسپرماتوزوئیدها (اسپرمیوژنز)است. (Janquira۲۰۱۰)

۱-۱-۲ اسپرماتوژنز[3]

اسپرماتوژنز شامل یک سری وقایع پیچیده و منحصر به فرد است، که منتهی به تشکیل اسپرماتوزوئیدها می‌شود. این فرایند از یک سلول زایای اولیه موسوم به اسپرماتوگونی آغاز می‌شود این سلول نسبتا کوچک (با قطری در حدود ۱۲ میکرومتر)و در مجاورت لایه قاعده ای اپیتلیوم قرار

---

[1] - Tunica albuginea
[2] - Seminiferous tubule
[3] - Spermatogensis

گرفته است. به هنگام بلوغ جنسی، این سلولها از طریق میتوز تقسیم شده و نسلهائی متوالی از سلولها ایجاد می‌کنند (خرسندی۱۳۸۷). اسپرماتوژنز را می‌توان به سه مرحله زیر تقسیم کرد:

۱-۱-۲-۱ مرحله اسپرماتوسیتوژنز

در این مرحله سلولهای بنیادی اسپرماتوگونی چندین تقسیم میتوز را انجام می‌دهند تا اسپرماتوگونی اجدادی (اسپرماتوگونی نوع B)را تولید کنند. سه نوع سلول اسپرماتوگونی وجود دارد که آنها را بر اساس ظاهر هسته در رنگ آمیزی روتین بافت شناسی (هماتوکسیلین – ائوزین) دسته بندی می‌کنند (خرسندی۱۳۸۷).

۱-۱-۲-۱-۱ اسپرماتوگونی نوعA تیره[1]

هسته بیضی شکل و شدیدا بازوفیل است.کروماتین به صورت دانه ای وظریف است. این سلولها در واقع سلولهای بنیادی اپیتلیوم اسپرم ساز میباشند و با تقسیم میتوز یک سلول مشابه خود و سلول دیگری به نام اسپرماتوگونی نوع A روشن ایجاد میکنند (خرسندی۱۳۸۷).

۱-۱-۲-۱-۲ اسپرماتوگونی نوع A روشن[2]

هسته بیضی روشن و کروماتین دانه ای ظریف دارد. این سلولهابه تقسیم ادامه داده تا به صورت سلولهای بنیادی بنام اسپرماتوگونی نوع A روشن درآیند و یا به اسپرماتوگونی نوع B تمایز حاصل کنند (موثقی ۱۳۸۷).

۱-۱-۲-۱-۳ اسپرماتوگونی نوع B

عموما دارای یک هسته گرد با کروماتینی که در طول غشا هسته ای یا اطراف هستک مرکزی متراکم شده است. اسپرماتوگونی نوع B یک نوع سلول اجدادی است که به اسپرماتوسیت‌های اولیه تمایز می‌یابد. ظهور اسپرماتوگونی نوع B نشان دهنده پایان مرحله اسپرماتوسیتوژنز است (موثقی ۱۳۸۷).

---

[1] - Type A dark spermatogonia
[2] - Type A pale spermatogonia

۱-۱-۲-۲ مرحله میوز

پس از چندین تقسیم میتوز در سلولهای اسپرماتوگونی نوع B نهایتا اسپرماتوسیت اولیه بوجود می‌آید. اسپرماتوسیت اولیه کمی‌پس از تشکیل DNA خود را همانندسازی میکند. بنابراین اسپرماتوسیت اولیه دارای ۴۶ کروموزوم (XY+44) و ۴N، DNA است. N نشان دهنده یک مجموعه‌هاپلوئید از کروموزومها (۲۳کروموزوم در انسان)یا مقدار DNA موجود در این مجموعه است. این سلولها مدت کوتاهی پس از تشکیل ، وارد پروفاز نخستین تقسیم میوزی میشوند. چون مرحله پروفازی در این تقسیم در حدود ۲۲ روز طول میکشد، بیشتر سلولهایی که در مقطع بافت شناسی مشاهده میشوند، در این مرحله قرار دارند. اسپرماتوسیتهای اولیه بزرگترین سلولهای دودمان اسپرماتوژن[1] هستند و علا مت مشخصه آنها وجود کروموزومهایی در مراحل مختلف فرایند پیچ خوردگی[2]، در هسته آنها می‌باشد (موثقی ۱۳۸۷).

