Archive of SID

Original Article

Evaluation of the Effect of Dopamine D2 Receptor Antagonist on the Spermatogenesis Process in Rats Under Physical or Psychological Stress and Their Offspring

Shahla Amiri[1], Farrin Babaei-Baderlou[1*], Gholamreza Njafi[2]

[1] Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

[2] Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary, Urmia University, Urmia, Iran.

[*]Corresponding Author:
Farrin Babaei-Balderlou;
Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

Email:
f.babaei@urmia.ac.ir;
Physiologyteacher2010@gmail.com

Received: 29 Jun, 2020
Accepted: 24 Aug, 2020

Abstract

Background and Objectives: Stress disrupts the neurotransmitter release and reproduction. Dopamine (D) is one of the most important neurotransmitters, and its receptor (D2R) has been identified in testis. The use of effective drugs on reproductive system may affect the physiology of offspring whose parents are under treatment. This study aimed to investigate the effect of D2R inhibition on testicular tissue and the process of spermatogenesis in stressed rats and their offspring.

Methods: In total, 72 adult male Wistar rats weighing 190±10 g were divided into groups of saline, sulpiride (D2R antagonist) (4mg/kg, ip), physical or psychological stress, and physical or psychological stress receiving sulpiride. Physical or psychological stress was induced by a communication box. At the end of the 14-day treatment, each male rat mated with three female rats. The male offspring were raised under normal conditions until puberty. Subsequently, the indices of spermatogenesis (number of spermatogonia cells, spermatocytes, spermatids, sertoli cells), seminiferous tubules diameter, thickness of testicular capsule, and serum testosterone concentration were evaluated in male rats under treatment and their offspring. Data were analyzed in SPSS software through a one-way ANOVA and Duncan test.

Results: Stress induction and/or sulpiride administration led to a significant decrease in the number of spermatogenic cells (spermatogonia, spermatocytes, spermatids, and sertoli), morphometric indices (seminiferous tubules diameter and thickness of testicular capsule), and testosterone concentration in parents and offspring, compared to the corresponding control groups ($P<0.05$).

Conclusion: Stress caused a decrease in spermatogenesis in parents and offspring. Moreover, the sulpiride administration intensified the adverse effects of stress on spermatogenesis in both generations.

Keywords: Physical stress; Psychological; Spermatogenesis; Stress; Sulpiride.

DOI: 10.29252/qums.14.6.18

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره چهاردهم، شماره ششم، شهریور ۹۹
صفحه ۱۸ الی ۳۰

مقاله پژوهشی
(Original Article)

بررسی اثر آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی بر روند اسپرماتوژنز در موش صحرایی تحت استرس فیزیکی یا روانی و فرزندان حاصل از آن‌ها

شهلا امیری[۱]، فرین بابایی بالدرلو[۱*]، غلامرضا نجفی[۲]

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

[۲] گروه علوم پایه، دانشکده دام‌پزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: استرس سبب بروز اختلال در ترشح نروترنسمیترها و اختلال در تولیدمثل می‌شود. دوپامین از مهم‌ترین نروترنسمیترها است که گیرنده D2 آن در بیضه شناسایی شده است. ممکن است مصرف داروهای مؤثر بر سیستم تولیدمثلی بر فیزیولوژی فرزندان حاصل از والدین تحت تیمار تأثیر بگذارد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر مهار گیرنده‌های دوپامینی D2 (D2R) بر بافت بیضه و روند اسپرماتوژنز در موش‌های صحرایی تحت استرس و فرزندان حاصل از آن‌ها بود.

روش بررسی: ۷۲ رأس موش صحرایی نر بالغ ویستار با وزن۱۰±۱۹۰ گرم به گروه‌های سالین، سولپیراید (آنتاگونیست D2R) (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم، درون صفاقی)، استرس فیزیکی یا روانی و استرس فیزیکی یا روانی دریافت‌کننده سولپیراید تقسیم شدند. استرس فیزیکی یا روانی به کمک جعبه ارتباطی القا شد. در پایان تیمار ۱۴ روزه، هر موش نر با سه موش ماده جفت‌گیری کرد. فرزندان نر حاصل تا سن بلوغ در شرایط طبیعی پرورش یافتند. سپس شاخص‌های اسپرماتوژنز (تعداد سلول اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید و سلول سرتولی)، قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و ضخامت کپسول بیضه و غلظت سرمی تستوسترون در موش‌های تحت تیمار و فرزندان نر ارزیابی شد. داده‌ها با آنووای یک‌طرفه و دانکن در نرم‌افزار SPSS تحلیل شدند.

یافته‌ها: اعمال استرس یا تجویز سولپیراید باعث کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک (سلول اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید و سرتولی) و شاخص‌های مورفومتریک (قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و ضخامت کپسول بیضه) و غلظت تستوسترون در والد و فرزندان در مقایسه با گروه‌های کنترل متناظر شد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: استرس سبب کاهش اسپرماتوژنز در والد و فرزند می‌شود. تجویز سولپیراید اثرات سوء استرس بر اسپرماتوژنز را در هر دو نسل تشدید می‌کند.

کلیدواژه‌ها: اسپرماتوژنز؛ استرس روانی؛ استرس فیزیکی؛ سولپیراید.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
فرین بابایی بالدرلو؛ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
f.babaei@urmia.ac.ir;
Physiologyteacher2010@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۴/۰۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۰۳

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Amiri S, Babaei-Baderlou F, Njafi G. Evaluation of the Effect of Dopamine D2 Receptor Antagonist on the Spermatogenesis Process in Rats Under Physical or Psychological Stress and Their Offspring. Qom Univ Med Sci J 2020;14(6):18-30. [Full Text in Persian]

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

مقدمه

دوپامین فراوان‌ترین کاتکول‌آمین در مغز است و به‌عنوان انتقال‌دهنده عصبی در تنظیم عملکردهای مختلف فیزیولوژیکی در سیستم عصبی مرکزی شناخته شده است. دوپامین در درجه اول در سیستم عصبی مرکزی سنتز می‌شود، اما تولید محدود آن در بخش مرکزی غده فوق کلیوی نیز رخ می‌دهد (۱). این نروترنسمیتر در پایانه‌های عصبی دوپامینرژیک از اسیدآمینه تیروزین سنتز می‌شود و ترشح هورمون‌های خاصی ازجمله پرولاکتین از غده هیپوفیز را کنترل می‌کند (۲). دوپامین اثر خود را با اتصال به گیرنده‌های غشایی اعمال می‌کند که به خانواده G پروتئین‌ها متعلق هستند و بر اساس خواص شیمیایی و دارویی به دو زیرواحد خانواده D1 و D2 تقسیم می‌شوند. گیرنده D2 شامل زیرخانواده D2، D3 و D4 است که به G پروتئین‌ها متصل می‌شوند و آدنیلات سیکلاز را مهار می‌کنند (۳). رسپتورهای دوپامین کاربردی‌ترین گیرنده غشایی را تشکیل می‌دهند و مهم‌ترین هدف داروهای درمانی هستند (۴). گیرنده D2 دوپامین در سلول‌های پیش‌سیناپسی و سلول‌های پس‌سیناپسی وجود دارد (۵). گیرنده D2 دوپامین در مایع منی، اسپرم و تخمدان نیز یافت شده است (۶).

