

مقاله مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

دوره ۲۱، بهمن ۱۴۰۱، ۱۲۰۲-۱۱۷۱

نقش کلیدی التهاب و استرس اکسیداتیو در سندرم تخمدان پلی کیستیک و پیچ خوردگی بیضه: مروری روایی بر القای آن‌ها در مدل موش صحرایی

ابوالفضل برزگر بفرولی^۱، موسی جاودانی^۲

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۷/۰۲ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۱۴۰۱/۰۷/۲۰ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۱/۱۱/۱۶ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۱/۱۸

چکیده

سندرم تخمدان پلی کیستیک یک از رایج‌ترین اختلالات اندوکرینی مرتبط با زنان است که از جمله نشانه‌های بالینی آن می‌توان به اختلالات قاعدگی، آمنوره ثانویه، اختلالات هورمونی، پر مویی، جوش صورت، چاقی و ناباروری اشاره کرد. از طرفی اسکروتوم حاد نوعی اورژانس اورولوژیک به‌شمار می‌رود که علائم آن شامل درد ناگهانی کیسه بیضه، قرمزی و تورم آن است. در این آسیب، طناب بیضوی حول محور خود پیچ می‌خورد و خون‌رسانی بیضوی را مختل می‌کند. از نقطه نظر این‌که بسیاری از مشخصات اندوکرینی و متابولیکی مدل موش صحرایی سندرم تخمدان پلی کیستیک شبیه این سندرم در زنان هستند و همچنین اغلب این مشخصات در مدل پیچ‌خوردگی بیضوی در موش صحرایی نیز مشابه پیچ‌خوردگی بیضوی در مردان است، بنابراین از مدل موش صحرایی به‌صورت گسترده برای القاء این موارد استفاده می‌شود. یکی از ویژگی‌های مهم سندرم تخمدان پلی کیستیک، شرایط التهابی مزمن خفیف است که به‌عنوان فاکتور مشارکت کننده در پاتوژنز این سندرم به‌شمار می‌رود. القای سندرم تخمدان پلی کیستیک با استفاده آندروژن پیش از تولد در مقایسه با القای این سندرم پس از تولد در موش صحرایی، بسیار مناسب‌تر است. میزان بیش از حد گونه‌های اکسیژن فعال که در حین آسیب ایسکمیک خون‌رسانی مجدد در محیط آزاد می‌شوند سبب ایجاد استرس اکسیداتیو در پارانشیم بیضه، آسیب به محتوای ژنوم سلولی و القای آپوپتوز به‌وسیله فعال شدن آبشارهای کاسپاز می‌شود که همه این تغییرات مستقیماً به افزایش آپوپتوز در بافت بیضه وابسته است.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، التهاب، استرس اکسیداتیو، مدل حیوانی، پیچ‌خوردگی بیضوی

۱- رزیدنت مامایی و بیماری‌های تولید مثل دام، دانشکده دامپزشکی، بخش مامایی و بیماری‌های تولید مثل دام، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۲- (نویسنده مسئول) دانشیار، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، بخش جراحی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

تلفن: ۰۳۸-۳۲۳۲۴۴۲۷، دورنگار: ۰۳۸-۳۲۳۲۴۴۲۷، پست الکترونیکی: javdani59@gmail.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovary syndrome; PCOS) از رایج ترین اختلالات اندوکروینی است که زنان را در سن تولید مثلی تحت تأثیر آثار خویش قرار می دهد و شیوع آن در گستره جهانی محدوده ای از ۲/۲ درصد تا ۲۷ درصد را شامل می شود [۱-۳]. سه معیار برای تشخیص این سندرم عبارتند از: ۱- افزایش هورمون آندروژن؛ ۲- تخمدان پلی کیستیک و ۳- اختلالات تخمک گذاری. سندرم تخمدان پلی کیستیک نوعی اختلال چند عاملی است که وابسته به افزایش ترشح هورمون لوتهینی کننده (Luteinizing hormone; LH)، افزایش هورمون آندروژن، کاهش سطوح هورمون محرک رشد فولیکولی (Follicle-stimulating hormone; FSH)، تخمدان پلی کیستیک یا پلی فولیکولار، پر شدن بدن، عدم یا کاهش تخمک گذاری، ناباروری، افزایش سطوح نشان گرهای التهابی، افزایش میزان گونه های اکسیژن فعال (رخداد شرایط استرس اکسیداتیو)، اختلالات نورولوژیک و فیزیولوژیک همانند اضطراب و دپرسیون، سرطان سینه و اندومتر، چاقی، مقاومت به انسولین و دیس لیپیدمی همراه با افزایش خطر ابتلا به بیماری های قلبی- عروقی (همانند افزایش فشار خون) و دیابت ملیتوس نوع II است [۴-۱۵]. چند تئوری که ممکن است مشارکت مکانیسم های متعدد در پاتوفیزیولوژی سندرم تخمدان پلی کیستیک را توضیح دهند، شامل فعالیت محور نورواندوکراین، فعالیت و یا متابولیسم/ تولید هورمون آندروژن، متابولیسم کورتیزول، فعالیت و یا ترشح انسولین،

اختلالات متابولیسم لیپید و همچنین فرآیندهای التهابی تحت بالینی مزمن هستند [۱۶-۱۷]. اگرچه هیچ کدام از مدل های حیوانی کاملاً ایده آل نیستند، اما موش صحرایی گسترده ترین و بیشترین گونه مورد استفاده در مطالعات مرتبط با بحث مامایی، زنان و زایمان است [۱۸]. نشان داده شده که مشخصات اندوکروینی و متابولیسمی مدل موش سوری سندرم تخمدان پلی کیستیک همانند برهم زدن سیکل استروس، ایجاد کیست تخمدانی، کیست آترتیک، وجود هورمون آندروژن، افزایش وزن بدن و عدم تحمل گلوکز شبیه به این سندرم در انسان است [۱۹، ۲۰]. اما مدل موش صحرایی سندرم تخمدان پلی کیستیک مناسب تر است، زیرا نسبت به موش سوری دارای مزیت هایی هستند؛ از جمله بزرگ تر بودن اندامها و خود حیوان که سبب تسهیل برخی از فرآیندهای جراحی شده و قابلیت دست ورزی بهتری را به ارمغان می آورد، حجم خون بیشتر که جمع آوری آن برای اندازه گیری فاکتورهای متعدد آسان تر است و همچنین ۲ نژاد ویستار (Wistar) و اسپراگ-داولی (Sprague Dawley)، خشن تر بوده و نسبت به بیماری های مختلف مقاوم تر هستند. گزارش شده که القای هورمونی مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش صحرایی سبب افزایش هورمون آندروژن خون، افزایش ترشح LH، کیست تخمدانی، تخمدان پلی فولیکولار، عدم/ کاهش تخمک گذاری، اختلال در سیکل استروس، مقاومت به انسولین و افزایش وزن بدن شده است [۷]. القای سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش های صحرایی از طرق مختلفی از جمله دست کاری فیزیکی، اصلاحات ژنتیکی و استفاده از هورمون های

این سندرم می‌شود. عنوان شده که غلظت‌های چشم‌گیر سلول‌های التهابی در خون محیطی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابند و نشان داده شده که نوتروفیل‌ها [۲۶]، لنفوسیت‌ها [۲۷]، گرانولوسیت‌های ائوزینوفیلیک [۲۸] و میزان مونوسیت‌ها [۲۹] همگی افزایش می‌یابند.

از طرفی، پیچ‌خوردگی بیضوی نوعی پیچ‌خوردگی طناب بیضوی است که معمولاً به مزانتری که بیضه را به‌ی‌دیدیم متصل می‌کند، محدود می‌شود [۳۰]. پیچ‌خوردگی بیضوی ابتدا بازگشت خون سیاهرگی را مسدود می‌کند. آسیب ایسکمیک خون‌رسانی مجدد متعاقب پیچ‌خوردگی بیضوی منجر به تخریب روند اسپرماتوژنیز می‌شود که می‌تواند با سرکوب طولانی‌مدت ترشح تستوسترون پایدار باشد [۳۱]. در بسیاری از موارد، بیضه‌ها توانایی اسپرماتوژنیز را از دست می‌دهند [۳۲]. کاهش بسیار شدید غلظت‌های سرمی تستوسترون در این موارد از نارسایی سلول‌های لیدینگ حکایت دارد [۳۳]. در موش صحرایی هر گونه افزایشی در میزان تستوسترون یا درمان با آندروژن‌ها با افزایش فعالیت ترشحی [۳۴-۳۵] و افزایش وزن [۳۶] غدهٔ وزیکول سمینال همراه است. علاوه بر این، درمان موفقیت‌آمیز این موارد پیچ‌خوردگی بیضوی ممکن است با اختلالاتی همانند آتروفی بیضه، اختلال در کیفیت اسپرم و ناباروری در طول زندگی فرد همراه باشد [۳۷].

خروجی‌های بالینی عنوان شده مستقیماً به آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد مرتبط هستند. خون‌رسانی مجدد متعاقب پیچ‌خوردگی / رفع پیچ‌خوردگی بیضوی،

آندروژنیک مختلفی انجام می‌شود. برخی از روش‌های رایج القای این سندرم در موش صحرایی شامل تجویز تستوسترون پروپیونات، تستوسترون، دی‌هیدرو اپی-آندروسترون، آندروستن‌دیون، دی‌هیدرو تستوسترون، تجویز استروژن‌ها اندکی پس از تولد، ضد پروژسترون و لتروزول (مهارکنندهٔ آروماتاز) است [۲۱].

استرس اکسیداتیو یکی دیگر از فاکتورهای مشارکت‌کننده در برخی از اختلالات سیستم تولید مثلی همانند اندومتريوز، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یا ناباروری با منشأ ناشناخته است که در نتیجهٔ عدم توازن بین تولید ترکیبات اکسیداتیو و فعالیت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی به‌وقوع می‌پیوندد [۲۲-۲۳]. استرس اکسیداتیو در افزایش تولید آندروژن‌ها، تخریب رشد فولیکول‌های تخمدانی و آسیب به بافت تخمدان در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تأثیرگذار است [۲۴]. در سال‌های اخیر تعداد مطالعاتی که بر نقش حیاتی و ویژهٔ التهاب در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک متمرکز شده‌اند، رو به افزایش است. التهاب به-عنوان بخشی از سیستم ایمنی بدن میزبان شناخته می‌شود که به‌طور پایه نوعی پاسخ محافظتی در برابر ایسکمی بافتی، آسیب بافتی، پاسخ‌های خودایمنی و ترکیبات عفونی است [۲۵].