از تقسیم اول میوز سلولهای کوچکتری بنام اسپرماتوسیت‌های ثانویه که تنها دارای ۲۳ کروموزوم (Y+22 یا X+22)هستند، حاصل می‌شود. این کاهش تعدادکروموزوم (از ۴۶ به ۲۳)، همراه با کاهش مقدار DNA در هر سلول از 4N به 2N است. مشاهده اسپرماتوسیتهای ثانویه در برشهای بافتی مشکل است، چون این سلولها دارای عمر کوتاهی بوده و مدت زمان بسیار کوتاهی در مرحله اینترفاز باقی مانده و سریعا وارد مرحله تقسیم دوم میوزی می‌شوند. چون مرحله S (تولید DNA) بین تقسیمات اول و دوم میوزی اسپرماتوسیتها وجود ندارند، میزان DNA موجود در هر سلول در تقسیم دوم به نصف تقلیل یافته و سلول‌های‌هاپلوئید (1N) بنام اسپرماتید بوجود می‌آیند. بنابراین فرایند میوز سبب تشکیل سلولهایی با تعداد کروموزومهای‌هاپلوئید می‌شود. پس از لقاح این تعداد مجددا به تعداد دیپلوئید می‌رسد. از تقسیم هر اسپرماتوسیت ثانویه، دو اسپرماتید بوجود می‌آید (موثقی ۱۳۸۷) .

---

[1]- spermatogen
[2] - Coiling

۱-۱-۲-۳ مرحله اسپرمیوژنز[1]

اسپرمیوژنز مرحله نهایی تولید اسپرماتوزوئیدها و فرایندی است که در طی آن اسپرماتیدها تبدیل به اسپرماتوزوئید می‌شوند. در این مرحله هیچگونه تقسیم سلولی رخ نمی‌دهد (بذرافکن۱۳۸۸). اسپرمیوژنز دارای ۴ مرحله به شرح زیر می‌باشد:

۱-۱-۲-۳-۱ مرحله گلژی

در این مرحله آنزیمهای هیدرولیتیک تشکیل شده در شبکه آندوپلاسمیک دانه دار به شبکه گلژی رفته و بصورت دانه‌های غشادار کوچکی به نام وزیکولهای پیش آکروزومی[2] در می‌آید. این وزیکولهای کوچک بهم می‌پیوندند و یک وزیکول آکروزومی[3] را به وجود می‌آورند. وزیکول آکروزومی‌در قطب قدامی‌اسپرماتوزوئید در حال رشد قرار می‌گیرد. در حالیکه وزیکول آکروزومی‌در حال شکل گیری است، سانتریولها به محلی در نزدیکی سطح سلول و مقابل محل تشکیل آکروزوم نقل مکان می‌کنند و تشکیل آکسونوم تاژکی را آغاز می‌کنند (بذرافکن۱۳۸۸).

۱-۱-۲-۳-۲ مرحله تشکیل کلاهک

در این مرحله اندازه وزیکول آکروزومی‌بزرگ می‌شود و غشا آن تقریبا هسته را احاطه می‌کند که در این حالت به آن کلاهک آکروزوم[4] می‌گویند (بذرافکن۱۳۸۸).

۱-۱-۲-۳-۳ مرحله آکروزومی

در این مرحله چند تغییر مهم در مرفولوژی اسپرماتید رخ می‌دهد. کروموزوم‌ها متراکم می‌شوند و با متراکم شدن آنها حجم هسته نیز کمی‌کاهش می‌یابد. سپس هسته کشیده میشود و شکل اختصاصی خود را پیدا می‌کند. میکروتوبولها تجمع می‌یابند و ساختار استوانه ای شکلی بنام منشیت[5] را ایجاد

---

[1] - Spermiogenesis
[2] - Preacrosmal vesicles
[3] - Acrosmal vesicle
[4] - Acrosmal cap
[5] - Manchette

می‌کنند که به طویل شدن اسپرماتید کمک می‌کند. میتوکندری‌ها در اطراف بخش نزدیک تاژک تجمع یافته و یک منطقه ضخیم به نام قطعه میانی ایجاد می‌کنند (بذرافکن۱۳۸۸).

