

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

باسپاس و حمد به پیشگاه خداوند

تقدیم به:

پدر، مادر و خانواده عزیزم

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	
۱-۱- سیستم درون ریز .....	۲
۲-۱- آندروژن ها .....	۳
۱-۲-۱- تعریف آندروژن .....	۳
۲-۲-۱- مکانیزم عمل آندروژن ها .....	۳
۱-۲-۲-۱- عملکرد ژنومی استروئیدها .....	۳
۲-۲-۲-۱- عملکرد غیر ژنومی استروئیدها .....	۴
۳-۱- بیضه ها و غدد تناسلی ضمیمه نر .....	۴
۱-۳-۱- تشکیلات ساختاری بیضه .....	۴
۲-۳-۱- غدد تناسلی ضمیمه نر .....	۶
۱-۲-۳-۱- کیسه منی .....	۶
۲-۲-۳-۱- پروستات .....	۷
۴-۱- تستوسترون .....	۸
۱-۴-۱- بیوسنتز تستوسترون .....	۹
۲-۴-۱- متابولیسم تستوسترون .....	۱۰
۳-۴-۱- تجزیه و دفع تستوسترون .....	۱۱
۴-۴-۱- اعمال تستوسترون .....	۱۱
۵-۴-۱- اعمال تستوسترون در جریان تکامل جنین .....	۱۱
۶-۴-۱- اثرات تستوسترون بر پیدایش صفات اولیه و ثانویه جنسی بالغ .....	۱۲
۷-۴-۱- مکانیزم اصلی عملکرد تستوسترون در داخل سلول ها .....	۱۲
۸-۴-۱- تنظیم ترشح تستوسترون .....	۱۴
۹-۴-۱- مهار ترشح LH و FSH از هیپوفیز قدامی توسط تستوسترون - کنترل ترشح تستوسترون توسط فیدبک منفی .....	۱۵
۱۰-۴-۱- تنظیم اسپروآتوزنز توسط FSH و تستوسترون .....	۱۵
۵-۱- اختلالات اعمال جنسی مرد .....	۱۶
۱-۵-۱- اختلالات غده پروستات .....	۱۶
۲-۵-۱- هیپوگنادی در مردان .....	۱۶
۳-۵-۱- تومورهای بیضه و هیپرگنادی در مردان .....	۱۶
۶-۱- مواد ضد آندروژن .....	۱۷
۷-۱- انسولین .....	۱۹
۱-۷-۱- مکانیزم عمل انسولین .....	۱۹
۲-۷-۱- آثار متابولیک انسولین .....	۲۰

- ۲۰-۱-۳-ارتباط آندروژن ها و انسولین ..... ۲۰
- ۲۱-۱-۸-هورمون های تیروئیدی ..... ۲۱
- ۲۱-۱-۸-۱- مکانیزم عمل هورمون های تیروئیدی ..... ۲۱
- ۲۱-۱-۸-۲- تبدیل تیروکسین به تری‌یدوتیرونین ..... ۲۱
- ۲۲-۱-۸-۳- تنظیم ترشح هورمون تیروئید ..... ۲۲
- ۲۲-۱-۸-۴- اعمال فیزیولوژیک هورمون های تیروئیدی ..... ۲۲
- ۲۴-۱-۸-۵-ارتباط آندروژن ها و تیروئید ..... ۲۴
- ۲۵-۹-۱- عناصر کمیاب ..... ۲۵
- ۲۵-۱-۹-۱- اهمیت بیولوژیکی ..... ۲۵
- ۲۶-۱-۹-۲- روی (Zinc) ..... ۲۶
- ۲۶-۱-۹-۲-۱- نقش و عملکرد ..... ۲۶
- ۲۷-۱-۹-۲-۲- میزان روی در بافتهای بدن ..... ۲۷
- ۲۷-۱-۹-۲-۳- میزان روی در خون (سرم) ..... ۲۷
- ۲۸-۱-۹-۲-۴- جذب روی در بدن ..... ۲۸
- ۲۸-۱-۹-۲-۵- کمبود روی ..... ۲۸
- ۲۹-۱-۹-۲-۶- ارتباط آندروژن ها و تولید مثل با عنصر روی ..... ۲۹
- ۲۹-۱-۹-۳- بور ..... ۲۹
- ۳۰-۱-۹-۳-۱- نقش و عملکرد بور ..... ۳۰
- ۳۱-۱-۹-۳-۲- کمبود وسمیت بور ..... ۳۱
- ۳۱-۱-۹-۳-۳- اثرات اندوکرینی و تولیدمثلی بور ..... ۳۱
- ۳۲-۱-۹-۳-۴- دریافت بور ..... ۳۲
- ۳۲-۱-۹-۳-۵- جذب و توزیع بور ..... ۳۲
- ۳۳-۱-۹-۳-۶- متابولیسم و دفع بور ..... ۳۳
- ۳۳-۱-۹-۴- کروم ..... ۳۳
- ۳۳-۱-۹-۴-۱- نقش و عملکرد بیوشیمیایی کروم ..... ۳۳
- ۳۴-۱-۹-۴-۲- غلظت کروم در بافت ها و خون ..... ۳۴
- ۳۴-۱-۹-۴-۳- دریافت روزانه کروم ..... ۳۴
- ۳۵-۱-۹-۴-۴- جذب ، انتقال و دفع کروم ..... ۳۵
- ۳۵-۱-۹-۴-۵- کمبود وسمیت کروم ..... ۳۵
- ۳۶-۱-۹-۴-۶- ارتباط کروم با آندروژن ها و تولیدمثل ..... ۳۶
- ۳۷-۱-۱۰- اهداف پایان نامه ..... ۳۷