اختلال افسردگی به‌عنوان نوعی بیماری مزمن بر کیفیت زندگی اثر می‌گذارد و سبب مرگ‌ومیر و خودکشی می‌شود. مطالعات صورت‌گرفته حاکی از ارتباط بین انتقال دوپامین در سیستم عصبی مرکزی و افسردگی است و داروهای ضدافسردگی بر دوپامین اثر می‌گذارند و سبب افزایش حساسیت گیرنده‌های پیش‌سیناپسی می‌شوند (۷). بسیاری از داروهای ضدافسردگی سه‌حلقه‌ای نوروليتیک با مسدودکردن گیرنده D2 ترشح دوپامین مرکزی مسئولیت هایپرپرولاکتینمی و به‌طور غیرمستقیم هیپوگنادیسم را بر عهده دارد (۸). سولپیراید یکی از مشتقات بنزامیدی است که به‌طور انتخابی گیرنده D2 را مسدود می‌کند (۹). سولپیراید همچنین برای درمان بیماری‌های روان‌پریشی، اسکیزوفرنی، افسردگی، اضطراب و زخم دوازدهه استفاده می‌شود (۱۰). در دهه اخیر استرس زندگی جهانی بشر به میزان قابل توجهی افزایش یافته است و وضعیت استرس‌زا در زندگی روزمره به پدیده‌ای اجتناب‌ناپذیر تبدیل شده است که به اختلال جدی در هموستاز فیزیولوژیکی و روانی منجر می‌شود (۱۱).

در راستای این مسئله توانایی‌های مختلف بدن در مواجهه با عوامل خطر خارجی و استرس شدید به اختلال در عملکردهای روان‌شناختی و فیزیولوژیکی طبیعی منجر می‌شود (۱۲). استرس در ابتدا به‌عنوان پاسخ غیراختصاصی تعریف شد. استرس پاسخ جامع بدن برای مقابله با عوامل خطر از طریق مشارکت و تنظیم مشترک سیستم‌های عصبی، غدد درون‌ریز و سایر سیستم‌هاست (۱۳). قرارگرفتن در معرض استرس مزمن سبب اضطراب می‌شود که به ایجاد واکنش‌های سیستمیک و رفتاری در بدن منجر می‌شود. از طرفی استرس سبب افسردگی نیز می‌شود (۱۳ و۷). در جوامع مدرن، سرعت فناوری فشارهای روحی و روانی را به‌شدت افزایش داده است. تأثیر این مسئله توجه محققان را به‌منظور شناخت تأثیر مشکلات روانی بر عملکرد تولیدمثل به خود جلب کرده است (۱۲).

در سال‌های اخیر، مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که بین عوامل استرس‌زا و باروری مردان ارتباطی منفی وجود دارد (۱۴). سلول‌های سرتولی و اسپرماتوگونی سلول‌هایی هستند که در لوله‌های منی‌ساز وجود دارند (۱۵). بافت بیضه عمدتاً مسئول اسپرماتوژنز و تولید اسپرم است و موفقیت در تولیدمثل به تولید تعداد زیادی اسپرم توسط فرایند منحصربه‌فرد اسپرماتوژنز نیاز دارد که با سلول سرتولی در ارتباط است (۱۵). استرس بی‌حرکتی سبب سرکوب اسپرماتوژنز می‌شود و تمام مراحل تقسیم سلولی و بلوغ اسپرماتوژنز را خنثی می‌کند. استرس موجب کاهش اسپرماتوژنز و به دنبال آن کاهش تعداد لایه‌های زایای بالغ و کاهش اسپرماتوزوا می‌شود. همچنین استرس روانی به‌عنوان یکی از علل اصلی ناباروری در مردان شناخته شده است که سبب کاهش میزان ترشح تستوسترون و اختلال در اسپرماتوژنز می‌شود (۱۶).

با توجه به موارد استفاده درمانی سولپیراید برای کنترل برخی عوارض ناشی از استرس (۱۰)، در مطالعه حاضر تأثیر مصرف داروی سولپیراید بر اسپرماتوژنز موش‌های نری بررسی شد که تحت استرس قرار داشتند. همچنین به‌منظور بررسی احتمال انتقال عوارض استرس یا مهار گیرنده دوپامین به دنبال مصرف سولپیراید به نسل بعدی، فرایند اسپرماتوژنز در فرزندان موش‌های تحت تیمار ارزیابی شد.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

روش بررسی

حیوانات

در این مطالعه تجربی از ۷۲ رأس موش صحرایی نر بالغ جوان از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های استاندارد نگهداری شدند و در تمام مدت آزمایش به‌استثنای زمان اعمال استرس، به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. دمای محیط نگهداری آن‌ها ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد و دوره شبانه‌روزی آن‌ها ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود. تمام حیوانات طبق دستورالعمل نگهداری و کار با حیوانات کمیته اخلاقی نگهداری شدند (کد کمیته اخلاق دانشگاه ارومیه: IR-UU-AEC-348/DA3/).

حیوانات در شش گروه ۱۲ رأسی به‌صورت تصادفی به شرح ذیل تقسیم‌بندی شدند: گروه کنترل سالین (دریافت روزانه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم نرمال سالین به‌صورت درون‌صفاقی)، گروه کنترل سولپیراید (دریافت روزانه ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، سولپیراید به‌صورت محلول در نرمال سالین)، گروه استرس فیزیکی و روانی (روزانه ۲۰ دقیقه بعد از دریافت ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم نرمال سالین به‌صورت درون‌صفاقی، در دستگاه شوک الکتریکی پا قرار می‌گرفتند) و گروه استرس فیزیکی و روانی همراه با سولپیراید (روزانه ۲۰ دقیقه بعد از دریافت ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم سولپیراید به‌صورت درون‌صفاقی، در دستگاه شوک الکتریکی پا قرار می‌گرفتند). غلظت داروی سولپیراید بر اساس مطالعه Benelli و همکاران انتخاب شد (۱۷). اعمال استرس نیز بر اساس مطالعه Ataka و همکاران انجام شد (۱۸) که در ذیل شرح داده شده است. تیمار حیوانات به مدت ۱۴ روز ادامه یافت.