تعداد التهاب موضعی روند تخمک‌گذاری تخمدان را تحت تأثیر خویش قرار داده و التهاب سیستمیک را القاء یا تشدید می‌کند. چنین به‌نظر می‌آید که التهاب سیستمیک زمینه‌ساز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است و با چاقی، مقاومت به انسولین و افزایش آندروژن در تعامل بوده که منجر به ایجاد

تستوسترون (Testosterone)

در معرض قرار گرفتن پیش از تولد موش صحرایی (در دوران جنینی) به‌وسیلهٔ تک‌دوز تستوسترون در روز ۲۰ دوران جنینی سبب بروز خصوصیات سندرم تخمدان پلی‌کستیک (همانند اختلال در سیکل استروس، ایجاد کیست تخمدانی، افزایش فولیکول‌های آرتیک، کاهش تعداد جسم زرد، افزایش وزن بدن، افزایش سطوح تستوسترون، LH، FSH و مقاومت به انسولین) در بزرگ‌سالی می‌شود [۳۹]. مواجهه موش صحرایی با دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون سولفات (Dehydroepiandrosterone; DHEAS) در نیمهٔ اول زندگی جنینی منجر به ایجاد کیست تخمدانی، افزایش سطوح تستوسترون و کاهش LH، FSH و پرولاکتین در بلوغ می‌شود [۴۰]. در مطالعهٔ دیگری موش‌های صحرایی در روزهای ۱۶ تا ۱۹ دوران جنینی در معرض تستوسترون و دی‌هیدرو تستوسترون (Dihydrotestosterone; DHT) قرار گرفتند که باعث ایجاد سیکل استروس طولانی‌تر یا نامنظم‌تر، آترزی دهانهٔ واژن در برخی از موش‌های صحرایی، افزایش تعداد فولیکول‌های آنترال و پس از تولد، کاهش تعداد جسم زرد، کاهش تعداد فولیکول‌های پیش‌تخمک‌گذار و همچنین افزایش سطوح هورمون‌های تستوسترون، استرادیول، پروژسترون و LH در نوجوانی شد [۷].

دی‌هیدرو تستوسترون

دی‌هیدرو تستوسترون بر خلاف تستوسترون به استرادیول گرایش ندارد؛ بنابراین ممکن است نتایج حاصل از درمان با دی‌هیدرو تستوسترون تنها از خواص همین ترکیب ناشی شود. برای ایجاد سندرم تخمدان پلی‌کستیک با استفاده از

عملکردهای سلول‌های اصلی و حیاتی همانند مواد ژنومیک داخل سلولی و پروتئین‌ها و لیپیدهای غشایی را مختل می‌کند و همچنین آثار سوئی بر کیفیت و تولید طبیعی اسپرم می‌گذارد. از جمله عوامل مهم در اتخاذ رویکردهای درمانی مؤثر در چنین مواردی، کاهش سطح استرس اکسیداتیو است [۳۷]. رویکردهای درمانی متفاوتی از جمله داروهای شیمیایی و استفاده توأم آنزیم‌ها و ترکیبات گیاهی در درمان پیچ‌خوردگی بیضوی استفاده شده است [۳۸].

اهمیت روزافزون سندرم تخمدان پلی‌کستیک و پیچ‌خوردگی بیضه از یک طرف و شیوع گستردهٔ این سندرم در جامعهٔ زنان ایرانی و شیوع پیچ‌خوردگی بیضه به‌عنوان نوعی اورژانس سیستم تولید مثلی در جامعهٔ مردان ایرانی سبب تلاشی شد که ماحصل آن در قالب این مقالهٔ مروری به رشتهٔ تحریر درآمد.

نویسندگان در مطالعهٔ حاضر ابتدا به طرق ایجاد مدل سندرم تخمدان پلی‌کستیک با استفاده از انواع آندروژن‌ها همانند تستوسترون، دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون، دی‌هیدرو تستوسترون، آنتی‌پروژسترون یا میفپریستون (RU486)، لتروزول، استرادیول و تستوسترون پروپیونات، در موش صحرایی پرداخته‌اند و سپس نقش مهم استرس اکسیداتیو و التهاب در بروز این سندرم را مورد بررسی قرار داده‌اند. پس از آن راه‌های القای مدل پیچ‌خوردگی بیضوی در موش صحرایی به بحث گذاشته شده و به نقش استرس اکسیداتیو در پیشرفت علائم این بیماری پرداخته شده است.

استفاده از آندروژن‌ها برای القای سندرم تخمدان پلی‌کستیک در موش صحرایی

میزان ۶ میلی‌گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن موش صحرایی؛ برای حدود ۲۰ روز متوالی)، موش‌های صحرایی علائمی همانند کیست‌های تخمدانی، افزایش وزن تخمدان، کاهش تعداد جسم زرد و تخمک‌گذاری اندک را نشان دادند. علاوه بر این، این موش‌های صحرایی، افزایش سطوح سرمی تستوسترون، LH، استرادیول و پرولاکتین را نیز نشان دادند. همچنین عنوان شده که سطوح بالای قند خون و انسولین صبح‌گاهی در موش‌های صحرایی درمان‌شده با دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شده است [۴۶-۵۱].

استرادیول (Estradiol)

استرادیول والرات نوعی استروژن طولانی‌اثر است که تجویز خوراکی آن سبب اختلال در تنظیم هورمون آزادکننده گنادوتروپین‌ها (Gonadotropin- GnRH releasing hormone) در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز می‌شود و سرانجام باعث ترشح غیر منظم و قوی LH می‌شود [۵۲-۵۳]. LH به‌عنوان یک فاکتور پاتوژنیک کلیدی در توسعه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نظر گرفته می‌شود [۵۲-۵۴]. تزریق تک دوز استرادیول والرات در موش‌های صحرایی ماده سبب قطع سیکل استروس، اختلال در تنظیم این سیکل، کیست تخمدانی، فولیکول‌های آترتیک و کاهش یا فقدان جسم زرد (عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری اندک) می‌شود. نشان داده شده که سطوح استرادیول و تستوسترون و همچنین سطوح گلوکز و میزان بافت چربی نیز در گروهی که ۲ میلی‌گرم استرادیول والرات دریافت کردند، افزایش می‌یابد [۵۵-۵۸].

دی‌هیدرو تستوسترون، موش‌های صحرایی ماده نابالغ یا پیش از بلوغ، ایمپلنت‌های زیر جلدی حاوی ۷/۵ میلی‌گرم دی‌هیدرو تستوسترون را به‌صورت زیر جلدی دریافت می‌کنند که این پلت‌ها به‌صورت پیوسته‌رهش در طول مدت ۹۰ روز (روزانه با دوز ۸۳ میکروگرم) دارو را آزاد می‌کند. موش‌های صحرایی تحت درمان با این پروتوکل درمانی، علائمی همانند اختلال در سیکل استروس و کاهش وزن تخمدان را نشان دادند؛ همچنین در برخی از مطالعات کیست تخمدانی نیز گزارش شده است. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القاء شده به وسیله دی‌هیدرو تستوسترون در موش‌های صحرایی علائم اختلالات متابولیک از جمله افزایش وزن بدن، چربی بدن، سطوح قند خون و انسولین صبح‌گاهی، مقاومت به انسولین، افزایش سطوح لپتین و افزایش فشار خون سیستولیک/دیاستولیک را نشان داده است [۴۴-۴۱].

دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون

دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون، نوعی آندروژن است که عمدتاً از غده آدرنال نشأت گرفته و در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد؛ بنابراین می‌توان از دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون برای القای این سندرم در مدل‌های جوندگان مختلف استفاده کرد. همچنین دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون، اولین آندروژنی است که در دوره پیرامون بلوغ در زنان افزایش می‌یابد [۴۵] که معمولاً برای القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، موش‌های صحرایی نابالغ تحت تزریق دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون قرار می‌گیرند. گزارش شده که بعد از درمان با دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون (به

تستوسترون پروپیونات (Testosterone propionate)

موش‌های صحرایی ماده‌ای با سن ۹ روزگی یا ۲۱ روزگی بعد از تولد که برای مدت ۲۸ تا ۵۶ روز به صورت پیوسته تستوسترون پروپیونات دریافت کردند، اختلال در سیکل استروس، کیست تخمدانی، اختلال در تشکیل جسم زرد (حاکي از عدم تخمک‌گذاری)، افزایش تعداد فولیکول‌های پیش‌آنترال و فولیکول‌های آترتیک را نشان دادند؛ همان‌گونه که در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نیز مشاهده می‌شود. عنوان شده که در موش‌های صحرایی که القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به وسیله تستوسترون پروپیونات انجام گرفت، افزایش سطوح تستوسترون، شاخص آندروژن‌های آزاد (FAI)، آندروستندیون (A4 Androstenedione; LH و LH/FSH مشاهده شده است؛ در حالی که میزان تستوسترون و شاخص آندروژن‌های آزاد در مطالعات دیگر تغییری نکرد اما سطوح استرادیول در مطالعات متخلف، متفاوت بود [۶۰-۵۹].

آنتی‌پروژسترون یا میفپریستون (RU486) (Mifepristone)

RU486، نوعی استروئید صناعی است که به‌عنوان آنتاگونیست پروژسترون قوی عمل می‌کند که دارای میل ترکیبی بالایی برای باندشدن با گیرنده‌های پروژسترون (و گلوکوکورتیکوئید) است. پروژسترون، فرکانس پالس‌های GnRH را مهار می‌کند و وقتی موش‌های صحرایی تحت درمان با RU486 قرار می‌گیرند، غلظت پروژسترون کاهش می‌یابد و به تدریج برخی خصوصیات مورفولوژیکی و اندوکرینی تخمدانی را مشابه زنان مبتلا به سندرم تخمدان

پلی‌کیستیک نشان می‌دهند [۶۲-۶۱]. بعد از در معرض قرار گرفتن موش‌های صحرایی با RU486، فرکانس پالس‌های GnRH افزایش می‌یابد که سبب افزایش ترشح LH و متعاقباً افزایش تستوسترون در تخمدان می‌شود که در نهایت منجر به ایجاد مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک خواهد شد و در موش‌های صحرایی درمان شده با RU486، علائمی از جمله توقف سیکل استروس، ناتوانی در تخمک‌گذاری، توقف رشد فولیکولی و کیست‌های تخمدانی مشاهده می‌شود. در مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القاء شده به وسیله RU486 در موش‌های صحرایی، افزایش سطوح سرمی تستوسترون، LH، استرادیول، پرولاکتین و LH/FSH و کاهش سطوح سرمی FSH مشاهده شده است در حالی که اختلالات متابولیک در این موش‌های صحرایی گزارش نشده است [۶۴-۶۳].