## فصل دوم : مواد و روش ها

- ۳۹-۱-۲- مواد شیمیایی و لوازم ..... ۳۹
- ۴۰-۲-۲- تقسیم بندی مراحل تحقیق ..... ۴۰
- ۴۱-۳-۲- حیوان مورد آزمایش ..... ۴۱

- ۴-۲- انتخاب دارو و تعیین دوز ..... ۴۱
- ۵-۲- تجویز دارو ..... ۴۱
- ۶-۲- گروه بندی حیوانات ..... ۴۲
- ۷-۲- بیضه برداری ..... ۴۳
- ۸-۲- آماده سازی ظروف و وسایل ..... ۴۳
- ۹-۲- مطالعات فیزیولوژی ..... ۴۴
- ۱-۹-۲- تعیین وزن ..... ۴۴
- ۲-۹-۲- جراحی و خون گیری ..... ۴۴
- ۳-۹-۲- جمع آوری سرم ..... ۴۵
- ۴-۹-۲- نگه داری نمونه ها ..... ۴۵
- ۵-۹-۲- اندازه گیری وزن بیضه ها ..... ۴۶
- ۶-۹-۲- اندازه گیری وزن پروستات ..... ۴۶
- ۷-۹-۲- اندازه گیری وزن وزیکول سمینال ..... ۴۶
- ۸-۹-۲- اندازه گیری هماتوکریت ..... ۴۷
- ۹-۹-۲- اندازه گیری میزان هورمون ها در سرم ..... ۴۹
- ۱-۹-۹-۲- روش رادیوایمنواسی ..... ۴۹
- ۱۰-۹-۲- اندازه گیری عناصر ..... ۵۰
- ۱-۱۰-۹-۲- آنالیز عناصر با استفاده از طیف سنجی طئف سنج پلاسمای جفت شده به روش القائی (ICP-OES) ..... ۵۰
- ۲-۱۰-۹-۲- شرح مختصر روش (اساس فیزیکی): ..... ۵۱
- ۳-۱۰-۹-۲- آماده سازی و هضم نمونه ها ..... ۵۲
- ۴-۱۰-۹-۲- مراحل انجام کار ..... ۵۳
- ۱-۴-۱۰-۹-۲- تهیه نمودار استاندارد روی ..... ۵۳
- ۲-۴-۱۰-۹-۲- تهیه نمودار استاندارد کروم و بور ..... ۵۴
- ۳-۴-۱۰-۹-۲- رقیق سازی روی ..... ۵۶
- ۴-۴-۱۰-۹-۲- رقیق سازی کروم و بور ..... ۵۶
- ۱۰-۲- روش آماری ..... ۵۶

#### فصل سوم: یافته‌ها و نتایج

- ۱-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه برداری بر تغییرات وزن بدن موش‌های صحرایی ..... ۵۹
- ۲-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه برداری بر وزن بیضه‌ها ..... ۵۹
- ۳-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه برداری بر وزن پروستات ..... ۶۰
- ۴-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه برداری بر وزن وزیکول سمینال ..... ۶۰
- ۵-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه برداری بر میزان هماتوکریت ..... ۶۱
- ۶-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه برداری بر میزان هورمون تستوسترون در سرم ..... ۶۱
- ۷-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه برداری بر میزان هورمون تیروکسین در سرم ..... ۶۲

- ۸-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان هورمون انسولین در سرم.....۶۲
- ۹-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان عنصر روی در سرم .....۶۲
- ۱۰-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان عنصر بور در سرم .....۶۳
- ۱۱-۳- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان عنصر کروم در سرم.....۶۳
- ..... بحث و نتیجه گیری .....

#### فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

- ۱-۴- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان هورمون تستوسترون در سرم.....۷۳
- ۲-۴- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر وزن بدن .....۷۵
- ۳-۴- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر غدد تناسلی .....۷۵
- ۴-۴- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر هماتوکریت.....۷۶
- ۵-۴- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر غده تیروئید و هورمون‌های آن .....۷۷
- ۶-۴- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان هورمون انسولین .....۷۸
- ۷-۴- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان عناصر کمیاب .....۷۹
- ۱-۷-۴- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان روی سرم .....۷۹
- ۲-۷-۴- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان بور سرم .....۸۰
- ۳-۷-۴- بررسی اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان کروم سرم .....۸۰
- ..... منابع .....

## فهرست اشکال

عنوان	صفحه
۱-۱- نمایی از ساختار بیضه واجزای یک توبول سمینی فرس در بیضه	۶
۲-۱- نمایی از پروستات و وزیکول سمینال	۸
۳-۱- ساختار شیمیایی تستوسترون	۹
۴-۱- بیوسنتز تستوسترون	۱۰
۵-۱- تبدیل تستوسترون به دی هیدروتستوسترون	۱۱
۶-۱- مکانیزم عمل تستوسترون	۱۳
۷-۱- محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-بیضه	۱۵
۸-۱- ساختار شیمیایی فیناستراید	۱۹
۱-۲- ترازوی دیجیتالی	۴۲
۲-۲- نحوه تزریق کتامین	۴۴
۳-۲- نحوه خونگیری از دهلیز راست قلب	۴۵
۴-۲- نمایی از بیضه‌ها در موش صحرایی	۴۶
۵-۲- نمایی از بیضه، وزیکول سمینال و پروستات	۴۷
۶-۲- خارج کردن مایع منی از وزیکول سمینال	۴۷
۷-۲- وسایل اندازه‌گیری هماتوکریت	۴۸
۸-۲- هضم نمونه‌ها بوسیله صفحه داغ (hot plate)	۵۲
۹-۲- نمودار استاندارد روی	۵۴
۱۰-۲- نمودار استاندارد بور	۵۵
۱۱-۲- نمودار استاندارد کروم	۵۵
۱۲-۲- ICP-OES مدل 7300 DV	۵۷
۱-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر درصد تغییرات وزن بدن	۶۵
۲-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر وزن بیضه	۶۵
۳-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر درصد نسبت میانگین وزن بیضه به میانگین وزن بدن	۶۶
۴-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر وزن پروستات	۶۶
۵-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر درصد نسبت میانگین وزن پروستات به میانگین وزن بدن	۶۷
۶-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر وزن وزیکول سمینال	۶۷
۷-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر درصد نسبت میانگین وزن وزیکول سمینال به میانگین وزن بدن	۶۸
۸-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان هماتوکریت	۶۸
۹-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان هورمون تستوسترون	۶۹
۱۰-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان هورمون انسولین	۶۹
۱۱-۳- مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر میزان هورمون تیروکسین	۷۰