اعمال استرس فیزیکی یا روانی

برای القای استرس فیزیکی و روانی از یک جعبه شیشه‌ای به نام جعبه ارتباطی (Communication box) با ابعاد ۵۰×۵۰×۵۰ سانتی‌متر استفاده شد. این جعبه بر اساس مشخصات جعبه ارتباطی Ataka و همکاران توسط محققان ساخته شد (۱۸). این جعبه شامل ۹ خانه مربعی‌شکل با ابعاد ۱۶ در ۱۶ سانتی‌متر است که به‌صورت شطرنجی ۵ خانه آن قابلیت هدایت جریان الکتریسیته با جریان ۲ میلی‌آمپر و ولتاژ ۴۸ ولت و فرکانس ۰/۵ هرتز و ۴ خانه آن قابلیت هدایت جریان الکتریسیته دارند و کاملاً عایق هستند. حیوانات روزانه به مدت ۶۰ دقیقه (در هر دقیقه دو بار به مدت ده ثانیه) در معرض جریان الکتریسیته قرار گرفتند. در این تحقیق شوک الکتریکی کف پا به‌طور تصادفی بین ساعات ۹ تا ۱۳ القا شد. استرس فیزیکی در موش‌ها با برقراری جریان الکتریسیته و برق‌گرفتگی و لرزش مستقیم القا می‌شد. موش‌های گروه استرس فیزیکی با ایجاد سروصدا و متصاعدکردن بوی خاص در زمان برق‌گرفتگی، سبب ایجاد استرس (استرس روانی) در موش‌های موجود در ۴ خانه عایق می‌شدند. ازآنجاکه این ۴ موش در خانه‌های عایق جریان الکتریسیته بودند و فقط شاهد موش‌های در معرض استرس فیزیکی بودند، در گروه استرس روانی قرار گرفتند (۱۸).

جفت‌گیری و تولد فرزندان

در این مطالعه بعد از ۱۴ روز تیمار موش‌های نر، هر گروه با موش‌های ماده به نسبت ۱ به ۳ (یک نر و سه ماده) به مدت یک هفته در یک قفس قرار داده شدند. سه برابر تعداد موش‌های نر از موش‌های ماده بالغ جوان استفاده شد که یک بار سابقه باروری داشتند و تحت تأثیر هیچ تیماری قرار نگرفتند. هر موش نر پس از پایان دوره تیمار با سه موش ماده که توان باروری داشتند در یک قفس گذاشته شد. وجود اسپرم در اسمیر واژینال موش ماده در صبح روز بعد نشان‌دهنده آمیزش بود و به‌عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته شد. بعد از ۲۱ روز با تولد فرزندان، دوره بارداری به پایان رسید. فرزندان قبل از بلوغ از یکدیگر جدا و موش‌های نر برای انجام آزمایش‌های مطالعه حاضر انتخاب شدند.

نمونه‌برداری از حیوانات

بعد از پایان تیمار ابتدا موش‌ها وزن شدند. همچنین فرزندان نر نیز بعد از بلوغ در روز پنجاهم ابتدا وزن شدند. پس از بیهوشی والد نر و فرزندان نر، از آن‌ها با زایلازین ۲ درصد به میزان ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم و کتامین ۱۰ درصد به میزان ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، خون‌گیری قلبی انجام شد و سپس آسان‌کشی شدند. بعد از برش شکم، بافت بیضه برداشته و برای تثبیت داخل فرمالین ۱۵ درصد قرار داده شد. در مرحله بعد مراحل پاساژ بافتی شامل آبگیری،

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

شفاف‌سازی، نفوذ، آغشتگی و قالب‌گیری از مقاطع بافتی انجام شد و مقاطع ۵ میکرونی تهیه و با روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شد. سپس با میکروسکوپ نوری (Olampus, Japan) و درشت‌نمایی ۴۰۰ برابری بررسی شدند. نمونه‌های خونی بعد قرارگرفتن در دمای آزمایشگاه به مدت ۳۰ دقیقه و لخته‌شدن، به دستگاه سانتریفیوژ انتقال داده و به مدت ۱۰ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم حاصل در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان سنجش تستوسترون نگهداری شد.

ارزیابی اسپرماتوژنز در بافت بیضه

به‌منظور ارزیابی اسپرماتوژنز تعداد ۱۰۰ لوله منی‌ساز در هر مقطع از بافت بیضه در گروه‌های مختلف در هر دو نسل بررسی شد. به‌این‌ترتیب که تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید و سلول‌های سرتولی در این لوله‌ها شمارش شد.

ارزیابی مورفومتریک

بدین منظور قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و ضخامت کپسول بیضه در مقاطع بافتی ارزیابی شد. لوله‌های اسپرم‌ساز در هر برش عرضی به‌صورت تصادفی انتخاب شدند و قطر کوچک و قطر بزرگ لوله‌ها با استفاده از عدسی مدرج چشمی اندازه‌گیری شد. عدسی مدرج، به ۱۰ واحد کوچک و هر یک از این واحدها خود به ۱۰ واحد کوچک‌تر تقسیم می‌شوند. پس از اندازه‌گیری، عدد حاصل در ضریب مخصوص ضرب شد که برای هر عدسی شیئی متفاوت است و اندازه نهایی بر حسب میکرومتر با استفاده از فرمول (بزرگ‌نمایی ۱۰ برابری) محاسبه شد. همچنین ضخامت کپسول با استفاده از گراتیکول (خط‌کش اکولری) اندازه‌گیری و نتایج بر اساس میکرومتر و با اعمال ضریب عدسی شیئی ۴۰ محاسبه شد (۱۹).

سنجش غلظت تستوسترون

برای سنجش سطوح تستوسترون از سرم‌های جمع‌آوری‌شده پس از خروج از دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد و دفریزشدن استفاده شد. غلظت تستوسترون سرم با استفاده از کیت سنجش تستوسترون موش (I-125) RIA KIT (#RK-61M، شرکت Institute of Isotopes، مجارستان) و روش رادیوایمونواسی طبق دستورالعمل کیت اندازه‌گیری شد.

