مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی‌ام/شماره ۲۰۳/هفته اول آبان ماه ۱۳۹۱

مقاله پژوهشی
تاریخ دریافت: ۹۱/۴/۲۵ **تاریخ پذیرش:** ۹۱/۷/۱۳

بررسی اثر تستوسترون بر روی تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در گردش خون رت‌های نر ویستار

سعیده بحرانی[۱]، دکتر شقایق حق جوی جوانمرد[۲]، زهراالسادات مرتضوی[۱]، مریم موتمر[۱]، فرید نصر اصفهانی[۱]

چکیده

مقدمه: بیماری‌های قلبی- عروقی در سراسر جهان سبب مرگ و میر افراد زیادی می‌شوند. این مشکل در مردان نسبت به زنان هم‌سن، تا قبل از سن یائسگی، بیشتر است و فرضیه‌ی اثر منفی تستوسترون بر روی سیستم قلبی— عروقی را تقویت می‌کند. سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در رگ‌زایی و ترمیم آسیب‌های عروقی نقش مهمی دارند. اثر آندروژن‌ها بر روی عملکرد این سلول‌ها هنوز نامشخص است. در این مطالعه، هدف ما تعیین اثر تستوسترون بر تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در خون بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی تعداد ۲۴ رت نر ویستار به طور تصادفی به ۴ گروه شش‌تایی تقسیم شدند. گروه اول عمل جراحی Sham و ۳ گروه دیگر تحت عمل جراحی Orchidectomy قرار گرفتند. گروه شم با روغن کنجد به عنوان دارونما تیمار شدند. سایر گروه‌ها با غلظت‌های مختلف تستوسترون زیرجلدی به مدت ۲۱ هفته تیمار شدند. سپس در خون رت‌ها تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال با فلوسایتومتری اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: میانگین تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در گروه شاهد (گروه عقیم تیمار شده با دارونما) به صورت معنی‌داری کمتر از میانگین آن در گروه شم و گروه نر عقیم دریافت‌کننده‌ی تستوسترون با دوز ۱ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن بود. میانگین تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در رت‌های نر عقیم دریافت‌کننده‌ی تستوسترون با دوز ۵ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن تفاوت معنی‌داری با این میانگین در گروه شم نداشت، در حالی‌که به طور معنی‌داری بیشتر از این میانگین در گروه شاهد و رت‌های نر عقیم دریافت‌کننده‌ی تستوسترون با دوز ۱ میلی‌گرم بر حسب کیلوگرم وزن بدن بود.

نتیجه‌گیری: نتایج ما پیشنهاد می‌کند که تستوسترون چه به صورت اندوژن و چه به صورت اگزوژن در حیوانات نر در حفظ تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال نقش دارد.

واژگان کلیدی: تستوسترون، سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال

مقدمه

پیشرفت‌های چشمگیری در تشخیص و درمان بیماری‌های قلبی- عروقی در دهه‌های اخیر رخ داده است. ایسکمی قلبی اصلی‌ترین علت مرگ و میر در جهان است و پس از آن بیماری‌های عروقی مغز در رده‌ی دوم قرار دارند. بیماری‌های قلبی- عروقی سالیانه مسؤول ۳۰ درصد از مرگ و میرها می‌باشند (۲-۱).

این مشاهده که بیماری‌های قلبی- عروقی در مردان نسبت به زنان هم‌سن خود تا پیش از سنین یائسگی بیشتر است، احتمال این فرضیه را بالا می‌برد که تستوسترون اثر منفی بر روی سیستم قلبی- عروقی دارد. تستوسترون پلاسما همراه با افزایش سختی عروق در مردان است (۴-۳). البته، علاوه بر این اثرات منفی، تستوسترون دارای اثرات مثبت هم هست. تستوسترون اگزوژن در خرگوش‌های نر عقیم، تصلب شرایین را مهار می‌کند (۵).