- ۱۲-۳ - مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر غلظت عنصر روی ..... ۷۰
- ۱۳-۳ - مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر غلظت عنصر بور ..... ۷۱
- ۱۴-۳ - مقایسه اثر تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر غلظت عنصر کروم ..... ۷۱



## فهرست جداول

صفحه	عنوان
	جدول ۱-۳ بررسی اثرات تستوسترون، فیناستراید و بیضه‌برداری بر پارامترهای فیزیولوژیکی در گروه‌های مختلف.....
۶۴	

## چکیده

آندروژن‌ها از جمله تستوسترون و دی‌هیدرو تستوسترون هورمون‌های استروئیدی هستند که توسط سلول‌های بیضه و نیز مقدار جزئی توسط غده آدرنال تولید می‌شوند. آندروژن‌ها معمولاً به عنوان عوامل افزایش‌دهنده عملکرد مورد استفاده می‌باشند. ورزشکاران برای بالابردن عملکرد مرتباً از این داروها استفاده می‌کنند. تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد که غلظت بالای تستوسترون در پلازما بر میزان ترشح انسولین و هورمون‌های غده تیروئید اثر دارد و نیز بین استروئیدهای جنسی و عناصر کمیاب ارتباط وجود دارد. هدف از این پژوهش بررسی اثر تستوسترون و داروی فیناستراید که تبدیل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون را مهار می‌کند بر میزان هورمون‌های انسولین و تیروکسین و عناصر کمیاب روی، کروم و بور در موش‌های صحرایی نر بالغ بود.

روش مطالعه: تعداد ۴۰ موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار به ۵ گروه تقسیم شدند ( $n=8$ ): ۱- گروه کنترل دریافت‌کننده حجم مساوی از حلال تستوسترون (روغن کنجد) ۲- گروه گنادکتومی شده دریافت‌کننده حلال تستوسترون ۳- گروه گنادکتومی نشده دریافت‌کننده داروی فیناستراید با دوز روزانه ۲۰ mg/kg - ۴ گروه گنادکتومی نشده دریافت‌کننده تستوسترون آناتات با دوز روزانه ۵ mg/kg (به صورت تزریق درون صفاقی) ۵- گروه گنادکتومی نشده دریافت‌کننده تستوسترون آناتات با دوز روزانه ۲۰ mg/kg. در هر گروه پس از ۳۵ روز نمونه‌های سرم جهت اندازه‌گیری میزان هورمون‌های انسولین و تیروکسین از طریق روش رادیوایمنوآسی و کیت‌های ویژه و جهت اندازه‌گیری میزان عناصر کمیاب روی، کروم و بور توسط طیف‌سنجی نشری پلاسما می‌جفت شده القایی تهیه شد.

یافته‌ها: سطح سرمی هورمون تیروکسین در گروه‌های گنادکتومی شده ( $P < 0.01$ )، دریافت‌کننده فیناستراید ( $P < 0.05$ ) و دریافت‌کننده تستوسترون دوز بالا ( $P < 0.001$ ) و دوز پایین ( $P < 0.05$ ) نسبت به گروه کنترل در سطح پایین‌تری بود. میزان هورمون انسولین در گروه‌هایی که تستوسترون دریافت کردند نسبت به گروه کنترل افزایش یافت که این افزایش در گروهی که تستوسترون دوز کم (۵ mg/kg) را دریافت کردند معنادار بود ( $P < 0.01$ ). در گروه گنادکتومی میزان هورمون انسولین به‌طور معنادار کاهش یافت ( $P < 0.05$ ) اما در گروه تیمار با فیناستراید تغییر معناداری در میزان هورمون انسولین در سرم دیده نشد. اندازه‌گیری عناصر کمیاب سرم در بررسی‌های ما نشان داد که، میزان عنصر روی در گروه‌های دریافت‌کننده تستوسترون ( $P < 0.001$ ) و فیناستراید ( $P < 0.05$ ) نسبت به گروه کنترل به‌طور معنادار افزایش یافت و در گروه گنادکتومی شده میزان روی به‌طور معنادار ( $P < 0.05$ ) کاهش یافت. میزان کروم در گروه‌های دریافت‌کننده تستوسترون ( $P < 0.001$ ) و فیناستراید ( $P < 0.05$ ) نسبت به گروه کنترل، به‌طور معنادار کاهش یافت و در گروه گنادکتومی میزان کروم افزایش یافت اما این افزایش معنادار نبود. میزان بور در گروه دریافت‌کننده تستوسترون با دوز ۵ mg/kg و گروه دریافت‌کننده فیناستراید نسبت به گروه کنترل، به‌طور معنادار کاهش یافت ( $P < 0.05$ ) و در گروه دریافت‌کننده تستوسترون با دوز ۲۰ mg/kg کاهش میزان بور معنادار نبود و نیز در گروه گنادکتومی تغییر معناداری در میزان بور دیده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده بیانگر آن است که تستوسترون سبب افزایش میزان انسولین در سرم می‌شود درحالی‌که اخته کردن و فیناستراید باعث کاهش میزان انسولین سرم می‌شود و نیز تستوسترون، بیضه برداری و فیناستراید سبب کاهش میزان تیروکسین در سرم می‌شود. همچنین مشخص شد که تستوسترون باعث افزایش میزان روی و کاهش کروم و بور می‌شود.