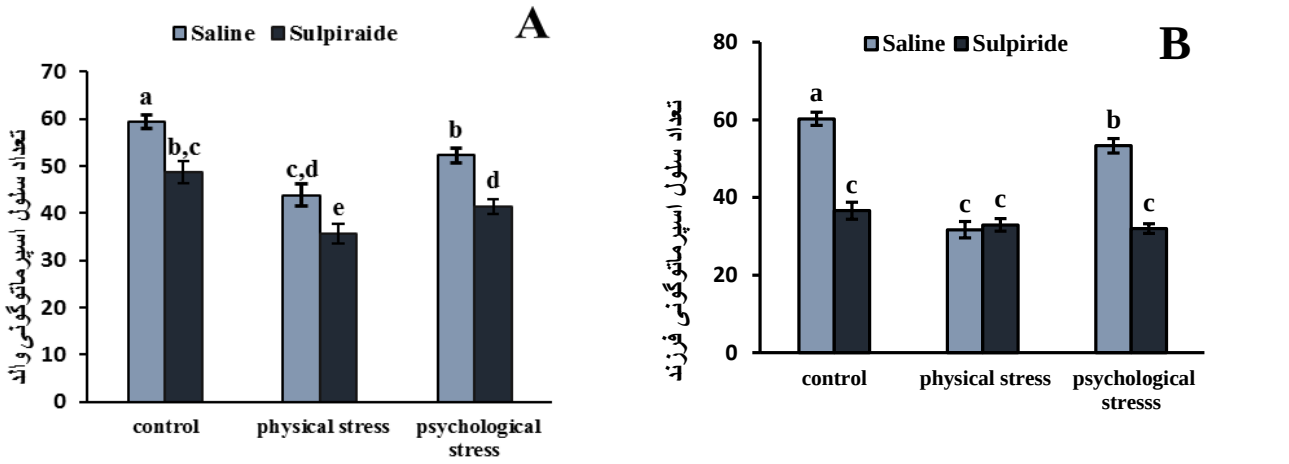
محاسبات آماری

تحلیل آماری داده‌ها در بین گروه‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱، آزمون آنووای یک‌طرفه و پس‌آزمون دانکن صورت پذیرفت. داده‌ها به‌صورت میانگین± انحراف‌معیار بیان و مقدار P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ارزیابی اسپرماتوژنز

نمودار ۱ نشان می‌دهد تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی والد (A) و



نمودار شماره ۱: تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی والد (A) و فرزند (B)؛ گروه‌هایی که حتی یک حرف مشابه با هم گرفته‌اند، اختلاف معنی‌داری با یکدیگر ندارند (P>۰/۰۵) و گروه‌هایی که هیچ حرف مشابهی نگرفته‌اند، اختلاف معنی‌داری دارند (P<۰/۰۵). داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار گزارش شده‌اند.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

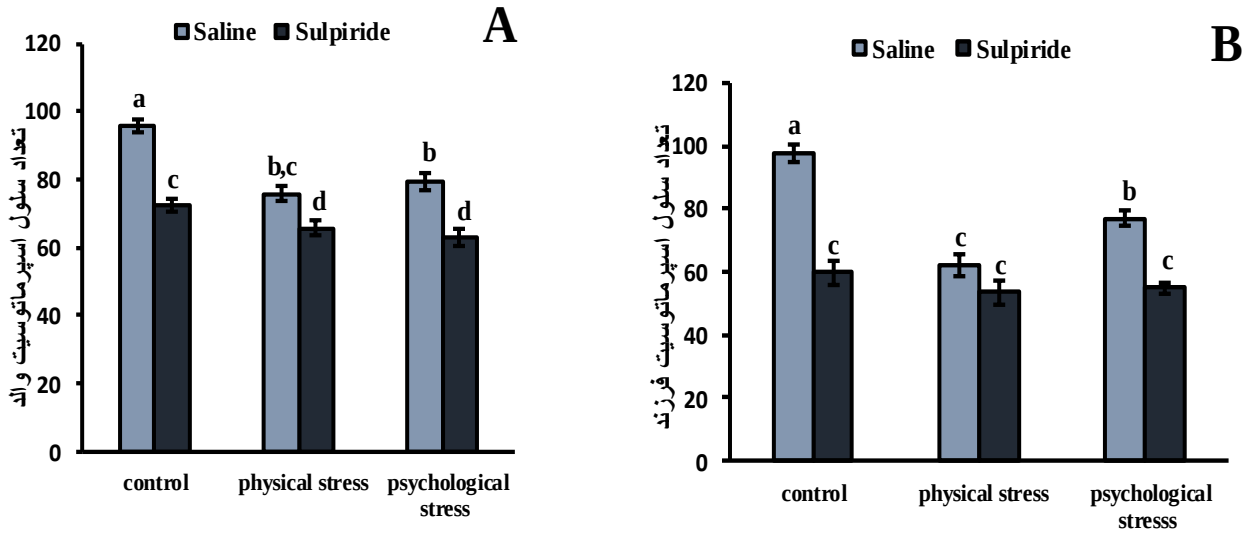
Archive of SID

فرزند (B) در گروه‌های استرس فیزیکی سالین و استرس روانی سالین نسبت به کنترل سالین کاهش معنی‌داری داشتند (P<۰/۰۵). همچنین شاخص مطالعه‌شده در والد گروه‌های استرس فیزیکی سولپیراید و استرس روانی سولپیراید نسبت به کنترل سولپیراید کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵)، اما در فرزند اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵). متغیر ارزیابی‌شده در گروه‌های کنترل سولپیراید نسبت به کنترل سالین و استرس روانی سولپیراید نسبت به استرس روانی سالین در والد و فرزند و استرس فیزیکی سولپیراید والد در مقایسه با استرس فیزیکی سالین کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵)، اما استرس فیزیکی سولپیراید نسبت به استرس فیزیکی سالین فرزند اختلاف معنی‌داری نشان نداد (P>۰/۰۵).

طبق نمودار ۲، تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت والد (A) و فرزند (B) در گروه‌های استرس فیزیکی سالین و استرس روانی سالین نسبت به کنترل سالین کاهش معنی‌داری داشتند (P<۰/۰۵). همچنین شاخص مطالعه‌شده در والد گروه‌های استرس فیزیکی سولپیراید و استرس روانی سولپیراید نسبت به کنترل سولپیراید کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵)، اما در بین گروه‌های فرزندان اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵). شاخص مطالعه‌شده در گروه‌های کنترل سولپیراید نسبت به کنترل سالین و استرس روانی سولپیراید نسبت به استرس روانی سالین در والد و فرزند و استرس فیزیکی سولپیراید والد در مقایسه با استرس فیزیکی سالین کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۵)، اما استرس فیزیکی سولپیراید نسبت به استرس فیزیکی سالین فرزند اختلاف معنی‌داری نشان نداد (P>۰/۰۵).

نمودار ۳ نشان می‌دهد تعداد سلول‌های اسپرماتید والد (A) و فرزند (B) در گروه‌های استرس فیزیکی سالین و استرس روانی سالین نسبت به کنترل سالین کاهش معنی‌داری داشتند (P<۰/۰۵). همچنین شاخص مطالعه‌شده در والد گروه‌های استرس فیزیکی سولپیراید و استرس روانی سولپیراید نسبت به کنترل سولپیراید کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵)، اما در فرزند اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵). شاخص مطالعه‌شده در گروه‌های کنترل سولپیراید نسبت به کنترل سالین و استرس روانی سولپیراید نسبت به استرس روانی سالین در والد و فرزند و استرس فیزیکی سولپیراید والد در مقایسه با استرس فیزیکی سالین کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵)، اما استرس فیزیکی سولپیراید نسبت به استرس فیزیکی سالین فرزند اختلاف معنی‌داری نشان نداد (P>۰/۰۵).