[۱] کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۲] دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شقایق حق جوی جوانمرد
Email: shaghayeghhaghjoo@yahoo.com

www.mui.ac.ir

سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (EPC یا Endothelial progenitor cell) سلول‌هایی مشتق از مغز استخوان هستند که دارای خاصیت آنژیوبلاستیمی باشند. این سلول‌ها می‌توانند با القای واسطه‌ی رگ‌زایی در مکان‌هایی با ذخیره‌ی O_2 پایین یا با تحریک بازسازی سلول‌های اندوتلیال عروق خونی آسیب دیده، عملکرد ارگان‌های دچار ایسکمی را بهبود دهند (۶). تعداد EPCها در گردش خون افراد سالم بسیار کم است (۷). در موارد آسیب به سلول‌های اندوتلیال عروق مثل مراحل آغازین آترواسکلروز، سلول‌های اندوتلیال بالغ می‌توانند از مناطق دیگر جایگزین شوند، اما چون این سلول‌ها بالغ هستند توانایی آن‌ها در تکیر بسیار کم است و در نتیجه منبع دیگری برای جایگزینی EPCها لازم است. در ایسکمی اندام یا تخریب دیواره‌ی عروق بعد از ترومبوز عروق کرونر و یا جراحی بای پس عروق کرونری، به سرعت تعداد EPCهای در گردش افزایش می‌یابد. البته این وقایع به دنبال سطح افزایش یافته‌ی VEGF (Vascular endothelial growth factor) اندوژن اتفاق می‌افتد (۱۰-۸).

نشان داده شده است که رهاسازی VEGF، رهاسازی EPC را از مغز استخوان افزایش می‌دهد (۱۲-۱۱). EPCها می‌توانند با تمایز به عضله‌ی صاف تبدیل شوند و در نتیجه در ایجاد عضله (Myogenesis) نقش داشته باشند (۱۳). گزارش شده است که EPCها همچنین در بازسازی عروق مغزی پس از سکته‌ی مغزی نقش دارند. ایسکمی اندام و انفارکتوس میوکارد حاد با افزایش سریع EPCهای در گردش و القای سریع حرکت EPC همراه است (۱۴).

سه مارکر CD34، CD133 و VEGFR2 نشان دهنده‌ی EPCهای اولیه و نارس هستند. سلول‌هایی با این مشخصات به طور عمده در مغز استخوان یافت می‌شوند. در گردش خون افراد بالغ، سلول‌های بالغ‌تر مارکر CD133 خود را از دست می‌دهند، اما CD34 و VEGFR2 هنوز در سطح آن‌ها وجود دارد. این بیانگر آن است که از دست دادن CD133 نشان دهنده‌ی تکامل سلول EPC در حال گردش به سلول‌های شبه اندوتلیال بالغ‌تر است. در نتیجه EPCهای در گردش دارای CD34+/VEGFR-2+ هستند (۱۵).

با وجود این که EPCها، گیرنده‌ی آندروژن را در سطح خود بیان می‌کنند، ولی اطلاعات کمی در مورد اثر آندروژن‌ها بر روی EPC وجود دارد (۱۶). در یکی از مطالعات میزان پایه‌ی EPC در گردش در مردان مبتلا به هیپوگنادیسم با افزایش تستوسترون درمانی کاهش یافت (۵). اثر آندروژن‌ها بر روی حرکت EPCها هنوز نامشخص و مورد بحث است. Sieveking و همکاران با مجزا کردن فاز اولیه و آخر EPCها به این نتیجه رسیدند که تحریک با آندروژن‌ها هیچ تأثیری بر روی گسترش EPC در فاز آخر و چسبندگی در شرایط In vitro ندارد (۱۷). در مردان میان‌سال، میزان EPC در گردش بسیار بیشتر از تستوسترون به E2 بستگی دارد. تأثیرات محرک‌های رشدی تستوسترون فقط به سلول‌های Progenitor بالغ محدود می‌شود.