کلمات کلیدی: تستوسترون، فیناستراید، بیضه برداری، روی، کروم، بور، انسولین، تیروکسین

## Abstract

**Introduction:** Androgens including testosterone and dihydrotestosterone are steroid hormones that are produced by Leydig cells of testis and minor amounts by the adrenal glands. Androgens are typically used as performance enhancing agents. Athletes use these drugs regularly for performance enhancement. Studies have shown that high concentrations of testosterone in plasma effect on insulin secretion and thyroid hormones levels, and sex steroids and trace elements are associated.

The aim of this study was to evaluate the effect of testosterone and finasteride drug, that inhibit the reduction of testosterone to dihydrotestosterone, on the levels of insulin and thyroxine hormones and trace elements zinc, chromium and boron in adult male rats.

**Methods:** Forty male Wistar rats were divided into five groups (n=8): 1- The control group received an equal volume of testosterone solvent, (sesame oil) 2- gonadectomized groups, received testosterone solvent 3- treatment group I received daily of the finasteride (10 mg / kg in drinkable water) 4- treatment group received daily of testosterone enantat ( 10mg / kg i.p) 5- treatment group received daily doses of testosterone enantat (10 mg/kg i.p) . In each group after 30 days, serum samples were obtained to measure levels of insulin and thyroxine hormones via RIA method and special kits and to measure levels of trace elements zinc, chromium and boron by inductive coupled plasma optical emission spectroscopy (ICP-OES).

**Results:** Serum level of thyroxine hormone in the gonadectomized (P < 0.05), received finasteride ( P < 0.05) , received low-dose of testosterone ( P < 0.05) and received high-dose of testosterone (P < 0.05) groups had a lower than in the control group. Serum levels of insulin in the received testosterone groups were higher than control group that this increase in received low-dose of testosterone group had significant (P < 0.05). Serum levels of insulin in gonadectomized group compared to control group showed decrease (P < 0.05) but In the group treated with finasteride not significant change in serum insulin levels.

Mesurment of serum trace elements in our study indicate that, zinc levels in the groups received testosterone (P < 0.05) and finasteride ( P < 0.05) as compared to the control group increased significantly and in gonadectomized group zinc levels reduced significantly (P < 0.05). The levels of chromium in received testosterone (P < 0.05) and finasteride (P < 0.05) groups as compared to the control group reduced significantly and in gonadectomized group increased but this increase was not significant. The levels of boron in group received testosterone 10mg / kg and group received finasteride as compared to the control group reduced significantly and in group received testosterone 10 mg/kg reduction not significant and boron changes in gonadectomized group not significant.

**Conclusion:** The results indicated that testosterone increases the serum insulin levels, while testosterone, gonadectomy and finasteride reduces the thyroxin serum levels. Also It was found that testosterone increase the zinc levels and decrease the chromium and boron.

**Keywords:** testosterone, finasteride, gonadectomy, Zinc, Chromium, Boron, insulin, thyroxine

# فصل اول

مقدمه

## ۱-۱- سیستم درون‌ریز<sup>۱</sup>

غدد درون‌ریز یا غدد مترشحه داخلی شامل دسته‌ای از سلول‌هاست که تراوشات خود را به نام هورمون مستقیماً به خون یا لنف می‌ریزند (Rojhan, 1382). هورمون‌ها، مولکول‌هایی هستند که کارکرد آن‌ها در بدن، در قالب علامت‌دهنده‌های شیمیایی است و توسط سلول‌های تخصص‌یافته‌ای که سلول‌های درون‌ریز یا اندوکرین نام دارند، رها می‌شوند. علت نامگذاری اندوکرین، ترشح در درون بدن است. در مقابل آن‌ها، سلول‌های برون‌ریز ترشحات خود را به درون حفره‌ای از بدن یا به سطح بدن رها می‌کنند. سلول‌های درون‌ریز معمولاً در قالب غدد درون‌ریز تجمع می‌یابند و در آنجا بطور نمادین بصورت طناب‌های سلولی، آرایش می‌یابند. یک استثنای قابل توجه، غده تیروئید است که سلول‌های آن در قالب فولیکول‌ها سازمان‌یافته‌اند- (Junquiera and Carnerio, 2006). نقش غدد درون‌ریز در تنظیم متابولیسم، رشد، عمل بافت‌ها و حالات روانی است (Collier, 2006). اعضای غدد درون‌ریز همراه با سیستم اعصاب خودکار بدن هماهنگی و کنترل فعالیت‌های متابولیکی محیط داخلی بدن را عهده‌دار می‌باشند. هورمون‌ها بر روی سلول‌هایی که گیرنده اختصاصی آن می‌باشند عمل می‌کنند (Amini, 1379). مهمترین غدد سیستم درون‌ریز عبارتند از هیپوتالاموس، هیپوفیز، تیروئید و پاراتیروئید؛ که هرکدام از این غدد در ترشح یک یا چند هورمون نقش دارند (Kasper, 2005). هورمون‌های اندوکرین توسط سیستم گردش خون به سلول‌های سراسر بدن حمل شده و در آنجا به گیرنده‌ها می‌چسبند و واکنش‌های متعددی را باعث می‌شوند. بعضی از هورمون‌های اندوکرین روی قسمت اعظم سلول‌های بدن تأثیر دارند. به‌عنوان مثال، هورمون‌رشد (هورمون غده هیپوفیز قدامی) موجب رشد در بیشتر قسمت‌های بدن می‌شود و برخی از هورمون‌ها بدلیل آنکه فقط در بافت‌های خاصی گیرنده دارند آثارشان محدود می‌شود. سیستم‌های هورمونی متعدد بدن، نقشی کلیدی در تنظیم تقریباً تمامی اعمال آن، شامل متابولیسم، رشد، تکامل، تعادل آب و الکترولیت‌ها، تولیدمثل و رفتار بازی می‌کنند. به‌عنوان مثال بدون هورمون رشد، شخص کوتوله می‌شود و بدون هورمون‌های جنسی، تکامل جنسی و اعمال- جنسی روی نخواهد داد (Guyton and Hall, 2011).