لتروزول (Letrozole)

آنزیم آروماتاز به صورت گسترده در بافت‌های انسانی از جمله جفت، تخمدان و بیضه بیان می‌شود. کاهش فعالیت آروماتاز در تخمدان نوعی فرضیه پاتوفیزیولوژیک در توسعه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نظر گرفته می‌شود [۶۵]. لتروزول، یک مهارکننده آروماتاز غیر استروئیدی است که تبدیل آندروژن به استرادیول در تخمدان را بلاک می‌کند و سبب افزایش تستوسترون و کاهش تولید استرادیول می‌شود [۶۶]. افزایش تستوسترون در تخمدان شبیه به ایجاد مدل تخمدان پلی‌کیستیک در موش‌های صحرایی درمان شده با لتروزول است. موش‌های صحرایی بالغ و نابالغ تحت درمان با یک پلت پیوسته‌رهش ۹۰ روزه (۱۸ میلی‌گرم لتروزول، روزانه ۲۰۰ میکروگرم) و یا یک دوره ۲۱ تا ۲۳ روزه (۱

میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز به صورت گاوآژ خوراکی) با لتروزول قرار می‌گیرند. لتروزول سبب القای اختلال در سیکل استروس، افزایش وزن تخمدان‌ها، کیست تخمدانی، فولیکول‌های آترتیک، کاهش یا فقدان تشکیل جسم زرد در تخمدان می‌شود. سطوح سرمی تستوسترون و LH به ندرت در موش‌های صحرایی درمان شده با لتروزول افزایش می‌یابد در حالی که سطوح پروژسترون و استرادیول کاهش می‌یابند. هم‌چنین افزایش سطوح انسولین و اختلال در تحمل گلوکز در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ناشی از درمان با لتروزول، مشاهده شده است [۶۷-۷۱]. چنین به نظر می‌آید که مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک موش صحرایی القاء شده با لتروزول، برای مطالعه خصوصیات تخمدان در این سندرم مناسب باشد.

مواجهه موش‌های صحرایی با هورمون‌های استروئیدی جهت القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، قبل یا بعد از تولد؟

در مطالعاتی عنوان شده که موش‌های صحرایی که معرض هورمون‌های استروئیدی جنسی در طول دوره‌های خاص رشد و نمو زندگی قرار گرفته‌اند (در طول دوره حیات قبل از تولد یا پس از آن)، بسیاری از ویژگی‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در زنان همانند کیست‌های تخمدانی، عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری اندک، افزایش آندروژن، افزایش ترشح LH و افزایش مقاومت به انسولین را نشان داده‌اند [۷، ۴۶، ۴۹-۵۰]. با این حال، اختلافاتی بین نتایج و یافته‌های ناشی از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در موش صحرایی وجود دارد که ممکن است به دلیل میزان انتقال

جفتی استروئیدهای تجویز شده به جنین، دوز و نوع هورمون، شیوه تجویز، مدت زمان در معرض قرار گرفتن با دارو، مرحله سیکل استروس، سن حیوان مورد مطالعه و خصوصیات نژادی موش صحرایی باشد. نشان داده شده که اختلالات ایجاد شده در طول دوره جنینی ممکن است سبب بروز تغییرات پایدار یا طولانی‌مدتی در فیزیولوژی یا مورفولوژی یک اندام و یا بیماری در بزرگسالی شود [۷۲]. عدم تعادل هورمونی به‌ویژه افزایش هورمون آندروژن در دوران جنینی می‌تواند منجر به ایجاد فنوتیپ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در انسان و حیوانات در طول دوره حیات پس از تولد شود [۷۳-۷۵]. افزایش موضعی داخل رحمی آندروژن با استروئیدوژنر تخمدانی، متابولیسم انسولین، ترشح گنادوتروپین‌ها و توسعه فولیکولی تخمدانی در ارتباط است که افزایش خطر ابتلاء به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در بزرگسالی را در پس خواهد داشت [۷۶]. گزارش شده که تأثیر آندروژن روی سیستم تولید مثلی جنس ماده به شدت تحت تأثیر مدت زمان در معرض قرار گرفتن توسط حیوان است [۷، ۷۷]. ایجاد مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در موش صحرایی با به‌کارگیری هورمون‌ها قبل از تولد در مقایسه با استفاده از آن‌ها بعد از تولد دارای مزایایی هم‌چون دوز و مدت زمان در معرض قرار گرفتن کم‌تر (برای مثال استفاده از ۵ میلی‌گرم تستوسترون برای سن ۲۰ روزگی دوران جنینی است) [۳۹]. هم‌چنین استفاده از هورمون‌ها قبل از تولد سبب بروز ویژگی‌های پایدارتری از این سندرم در دوران پس از تولد شده است. به صورت خلاصه می‌توان چنین بیان نمود که القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با

استفاده آندروژن پیش از تولد سبب ایجاد اختلالات اندوکرینی، تخمدانی و متابولیک می‌شود و همچنین مورفولوژی طبیعی سیستم تولید مثلی در بزرگسالی را حفظ می‌کند؛ بنابراین در مقایسه با القای این سندرم پس از تولد در موش صحرایی بسیار مناسب‌تر است.

نقش کلیدی استرس اکسیداتیو در سندرم تخمدان

پلی کستیک

سندرم تخمدان پلی کستیک از جمله رایج‌ترین اختلالات اندوکرینی زنان در سن تولید مثلی است که برخی از علائم آن عبارت‌اند از: اختلالات قاعدگی، اختلالات هورمونی در سرم خون، آمنوره ثانویه، پر مویی، چاقی، جوش صورت و ناباروری اشاره کرد [۷۸]. نشان داده شده که در این سندرم، برخی اختلالات اندوکرینی روی داده که هر کدام دیگری را تقویت می‌کنند. این اختلالات در بر گیرنده نواقصی در عملکرد محور هیپوتالامی-هیپوفیز-تخمدان و غده آدرنال است. در حقیقت سندرم تخمدان پلی کستیک به ترشح غیر عادی گنادوتروپین‌ها، افزایش سطح استروئیدهای تخمدانی و مقاومت به انسولین وابسته است [۵]. علاوه بر این برخی از فاکتورهای محیطی همانند سیگار کشیدن، مصرف الکل، سوء تغذیه و چاقی منجر به ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شوند که نقشی نیز در کاهش باروری ایفاء می‌کنند [۲۳]. یکی از ویژگی‌های مهم سندرم تخمدان پلی کستیک، شرایط التهابی مزمن خفیف است که به‌عنوان فاکتور مشارکت‌کننده در پاتوژنز این سندرم عنوان شده است [۷۹]. مارکرهای التهابی همانند فاکتور نکروز توموری آلفا ((TNF- α) (Tumor necrosis factor alpha) و اینترلوکین-۶ (IL-6)

Interleukin 6) در این سندرم افزایش می‌یابد [۸۰]. از طرفی با وجود ارتباط قوی‌ای بین استرس اکسیداتیو و التهاب، به‌سختی می‌توان التهاب را از استرس اکسیداتیو متمایز ساخت زیرا این دو رویداد همواره همراه با یکدیگر هستند [۸۱]. سایتوکین‌های T کمک‌کننده ۱ (T helper 1) و STAT₁ (Type 1; Th₁) STAT₁ القاء شده توسط LPS (-LPS induced Signal transducer and activator of transcription1; STAT1) signaling، پیام‌هایی برای فعال شدن ماکروفاژها در بیان فنوتیپ کلاسیک آن‌ها (M₁) ارسال می‌کنند. ماکروفاژهای M₁، سایتوکین‌های پیش برنده التهابی همانند TNF- α و اینترلوکین ۱ (IL-1)، گونه‌های اکسیژن فعال (Reactive oxygen species; ROS) و نیتریک اکسید (Nitric oxide; NO) را تولید می‌کنند که این محصولات در رخداد التهاب و آسیب بافتی مشارکت می‌کنند [۸۲].

درمان متنوعی همانند تغییر سبک زندگی، جراحی و دارودرمانی برای درمان سندرم تخمدان پلی کستیک پیشنهاد شده است. درمان اصلی این سندرم عمدتاً استفاده از داروهایی نظیر کلومیفن سترات، متفورمین، لتروزول، تاموکسیفن و گنادوتروپین‌ها است [۱۴]. سندرم تخمدان پلی کستیک به‌عنوان یک بیماری مزمن سیستمیک در نظر گرفته می‌شود که معمولاً به مقاومت انسولینی، افزایش هورمون‌های آندروژن، التهاب مزمن و استرس اکسیداتیو مرتبط است [۸۳]. مطالعاتی نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو و التهاب دارای نقشی بااهمیت در پاتوژنز سندرم تخمدان پلی کستیک هستند و سبب گسترش ضایعات

آترواسکلروتیک در تخمدان‌ها می‌شوند و هم‌چنین ارتباط مثبتی بین کاهش استرس اکسیداتیو، فعالیت آنتی‌اکسیدان-ها و افزایش بلوغ اووسیت در سندرم تخمدان پلی‌کستیک و زنان نابارور مشاهده شده است [۸۵-۸۴]. گزارش شده است که ارتباطی بین فعالیت سوپراکسید دیسموتاز، سطوح استروژن و دیگر هورمون‌های استروئیدی وجود دارد [۸۶]. سوپراکسید دیسموتاز می‌تواند در محیط کشت سبب کاهش استروژن در سلول‌های گرانولوزا شود که این اثر را از طریق مهار فعالیت آروماتوز اعمال می‌کند [۸۷]. در مطالعه‌ای گزارش شده که سندرم تخمدان پلی‌کستیک می‌تواند تعداد فولیکول‌های پیش‌بالغ، بالغ، جسم زرد و ضخامت لایه گرانولوزا را در مقایسه با گروه کنترل کاهش و کیست‌ها فولیکولار و ضخامت لایه تکا را در مقایسه با گروه کنترل افزایش دهد [۸۸]. در این سندرم، افزایش میزان استرس اکسیداتیو نقش بسیار مهمی در افزایش تعداد کیست‌های فولیکولی، افزایش ضخامت جداره فولیکولی و فقدان تخمک‌گذاری ایفاء می‌کند [۸۹].

نقش التهاب در سندرم تخمدان پلی‌کستیک

سطوح سرمی و مایع فولیکولی IL-1 β ، IL-6 و TNF- α در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کستیک افزایش می‌یابد [۹۰]. محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال نقش مهمی در استروئیدوژنز غده آدرنال و فاکتورهای متابولیک از جمله چاقی و سینگال‌های وابسته به انسولین ایفاء می‌کند که به وسیله فاکتورهای التهابی همانند IL-1 میانجی‌گری می‌شوند [۹۱]. بیماری کبد چرب غیر الکی نیز در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کستیک گزارش شده است [۹۲].