با توجه به محدودیت و تناقض اطلاعات در زمینه‌ی تأثیرات آندروژن‌ها بر روی EPC، هدف این مطالعه یافتن تأثیرات تستوسترون بر روی سلول‌های EPC بود. برای این منظور از شمارش سلول‌های CD34+/VEGFR-2+ با استفاده از تکنیک فلوسایتومتری استفاده شد (۶).

روش‌ها

این مطالعه‌ی تجربی در مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. تعداد ۲۴ رت نر از نژاد ویستار با وزن ۱۸۰-۱۶۰ گرم از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. رت‌ها به مدت دو هفته تحت شرایط استاندارد با دسترسی آزاد به آب و غذا با طول روشنایی ۱۴ ساعته (ساعت ۶ تا ۲۰) در لانه‌ی حیوانات مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان جهت تطابق با شرایط نگهداری شدند (۱۸). سپس رت‌ها به صورت تصادفی به چهار گروه هشت‌تایی تقسیم گردیدند. پس از بیهوشی با کتامین ۱۰ درصد (Alfasan) به مقدار ۷۰-۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد (Alfasan) به مقدار ۱۳-۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، گروه اول تحت عمل جراحی Sham (ایجاد شکاف جراحی و بستن آن) و سه گروه دیگر تحت عمل جراحی Orchidectomy قرار گرفتند (۱۹). در عمل جراحی Orchidectomy رت‌ها به وضعیت Supine قرار گرفتند و بیضه‌ها با ایجاد شکاف میانی در ناحیه‌ی اسکروتوم خارج شدند و سپس محل شکاف جراحی بخیه زده شد (۲۰). پس از اتمام عمل جراحی ۰/۲ میلی‌لیتر آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین ۸۰۰۰۰۰ واحد در میلی‌لیتر به صورت داخل صفاقی طی سه نوبت با فاصله‌ی یک روز به منظور جلوگیری از عفونت تزریق شدند.

دو هفته پس از انجام عمل جراحی، تیمار رت‌ها آغاز گردید. رت‌هایی که تحت عمل جراحی Sham قرار گرفتند با ۰/۱ میلی‌لیتر روغن کنجد (Sigma) و سه گروه دیگر که تحت عمل جراحی Orchidectomy قرار گرفتند به ترتیب روزانه با ۰/۱ میلی‌لیتر روغن کنجد (گروه شاهد) به عنوان Vehicle، ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تستوسترون (Sigma) محلول در روغن کنجد و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تستوسترون (Sigma) محلول در روغن کنجد به صورت زیر جلدی در ناحیه‌ی پشت به مدت سه هفته تیمار شدند (۲).

۲۴ ساعت پس از انجام آخرین تزریق، از سینوس اوربیتال گوشه‌ی داخلی چشم رت‌ها توسط لوله‌ی مویینه به مقدار ۱ میلی‌لیتر خون گرفته شد. به منظور جلوگیری از ایجاد لخته، نمونه‌های خون با ۰/۱ میلی‌لیتر EDTA یک میلی‌مول مخلوط شدند (۲۱).

تعداد EPC با تکنیک فلوسایتومتری توسط دستگاه ACS (BD bioscience, USA) اندازه‌گیری شد. برای این کار از مارکرهای سطح سلولی مبین EPC شامل VEGFR/2 (شرکت R&D)، CD34+ (FITC ساخت eBioscience کالیفورنیا سن دیگو) و CD45+ (Santa Cruz کالیفورنیا سانتا کروز) استفاده شد (۱۹).