## ۱-۲- آندروژن‌ها<sup>۲</sup>

<sup>1</sup> - Endocrine system  
<sup>2</sup> - Androgens

## ۱-۲-۱- تعریف آندروژن

اصطلاح آندروژن به معنای هر نوع هورمون استروئیدی است که آثار مردساز دارد (Guyton and Hall, 2011). به طور کلی آندروژن‌ها سنتز پروتئین و رشد بافت‌های دارای رسپتور آندروژنی را گسترش می‌دهند. آندروژن‌ها تمایز جنسی قبل از تولد و بلوغ جنسی را در طی بلوغ در جنس نر القاء می‌کنند، در مردان بالغ آندروژن‌ها عملکرد سیستم تناسلی نر شامل اسپرماتوژنز<sup>۱</sup> را حفظ می‌کنند (Tenover, 1999). بیضه‌ها تعدادی هورمون جنسی مردانه شامل تستوسترون (T)<sup>۲</sup>، دی‌هیدروتستوسترون (DHT)<sup>۳</sup> و آندروستن-دیون را ترشح می‌کنند، اما آندروژن گنادی اصلی در نرها تستوسترون می‌باشد. قشر آدرنال انواعی از آندروژن‌ها از جمله دهیدرواپی آندروسترون، دهیدرواپی آندروسترون سولفات و آندروستن‌دیون را می‌تواند ترشح کند. این آندروژن‌ها می‌توانند بصورت مستقیم یا غیرمستقیم در یک مسیر نسبتاً پیچیده توسط آنزیم آروماتاز به استروژن یا توسط استروئید سولفاتاز به تستوسترون متابولیزه شوند (Vanderschueren et al., 2004).

## ۱-۲-۲- مکانیزم عمل آندروژن‌ها

هورمون‌های استروئیدی از جمله آندروژن‌ها می‌توانند در مسیر ژنومی و غیر ژنومی عملکردهای بیولوژیکی خود را اعمال کنند.

### ۱-۲-۲-۱- عملکرد ژنومی استروئیدها

مدل ژنومی کلاسیک برای فعالیت هورمون استروئیدی فرض می‌کند که هورمون‌های استروئیدی می‌توانند بطور آزادانه از غشاء پلاسمایی عبور کرده وارد سیتوپلاسم شوند و به رسپتورهای پروتئینی ویژه استروئید داخل سلولی متصل شده و آن‌ها را فعال کنند. کمپلکس رسپتور استروئید به هسته مهاجرت می‌کند و در آنجا بعنوان فاکتور رونویسی عمل کرده و بطور همودایمر یا هتروداایمر به عناصر پاسخ DNA ویژه در پروموتورهای ژن هدف متصل شده سبب فعال شدن یا سرکوب رونویسی و متعاقباً سنتز پروتئین می‌شوند (Heinlein & Chang, 2002, Roy et al., 1999).

این مسیر ژنومیک گفته می‌شود چون عمل روی ژن را در بر می‌گیرد. این مسیر دارای دو ویژگی می‌باشد:

۱- زمان مورد نیاز برای فعالسازی این مسیر طولانی است.

۲- این مسیر به مهارکننده‌های رونویسی همچین مهارکننده‌های ترجمه حساس می‌باشد (Lösel et al., 2003).

<sup>۱</sup>-Spermatogenesis

<sup>۲</sup>-Testosterone

<sup>۳</sup>-Dihydrotestosterone

### ۱-۲-۲- عملکرد غیرژنومی استروئیدها

هورمون‌های استروئیدی می‌توانند فرآیندهای سلولی را در مدل غیرژنومی هم تحت تاثیر قرار دهند از جمله اینکه:

• آندروژن‌ها می‌توانند با مکانیزم‌های تنظیم کلسیم داخل سلولی میانکنش کنند (Estrada, Uhlen and Ehrlich, 2006). چون تنظیم کلسیم یک پاسخ نسبتاً سریع می‌باشد گمان می‌رود که آندروژن‌ها می‌بایست به برخی از انواع رسپتور در سطح سلول متصل شوند تا این نتیجه حاصل شود. اثر آندروژنی سریع تستوسترون بر روی غلظت داخل سلولی کلسیم در استئوبلاست‌های موش صحرایی و نیز توانایی آن در القاء ورود سریع  $Ca^{2+}$  در سلول‌های سرتولی موش صحرایی گزارش شده است (Gorzynska and Handesman, 1995).

• آندروژن‌ها تغییرات در انعطاف‌پذیری غشاء را القاء می‌کنند. استروئیدهای هیدروفوب شامل تستوسترون و DHT نشان داده شده که با فسفولیپیدهای غشاء میانکنش می‌کنند تا سیالیت غشاء را تحت تاثیر قرار دهند (Krupenko and Danzo, 1994).