نمودار ۴ تعداد سلول سرتولی در والد (A) و فرزند (B) نشان داد گروه کنترل استرس فیزیکی سالین والد و فرزند نسبت به گروه کنترل سالین کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵)، اما استرس



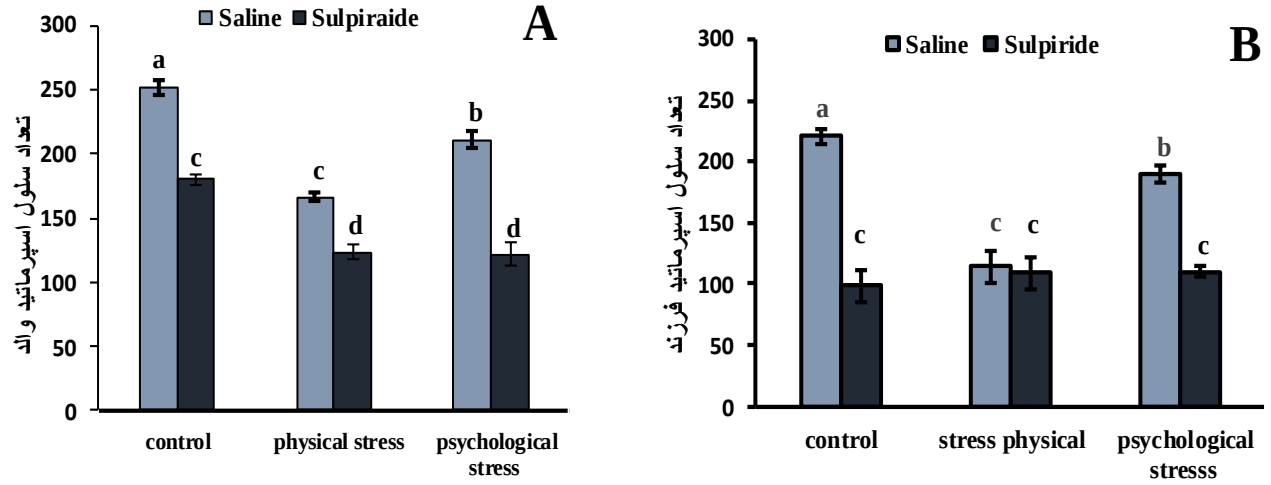
نمودار شماره ۲: تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت والد (A) و فرزند (B)؛ گروه‌هایی که حتی یک حرف مشابه با هم گرفته‌اند، اختلاف معنی‌دار با یکدیگر ندارند (p>۰/۰۵) و گروه‌هایی که هیچ حرف مشابهی نگرفته‌اند، اختلاف معنی‌دار دارند (p<۰/۰۵). داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار گزارش شده‌اند.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

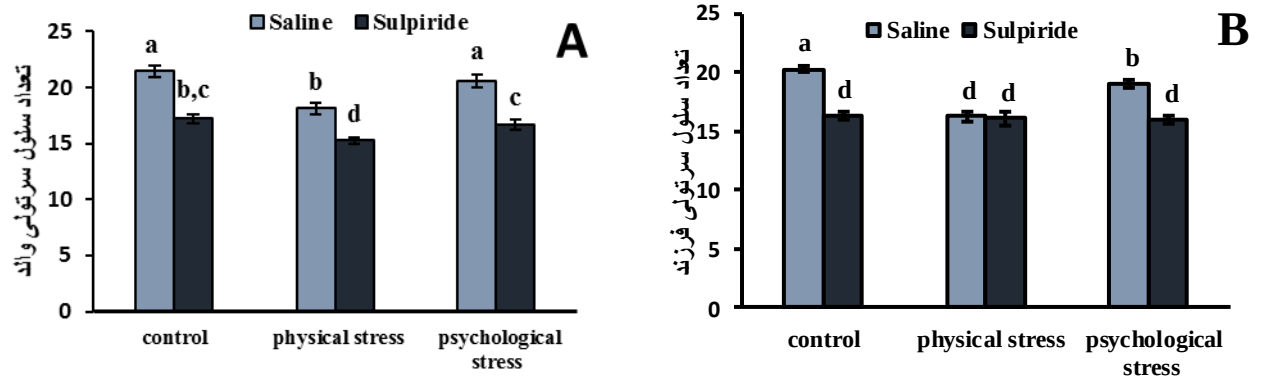
Archive of SID

روانی سالین والد اختلاف معنی‌داری نداشت (P>۰/۰۵) و در فرزند استرس روانی سالین نسبت به کنترل سالین کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵). شاخص ارزیابی‌شده در گروه استرس فیزیکی سولپیراید والد نسبت به کنترل سولپیراید کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵)، اما استرس روانی سولپیراید اختلاف معنی‌داری نیافته بود (P>۰/۰۵) و در گروه‌های دریافت‌کننده سولپیراید فرزند اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (P>۰/۰۵). شاخص مطالعه‌شده در گروه‌های کنترل سولپیراید نسبت به کنترل سالین و استرس روانی سولپیراید نسبت به استرس روانی سالین در والد و فرزند و استرس فیزیکی سولپیراید والد در مقایسه با استرس فیزیکی سالین کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵)، اما استرس فیزیکی سولپیراید نسبت به استرس فیزیکی سالین فرزند اختلاف معنی‌داری نشان نداد (P>۰/۰۵).

ارزیابی مورفومتریک بیضه طبق جدول ۱ میانگین قطر لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه‌های والد و فرزند استرس فیزیکی نسبت به کنترل سالین کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵)، اما استرس روانی سالین نسبت به کنترل سالین اختلاف معنی‌داری نیافته بود (P>۰/۰۵). شاخص ارزیابی‌شده در گروه‌های استرس فیزیکی سولپیراید و استرس روانی سولپیراید والد نسبت به کنترل سولپیراید کاهش معنی‌داری یافته بودند (P<۰/۰۵). در فرزند شاخص بررسی‌شده در گروه استرس فیزیکی سولپیراید در مقایسه با کنترل سولپیراید کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵). استرس



نمودار شماره ۳: تعداد سلول‌های اسپرماتید والد (A) و فرزند (B)؛ گروه‌هایی که حتی یک حرف مشابه با هم گرفته‌اند، اختلاف معنی‌دار با یکدیگر ندارند (P>۰/۰۵) و گروه‌هایی که هیچ حرف مشابهی نگرفته‌اند، اختلاف معنی‌دار دارند (P<۰/۰۵). داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار گزارش شده‌اند.