به طور خلاصه خون موش‌ها در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری گردید و به مدت ۱۰ دقیقه با FCR-blocking انکوبه شد. سپس ۵۰ میکرولیتر از نمونه‌ی خون کامل با ۴ میکرولیتر از KDR و ۵ میکرولیتر از CD34 و ۵ میکرولیتر از CD45 انکوبه گردید. نمونه‌های شاهد منفی با ۵ میکرولیتر آنتی‌بادی ایزوتایپ شاهد انکوبه شدند. گلبول‌های قرمز قبل از فلوسایتومتری لیز شدند. بعد از لیز کردن گلبول‌های قرمز، سوسپانسیون سلولی با فلوسایتومتری FACS Caliber مورد سنجش قرار گرفت. پس از عملیات انتخاب (Gating) جمعیت لنفوسیت‌ها و تعداد EPCهایی که مارکرهای CD45، CD34+ و KDR+ داشتند، مشخص شدند (۱۹).

داده‌های حاصل به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شدند و توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) و با روش One way ANOVA و پس آزمون LSD مورد بررسی قرار گرفتند. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از آنالیز آماری بیانگر آن بود که میانگین تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در گروه شاهد ۲/۱۷ ± ۱۲/۶۷ بود که به صورت معنی‌داری کمتر از میانگین آن در گروه شم (۱۳/۸۷ ± ۴۴/۴۰) است ($P < ۰/۰۵$).

میانگین تعداد سلول‌های پیش‌سازاندوتلیال در رت‌های نر عقیم دریافت‌کننده‌ی تستوسترون با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم (۳/۸۳ ± ۲۶/۳۳) تفاوت معنی‌داری با این میانگین در گروه شم (۱۳/۸۷ ± ۴۴/۴۰) نداشت. همچنین میانگین تعداد این سلول‌ها در گروه شاهد (۲/۱۷ ± ۱۲/۶۷) هم تفاوت معنی‌داری با رت‌های نر عقیم دریافت‌کننده‌ی تستوسترون به مقدار ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۲/۵۲ ± ۱۶/۱۷) نداشت، ولی میانگین تعداد سلول‌ها در رت‌های نر عقیم دریافت‌کننده‌ی تستوسترون با دوز ۵ میلی گرم بر کیلوگرم به طور معنی‌داری بیشتر از این میانگین در گروه شاهد و رت‌های نر عقیم دریافت‌کننده‌ی تستوسترون با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم بود ($P < ۰/۰۵$).

بحث

در این مطالعه ما به این نتیجه رسیدیم که تستوسترون چه به صورت اندوژن و چه به صورت اگزوژن در حیوانات نر در حفظ تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال نقش دارد. در مطالعه‌ی ما عقیم کردن با کاهش چشمگیر سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال همراه بود، در حالی که هورمون درمانی با تستوسترون با دوز روزانه ۵ میلی گرم بر کیلوگرم سبب افزایش چشمگیر تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال پس از کاهش این سلول‌ها که ناشی از عقیم شدن است، شد. در مطالعه‌ی Foresta و همکاران مردان هیپوگناد دارای تعداد کمتری سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال دارای CD34+ در گردش خون، بودند (۱۶). تعداد این سلول‌ها پس از تیمار با تستوسترون افزایش می‌یابد. نتایج مطالعه‌ای مشابه که به تازگی توسط Sieveking و همکاران انجام شد، نشان داد که در مدل‌های موشی که مبتلا به ایسکمی اندام تحتانی بودند، عقیم کردن آن‌ها سبب کاهش سلول پیش‌ساز اندوتلیال فاز Early در مغز استخوان و طحال شد و تیمار با دی هیدروتستوسترون باعث از بین رفتن این نقص گردید. به علاوه تعداد سلول‌های آنژیوژنیک در مغز استخوان و طحال به مقدار طبیعی برگشت (۱۷).

Fadini و همکاران نشان دادند که عقیم‌سازی باعث کاهش چشمگیر تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در گردش خون می‌شود ولی هورمون درمانی با تستوسترون و دی هیدروتستوسترون نمی‌تواند این کاهش را جبران کند و تعداد سلول‌ها را به مقدار طبیعی برگرداند (۲۲). نتایجی نیز در تضاد با این یافته گزارش شده‌اند که می‌تواند به علت تفاوت در تعریف سلول‌های پیش‌ساز، طراحی مدل حیوانی و پروتوکل اجرایی باشد.