۱-۱-۲-۳-۴ مرحله بلوغ

این مرحله با ریزش سیتوپلاسم اسپرماتید مشخص میشود. پلهای سیتوپلاسمی‌پاره می‌شود و اسپرماتوزوئید از مجموعه جدا می‌شود. سیتوپلاسم باقیمانده بصورت وزیکولهای کوچکی در می‌آید که سریعا توسط سلولهای سرتولی بلعیده می‌شوند. در اثر انقباض سلولهای سرتولی مجاور اسپرماتوزوئیدها به درون مجرای لوله اسپرم ساز رها می‌شوند. این سلولها بی حرکت هستند و توانایی باروری تخمک را ندارند. اسپرماتوزوئیدها در یک محیط مناسب بنام مایع بیضه ای[1] که به وسیله سلولهای سرتولی و شبکه بیضه تولید می‌گردد، به اپیدیدیم منتقل می‌گردند. اسپرماتوزوئیدها قدرت تحرک خود را در اپیدیدیم بدست می‌آورند. (Ross 2003 , Abraham 2002)

اگرچه نتیجه فرایند اسپرماتوژنز تولید حدود $۱۰^{۸}$ اسپرم بطور روزانه است، اما ۷۰٪ اسپرم‌های پستانداران بالغ در اثر فعال شدن روند مرگ سلولی از بین میروند (Sandro 2002)

۱-۱-۳ چرخه اپیتلیوم اسپرم ساز

اگر همه اسپرماتوگونی‌های نوع A در زمانی واحد فعالیت میتوزی را شروع کند،چون زمان اسپرماتوژنز ثابت می‌باشد، تمام مجموعه‌های در حال رشد و نمو در یک زمان اسپرماتوزوئیدهای خود را آزاد خواهند کرد. از طرف دیگر ، بعنوان مثال در موش صحرایی ورود سلولهای دودمانی به مراحل اسپرماتوژنیک در یک چرخه ثابت ۱۲روزه انجام می‌شود که در این صورت، اسپرماتوزوئید در هر ۱۲ روز آزاد خواهد شد و باروری جنس نر دوره ای و هر ۱۲ روز یکبار خواهد بود. اما با این فرض که اسپرماتوگونی‌های نوع A در دوران بلوغ فعالیت میتوزی را بطور تصادفی شروع می‌کنند این مسئله قابل حل و فصل می‌باشد. بنابراین هرچند که مجموعه‌های متفاوت اسپرماتوگونی‌ها ضریب رشد و نمو یکسانی دارند، اما زمان ورودشان به مرحله اسپرماتوژنز متنوع و متفاوت می‌باشد. از این رو، آزاد سازی اسپرماتوزوئید به صورت یک جریان ممتد در می‌آید.تقسیم چرخه اپیتلیوم

---

[1] - Testicular fluid

لوله‌های اسپرم ساز به مراحل مختلف یک ابزار مفید برای آنالیز و بررسی پدیده‌های سیتولوژیکی و سیتوشیمیایی این لوله‌ها می‌باشد (بذرافکن۱۳۸۸). برای تعیین مراحل چرخه اپیتلیوم اسپرم ساز دو روش بکار گرفته می‌شود:

۱-۱-۳-۱ در روش اول از مورفولوژی اسپرماتیدها استفاده می‌شود. در این روش از رنگ آمیزی هماتوکسیلن و ائوزین استفاده می‌شود.

۱-۱-۳-۲ در روش دوم با رنگ آمیزی PAS مراحل رشد و شکل گیری آکروزوم را دنبال می‌کنند و مراحل مختلف اسپرماتوژنز را بر اساس سیستم آکروزومی‌دسته بندی می‌کنند.

با ادغام این دو روش در موش ۱۲ مرحله، در رات ۱۴ مرحله و در انسان ۶ مرحله قابل شناسایی است (بذرافکن۱۳۸۸).

۱-۱-۴ هورمون های جنسی

۱-۱-۴-۱ آندروژن ها

جایگاه اصلی سنتز آندروژن های بیضه ای ، سلولهای لیدیگ هستند . این سلولهای بینابینی بین لوله های منی ساز پخش شده اند و گیرنده های LH دارند در حالی که فاقد گیرنده FSH هستند . LH بوسیله فرایند های با واسطه آدنوزین مونو فسفات حلقوی سنتز استروئید ها را تحریک می کند سنتز استروئید های بیضه ای تا دوره بلوغ در حد پایینی باقی می ماند ، یعنی زمانیکه افزایش در ترشح LH بیضه ها را فعال و تولید آندروژن ها را سریعا بالا می برد . البته تولید آندروژن های بیضه ای بتدریج و با افزایش سن کاهش می یابد (پورترفیلد۱۳۸۷) .