نمودار شماره ٤: تعداد سلول‌های سرتولی والد (A) و فرزند (B)؛ گروه‌هایی که حتی یک حرف مشابه با هم گرفته‌اند، اختلاف معنی‌دار با یکدیگر ندارند (P>۰/۰۵) و گروه‌هایی که هیچ حرف مشابهی نگرفته‌اند، اختلاف معنی‌دار دارند (P<۰/۰۵). داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار گزارش شده‌اند.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

روانی سولپیراید نسبت به کنترل سالین اختلاف معنی‌داری نداشت (P> /۰۵). میانگین قطر لوله‌های اسپرم‌ساز والد در گروه‌های کنترل سولپیراید، استرس فیزیکی سولپیراید و استرس روانی سولپیراید نسبت به کنترل سالین، استرس فیزیکی سالین و استرس روانی سالین کاهش معنی‌داری یافته بودند (P<۰/۰۵). متغیر ارزیابی‌شده در فرزندان گروه کنترل سولپیراید نسبت به کنترل سالین کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵). استرس فیزیکی سولپیراید نسبت به استرس فیزیکی سالین تفاوت معنی‌داری نداشت (P> /۰۵)، درحالی‌که استرس روانی سولپیراید نسبت به استرس روانی کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵).

مطالعات انجام‌شده نشان داد ضخامت کپسول بیضه در گروه‌های استرس فیزیکی سالین والد نسبت به کنترل سالین کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵)، اما در گروه استرس روانی سالین والد در مقایسه با کنترل سالین اختلاف معنی‌داری نشان نداد (P>۰/۰۵). ضخامت کپسول بیضه فرزندان در گروه‌های استرس فیزیکی سالین و استرس روانی سالین نسبت به کنترل سالین کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵). ضخامت کپسول بیضه در گروه‌های والد و فرزند استرس فیزیکی سولپیراید و استرس روانی سولپیراید نسبت به کنترل سولپیراید کاهش معنی‌داری یافته بود (P<۰/۰۵). شاخص مطالعه‌شده در والد و فرزندان گروه کنترل سولپیراید نسبت به کنترل سالین، استرس فیزیکی سولپیراید نسبت به استرس فیزیکی سالین و استرس روانی سولپیراید نسبت به استرس روانی سالین کاهش معنی‌داری یافته بودند (P<۰/۰۵). تصاویر مقاطع بافت بیضه در گروه‌های مختلف در شکل ۱ نشان داده شده است.

گروه‌هایی که حتی یک حرف مشابه با هم گرفته‌اند، اختلاف معنی‌دار با یکدیگر ندارند (P>۰/۰۵) و گروه‌هایی که هیچ حرف مشابهی نگرفته‌اند اختلاف معنی‌دار دارند (P<۰/۰۵). تمامی داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار گزارش شده‌اند.

در گروه‌های کنترل والد و فرزند، تراکم سلول‌های اسپرماتوژنز و نظم و انسجام لوله‌های اسپرم‌ساز طبیعی است. در گروه‌های دریافت‌کننده استرس فیزیکی و روانی در هر دو نسل، کاهش تعداد سلول اسپرماتوژنیک و ازبین‌رفتن انسجام بافتی مشاهده می‌شود. در گروه‌های دریافت‌کننده سولپیراید هم در موش‌های والد و هم فرزند، کاهش اسپرماتوژنز شدیدتر و ازبین‌رفتن انسجام بافتی بیشتر قابل توجه است.

غلظت سرمی تستوسترون

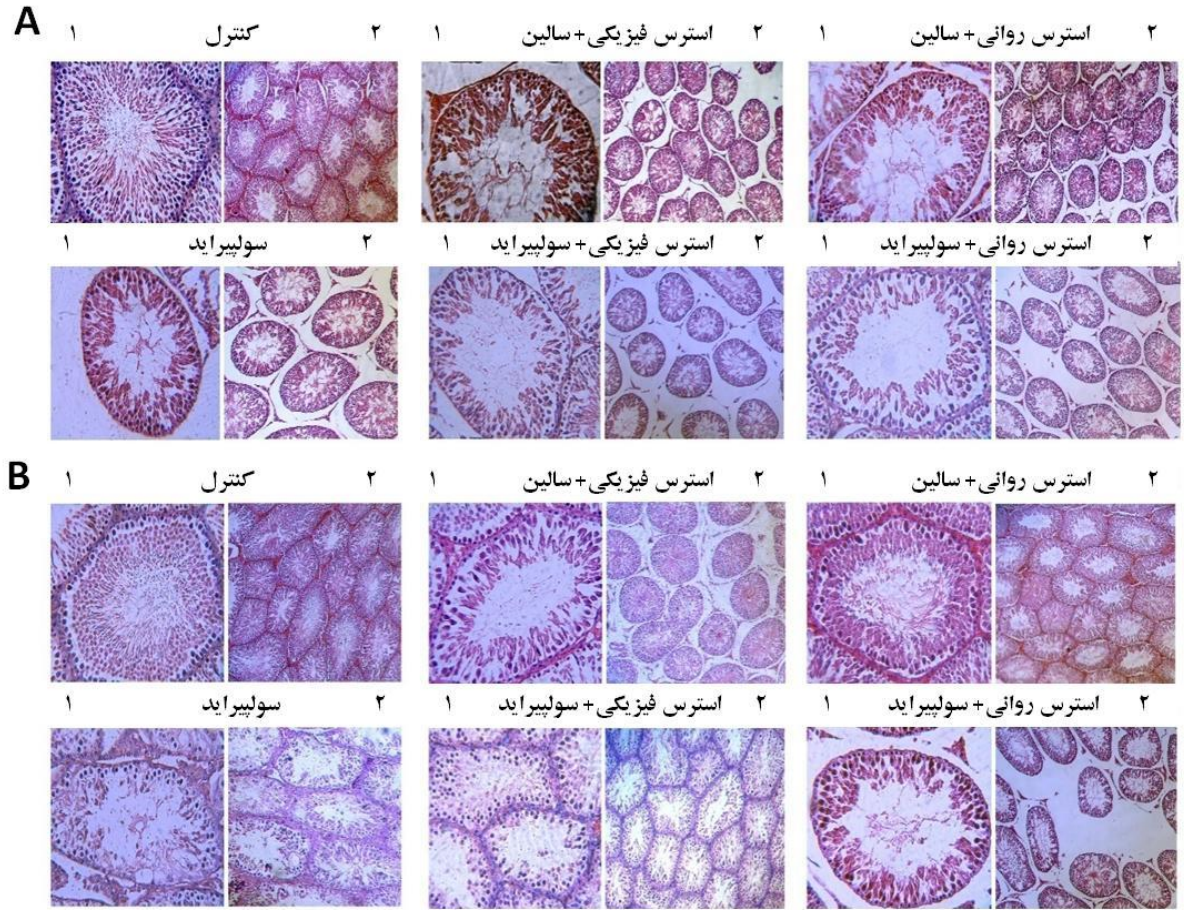
نمودار ۵ غلظت سرمی تستوسترون را در والد (A) و فرزند (B) نشان می‌دهد. طبق نمودار ۵، اعمال هر دو نوع استرس فیزیکی و روانی بدون تجویز سولپیراید باعث کاهش معنی‌دار غلظت سرمی تستوسترون در هر دو نسل والد و فرزند می‌شود (P<۰/۰۵). اختلاف معنی‌داری بین نتایج حاصل از اعمال استرس فیزیکی و روانی وجود داشت (P<۰/۰۵)، به‌طوری‌که استرس فیزیکی بیش از استرس روانی سبب کاهش غلظت تستوسترون شد. تجویز سولپیراید به موش‌های سالم در مقایسه با موش‌های سالم دریافت‌کننده سالین سبب کاهش معنی‌دار غلظت تستوسترون شد (P<۰/۰۵). علاوه‌براین، هم‌زمانی تجویز سولپیراید و اعمال استرس‌های فیزیکی یا روانی به موش‌ها باعث شد غلظت تستوسترون هرچه بیشتر و به‌طور معنی‌دار (P<۰/۰۵) در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سالین متناظر خود در هر دو نسل کاهش یابد. البته اختلاف بین گروه‌های استرس فیزیکی در فرزندان در شاخص مذکور تفاوت معنی‌دار نداشت (P>۰/۰۵).