این موضوع اثبات شده است که در شرایط In vitro در صورت وجود گیرنده‌ی آندروژن در

سلول‌های پیش‌ساز و یا آندروژن مصنوعی غیر آروماتیزه با واسطه‌ی گیرنده، افزایش مهاجرت و تکثیر سلول‌های پیش‌ساز مشاهده می‌شود. با این وجود، در مطالعه Foresta و همکاران نشان داده شد که Flutamide اثری بر روی حرکت سلول‌های +CD34 که وابسته به القای تستوسترون است، ندارد. به علاوه، این سلول‌ها در فازهای اولیه‌ی انفارکتوس میوکارد در اطراف ضایعه دیده شده‌اند (۱۶). شبیه به موارد قبل، تعداد سلول‌های +CD34 در گروه‌های عقیم کاهش چشمگیری نشان داد و با هورمون درمانی به مقدار طبیعی خود رسیده است. مشخص شده است که حرکت سلول‌های بنیادی برای پیشبرد آنژیوژنز و بهبود گردش خون جانبی (Collateral) در بیماران مبتلا به آترواسکلروز عروق کرونری لازم است (۲۳).

نتیجه‌گیری

نتایج ما پیشنهاد می‌کند که تستوسترون چه به صورت اندوژن و چه به صورت اگزوژن در حیوانات نر در حفظ تعداد سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال نقش دارد. که نشان دهنده اثر محافظتی و افزاینده تستوسترون در حیوانات نر بر روی تعداد سلول‌های پیش ساز اندوتلیال می‌باشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی کد ۲۹۰۱۲۱ با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گردید. بدین وسیله از پرسنل محترم مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و آقایان فریدون حق دوست و علیرضا زندیفر جهت کمک‌هایشان در این پروژه قدردانی می‌شود.

References

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349(9061): 1269-76.
2. Pluchino N, Ninni F, Casarosa E, Lenzi E, Begliuomini S, Cela V, et al. Sexually dimorphic effects of testosterone administration on brain allopregnanolone in gonadectomized rats. J Sex Med 2008; 5(12): 2780-92.
3. Hougaku H, Fleg JL, Najjar SS, Lakatta EG, Harman SM, Blackman MR, et al. Relationship between androgenic hormones and arterial stiffness, based on longitudinal hormone measurements. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 290(2): E234-E242.
4. Dockery F, Bulpitt CJ, Donaldson M, Fernandez S, Rajkumar C. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. J Am Geriatr Soc 2003; 51(11): 1627-32.
5. Alexandersen P, Haarbo J, Byrjalsen I, Lawaetz H, Christiansen C. Natural androgens inhibit male atherosclerosis: a study in castrated, cholesterol-fed rabbits. Circ Res 1999; 84(7): 813-9.
6. Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23(7): 1185-9.
7. Dignat-George F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept. Eur J Haematol 2000; 65(4): 215-20.
8. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. Nat Med 1999; 5(4): 434-8.
9. Shintani S, Murohara T, Ikeda H, Ueno T, Honma T, Katoh A, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with acute myocardial infarction. Circulation 2001; 103(23): 2776-9.
10. Gill M, Dias S, Hattori K, Rivera ML, Hicklin D, Witte L, et al. Vascular trauma induces rapid but transient mobilization of VEGFR2(+)AC133(+) endothelial precursor cells. Circ Res 2001; 88(2): 167-74.
11. Kalka C, Masuda H, Takahashi T, Gordon R, Tepper O, Gravereaux E, et al. Vascular endothelial growth factor(165) gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. Circ Res 2000; 86(12): 1198-202.