هپاتوسیت‌ها به‌عنوان هدف اولیه سایتوکین‌های متنوع شناخته می‌شوند که تغییر فعالیت‌های آن‌ها با وضعیت فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلفی همراه است. التهاب هم-چنین جنبه‌های مختلف رشد کبدی، تعدیل آسیب حاد کبدی و فیبروز را تحت تأثیر خویش قرار می‌دهد [۹۳]. سطوح بالای انسولین خون ناشتا همراه با تغییر در فعالیت آمینوترانسفراز در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کستیک مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکی گزارش شده است [۹۴]. Gambarin-Gelwan و همکاران کبد چرب را در ۵۵ درصد از زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کستیک نشان دادند [۹۵]. شاخص توده بدنی و مقاومت به انسولین بالا، ۲ عامل خطر مهم وابسته به کبد چرب در ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کستیک هستند. می‌توان سطوح بالای بیومارکرها، سطوح سرمی بالای آلانین آمینوترانسفراز و گاما گلوتامیل ترانسفراز وابسته به کبد چرب غیر الکی در زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کستیک را با استفاده از داروی متورفین کاهش داد یا معکوس کرد که نشان دهنده نقش مقاومت به انسولین است [۹۶]. سطوح بالای ALT در کبد چرب غیر الکی در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کستیک دارای وابستگی مثبتی با شاخص آندروژن آزاد و سطوح تستوسترون تام دارد [۹۷]. گزارش شده که موش‌های صحرایی که معرض دی‌هیدرو تستوسترون و انسولین قرار می‌گیرند با آسیب‌زدن به میتوکندری سبب ایجاد وضعیت استرس اکسیداتیو در رحم می‌شوند [۹۸]. از همه مهم‌تر و بااهمیت‌تر ذکر این نکته بسیار حائز اهمیت است که آندروژن در حین آغاز سندرم

تخمندان پلی کیستیک، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها در تخمدان را فعال می‌کند [۹۹]. آندروژن به‌وسیله میانجی‌گری ماکروفاژها سبب القای آپوپتوز در سلول‌های گرانولوزا می‌شود. نشان داده شده که تغییراتی در وضعیت ایمنولوژیک اندام‌های مختلف بدن از جمله خون، کبد و طحال در حین افزایش بیش از حد آندروژن‌ها ایجاد می‌شود [۱۰۰].

از طرفی درد ناشی از التهاب، دردی مزمن و طبیعی است که با آسیب بافت و آزاد شدن واسطه‌های التهابی، از بافت آسیب‌دیده، همراه است [۱۰۱-۱۰۲]. سلول‌های T کمک‌کننده ۱ با ترشح سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی همانند اینترفرون گاما و IL-2 باعث بروز درد نوروپاتیک می‌شوند در حالی که سلول‌های T کمک‌کننده ۲ با ترشح سایتوکین‌های ضد التهابی همانند IL-10، IL-13 و IL-4 مسبب بلاک این درد هستند [۱۰۳]. میزان طیف وسیعی از سلول‌های ایمنی از جمله مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک به وسیله TNF- α تنظیم می‌شود. التهاب، عفونت و استرس بیان TNF- α را القا و عملکردهای ایمنی متفاوتی را تنظیم می‌کنند. بسیاری از تنظیم‌کننده‌های میزان TNF- α سبب فعال کردن فاکتور رونویسی فاکتور هسته‌ای فعال‌کننده سلول‌های T (nuclear factor of Activated T cells; NFAT) می‌شوند و رونویسی از TNF- α را تشویق می‌کنند. این عوامل رونویسی از طریق کلسی‌نورین (یک فسفات وابسته به کلسیم) دفسفوریل می‌شوند و انتقال هسته‌ای NFAT را تسهیل می‌کنند [۱۰۴]. فعالیت NFAT به‌وسیله

تستوسترون افزایش می‌یابد [۱۰۵]. تولید IL-1 β به‌وسیله سلول‌های ایمنی در ایجاد پاسخ التهابی بسیار بااهمیت است [۱۰۶]. در طول تحریک التهابی، IL-1 β ترشح شده و به بستر عروقی آزاد می‌شود که بر سلول‌های دیگر تأثیر می‌گذارد [۱۰۷]. فعال شدن NFAT5 بیان TNF- α و IL-1 β را القا می‌کند که سطح این دو سایتوکین التهابی با مهار NFAT5 به‌شدت کاهش می‌یابد [۱۰۸]. بنابراین علی‌رغم ماهیت ضد التهابی آندروژن، ممکن است یک خاصیت پیش‌برنده التهابی در سندرم تخمدان پلی کیستیک از خویش نشان دهد که به‌وسیله کمک به ترشح سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی (عمدتاً TNF- α و IL-1 β) با فعالیت رونویسی NFAT مشخص می‌شود.

تعداد تام گلبول‌های سفید در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با زنان بدون این سندرم بیشتر است. این افزایش به‌علت افزایش تعداد نوتروفیل‌ها است در التهاب مزمن در سندرم تخمدان پلی کیستیک مشارکت می‌کند [۱۰۹]. درصد لنفوسیت‌های T تنظیم‌کننده (Treg cells) در گردش خون و درصد سلول‌های T کمک‌کننده ۱۷ در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با زنان بدون این سندرم، به‌ترتیب پایین‌تر و بیشتر است. پروتئین شوک حرارتی ۷۰ (HSP70) Heat shock proteins; 70 نقش در پاتوژنز ایمنولوژیک سندرم تخمدان پلی کیستیک ایفاء می‌کند [۱۱۰]. سطوح برخی از فاکتورهای التهابی از جمله پروتئین واکنشی C سرم [۱۱۱]، TNF- α [۱۱۲]، IL-6 [۱۱۳]، IL-17A، IL-17f [۱۱۴]، IL-18 [۱۱۵]، IL-23 [۱۱۰]، IL-1Ra [۱۱۶]

(transfected) سلول‌های گرانولوزای انسان افزایش می‌یابد [۱۲۱]. میکرو RNA-21 انتقال mRNA گیرنده شبه تول نوع هشت (Toll-like receptor 8) را تقویت و ترشح فاکتورهای التهابی را تشویق می‌کند. گزارش شده که سطوح پنتراکسین ۳ در مایع فولیکولی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با زنان فاقد این سندرم افزایش معناداری داشته که بر التهاب مزمن درجه پایین موضعی تخمدان در این سندرم مهر تأیید می‌زند [۱۲۱]. پاسخ‌های التهابی داخل سلولی به ساختار و عملکرد میتوکندری‌ها آسیب‌رسان هستند که منجر به رخداد استرس اکسیداتیو و اختلال در متابولیسم سلولی می‌شوند و پرولیفراسیون سلولی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند [۱۲۲]. شواهد حاکی از مقادیر بسیار زیادی ماکروفاژها در تخمدان‌های افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است که این افزایش با تعداد بسیار زیاد لنفوسیت‌ها وابسته است [۲۸]. ماکروفاژها و لنفوسیت‌های فعال شده می‌توانند چندین سایتوکین التهابی را ترشح کنند که القاء کننده آپوپتوز هستند. ماکروفاژها می‌توانند سلول‌های فولیکولی آپوپتوز شده را فاگوسیت کنند. لنفوسیت‌ها قادر به تسهیل سمیت سلولی و میانجی‌گری آپوپتوز سلول‌های فولیکولی هستند و هم‌چنین می‌توانند سبب آتروفی فولیکولی شوند [۲۸]. بنابراین افزایش تعداد ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها ممکن است آپوپتوز سلول‌های گرانولوزا و نکا را با ترشح سایتوکین‌های التهابی القاء کنند که در نهایت عدم تولید فولیکول‌های غالب را در پی خواهد داشت [۲۸].

و پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت نوع ۱ [۱۱۷] در خون محیطی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به طور معناداری افزایش می‌یابد. سطوح سایتوکین‌های ضد التهابی همانند IL-17E [۱۱۴]، IL-27، IL-35 و IL-37 در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد که در مقام مقایسه می‌تواند در بیماران چاق بسیار پایین‌تر از بیماران لاغر باشد [۱۱۸]. التهاب متوسط از منظر فیزیولوژیک به‌طور طبیعی در فرآیند فولیکوژنیزس و تخمک‌گذاری وجود دارد. با این حال التهاب غیر طبیعی می‌تواند سبب ایجاد نقوصی در کیفیت اووسیت شود که سبب تخمک‌گذاری کم یا عدم تخمک‌گذاری می‌شود سرانجام نابرابری را در پی دارد [۱۱۹].

رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی از تخمدان‌های افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک - که در آن‌ها مقادیر زیادی ماکروفاژ و لنفوسیت نفوذ کرده است - حاکی از التهاب مزمن درجه پایین پایدار در تخمدان مبتلا به این سندرم است [۲۸]. سطوح IL-18 و پروتئین باندینگ IL-18 در مایع فولیکولی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد [۱۱۵]. ذکر این نکته بسیار حائز اهمیت است که اگرچه غلظت IL-18 در سرم و مایع فولیکولی بیماران مبتلا به این سندرم افزایش می‌یابد اما سطوح آن در مایع فولیکولی بسیار بالاتر از مقادیر آن در سرم خون است و این دو افزایش وابسته به هم نیستند که از تولید موضعی IL-18 در میکرومحیط‌های تخمدان‌های مبتلا به این سندرم حکایت دارد [۱۲۰]. سطوح IL-12، TNF- α و IFN- γ در میکرو RNA-21 ترآلابی شده (MicroRNA-21)

پیچ خوردگی بیضوی

مطابق اطلاعات موجود در ایالات متحده آمریکا، پیچ خوردگی بیضوی در ۴/۵ نفر به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سنین ۱ تا ۲۵ سالگی رخ می‌دهد [۱۲۳]. اسکروتوم حاد نوعی اورژانس اورولوژیک به‌شمار می‌رود که علائم آن شامل درد ناگهانی کیسه بیضه، قرمزی و تورم آن است. پیچ خوردگی بیضوی نزدیک به ۳۵ تا ۴۰ درصد از پاتولوژی‌های کیسه بیضه را شامل می‌شود [۱۲۳]. در این اوروپاتولوژی، طناب بیضوی حول محور خویش پیچ می‌خورد و پرفیوژن بیضوی را مختل می‌کند [۱۲۴]. مکانیسم پایه در پیچ خوردگی بیضوی، انسداد سیاهرگ اسپرماتیک به‌وسیله پیچ خوردگی طناب بیضوی در بیضه و اختلال در پرفیوژن بیضه است [۱۲۵]. آسیب بافتی به‌وسیله انسداد و ایجاد اختلال در خون‌رسانی به بافت پارانثیم بیضه طی مدت زمان کوتاهی ایجاد می‌شود. سطح آسیب وارده مستقیماً به درجه و مدت زمان پیچ خوردگی بیضوی بستگی دارد. نشان داده شده که تقریباً ۳۲ تا ۴۲ درصد از مواردی که پیچ خوردگی بیضه در آن‌ها تشخیص داده می‌شود به جراحی برداشت بیضه نیاز دارند [۱۲۶]. حتی اگر پیچ خوردگی بیضه در فاصله زمانی مؤثر و با دقت به‌صورت موفقیت‌آمیز درمان شود، نیز تقریباً یک‌چهارم از این موارد ممکن است در طول زندگی با ناباروری مواجه شوند [۱۲۷]. در این موارد درمان برای سریع برای جلوگیری از آسیب‌های بافتی ناشی از رخداد شرایط ایسکمیک بسیار با اهمیت است. رویکرد درمانی استاندارد در هنگام پیچ خوردگی بیضوی، رفع پیچ خوردگی به روش دستی یا جراحی به‌عنوان یک اورژانس