جدول شماره ۱: مقایسه میانگین فراسنجه‌های مورفومتریک بیضه در والد و فرزندان گروه‌های مختلف آزمایشی (میانگین±انحراف‌معیار)

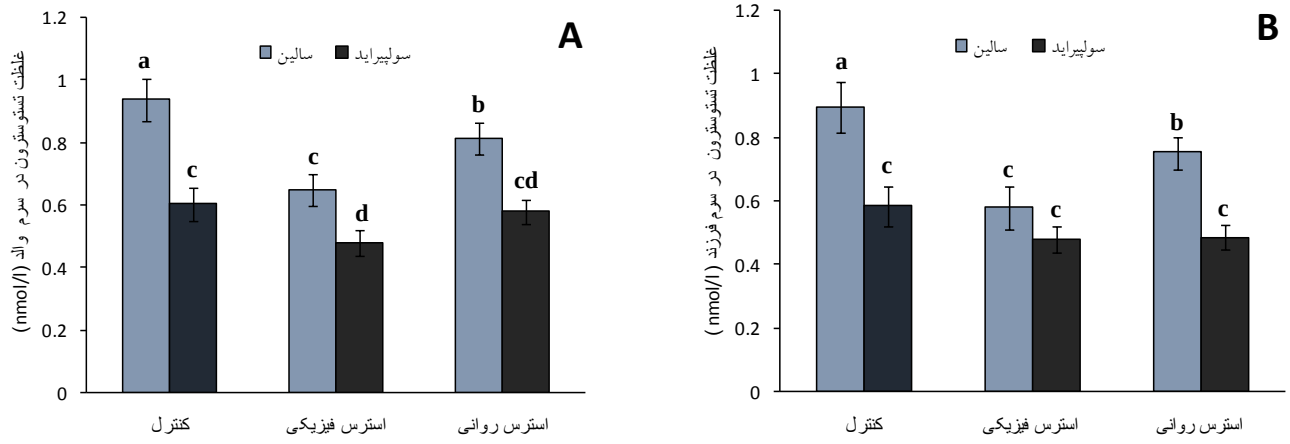
گروه‌ها	قطر لوله‌های اسپرم‌ساز والد(میکرومتر)	قطر لوله‌های اسپرم‌ساز فرزند(میکرومتر)	ضخامت کپسول بیضه والد(میکرومتر)	ضخامت کپسول بیضه فرزند(میکرومتر)
کنترل سالین	۱۱۵ ± ۱/۳۵^{a}	۱۱۶ ± ۱/۳۴ ^{a}	۲/۷۴ ± /۰۶^{a}	۲/۸۴ ± /۰۷^{a}
کنترل سولپیراید	۱۱۱ ± ۱/۵۷ ^{b}	۱۰۳ ± ۱/۲۹^{b}	۱/۷۷ ± /۰۷^{c}	۱/۸۸ ± /۰۸^{c}
استرس فیزیکی سالین	۱۱۰ ± ۰/۹۶^{b}	۱۰۲ ± ۱/۶۳^{b,c}	۲/۴۹ ± /۰۶^{b}	۲/۲۲ ± /۰۸^{b}
استرس فیزیکی سولپیراید	۱۰۵ ± ۱/۲۸ ^{c}	۹۸ ± ۲/۰۶^{c}	۱/۵۲ ± /۰۶^{d}	۱/۴۳ ± /۰۵ ^{d}
استرس روانی سالین	۱۱۳ ± ۱/۴۷^{a,b}	۱۱۳ ± ۱/۴۹^{a}	۲/۷۶ ± /۰۶^{a}	۲/۳۹ ± /۰۶^{b}
استرس روانی سولپیراید	۱۰۵ ± ۱/۱۰^{c}	۱۰۵ ۱±/۲۰^{b}	۱/۵۵ ± /۰۵ ^{d}	۱/۳۰ ± /۰۶ ^{d}

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID



شکل شماره ۱: مقاطع عرضی بافت بیضه موش‌های تحت تیمار (A)؛ مقاطع عرضی بافت بیضه فرزندان موش‌های تحت تیمار (B)
شکل‌های ۱ بزرگ‌نمایی ۴۰ برابری و شکل‌های ۲ بزرگ‌نمایی ۱۰ برابری؛ رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین



نمودار شماره ۵: سطوح سرمی تستوسترون والد (A) و فرزند (B)؛ گروه‌هایی که حتی یک حرف مشابه با هم گرفته‌اند، اختلاف معنی‌دار با یکدیگر ندارند (P>۰/۰۵) و گروه‌هایی که هیچ حرف مشابهی نگرفته‌اند، اختلاف معنی‌دار دارند (P<۰/۰۵). داده‌ها به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار گزارش شده‌اند.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد اعمال ۱۴ روز استرس به حیوانات تحت تیمار به اختلال در روند اسپرماتوژنز منجر شد. به‌این‌ترتیب که تعداد سلول‌هایی که در این فرایند نقش دارند اعم از اسپرماتوگونی،

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

اسپرماتوسیت و اسپرماتید و نیز تعداد سلول‌های پشتیبان آن‌ها (سرتولی) به میزان قابل توجهی کاهش یافت. علاوه‌براین، استرس باعث کاهش معنی‌دار قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و نازک‌ترشدن کپسول بیضه و نیز کاهش غلظت سرمی تستوسترون شد. پیش‌ازاین، ارتباط منفی بین استرس و باروری مردان نشان داده شده است (۱۴). استرس مزمن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA: Hypothalamic–Pituitary–Adrenal) را فعال می‌کند و باعث افزایش ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از غده آدرنال می‌شود. ترشح هورمون‌های آدرنالی اثرات مهاری بر فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG: Hypothalamic–Pituitary–Gonadal) دارند و به کاهش تولید و ترشح تستوسترون منجر می‌شوند (۱۴،۲۰). همچنین استرس با فعال کردن مسیرهای آپوپتوز و آسیب‌رساندن به بافت بیضه به کاهش تولید و ترشح تستوسترون منجر می‌شود (۲۱،۲۲). تستوسترون تقریباً برای پیشبرد تمامی مراحل اسپرماتوژنز ضروری است (۲۳) و هر عاملی مانند استرس که بر ترشح تستوسترون تأثیر بگذارد، احتمالاً بر روند اسپرماتوژنز نیز مؤثر خواهد بود.