• آندروژن‌ها مسیرهای پیامبر ثانویه را فعال می‌کنند (Foradori & Weiser, 2007).

اهمیت مکانیزم‌های غیرژنومی که در آن لیگاند با رسپتورهای غشاء پلاسمایی یا سیتوزولی برهمکنش می‌کنند این است که پاسخ‌های سریع به استروئیدهای جنسی را وساطت می‌کنند (Weiling, 1997).

### ۱-۳- بیضه‌ها و غدد تناسلی ضمیمه نر

#### ۱-۳-۱- تشکیلات ساختاری بیضه

بیضه‌ها در خلف پرده‌ی صفاق و در دیواره‌ی پشتی حفره‌ی شکم ایجاد می‌شوند. آنها در طول نمو جنینی مهاجرت می‌کنند و سرانجام در انتهای طناب‌های اسپرماتیک درون اسکروتوم، آویزان می‌شوند (Junquiera and Carnerio, 2006). جایی که آنها در دمای ۱ تا ۲ درجه‌ی سانتی‌گراد زیر دمای ناحیه‌ی مرکزی بدن نگهداری می‌شوند. این کاهش دما برای تولید اسپرم طبیعی، ضروری است. کاهش دما تا حدی توسط به دورهم پیچیدن شریان‌ها و وریدها برای تسهیل مبادله‌ی گرما بین آنها حفظ و کنترل می‌شود (Griffin and Wilson, 2002). هر بیضه<sup>۱</sup> توسط کپسول ضخیمی از بافت همبند متراکم که تونیکا آلبوژینه<sup>۲</sup> نامیده می‌شود دربر گرفته شده‌است (Junquiera and Carnerio, 2006). بیضه اساساً از توبول‌های سمینی‌فروس<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> - Testis

<sup>۲</sup> - Tunica albuginea

<sup>۳</sup> - Seminiferous tubules

کاملاً بهم پیچ خورده‌ای تشکیل شده است که توسط بافت پیوندی بینابینی سستی حمایت می‌شوند جایی که سلول‌های لیدینگ استروئیدوژنیک مستقر شده است (Griffin and Wilson, 2002).

توبول‌های سمینی‌فروس، اسپرماتوزوآ را تولید می‌کنند در حالی که سلول‌های لیدینگ<sup>۱</sup>، آندروژن‌های بیضه را ترشح می‌کنند (Junquiera and Carnerio, 2006). هر توبول توسط غشای پایه که آنرا از سلول‌های لیدینگ، سلول‌های دور توبولی (میوئید) و بافت همبند مخاطی جدا می‌سازد، محصور می‌شود. اتصالات شکاف دار، سلول‌های لایدینگ مجاور را به همدیگر مرتبط می‌کنند. بلافاصله در زیر غشای پایه، اسپرماتوگونی و سلول‌های سرتولی قرار دارند (Berne et al., 2004). در واقع اپی‌تلیوم توبول‌های تولیدکننده‌ی اسپرم، از دو نوع سلول تشکیل شده است: سلول‌های پشتیبان یا سرتولی و سلول‌هایی که رده‌ی موگد اسپرم را تشکیل می‌دهند و کارکرد آنها تولید اسپرماتوزوآ است. تولید اسپرماتوزوآ، اسپرماتوژنز نامیده می‌شود و شامل مراحل تقسیم سلولی از طریق میتوز و میوز و مرحله تمایز نهایی بنام اسپرمیوژنز است. سلول‌های سرتولی، سلول‌های هر می‌شکل طولی هستند که تا حدی سلول‌های نسل‌های مختلف اسپرماتوژنز را در برمی‌گیرند (Junquiera and Carnerio, 2006) و نقش کلیدی در شروع و ادامه‌ی فرآیند اسپرمیوژنز بازی می‌کنند (Sharpe, 1994). از جمله کارکردهای سلول‌های سرتولی می‌توان به پشتیبانی، محافظت و تنظیم تغذیه‌ی اسپرماتوزوآ‌های در حال تکامل، فاگوسیتوز سیتوپلاسم اضافی اسپرماتیدها طی اسپرماتوژنز و ترشح اینهیبین و شرکت در ایجاد سد خونی - بیضه‌ای اشاره کرد (Junquiera and Carnerio, 2006) (شکل ۱-۱).

فرآیند اسپرماتوژنز با سلول‌های اسپرماتوگونی شروع می‌شود و می‌توان آنرا به سه فاز تقسیم کرد:

۱- اسپرماتوسیتوژنز<sup>۲</sup>، که در طی آن اسپرماتوگونی تقسیم می‌شود و سلول‌هایی را ایجاد می‌کند که در نهایت به اسپرماتوسیت‌ها تبدیل می‌شوند.

۲- میوز، که در طی آن اسپرماتوسیت دو مرحله تقسیم را پشت سر می‌گذارد که با کاهش شمار کروموزوم‌ها و مقدار DNA به نصف در هر سلول همراه است. سلول‌های حاصل اسپرماتید گفته می‌شوند.