است. نشان داده شده که رفع پیچ خوردگی در طول ۶ ساعت اول به حفظ میزان زیادی از بافت بیضه منجر می‌شود [۱۲۸]. علاوه بر این، درمان موفقیت‌آمیز این موارد پیچ خوردگی بیضوی ممکن است با اختلالاتی همانند آتروفی بیضه، اختلال در کیفیت اسپرم و ناباروری در طول زندگی فرد همراه باشد [۳۷]. خون‌رسانی مجدد متعاقب پیچ خوردگی / رفع پیچ خوردگی بیضوی، عملکردهای سلول‌های اصلی و حیاتی همانند مواد ژنومیک داخل سلولی و پروتئین‌ها و لیپیدهای غشایی را مختل می‌کند و همچنین آثار سوئی بر کیفیت و تولید طبیعی اسپرم می‌گذارد. از جمله عوامل مهم در اتخاذ رویکردهای درمانی مؤثر در چنین مواردی، کاهش سطح استرس اکسیداتیو است [۳۷]. رویکردهای درمانی متفاوتی از جمله داروهای شیمیایی و استفاده توأم آنزیم‌ها و ترکیبات گیاهی در درمان پیچ خوردگی بیضوی استفاده شده است [۳۸]. در ادامه این مقاله ابتدا دو روش القای پیچ خوردگی بیضوی در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفته و سپس به نقش با اهمیت استرس اکسیداتیو در بروز آثار پیچ خوردگی بیضوی پرداخته شده است.

القای مدل پیچ خوردگی بیضوی در موش صحرایی**روش اول**

بدین منظور ابتدا موش‌های صحرایی با ترکیب کتامین (با دوز ۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به‌صورت داخل صفاقی بی‌هوشی جراحی داده می‌شوند [۱۲۹]. پس از آماده سازی موضع مدنظر، برشی در سمت چپ ناحیه اینگوئینواسکروتال زده

نقش آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد و استرس اکسیداتیو در بروز آثار ثانویه متعاقب پیچ‌خوردگی بیضوی

آسیب ایسکمیک خون‌رسانی مجدد شرایطی بسیار پیچیده است. تولید متناقض گونه‌های اکسیژن فعال ناشی از خون‌رسانی مجدد ساختارهای سلولی که تحت تأثیر ایسکمی قرار می‌گیرند سبب ایجاد مشکلات جدی عدیده‌ای برای استمرار عملکرد بیضه‌ها و حفاظت از بافت بیضه می‌شود. عدم کنترل افزایش گونه‌های اکسیژن فعال در محیط سبب بروز آثار مخربی زیادی همانند پراکسیداسیون لیپیدی، واسرشته شدن پروتئین‌ها و آسیب به محتوای ژنوم سلول‌ها می‌شود [۱۳۰، ۱۳۳]. از دیگر عوامل ایجاد گونه‌های اکسیژن فعال در آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد برهم‌کنش سلول‌های اندوتلیال با سلول‌های التهابی است. در مرحله اول نوتروفیل‌ها فعال شده که در این شرایط نقشی مهم در افزایش نفوذپذیری مویرگ‌ها ایفاء می‌کنند. علاوه بر این، سایتوکین‌های پیش‌برنده التهابی همانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و $IL-6$ از این سلول‌ها آزاد می‌شوند که به وسیله افزایش موضعی گونه‌های اکسیژن فعال باعث آسیب به اندام‌های دورتر از آسیب اولیه می‌شوند [۱۳۴، ۱۳۵]. برقراری خون‌رسانی بیضه پس از رفع پیچ‌خوردگی آن در هنگام پیچ‌خوردگی بیضوی به‌عنوان مثالی برای آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد در نظر گرفته می‌شود که گونه‌های اکسیژن فعال نقش مهمی در آسیب به بیضه ایفاء می‌کنند. خاستگاه گونه‌های اکسیژن فعال، گرانولوسیت‌های بالغی هستند که به اندوتلیوم عروقی می‌چسبند. در طول

شده و بیضهٔ چپ بیرون کشیده می‌شود. بیضهٔ چپ ۷۲۰ درجه حول محور خودش در جهت ساعت‌گرد چرخانده می‌شود و در همین حالت برای مدت زمان ۳ ساعت با استفاده از نخ بخیهٔ پرولن ۵/۰ به کیسه بیضه تثبیت می‌شود. جهت نیل به آسیب پرفیوژن (مدل ایسکمیک) در مدل پیچ‌خوردگی بیضوی، در مجموع برای مدت زمان ۳ ساعت بیضه چپ در موقعیت آناتومیکی طبیعی قرار داده می‌شود [۱۳۰]. سپس می‌توان بعد از ۳ ساعت با برداشت بیضه‌ها، هیستوپاتولوژی پیچ‌خوردگی بیضوی و خون برای آنالیز بیوشیمیایی را بررسی نمود.

روش دوم

درجهٔ ایسکمی به درجهٔ پیچ‌خوردگی طناب بیضوی وابسته است و محدوده‌ای از ۱۸۰ درجه تا بیش از ۷۲۰ درجه را شامل می‌شود. ایسکمی می‌تواند با گذشت ۴ ساعت پس از پیچ‌خوردگی بیضوی بروز کند و با گذشت ۲۴ ساعت تقریباً قطعی می‌شود [۱۳۱]. پس از بی‌هوشی با استفاده از ترکیب کتامین و زایلازین (به‌ترتیب با دوز ۷۰ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی) و آماده سازی موضع جراحی [۱۳۲]، یک برش در ناحیهٔ میانی اسکروتال زده می‌شود و هر دو بیضه با زاویهٔ ۷۲۰ در جهت پادساعت‌گرد چرخانده می‌شوند. با القای آسیب ایسکمیک و با گذشت ۴ ساعت، رفع پیچ‌خوردگی در بیضه‌ها صورت می‌گیرد و می‌توان آثار داروهای مختلف را بر میزان غلظت تستوسترون سرم و کیفیت اسپرم (تعداد و تحرک) پس از پیچ‌خوردگی بیضوی مورد بررسی قرار داد [۳۰].

تام و پلازما گلوتامین پروکسیداز (GSH-Px) Plasma; Glutathione peroxidase) در آسیب ایسکمیک خونرسانی مجدد متعاقب پیچ خوردگی بیضوی کاهش و مالون دی آلدهید، افزایش می یابد [۱۳۹] و شاخص های اسپرماتوزن بسیار کاهش و آسیب به محتوای ژنوم سلولی نیز افزایش می یابد [۱۳۹].

عنوان شده که آسیب ایسکمیک خونرسانی مجدد ایجاد شده در بیضه بر اسپرماتوزن تأثیر منفی دارد [۱۴۰] و همچنین این شرایط به طور مستقیم با افزایش میزان پراکسیداسیون لیپیدی و پروتئینی و کاهش فعالیت آنزیم آنتی اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز وابسته است [۱۴۰]. معمولاً از راهکارهای متنوع زیادی در مطالعات برای به حداقل رساندن آسیب های نامطلوب حاصل از پیچ خوردگی بیضوی استفاده شده است. استفاده از ترکیبات آنتی اکسیدانی از جمله جذاب ترین رویکردهای درمانی هستند که در کانون توجه قرار گرفته اند. در قرن اخیر از ترکیبات آنتی اکسیدانی همانند ملاتونین، امگا ۳، N- استیل سیستئین، ویتامین E و ویتامین C در هنگام بروز آسیب های ایسکمیک- خونرسانی مجدد استفاده شده که دارای آثار محافظتی بسیار قوی ای از بافت ها در برابر این گونه آسیب ها هستند [۱۳۵]. همچنین پیرفنیدون به عنوان یک ترکیب ضد فیبروتیک دارای یک اثر محافظتی بر آسیب ایسکمیک ایجاد شده پس از القای پیچ خوردگی بیضوی در موش صحرایی است و آثار آنتی اکسیدانی نیز دارد [۱۴۱].

پیچ خوردگی بیضوی، تجمع مولکول های کم انرژی همانند آدنوزین مونوفسفات، آدنوزین و متابولیت های پورین همانند هایپوگزانتین در بافت بیضه فاقد خونرسانی مشاهده شده اند. زمانی رفع پیچ خوردگی بیضوی، هایپوگزانتین به وسیله گزانتین اکسیداز به گزانتین تبدیل می شود. در حین این زنجیره ای از واکنش ها، میزان زیادی از گونه های اکسیژن فعال در محیط آزاد می شود و به نظر می رسد که این فرآیند منبع اصلی تولید گونه های اکسیژن فعال در آسیب ایسکمیک خونرسانی مجدد است که در پیچ خوردگی بیضوی به وقوع می پیوندد [۱۳۶].