۱-۱-۴-۱-۱ سنتز آندروژن های بیضه ای

آندروژن عمده که به وسیله بیضه تولید می شود ، تستوسترون است ، و بیضه ها ۹۵٪ تستوسترون یافت شده در سرم مرد بالغ را تولید می کنند . بقیه تستوسترون بوسیله غده فوق کلیوی تولید می

شود اگرچه ترشحات بیضه مقادیر محدودی از استروژن ها و DHT[1] را تولید می کند . تستوسترون و متابولیت های آن اصولا در ادرار دفع می گردند (پورترفیلد۱۳۸۷).

۱-۱-۴-۱-۲ سنتز آندروژن

LH به گیرنده هفت قسمتی خلال غشایی جفت شده با پروتئین G متصل می شود و مسیر AMP حلقوی را فعال می کند .تحریک گیرنده LH سبب القای پروتئین تنظیم کننده حاد استرئیدی (StAR) و همچنین تعدادی از آنزیم های استروئید ساز دخیل در سنتز آندروژنها می شود . جهش های گیرنده LH سبب هیپوپلازی سلولهای لیدیگ می شوند و این نشان دهنده اهمیت این مسیر برای تکامل و عملکرد سلولهای لیدیگ است . مرحله محدود کننده سرعت در سنتز تستوسترون ، تحویل کلسترول بوسیله پروتئین StAR به غشای داخلی میتوکندری است . گیرنده محیطی بنزودیازپین که یک پروتئین میتوکندریایی متصل شونده به کلسترول است نیز یک تنظیم کننده حاد استرئیدوژنز در سلولهای لیدیگ به شمار می رود . پس از انتقال کلسترول به داخل میتوکندری ، جداسازی زنجیره جانبی بوسیله CYP11A1 و تشکیل پرگننولون یک مرحله آنزیمی محدود کننده است . واکنشهای α ۱۷– هیدروکسیلاز و ۲۰ ، ۱۷ – لیاز بوسیله یک آنزیم واحد بنام CYP17 کاتالیز می شوند ، تعدیل پس از ترجمه (فسفریلاسیون) این آنزیم و حضور کوفاکتورهای آنزیمی اختصاصی ، فعالیت۱۷،۲۰–لیاز را بصورت انتخابی در بیضه و ناحیه رتیکولاریس غده فوق کلیه به این آنزیم می دهد . تستوسترون می تواند بوسیله ۵α–ردوکتاز به هورمون قوی تر DHT تبدیل شود و یا بوسیله CYP ۱۹ (آروماتاز) آروماتیزه شده و به استرادیول تبدیل گردد (هاریسون ۱۳۸۷).

۱-۱-۴-۱-۳ انتقال و متابولیسم تستوسترون

در جنس مذکر ، ۹۵٪ از تستوسترون در گردش از ترشحات بیضه حاصل می شود (۳ تا۱۰ میلی گرم در روز) . ترشح مستقیم تستوسترون بوسیله غده فوق کلیه و تبدیل محیطی آندروستن به تستوسترون در مجموع mg ۰/۵ از مقادیر روزانه تستوسترون را تشکیل می دهند . فقط مقدار اندکی DHT (۷۰μg در روز) مستقیما بوسیله بیضه ترشح می شود ؛ اکثرDHT در گردش از تبدیل