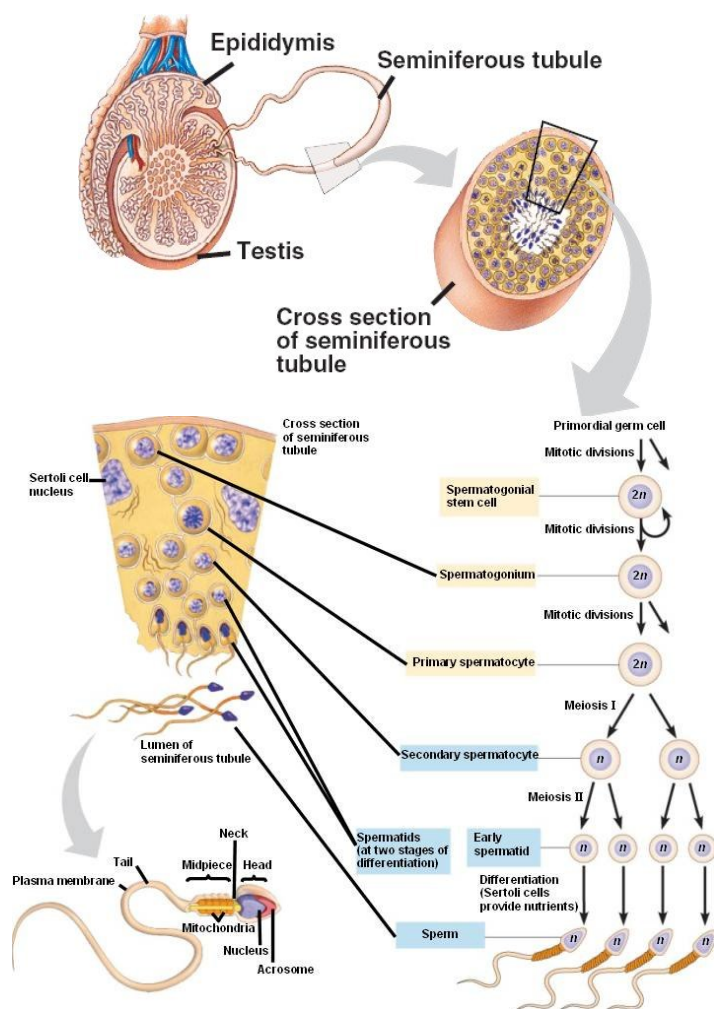
۳- اسپرمیوژنز<sup>۳</sup>، که در طی آن اسپرماتیدها تبدیل به اسپرماتوزوآ می‌شوند (Junquiera and Carnerio, 2006).

<sup>1</sup> -Leydig cells

<sup>2</sup> -Spermatocytogenesis

<sup>3</sup> -Spermiogenesis





شکل ۱-۱. نمایی از ساختار بیضه و اجزای یک توبول سمینی فرس در بیضه  
([www.biol125.nicerweb.com](http://www.biol125.nicerweb.com))

### ۱-۳-۲- غدد تناسلی ضمیمه نر<sup>۱</sup>

غدد تناسلی ضمیمه در دستگاه تناسلی نر شامل وزیکول سمینال یا کیسه منی، غده پروستات و غدد بولبوار ترال یا کوپر می باشد.

### ۱-۳-۲-۱- کیسه منی<sup>۲</sup>

کیسه منی در واقع لوله ای پیچیده و کیسه مانند است که دارای یک پوشش خارجی از بافت همبند، یک لایه ی بینابینی نازک متشکل از عضله صاف و یک پوشش داخلی از مخاط می باشد. اپیتلیوم شامل لایه ای از سلول های پایه ی کروی و یک لایه از سلول های سطحی مکعبی بلند می باشد. دیواره عضلانی کیسه منی

<sup>۱</sup> - Accessory male genital glands  
<sup>۲</sup> - seminal vesicle

حاوی شبکه‌ای از فیبرهای عصبی و گانگلیاهای سمپاتیک کوچک می‌باشد (Junquiera and Carnerio, 2006). سطح قدامی کیسه‌منی با مثانه مجاورت دارد و رأس آن به طرف پایین بوده و در تشکیل مجرای انزالی شرکت دارد. کیسه‌منی محل ذخیره‌شدن اسپرماتوزوئید نیست بلکه این کیسه ترشح غلیظی به نام مایع منی<sup>۱</sup> را تولید می‌کند. این ماده ترشحاتی شامل فروکتوز (که غذای اسپرماتوزوئید را فراهم می‌کند)، اسیدهای آمینه، پروتئین‌ها، پروستاگلاندین‌ها، اسیدآسکوربیک و اسیدسیتریک می‌باشد. این مواد ترشحاتی توسط انقباض عضله صاف کیسه‌منی و در اثر عمل انزال<sup>۲</sup> به خارج ریخته می‌شود (Amini, 1379) (شکل ۱-۲).

### ۱-۳-۲-۲- پروستات<sup>۳</sup>

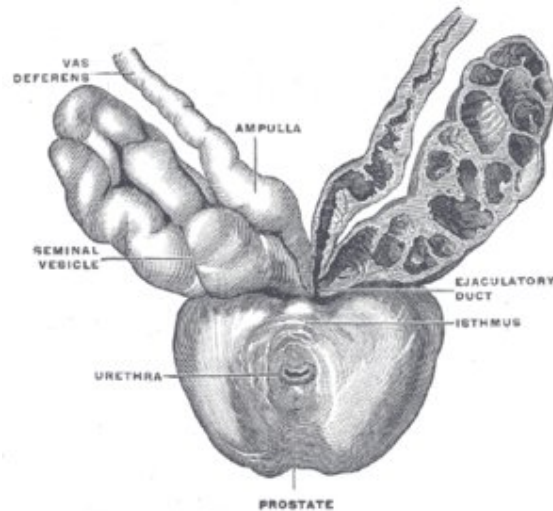
پروستات عضوی است مخروطی که در زیر گردن مثانه قرار دارد و قسمت ابتدایی مجرای ادراری از درون آن عبور می‌کند (Amini, 1379). پروستات از ۳۰ تا ۵۰ غده مرکب لوله‌ای - حبابی تشکیل شده که مجاری آن به داخل پیشابراه پروستاتیک تخلیه می‌شود. پروستات بوسیله یک کپسول فیبرولاستیک غنی از عضله صاف احاطه شده است. این کپسول تیغه‌هایی را ارسال می‌کند که به داخل غده نفوذ می‌کند (Junquiera and Carnerio, 2006).