مطالعاتی نشان داده اند که میزان بیش از حد گونه های اکسیژن فعال که در حین آسیب ایسکمیک- خونرسانی مجدد در محیط آزاد می شوند سبب ایجاد استرس اکسیداتیو در پاراننیم بیضه، آسیب به محتوای ژنوم سلولی و القای آپوپتوز به وسیله فعال شدن آبشارهای کاسپاز می شود که همه این تغییرات مستقیماً به افزایش نکرور در بافت بیضه وابسته است [۱۳۷، ۱۳۸]. اسپرماتوزن به علت داشتن میزان بسیار زیادی از اسید چرب چند غیر اشباع (polyunsaturated fat acids) در غشاهای پلاسمایی به آسیب اکسیداتیو بسیار حساس است. عنوان شده که در بررسی هیستوپاتولوژیک پس از بروز آسیب ایسکمیک خونرسانی مجدد در بافت بیضه، اختلال مورفولوژیکی لوله های سمینی فرس، کاهش بلوغ جرم سل ها و کاهش در میزان اسپرماتوزن مشاهده شده است؛ علاوه بر این بر ظرفیت پذیری، مورفولوژی، قابلیت بقاء و تحرک اسپرم و همچنین واکنش های آکروزومی نیز تأثیر منفی بر جای گذاشته است [۱۳۵]. ظرفیت آنتی اکسیدانی

نتیجه گیری

از جمله مسائل مرتبط با دستگاه تولید مثلی در زنان می توان به سندرم تخمدان پلی کسیتیک اشاره کرد. با توجه به شباهت های بسیار زیاد اندوکرینولوژی و آناتومیکی و همچنین قابلیت دست ورزی و امکان تکرار نتایج، مدل موش صحرایی، گسترده ترین گونه حیوانی است که در مدل سازی مبحث زنان، زایمان و مامایی مورد استفاده قرار می گیرد. با به کار گیری انواع آندروژن ها همانند تستوسترون، دی هیدرو اپی اندروسترون، دی هیدرو تستوسترون، آنتی پروژسترون یا میفپریستون (RU486)، لتروزول، استرادیول و تستوسترون پروپیونات، می توان مدل سندرم تخمدان پلی کسیتیک را در موش صحرایی ایجاد کرد که القای این سندرم با استفاده آندروژن های مذکور پیش از تولد در مقایسه با القای این سندرم پس از تولد در موش صحرایی، بسیار مناسب تر است. التهاب و استرس اکسیداتیو به عنوان عوامل مشارکت کننده

در ایجاد سندرم تخمدان پلی کسیتیک به شمار می روند. به طوری که شواهد از التهاب مزمن درجه پایین پایدار در تخمدان مبتلا به این سندرم حکایت دارد. از طرفی، پیچ خوردگی بیضه یکی از مهم ترین اورژانس های سیستم تولید مثلی مردان به شمار می رود که به طرق مختلفی می توان آن را در مدل موش صحرایی القا نمود. همچنین آسیب ایسکمیک خونرسانی مجدد و استرس اکسیداتیو متعاقب آن در بافت بیضه از جمله عوامل مهم در پیشبرد حوادث مخرب ناشی از وقوع پیچ خوردگی بیضه هستند که می تواند منجر به اختلال مورفولوژیکی لوله های سمینی فرس، کاهش بلوغ جرم سل ها و کاهش میزان اسپرماتوزا شود. همچنین می تواند آثار منفی ای بر ظرفیت پذیری، مورفولوژی، قابلیت بقاء و تحرک اسپرم و همچنین واکنش های آکروزومی داشته باشد.

References

- [1] Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur. J Obstet Gynecol* 2008; 139(1): 59-64.
- [2] March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25(2): 544-51.
- [3] Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome

- among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2001; 24(6): 1050-2.
- [4] Dunaif A, Book CB. Insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes* 1997; 249-74.
- [5] Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1223-36.
- [6] Franks S. Do animal models of polycystic ovary syndrome help to understand its pathogenesis and management? Yes, but their limitations should be recognized. *Endocrinol* 2009; 150(9): 3983-85.
- [7] Wu X-Y, Li Z-L, Wu C-Y, Liu Y-M, Lin H, Wang S-H, et al. Endocrine traits of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female Sprague-Dawley rats. *Endocr J* 2010; 57(3): 201-9.
- [8] Macut D, Bjekić-Macut J, Savić-Radojević A. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. *Front Horm Res* 2013; 40: 51-63.
- [9] Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16(4): 347-63.
- [10] Roos N, Kieler H, Sahlin L, Ekman-Ordeberg G, Falconer H, Stephansson O. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: population based cohort study. *BMJ*. 2011; 343.
- [11] Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Animal models of the polycystic ovary syndrome phenotype. *Steroids*. 2013; 78(8): 734-40.
- [12] Barthelmess EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed)* 2014; 6: 104.
- [13] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(4): 219-31.

- [14] Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 1.
- [15] Chen H, Zhang Y, Li S, Tao Y, Gao R, Xu W, et al. The Association Between Genetically Predicted Systemic Inflammatory Regulators and Polycystic Ovary Syndrome: A Mendelian Randomization Study. *Front Endocrinol* 2021; 12.
- [16] Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2004; 60(1): 1-17.
- [17] Geršak K, Ferik P. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Gynaecol et Perinatol* 2007; 16(2): 53-7.
- [18] Barzegar-Bafrouei A, Javdani M. Importance and Surgical Methods of Induction of Endometriosis and Osteoporosis Following Menopause in Rats: an Overview Study. *JSSU*. 2022; 30(5): 4793-812. [Farsi]
- [19] Van Houten ELA, Kramer P, McLuskey A, Karels B, Themmen AP, Visser JA. Reproductive and metabolic phenotype of a mouse model of PCOS. *Endocrinol* 2012; 153(6): 2861-9.
- [20] Kauffman AS, Thackray VG, Ryan GE, Tolson KP, Glidewell-Kenney CA, Semaan SJ, et al. A novel letrozole model recapitulates both the reproductive and metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome in female mice. *Biol Reprod* 2015; 93(3): 1-12.
- [21] Noroozadeh M, Behboudi-Gandevani S, Zadeh-Vakili A, Tehrani FR. Hormone-induced rat model of polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Life Sci* 2017; 191: 259-72.
- [22] Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19(3): 268-88.
- [23] Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of

- oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10(1): 1-31.
- [24] Cohen G, Riahi Y, Sunda V, Deplano S, Chatgialloglu C, Ferreri C, et al. Signaling properties of 4-hydroxyalkenals formed by lipid peroxidation in diabetes. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 978-87.
- [25] Javdani M, Barzegar A. Application of Chitosan Hydrogels in Traumatic Spinal Cord Injury; A Therapeutic Approach Based on the Anti-inflammatory and Antioxidant Properties of Selenium Nanoparticles. *Front biomed technol* 2023; 10(3).
- [26] Yilmaz M, Duran C, Basaran M. The mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2016; 39(1): 45-53.
- [27] He S, Mao X, Lei H, Dong B, Guo D, Zheng B, et al. Peripheral blood inflammatory-immune cells as a predictor of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *J Inflamm Res* 2020; 13: 441.
- [28] Xiong Y-l, Liang X-y, Yang X, Li Y, Wei L-n. Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 159(1): 148-50.
- [29] Orio Jr F, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanová L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 2-5.
- [30] Ikebuaso AD, Yama OE, Duru F, Oyebadejo S. Experimental testicular torsion in a rat model: effects of treatment with Pausinystalia macroceras on testis functions. *J Reprod Infertil* 2012; 13(4): 218.
- [31] Turner TT, Bang HJ, Lysiak JJ. Experimental testicular torsion: reperfusion blood flow and subsequent testicular venous plasma

- testosterone concentrations. *Urology* 2005; 65(2): 390-4.
- [32] Turner TT, Lysiak JJ, Shannon JD, Nguyen QA, Bazemore-Walker CR. Testicular torsion alters the presence of specific proteins in the mouse testis as well as the phosphorylation status of specific proteins. *J androl* 2006; 27(2): 285-93.
- [33] de Kretser DM. Is spermatogenic damage associated with Leydig cell dysfunction?. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(7): 3158-60.
- [34] Zanato V, Martins M, Anselmo-Franci JA, Petenusci SO, Lamano-Carvalho TL. Sexual development of male Wistar rats. *Braz J Med Biol Res* 1994; 27(5): 1273-80.
- [35] Fawell SE, Higgins SJ. Androgen regulation of specific mRNAs, endoplasmic reticulum and Golgi-system. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 37(1): 15-27.
- [36] Almenara A, Escalante G, Gazzo E, Gonzales G. Transillumination to evaluate spermatogenesis: effect of testosterone enanthate in adult male rats. *Arch Androl* 2001; 46(1): 21-7.
- [37] Moghimian M, Soltani M, Abtahi H, Shokoohi M. Effect of vitamin C on tissue damage and oxidative stress following tunica vaginalis flap coverage after testicular torsion. *J Pediatr Surg* 2017; 52(10): 1651-5.
- [38] Soltani M, Moghimian M, Abtahi-Eivari SH, Shoorei H, Khaki A, Shokoohi M. Protective effects of matricaria chamomilla extract on torsion/detorsion-induced tissue damage and oxidative stress in adult rat testis. *Int J Fertil Steril* 2018; 12(3): 242.
- [39] Tehrani FR, Noroozadeh M, Zahediasl S, Piryaei A, Azizi F. Introducing a rat model of prenatal androgen-induced polycystic ovary syndrome in adulthood. *Exp Physiol* 2014; 99(5): 792-801.
- [40] Wang F, Yu B, Yang W, Liu J, Lu J, Xia X. Polycystic ovary syndrome resembling histopathological alterations in ovaries from

- prenatal androgenized female rats. *J Ovarian Res* 2012; 5(1): 1-7.
- [41] Ergenoglu M, Yildirim N, Yildirim AGS, Yeniel O, Erbas O, Yavasoglu A, et al. Effects of resveratrol on ovarian morphology, plasma anti-mullerian hormone, IGF-1 levels, and oxidative stress parameters in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci* 2015; 22(8): 942-7.
- [42] Hurliman A, Keller Brown J, Maille N, Mandala M, Casson P, Osol G. Hyperandrogenism and insulin resistance, not changes in body weight, mediate the development of endothelial dysfunction in a female rat model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endocrinol* 2015; 156(11): 4071-80.
- [43] Manneras L, Cajander S, Holmang A, Seleskovic Z, Lystig T, Lonn M, et al. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol* 2007; 148(8): 3781-91.
- [44] Keller J, Mandala M, Casson P, Osol G. Endothelial dysfunction in a rat model of PCOS: evidence of increased vasoconstrictor prostanoid activity. *Endocrinol* 2011; 152(12): 4927-36.
- [45] Apter D, Bützow T, Laughlin G, Yen S. Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(1): 119-25.
- [46] Abramovich D, Irusta G, Bas D, Cataldi NI, Parborell F, Tesone M. Angiopoietins/TIE2 system and VEGF are involved in ovarian function in a DHEA rat model of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol* 2012; 153(7): 3446-56.
- [47] Yu-xia W, Xing-mei X, Ming D, Wei-jie Z. Relationship between insulin resistance and adiponectin expression in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Sci Res Essays* 2010; 5(13): 1632-9.