[1]- Dehydro testosteone

محیطی تستوسترون حاصل می شود. تستوسترون در گردش به دو پروتئین پلاسمایی متصل می شود : گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG)[1] و آلبومین . میل اتصال SHBG به تستوسترون بسیار بیشتر از آلبومین است . فقط ۰/۳ تا ۰/۵ از تستوسترون به صورت غیر متصل باقی می ماند . طبق نظریه "هورمون آزاد " فقط بخش غیر متصل دارای فعالیت بیولوژیک است ؛ با این حال هورمون متصل به آلبومین در مویرگها به سادگی از آن جدا می شود و ممکن است دارای فراهمی زیستی باشد . غلظت SHBG تحت تاثیر آندروژنها ، چاقی ،انسولین و سندرم نفروتیک کاهش پیدا می کند . به عکس ، تجویز استروژن ، هیپرتیروئیدی ، بسیاری از بیماری های التهابی مزمن و سالخوردگی سبب افزایش غلظت SHBG می شوند . تستوسترون عمدتا در کبد متابولیزه می شود ، هرچند که مقداری از تخریب آن در بافت های محیطی ، مخصوصا در پروستات و پوست رخ می دهد . در کبد ، تستوسترون بوسیله مجموعه ای از مراحل آنزیمی به آندروستندیول تبدیل می شود . این ترکیبات قبل از دفع شدن بوسیله کلیه ها ، دستخوش گلوکورونیداسیون یا سولفاتاسیون قرار می گیرند (هاریسون ۱۳۸۷).

۱-۱-۴-۱-۴ مکانیسم عمل آندروژنها

گیرنده آندروژن (AR) همتای (همولوگ) سایر پروتئین های گیرنده هسته ای است ، نظیر گیرنده های استروژن ، گلیکوکورتیکوئیدها و پروژسترون . گیرنده AR بوسیله یک ژن بر روی بازوی بلند کروموزوم X کدگذاری می شود و جرم مولکولی آن تقریبا ۱۱۰kDa است . یک ناحیه چند شکلی در انتهای آمینی این گیرنده که حاوی تعداد متغیری از تکرار های گلوتامین است ، فعالیت نسخه برداری گیرنده را تعدیل می کند . پروتئین AR هم در سیتوپلاسم و هم در هسته توزیع شده است . اتصال آندروژن به گیرنده AR سبب جابجایی آن به داخل هسته می شود و در آنجا AR به DNA متصل می گردد و یا به سایر فاکتورهای نسخه برداری متصل می شود که قبلا به DNA متصل شده اند .این لیگاند همچنین سبب القای تغییر شکلهای فضایی می شود که امکان به کارگیری و سر هم بندی کوفاکتورهای اختصاصی بافت را فراهم می کنند . بنابراین AR یک فاکتور

[1] -Sex Hormone-Binding Globulin

نسخه برداری تنظیم شده بوسیله لیگاند است . برخی از اثـرات آنـدروژنی ممکـن اسـت بـه واسـطه مسیرهای غیر ژنومی انتقال پیام اعمال شـوند . تمایـل تستوسـترون بـرای اتصـال بـه AR نصـف DHTتمایل برای اتصال به آن است . همچنین کمـپلکس DHT-AR پایـداری بیشـتری در مقابـل حرارت دارد و نسبت به کمپلکس تستوسترون -AR با سرعت کمتری تجزیه مـی شـود (هاریسـون ۱۳۸۷).

۱-۱-۴-۱-۵ اثرات آندروژن

تستوسترون سبب کلفت شدن صدا و افزایش رشد عضـلات مـی شـود . تبـدیل تستوسـترون بـه DHT منجر به رشد اعضای تناسلی خـارجی و موهـای زهـار مـی گـردد . DHT همچنـین رشـد پروستات و موهای صورت را تحریک می کند و پسرفت خط رویش مو در ناحیه گیجگـاه را شـروع می نماید (هاریسون ۱۳۸۷).

۱-۱-۴-۲ گنادو تروپین ها

سـلولهای گنـادو تـروپ حـدود ۱۰٪ از سـلولهای هیپـوفیز قـدامی را تشـکیل داده و دو نـوع گنادوتروپین به نام های LH و FSH ترشح می کنند. این هورمون های گلیکوپروتئینی از زیر واحـد های αوβ تشکیل شده اند. زیر واحد α در این هورونها مشترک است ولی خاصیت اختصاصـی ایـن هورمون ها به وسیله زیر واحد β مشخص می شود کـه بوسـیله ژنهـای مجزایـی تولیـد مـی گـردد .عملکرد هورمون های گنادوتروپینی از طریق اتصال به این هورمون هـا بـه گیرنـده هـای GPCRs مربوط به خود در بیضه آغاز می شود (هاریسون ۱۳۸۷).