12. Kalka C, Tehrani H, Laudenberg B, Vale PR, Isner JM, Asahara T, et al. VEGF gene transfer mobilizes endothelial progenitor cells in patients with inoperable coronary disease. Ann Thorac Surg 2000; 70(3): 829-34.
13. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. Nat Med 2001; 7(4): 430-6.
14. Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, Chopp M. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells participate in cerebral neovascularization after focal cerebral ischemia in the adult mouse. Circ Res 2002; 90(3): 284-8.
15. Quirici N, Soligo D, Caneva L, Servida F, Bossolasco P, Deliliers GL. Differentiation and expansion of endothelial cells from human bone marrow CD133(+) cells. Br J Haematol 2001; 115(1): 186-94.
16. Foresta C, Caretta N, Lana A, De TL, Biagioli A, Ferlin A, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(11): 4599-602.
17. Sieveking DP, Buckle A, Celermajer DS, Ng MKC. Strikingly different angiogenic properties of endothelial progenitor cell subpopulations: insights from a novel human angiogenesis assay. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(6):660-8.
18. Shamberger RC, Thistlethwaite PA, Thibault LE, Talbot TL, Brennan MF. The effect of testosterone propionate on wound healing in normal and castrate rats. J Surg Res 1982; 33(1): 58-68.
19. Hart CY, Burnett JC, Jr., Redfield MM. Effects of avertin versus xylazine-ketamine anesthesia on cardiac function in normal mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281(5): H1938-H1945.
20. Castro JE. Orchidectomy and the immune response. II. Response of orchidectomized mice to antigens. Proc R Soc Lond B Biol Sci 1974; 185(81): 437-51.
21. Freytag SO, Paielli D, Wing M, Rogulski K, Brown S, Kolozsvary A, et al. Efficacy and toxicity of replication-competent adenovirus-mediated double suicide gene therapy in combination with radiation therapy in an orthotopic mouse prostate cancer model. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54(3): 873-85.
22. Fadini GP, Albiero M, Cignarella A, Bolego C, Pinna C, Boscaro E, et al. Effects of androgens on endothelial progenitor cells in vitro and in vivo. Clin Sci (Lond) 2009; 117(10): 355-64.
23. Seiler C. The human coronary collateral circulation. Eur J Clin Invest. 2010; 40(5): 465-76.

Journal of Isfahan Medical School Original Article

Vol. 30, No. 203, 1st week, November 2012 Received: 15.7.2012 Accepted: 4.10.2012

Effects of Testosterone on the Number of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Wistar Rats

Saeide Bahrani[1], Shaghayegh Haghjooy Javanmard PhD[2], Zahra Sadat Mortazavi[1], Maryam Motamer[1], Farid Nasr Esfahani[1]

Abstract

Background: Cardiovascular diseases (CVDs) are the main cause of mortality worldwide. The fact that men are more affected than women supports the hypothesis that testosterone is a risk factor of CVD. Endothelial progenitor cells (EPC) have an important role in vascular repair and angiogenesis. However, the effects of androgens on these cells are still unclear. In this study, we aimed to determine the effects of testosterone on the number of circulating EPCs.

Methods: In this experimental study, 24 male Wistar rats were randomly allocated to four groups of six. The first group underwent sham operation and received 0.1 ml of subcutaneous sesame oil (as placebo) every day for three weeks. The other three groups underwent orchidectomy and received different concentrations of subcutaneous testosterone for three weeks. Finally, the number of EPCs was measured by flow cytometry.

Findings: The number of circulating EPCs in the sham group decreased significantly. The number of EPCs in castrated groups that received 5 mg/kg/day testosterone increased significantly in comparison with castrated groups that received vehicle and 1 mg/kg/day testosterone ($P < 0.05$).

Conclusion: Our findings suggest endogenous and exogenous testosterone to affect the number of circulating EPCs.

Keywords: Endothelial progenitor cells, Testosterone

[1] Student Research Committee AND Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[2] Associate Professor, Physiology Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Shaghayegh Haghjooy Javanmard PhD, Email: shaghayeghhaghjoo@yahoo.com