- [48] Yuxia W, Yongyu S, Hongyu Q. Expression of resistin mRNA in adipose tissue of rat model with polycystic ovarian syndrome and its implication. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2004; 24(6): 621-4.
- [49] Liu W, Liu W, Fu Y, Wang Y, Zhang Y. Bak Foong pills combined with metformin in the treatment of a polycystic ovarian syndrome rat model. *Oncol Lett* 2015; 10(3): 1819-25.
- [50] Jang M, Lee MJ, Lee JM, Bae C-S, Kim S-H, Ryu JH, et al. Oriental medicine Kyung-Ok-Ko prevents and alleviates dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovarian syndrome in rats. *PLoS One* 2014; 9(2): e87623.
- [51] Miao ZL, Liang G, Wang YX, Rong C, Ning Y, Huang MQ, et al. The intervention effect of Rosiglitazone in ovarian fibrosis of PCOS rats. *Biomed Environ Sci* 2012; 25(1): 46-52.
- [52] Simard M, Brawer JR, Farookhi R. An intractable, ovary-independent impairment in hypothalamo-pituitary function in the estradiol-valerate-induced polycystic ovarian condition in the rat. *Biol Reprod* 1987; 36(5): 1229-37.
- [53] Carriere PD, Brawer JR, Farookhi R. Pituitary gonadotropin-releasing hormone receptor content in rats with polycystic ovaries. *Biol Reprod* 1988; 38(3): 562-7.
- [54] Brawer JR, Munoz M, Farookhi R. Development of the polycystic ovarian condition (PCO) in the estradiol valerate-treated rat. *Biol Reprod* 1986; 35(3): 647-55.
- [55] Dăneasă A, Cucola C, Furcea M, Bolfa P, Dudea S, Olteanu D, et al. Spironolactone and dimethylsulfoxide effect on glucose metabolism and oxidative stress markers in polycystic ovarian syndrome rat model. *Exp Clin Endocrinol* 2014; 122(03): 154-62.
- [56] Sandeep PM, Bovee TF, Sreejith K. Anti-androgenic activity of *Nardostachys jatamansi* DC and *Tribulus terrestris* L. and their beneficial effects on polycystic ovary

- syndrome-Induced rat models. *Metab Syndr Relat Disord* 2015; 13(6): 248-54.
- [57] Mesbah F, Moslem M, Vojdani Z, Mirkhani H. Does metformin improve in vitro maturation and ultrastructure of oocytes retrieved from estradiol valerate polycystic ovary syndrome-induced rats. *J Ovarian Res* 2015; 8(1): 1-10.
- [58] Linares R, Hernández D, Morán C, Chavira R, Cárdenas M, Domínguez R, et al. Unilateral or bilateral vagotomy induces ovulation in both ovaries of rats with polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11(1): 1-9.
- [59] Zhou J, Liang Y, Lin X-M, Ma R-J, Fang J-Q. Is the efficacy of Chinese herbal medicine on polycystic ovarian syndrome enhanced by acupuncture in rats?. *Biomed Res* 2012; 23(3): 329-32.
- [60] Qu F, Liang Y, Zhou J, Ma R-J, Zhou J, Wang F-F, et al. Transcutaneous electrical acupoint stimulation alleviates the hyperandrogenism of polycystic ovarian syndrome rats by regulating the expression of P450arom and CTGF in the ovaries. *Int J Clin Exp* 2015; 8(5): 7754.
- [61] Sánchez-Criado JE, Sánchez A, Ruiz A, Gaytán F. Endocrine and morphological features of cystic ovarian condition in antiprogestosterone RU486-treated rats. *Eur J Endocrinol* 1993; 129(3): 237-45.
- [62] Ruiz A, Tebar M, Perez-Romero A, de Lama M, Sanchez-Criado J. Serum levels of GH, IGF-I, LH and ovarian steroids in cyclic and RU486-treated rats. *J Endocrinol Invest* 1997; 20(10): 611-5.
- [63] Priyadarshani A. Relevance of an opioid, noscipine in reducing cystogeneses in rat experimental model of polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2009; 32(10): 837-43.
- [64] Lakhani K, Yang W, Dooley A, El-Mahdi E, Sundaresan M, McLellan S, et al. Aortic function is compromised in a rat model of

- polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2006; 21(3): 651-6.
- [65] Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10.
- [66] Corbin C, Trant J, Walters K, Conley AJ. Changes in testosterone metabolism associated with the evolution of placental and gonadal isozymes of porcine aromatase cytochrome P450. *Endocrinol* 1999; 140(11): 5202-10.
- [67] Gozukara I, Dokuyucu R, Özgür T, Özcan O, Pınar N, Kurt RK, et al. Histopathologic and metabolic effect of ursodeoxycholic acid treatment on PCOS rat model. *J Gynaecol Endocrinol* 2016; 32(6): 492-7.
- [68] Lee BH, Indran IR, Tan HM, Li Y, Zhang Z, Li J, et al. A dietary medium-chain fatty acid, decanoic acid, inhibits recruitment of Nur77 to the HSD3B2 promoter in vitro and reverses endocrine and metabolic abnormalities in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol* 2016; 157(1): 382-94.
- [69] Li D, Li C, Xu Y, Xu D, Li H, Gao L, et al. Differential expression of microRNAs in the ovaries from letrozole-induced rat model of polycystic ovary syndrome. *DNA Cell Biol* 2016; 35(4): 177-83.
- [70] Maliqueo M, Benrick A, Alvi A, Johansson J, Sun M, Labrie F, et al. Circulating gonadotropins and ovarian adiponectin system are modulated by acupuncture independently of sex steroid or β -adrenergic action in a female hyperandrogenic rat model of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 412: 159-69.
- [71] FANG Y-y, LI Y-n, YE Y-x, WANG X-x. Expression and Significance of Prosaposin (PSAP) in A Rat Model of Letrozole-induced Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Reprod Contracept* 2013; 24(2): 67-75.

- [72] Ashton N. Perinatal development and adult blood pressure. *Braz J Med Biol* 2000; 33: 731-40.
- [73] Davies M, March W, Willson K, Giles L, Moore V. Birthweight and thinness at birth independently predict symptoms of polycystic ovary syndrome in adulthood. *Hum Reprod* 2012; 27(5): 1475-80.
- [74] Li Z, Huang H. Epigenetic abnormality: a possible mechanism underlying the fetal origin of polycystic ovary syndrome. *Med Hypotheses* 2008; 70(3): 638-42.
- [75] Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Sheep models of polycystic ovary syndrome phenotype. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373(1-2): 8-20.
- [76] Filippou P, Homburg R. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS?. *Hum Reprod Update* 2017; 23(4): 421-32.
- [77] Abbott D, Barnett D, Bruns C, Dumesic D. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome?. *Hum Reprod Update* 2005; 11(4): 357-74.
- [78] Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Drugs* 2006; 66(7): 903-12.
- [79] Alanbay I, Ercan CM, Sakinci M, Coksuer H, Ozturk M, Tapan S. A macrophage activation marker chitotriosidase in women with PCOS: does low-grade chronic inflammation in PCOS relate to PCOS itself or obesity?. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(4): 1065-71.
- [80] Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335(1): 30-41.
- [81] Siti HN, Kamisah Y, Kamsiah J. The role of oxidative stress, antioxidants and vascular inflammation in cardiovascular disease (a review). *Vasc Pharmacol* 2015; 71: 40-56.
- [82] Javdani M, Barzegar-Bafrouei A. The Key Role of Macrophages and Monocytes in

- Spinal Cord Injury: Development of Novel Therapeutic Approaches. *Neurosci J Shefaye Khatam* 2020; 8(4): 90-102. [Farsi]
- [83] Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016.
- [84] Fatima Q, Amin S, Kawa IA, Jeelani H, Manzoor S, Rizvi SM, et al. Evaluation of antioxidant defense markers in relation to hormonal and insulin parameters in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a case-control study. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev* 2019; 13(3): 1957-61.
- [85] Pantl AA, Shehu CE, Saidu Y, Tunau KA, Nwobodo EI, Jimoh A, et al. Oxidative stress and outcome of antioxidant supplementation in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2018; 7(5): 1667.
- [86] Ambe AK, Anguas JR, Mondragón EC, Krivitsky SK. Intrafollicular levels of sexual steroids and their relation with the antioxidant enzymes on the oocyte quality in an in vitro fertilization program. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73(01): 19-27.
- [87] LaPolt PS, Hong L-S. Inhibitory effects of superoxide dismutase and cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate on estrogen production in cultured rat granulosa cells. *Endocrinol* 1995; 136(12): 5533-9.
- [88] Nabiyuni M, Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh L. The effect of curcumin on the estradiol valerate-induced polycystic ovary in rats. *Feyz J Kashan Univ Med Sci* 2015; 18(6).
- [89] H Sekhon L, Gupta S, Kim Y, Agarwal A. Female infertility and antioxidants. *Curr Women's Health Rev* 2010; 6(2): 84-95.
- [90] Ebejer K, Calleja-Agius J. The role of cytokines in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol endocrinol* 2013; 29(6): 536-40.
- [91] Lin T-K, Zhong L, Santiago JL. Association between stress and the HPA axis in the atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(10): 2131.

- [92] Vassilatou E. Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *World J Gastroenterol* 2014; 20(26): 8351.
- [93] Ramadori G, Armbrust T. Cytokines in the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(7): 777-84.
- [94] Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocr* 2006; 91(5): 1741-7.
- [95] Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(4): 496-501.
- [96] Preiss D, Sattar N, Harborne L, Norman J, Fleming R. The effects of 8 months of metformin on circulating GGT and ALT levels in obese women with polycystic ovarian syndrome. *Int J Clin Pract* 2008; 62(9): 1337-43.
- [97] Economou F, Xyrafis X, Livadas S, Androulakis II, Argyrakopoulou G, Christakou CD, et al. In overweight/obese but not in normal-weight women, polycystic ovary syndrome is associated with elevated liver enzymes compared to controls. *Hormones*. 2009; 8(3): 199-206.
- [98] Hu M, Zhang Y, Guo X, Jia W, Liu G, Zhang J, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance induce gravid uterine defects in association with mitochondrial dysfunction and aberrant reactive oxygen species production. *Am J Physiol Endocrinol* 2019; 316(5): E794-E809.
- [99] Lima PD, Nivet A-L, Wang Q, Chen Y-A, Leader A, Cheung A, et al. Polycystic ovary syndrome: possible involvement of androgen-induced, chemerin-mediated ovarian recruitment of monocytes/macrophages. *Biol Reprod* 2018; 99(4): 838-52.