۱-۱-۴-۲-۱ هورمون لوتئینی (LH)

بدین خاطر به این نام نامگذاری شد که این هورمون تبدیل فولیکولهای تخمدانی به جسـم زرد را تحریک می کند . ارگان هدف اصلی این هورمون درزنان تخمدان و در مردان سلولهای بینابینی بیضه می باشد . در جنس مذکر LH تنظیم کننده عمده برای سـنتز اسـتروئید در بیضـه مـی باشـد (تولیـد هورمون های استروئیدی) . LH روی سلولهای بینابینی تاثیر می گذارد و تولید آندروژن هـای بیضـه

را تحریک می کند . LH رشد بیضه ها را تحریک می کند و هر وقت ترشح LH مهـار شـود ، مـثلا هنگام استفاده نامناسب از استروئید های آنابولیزان برای پرورش اندام ، بیضه ها آتروفـی مـی شـوند (پورترفیلد۱۳۸۷).

۱-۱-۴-۲-۲ هورمون محرک فولیکولی (FSH)

این هورمون در جنس مذکر روی سلولهای سرتولی اثر کـرده ، سـاخت اسـتروژن از آنـدروژن را تحریک می کند و با تستوسترون در تولید پروتئین متصل شـونده بـه آنـدروژن همکـاری مـی کنـد . پروتئین متصل شونده به آندروژن در بیضه به آنـدروژنها متصـل شـده ، غلظـت آنـدروژن هـا را در نزدیکی سلولهای زایا در حال تمایز در سطح بالایی حفـظ مـی کنـد . تکامـل لولـه هـای سـمینیفررا تحریک می کند و اسپرماتوژنز را تنظیم می کند (پورترفیلد۱۳۸۷).

۱-۱-۴-۲-۳ مکانیسم عمل

اثر اصـلی LH و FSH از طریـق c-AMP وسـاطت مـی شـود . ترشـح LH و FSH بوسـیله هورمون آزاد کننده هیپوتالاموسی یعنی هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) ، تنظیم می شود. GnRH در هسته کمانی و ناحیه پری اپتیک هیپوتالاموس ساخته می شود و از آنجـا بـه برجسـتگی میانی منتقل می شود . GnRH در آنجا در گرانولهایی نگهداری می شود تـا زمـانی کـه ترشـح و از طریق سیستم باب هیپوفیزی به هیپوفیز قدامی منتقل می شود . نورون هـای سـازنده GnRH تحـت تاثیر فاکتور های متعددی قرار مـی گیرنـد ، کـه شـامل سیسـتم هـای دوپامینرژیـک ،سـروتونرژیک ،نورآدرنرژیک و اندروفینرژیک است . دوپامین ، اندروفین و ملاتونین آزاد شدن GnRH را مهار می کنند در صورتی که نـور اپـی نفـرین آزاد سـازی آن را تحریـک مـی کنـد . عمـل GnRH بوسـیله بازچرخش فسفاتیدل اینوزیتول و سیستم کلسیم – کالمودولین انجام می گیرد . رسپتورهای GnRH در برابـر قـرار گـرفتن طـولانی مـدت در برابـر GnRH حساسـیت خـود را از دسـت مـی دهنـد (پورترفیلد۱۳۸۷).