این عضو دارای دو لب بوده و در مقطع میکروسکوپی بافت آن به صورت تعدادی فولیکول دیده می‌شود که توسط اپیتلیوم استوانه‌ای پوشیده شده است. فولیکول‌ها به داخل ۱۲ تا ۲۰ مجرای دفعی که به داخل پیشابراه پروستاتیک وارد می‌شوند تخلیه می‌گردند (Amini, 1379). پروستات مایع پروستاتی را تولید می‌کند و در داخل آن برای خارج شدن در طی انزال ذخیره می‌شود (Junquiera and Carnerio, 2006). ترشحات پروستات قسمت اعظم مایع منی را تشکیل می‌دهد، این ترشحات مملو از آنزیم‌هایی از قبیل اسیدفسفاتاز، آمیلاز، پروتئاز و نیز اسیدسیتریک می‌باشد. ترشحات قلیایی پروستات برای خنثی کردن محیط اسیدی مهبل ضروری است. در ضمن پروستات پروستاگلاندین‌ها را نیز تولید می‌کند (Amini, 1379) (شکل ۱-۲).

<sup>1</sup>-Semen

<sup>2</sup>-Ejaculation

<sup>3</sup>-Prostate



شکل ۱-۲ نمایی از پروستات و وژیکول سمینال  
(en. Wikipedia.org)

#### ۱-۴- تستوسترون

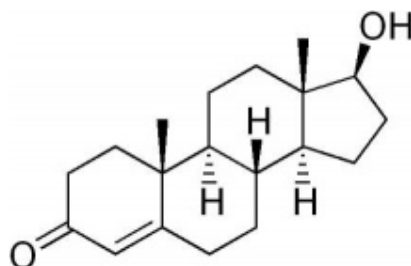
تستوسترون یک هورمون استروئیدی از گروه آندروژن‌ها می‌باشد که ۹۵٪ آن توسط بیضه‌ها ساخته می‌شود. تستوسترون یک هورمون جنسی نر و یک استروئید آنابولیک می‌باشد (Mooradian, Morley and Korenman, 1987). در بیضه‌ها تستوسترون توسط سلول‌های لیدینگ ساخته می‌شود (Brooks, 1975). این سلول‌ها در فضاهای حذفاصل لوله‌های منی‌ساز قرار دارند و حدود ۲۰٪ وزن بیضه افراد بالغ را تشکیل می‌دهند. سلول‌های لیدینگ در دوران کودکی که هیچ تستوسترونی ترشح نمی‌شود تقریباً در بیضه‌ها حضور ندارند، ولی در نوزادان مذکر تا چند ماه پس از تولد و نیز در افراد بالغ مذکر تعداد آن‌ها زیاد است. در این دو دوره از زندگی میزان زیادی تستوسترون ترشح می‌شود.

هم در بیضه‌ها و هم در غدد فوق کلیه امکان ساخت آندروژن‌ها از کلسترول یا مستقیماً از استیل‌کوآنزیم آ وجود دارد (Guyton and Hall, 2011).

در جنس ماده نیز این هورمون توسط تخمدان‌ها ساخته می‌شود (Mooradian, Morley and Korenman, 1987) (شکل ۱-۳).

در پزشکی از تستوسترون عمدتاً برای درمان مردانی که تولید تستوسترون آندوژن طبیعی خیلی پایین دارند یا اصلاً ندارند (مردان دارای هیپوگنادیسم) مورد استفاده می‌باشد. هدف این درمان جایگزینی هورمون حفظ سطح هورمون سرم در محدوده نرمال می‌باشد. البته با گذشت زمان تستوسترون و دیگر استروئیدهای آنابولیک از جمله تستوسترون‌انانتات برای اهداف دیگر نیز به کار برده شد، برای مثال برای اصلاح اختلال

انزال، اصلاح استئوپروزیس و کمک به افراد دارای آنمی ( Davis et al., 2008, ASA position statement, )  
(2006, Guay et al., 2003).



شکل ۱-۳ ساختار شیمیایی تستوسترون

([www.steroidchemistry.com](http://www.steroidchemistry.com))

#### ۱-۴-۱- بیوسنتز تستوسترون

تستوسترون نیز همانند دیگر هورمون‌های استروئیدی از کلسترول مشتق می‌شود (Waterman and Keeney 1992). تولید تستوسترون در بیضه‌های جنین انسان طی هفته‌ی ششم بارداری شروع می‌شود. تمایز سلول لیدیگ و شروع بیوسنتز تستوسترون در بیضه‌های جنینی وابسته به هورمون لوتهینی<sup>۱</sup> (LH) می‌باشد. تبدیل کلسترول به تستوسترون شامل چندین مرحله می‌باشد. اولین مرحله انتقال کلسترول از بیرون به درون غشای میتوکندری می‌باشد، سپس توسط آنزیم کلسترول دسمولاز میتوکندریایی با شکست اکسیداتیو زنجیره‌جانبی کلسترول به پرگنانون تبدیل می‌شود که مرحله محدودکننده بیوسنتز تستوسترون است. مراحل بعدی نیازمند چندین آنزیم شامل  $\beta$ ۳-هیدروکسی استروئیددهیدروژناز،  $\alpha$ ۱۷-هیدروکسیداز،  $\gamma$ ۱۷ و  $\beta$ ۱۷-هیدروکسی استروئیددهیدروژناز نوع ۳ می‌باشد (Zuber, Guyton and Hall, 2011). (شکل ۱-۴).

<sup>۱</sup> -Luteinizing Hormone