- [100] Moulana M. Immunophenotypic profile of leukocytes in hyperandrogenemic female rat an animal model of polycystic ovary syndrome. *Life Sci* 2019; 220: 44-9.
- [101] Dehkordi FM, Kaboutari J, Zendehtdel M, Javdani M. The antinociceptive effect of artemisinin on the inflammatory pain and role of GABAergic and opioidergic systems. *Korean J Pain* 2019; 32(3): 160-7.
- [102] Javdani M, Barzegar-Bafrouei A. Systemic Inflammatory Response Syndrome Due to Surgery and its Effective Therapeutic Approaches. *JSSU* 2020; 28(5): 2614-34. [Farsi]
- [103] Javdani M, Sadeghi Sefiddashti M, Ghorbani Ghahfarokhi R, Nafar Sefid Dashti M, Barzgar Bafrouei A. P169: The Role of Lymphocytes in Spinal Cord Injury and Pain; T Helper Cells (TH1 and TH2 Cells). *Neurosci J Shefaye Khatam* 2018; 6(2): 200.
- [104] Falvo JV, Tsytsykova AV, Goldfeld AE. Transcriptional control of the TNF gene. *TNF Pathophysiol* 2010; 11: 27-60.
- [105] Duran J, Oyarce C, Pavez M, Valladares D, Basualto-Alarcon C, Lagos D, et al. GSK-3 β /NFAT signaling is involved in testosterone-induced cardiac myocyte hypertrophy. *PloS one* 2016; 11(12): e0168255.
- [106] Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Am J Hematol* 2011; 117(14): 3720-32.
- [107] Tan S, Bechmann LP, Benson S, Dietz T, Eichner S, Hahn S, et al. Apoptotic markers indicate nonalcoholic steatohepatitis in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(1): 343-8.
- [108] Lee JH, Kim M, Im YS, Choi W, Byeon SH, Lee HK. NFAT5 induction and its role in hyperosmolar stressed human limbal

- epithelial cells. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49(5): 1827-35.
- [109] Herlihy A, Kelly R, Hogan J, O'connor N, Farah N, Turner M. Polycystic ovary syndrome and the peripheral blood white cell count. *J Obstet Gynaecol* 2011; 31(3): 242-4.
- [110] Yang Y, Xia J, Yang Z, Wu G, Yang J. The abnormal level of HSP70 is related to Treg/Th17 imbalance in PCOS patients. *J Ovarian Res* 2021;14(1):1-9.
- [111] Moin ASM, Sathyapalan T, Butler AE, Atkin SL. Vitamin D Association With Macrophage-Derived Cytokines in Polycystic Ovary Syndrome: An Enhanced Risk of COVID-19 Infection?. *Front Endocrinol* 2021; 12: 638621.
- [112] Uzdogan A, Kuru Pekcan M, Cil AP, Kisa U, Akbiyik F. Progranulin and tumor necrosis factor-alpha in lean polycystic ovary syndrome patients. *J Gynaecol Endocrinol* 2021; 37(10): 925-9.
- [113] Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod* 2006; 21(6): 1426-31.
- [114] Özçaka Ö, Buduneli N, Ceyhan BO, Akcali A, Hannah V, Nile C, et al. Is interleukin-17 involved in the interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation?. *J periodontol* 2013; 84(12): 1827-37.
- [115] Zhang H, Wang X, Xu J, Zhu Y, Chen X, Hu Y. IL-18 and IL-18 binding protein concentration in ovarian follicular fluid of women with unexplained infertility to PCOS during in vitro fertilization. *J Reprod Immunol* 2020; 138: 103083.
- [116] Kuang H, Duan Y, Li D, Xu Y, Ai W, Li W, et al. The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with

- polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2020; 15(8): e0235404.
- [117] Wang J, Teng F, Wu Q, Wu Y, Hu L. Relationship between proinflammatory cytokines and clomiphene resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 11884-90.
- [118] Nehir Aytan A, Bastu E, Demiral I, Bulut H, Dogan M, Buyru F. Relationship between hyperandrogenism, obesity, inflammation and polycystic ovary syndrome. *Gynecol endocrinol* 2016; 32(9): 709-13.
- [119] Boots CE, Jungheim ES, editors. Inflammation and human ovarian follicular dynamics. *Semin Reprod Med* 2015.
- [120] Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder?. *Fertil Steril* 2011; 95(5):1544-8.
- [121] Yu Y, Li G, He X, Lin Y, Chen Z, Lin X, et al. MicroRNA-21 regulate the cell apoptosis and cell proliferation of polycystic ovary syndrome (PCOS) granulosa cells through target toll like receptor TLR8. *Bioengineered*. 2021; 12(1): 5789-96.
- [122] Liu D, Gao Y, Liu J, Huang Y, Yin J, Feng Y, et al. Intercellular mitochondrial transfer as a means of tissue revitalization. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6(1): 1-18.
- [123] Huang WY, Chen YF, Chang HC, Yang TK, Hsieh JT, Huang KH. The incidence rate and characteristics in patients with testicular torsion: a nationwide, population-based study. *Acta Paediatr* 2013; 102(8): e363-e7.
- [124] Ameli M, Hashemi MS, Moghimian M, Shokoohi M. Protective effect of tadalafil and verapamil on testicular function and oxidative stress after torsion/detorsion in adult male rat. *Andrologia* 2018; 50(8): e13068.
- [125] Noske H-D, Kraus SW, Altinkilic BM, Weidner W. Historical milestones regarding torsion of the scrotal organs. *J Urol* 1998; 159(1): 13-6.

- [126] Grimsby GM, Schlomer BJ, Menon VS, Ostrov L, Keays M, Sheth KR, et al. Prospective evaluation of predictors of testis atrophy after surgery for testis torsion in children. *Urology* 2018; 116: 150-5.
- [127] Dejban P, Rahimi N, Takzare N, Jahansouz M, Haddadi N-S, Dehpour AR. Beneficial effects of dapsone on ischemia/reperfusion injury following torsion/detorsion in ipsilateral and contralateral testes in rat. *Theriogenology* 2019; 140: 136-42.
- [128] Ta A, D'Arcy FT, Hoag N, D'Arcy JP, Lawrentschuk N. Testicular torsion and the acute scrotum: current emergency management. *Eur J Emerg Med* 2016; 23(3): 160-5.
- [129] Javdani M, Barzegar A, Khosravian P, Hashemnia M. Evaluation of Inflammatory Response Due to Use of Controlled Release Drug Delivery System of Chitosan Hydrogel Loaded with Buprenorphine and Ketorolac in Rat with Experimental Proximal Tibial Epiphysis Defect. *Int J Surg Investig* 2022; 35(5): 996-1011.
- [130] Meštrović J, Drmić-Hofman I, Pogorelić Z, Vilović K, Šupe-Domić D, Šešelja-Perišin A, et al. Beneficial effect of nifedipine on testicular torsion-detorsion injury in rats. *Urology* 2014; 84(5): 1194-8.
- [131] Davenport M. ABC of general surgery in children: acute problems of the scrotum. *BMJ* 1996; 312: 435-7.
- [132] Javdani M, Ghorbani R, Hashemnia M. Histopathological evaluation of spinal cord with experimental traumatic injury following implantation of a controlled released drug delivery system of chitosan hydrogel loaded with selenium nanoparticle. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199(7): 2677-86.
- [133] Cecelja M, Chowienczyk P. Molecular mechanisms of arterial stiffening. *Pulse* 2016; 4(1): 43-8.
- [134] Chen H, Luo T, Chen T, Wang G. Seminal bacterial composition in patients with

- obstructive and non-obstructive azoospermia. *Exp Ther Med* 2018; 15(3): 2884-90.
- [135] Erdemir F, Fındık E, Ceylan M, Söğüt E, Çaylı S, Kesici H. The comparison of the effect of Isoeugenol-based novel potent antioxidant and melatonin on testicular tissues in torsion induced rat model. *Andrology* 2017; 19: 111-6.
- [136] Shimizu S, Tsounapi P, Dimitriadis F, Higashi Y, Shimizu T, Saito M. Testicular torsion-detorsion and potential therapeutic treatments: A possible role for ischemic postconditioning. *Int J Urol* 2016; 23(6): 454-63.
- [137] Shokoohi M, Madarek EOS, Khaki A, Shoorei H, Khaki AA, Soltani M, et al. Investigating the effects of onion juice on male fertility factors and pregnancy rate after testicular torsion/detorsion by intrauterine insemination method. *Int J Womens Health Reprod Sci* 2018; 6(4): 499-505.
- [138] Shokoohi M, Shoorei H, Soltani M, Abtahi-Eivari SH, Salimnejad R, Moghimian M. Protective effects of the hydroalcoholic extract of *Fumaria parviflora* on testicular injury induced by torsion/detorsion in adult rats. *Andrologia* 2018; 50(7): e13047.
- [139] Shamsi-Gamchi N, Razi M, Behfar M. Testicular torsion and reperfusion: evidences for biochemical and molecular alterations. *Cell Stress Chaperones* 2018; 23(3): 429-39.
- [140] Al-Saleh F, Khashab F, Fadel F, Al-Kandari N, Al-Maghrebi M. Inhibition of NADPH oxidase alleviates germ cell apoptosis and ER stress during testicular ischemia reperfusion injury. *Saudi J Biol Sci* 2020; 27(8): 2174-84.
- [141] Köllükçü E, Firat F, Deresoy FA, Katar M, Atılgan D. The effects of pirfenidone on ischaemia-reperfusion injury in testicular torsion-induced rat model. *Andrologia* 2021; 53(2): e13922.

The Key Role of Inflammation and Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Testicular Torsion: A Review of Their Induction in Rat Model

Abolfazl Barzegar-Bafrouei¹, Moosa Javdani²

Received: 24/09/22 Sent for Revision: 12/10/22 Received Revised Manuscript: 05/02/23 Accepted: 07/02/23

Background and Objectives: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women, whose clinical symptoms include menstrual disorders, secondary amenorrhea, and hormonal disorders in blood serum, hirsutism, acne, obesity, and infertility. On the other hand, acute scrotum is a urological emergency, the symptoms of which include sudden pain in the scrotum and its redness and swelling. In this uropathology, the spermatic cord twists around its axis and disturbs the testicular perfusion. From the point of view that many of the endocrine and metabolic characteristics of the rat model of PCOS are similar to this syndrome in women, and also most of these characteristics in the model of ellipsoid torsion in rats are similar to ellipsoid torsion in men, Rat model is extensively used for induction. One of the important features of PCOS is a mild chronic inflammatory condition, which is considered as a contributing factor in the pathogenesis of this syndrome. Inducing PCOS using androgens before birth is much more appropriate than postnatal induction of this syndrome in rats. The excessive amount of reactive oxygen species that are released in the environment during ischemic and reperfusion injury causes oxidative stress in the testicular parenchyma, damage to the cellular genome content, and induction of apoptosis through the activation of caspase cascades. All of these changes directly increase necrosis in testicular tissue.

Key words: Polycystic ovary syndrome (PCOS), Inflammation, Oxidative stress, Animal model, Testicular torsion

Funding: The cost of the present study was supported by the authors.

Competing Interests: The authors declared no conflicts of interest.

Ethics approval: None declared.

How to cite this article: Barzegar-Bafrouei Abolfazl, Javdani Moosa. The Key Role of Inflammation and Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Testicular Torsion: A Review of Their Induction in Animal Model. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2023; 21 (11): 1171-1202. [Farsi]

1- Resident of Theriogenology, Dept. of Clinical Sciences, Theriogenology Section, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2- Associate Prof., Dept. of Clinical Sciences, Surgery Section, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran, ORCID: 0000-0003-0975-2295

(Corresponding Author) Tel: (038) 32324427, Fax: (038) 32324427, E-mail: javdani59@gmail.com