۱-۱-۵ تنظیم هورمونی اسپرماتوژنز

تنظیم هورمونی اسپرماتوژنز یک سیستم پیچیده و وابسته به محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – گناد است. این محور خود تابع تنظیم فیدبکی ناشی از فعالیت‌های بیضه می‌باشد. هیپوتالاموس در مرحله اول هورمونهای آزادکننده را ترشح می‌کند که باعث تحریک هیپوفیز و ترشح گنادوتروپین‌ها می‌شود. هورمون آزاد کننده گونادوتروپین یک پپتید ۱۰ اسید آمینه ای است که توسط نورونهایی ترشح می‌شود که جسم سلولی آنها در هسته‌های قوسی هیپوتالاموس قرار گرفته اند. انتهاهای این نورونها به طور عمده در برجستگی میانی هیپوتالاموس ختم می‌شوند و در آنجا هورمون آزاد کننده گونادوتروپین را به داخل سیستم رگهای بابی هیپوتالاموسی – هیپوفیزی آزاد می‌کنند. سپس این هورمون در خون باب به غده هیپوفیز قدامی‌حمل شده و آزاد شدن دو گونادوتروپین LH و FSH را تحریک میکند. گنادوتروپین‌های هیپوفیز (LH , FSH) تنظیم کننده‌های اصلی اسپرماتوژنز هستند. ترشح هورمون لوتئینی توسط غده هیپوفیز قدامی‌نیز دوره ای بوده و این هورمون از آزاد شدن دوره ای گونادوتروپین پیروی می‌کند. برعکس، ترشح هورمون محرک فولیکولی فقط به مقدار مختصری با ترشح دوره ای هورمون آزاد کننده گونادوتروپین افزایش یا کاهش می‌یابد بلکه با آهستگی بیشتری در طی یک مرحله چندین ساعته در پاسخ به تغییرات دراز مدت، ترشح هورمون آزاد کننده گونادوتروپین تغییر می‌کند. به علت ارتباط بسیار نزدیکتر بین ترشح GnRH و ترشح LH ، به نام هورمون آزاد کننده LH یا LHRH نیز می‌گویند. هر دو هورمون گونادوتروپین یعنی LH و FSH توسط یک دسته سلول واحد به نام گونادوتروپها در غده هیپوفیز قدامی‌ترشح می‌شوند و در فقدان کامل ترشح GnRH از هیپوتالاموس، گونادوتروپها در هیپوفیز تقریبا هیچگونه FSH یا LH ترشح نمی‌کنند. LH بر روی سلولهای لیدیگ اثر گذاشته و باعث ترشح تستوسترون از این سلولها می‌شود. سلول لیدیگ به نوبه خود دارای سیستم فیدبکی منفی است که به دو صورت عمل می‌کند. یکی از طریق مهار ترشح LH از هیپوفیز و دیگری از طریق مهار سنتز تستوسترون. بیشترین قسمت این مهار از اثر مستقیم تستوسترون روی هیپوتالاموس و کاهش دادن ترشح LH ناشی می‌شود این موضوع به نوبه خود موجب کاهش معادلی در ترشح LH و FSH توسط هیپوفیز قدامی‌می‌شود و کاهش ترشح LH ترشح تستوسترون توسط بیضه‌ها را کاهش می‌دهد . به این ترتیب

هرگاه ترشح تستوسترون بیش از حد زیاد شود این اثر فیدبکی اتوماتیک که از طریق هیپوتالاموس و غده هیپوفییز قدامی‌عمل می‌کند ، ترشح تستوسترون را به سوی مقدار عمل کننده مطلوب آن کاهش می‌دهد. برعکس ترشح کمتر از حد تستوسترون به هیپوتالاموس اجازه می دهد تا مقادیر زیادی GnRH ترشح کند و در نتیجه موجب افزایش معادلی در ترشح LH و FSH از غده هیپوفیز و افزایش ترشح تستوسترون از بیضه‌ها شود. (گایتون ۲۰۰۶)

عمل FSH بخوبی شناخته نشده است. ترشح آن بصورت فیدبک منفی توسط اینهیبین که از سلول سرتولی ترشح می‌شود، کنترل می‌گردد، به این صورت که هنگامی‌که توبولهای سمینیفر اسپرماتوزوئید تولید نمی‌کنند . ترشح FSH توسط غده هیپوفیز قدامی‌به طور بارزی افزایش می‌یابد. برعکس، هنگامی‌که اسپرماتوژنز با سرعت بیش از حدی پیش می‌رود ترشح FSH کاهش می‌یابد.معتقدند که علت این اثر فیدبکی منفی روی هیپوفیز قدامی‌توسط ترشح هورمون دیگری به نام اینهیبین Inhibin به وسیله سلولهای سرتولی می‌باشد. این هورمون یک اثر مستقیم قوی بر غده هیپوفیز قدامی‌داشته و ترشح FSH را مهار می‌کند و احتمالا یک اثر خفیف نیز بر هیپوتالاموس از نظر ترشح هورمون آزادکننده گونادو تروپین دارد. سلول سرتولی بعنوان یک سلول پرستار عمل می‌کند. سلول سرتولی پروتئینی را بنام ABP سنتز می‌کند که به تستوسترون متصل می‌شود و ورود تستوسترون به سلولهای جنسی را تسهیل می‌کند. (Ayesha 2006) (شکل ۱-۱)