در مطالعه حاضر استرس مزمن در موش‌های صحرایی از طریق کاهش غلظت تستوسترون سبب بروز اختلال در فرایند اسپرماتوژنز شد. احتمالاً کاهش تعداد سلول‌های سرتولی نیز به علت فعال‌شدن مسیرهای آپوپتوز به دنبال استرس باشد. پیش‌ازاین، نشان داده شده است که استرس روزمره می‌تواند با اثر بر ظرفیت لقاح داخلی در موش‌های صحرایی نر و فرزندان نسل بعد تأثیر منفی بگذارد (۴). به‌این‌ترتیب، نتایج مطالعه حاضر هم‌راستا با یافته‌های پیشین است. علاوه‌براین، در مطالعه حاضر برای اولین بار اثرات سوء هر دو نوع استرس فیزیکی و روانی بر روند اسپرماتوزنز نشان داده شد. بر اساس یافته‌ها به نظر می‌رسد استرس فیزیکی بیش از استرس روانی آثار مخرب بر اسپرماتوژنز و ساختار لوله‌های اسپرماتوژنیک داشته باشد. با وجود اینکه فرزندان در معرض استرس قرار نداشتند، اما این نتایج در هر دو نسل والد و فرزند مشاهده شد که حاکی از انتقال این اختلالات از والد به فرزند است. احتمال می‌رود استرس سبب تغییر محتوای ژنتیکی سلول‌های جنسی در والد شده باشد که طی لقاح و تولیدمثل از والد نر به فرزندان منتقل شده و بر ساختار و عملکرد اندام‌های تولیدمثلی تأثیر گذاشته است.

همچنین در مطالعه حاضر مشاهده شد تیمار حیوانات با سولپیراید که سبب مهار گیرنده‌های D2 دوپامین می‌شود، به‌تنهایی یا هم‌زمان با اعمال استرس باعث تشدید اختلالات ناشی از استرس در هر دو نسل والد و فرزندان شده است. در این مطالعه تعداد سلول‌هایی که در فرایند اسپرماتوژنز نقش دارند اعم از اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت و اسپرماتید و نیز تعداد سلول‌های سرتولی به‌دنبال تجویز آنتاگونیست گیرنده‌های D2 در موش‌ها کاهش معنی‌داری پیدا کرد و این اثر در فرزندان همین موش‌ها نیز مشاهده شد. همچنین تیمار با سولپیراید باعث کاهش هرچه بیشتر قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و نازک‌ترشدن کپسول بیضه و نیز کاهش بیشتر در غلظت سرمی تستوسترون در مقایسه با گروه‌های سالین شد.

طبق مطالعات انجام‌شده استرس می‌تواند سبب بروز عوارض متعدد روحی و روانی اعم از افسردگی و اضطراب شود (۲۴). داروهای ضدروان‌پریشی (آنتی‌سایکوتیک) که گیرنده‌های دوپامینی را هدف قرار می‌دهند، گزینه‌ای برای کنترل عوارض ناشی از استرس است (۱۰،۲۵). پیش‌ازاین نشان داده شده است که داروهای ضدروان‌پریشی مسدودکننده گیرنده D2 به دلیل القای هایپرپرولاکتینمی به اختلال در عملکرد جنسی منجر می‌شوند. پرولاکتین ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) را مهار می‌کند و به‌نوبه خود باعث کاهش تولید و ترشح گنادوتروپین‌ها و تستوسترون، کاهش تولید اسپرم و اختلال در فرایند اسپرماتوژنز می‌شود (۱۴)؛ بنابراین، مصرف برخی داروهای آنتاگونیست‌های گیرنده D2 با عوارض جانبی جنسی و اختلالات تولیدمثلی در زنان و مردان همراه است. این داروها در مردان باعث اختلال در میل جنسی، اختلال در نعوظ و تأخیر در انزال می‌شوند (۲۴).

سولپیراید ازجمله داروهای ضدروان‌پریشی است که امروزه اغلب بیماران مبتلابه اسکیزوفرنی، افسردگی، اضطراب و زخم دوازدهه از آن استفاده می‌کنند (۱۰،۲۵). این دارو به‌طور انتخابی آنتاگونیست گیرنده D2 است و با بلوکه‌کردن گیرنده D2 دوپامین باعث کاهش فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز ،

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

کاهش تولید cAMP و کاهش فعالیت آنزیم پروتئین کیناز A (PKA: Protein Kinase A) به‌واسطه سیگنالینگ پروتئین G می‌شود.

مطالعات نشان داده‌اند گیرنده D2 دوپامین در مایع منی، اسپرم و تخمدان نیز یافت می‌شود (۴،۷). از طرفی پروتئین کیناز A نقش مهمی در تنظیم جنبه‌های متنوع فعالیت سلول یوکاریوتی دارد و جهش در زیر واحدهای پروتئین کیناز A در بافت گناد در اسپرماتوژنز تأثیر منفی دارد (۲۶). همچنان که در مطالعه حاضر مشاهده شد، تجویز سولپیراید سبب بروز اختلال در فرایند اسپرماتوژنز در موش‌های تحت تیمار شد. همچنین در مطالعه حاضر برای اولین بار نشان داده شد عوارض جانبی سولپیراید صرفاً به شخص مصرف‌کننده ختم نمی‌شود، بلکه آثاری سوئی بر ساختار و فیزیولوژی تولیدمثلی افراد نسل بعد نیز دارد. احتمال می‌رود سولپیراید از طریق متأثرکردن محتوای ژنتیکی سلول‌های جنسی بر ویژگی‌های افراد نسل بعد اثر گذاشته باشد.

بااین‌وجود، طراحی مطالعاتی ضروری به نظر می‌رسدکه احتمال دخالت سولپیراید و البته سایر داروهای ضدروان‌پریشی در تغییر ماده ژنتیکی سلول‌ها بخصوص گامت‌ها را بررسی کند. پیش‌ازاین نشان داده شده است مصرف سولپیراید به‌عنوان دارو توسط مادر در دوران بارداری، گیرنده دوپامین را در فرزندان مسدود می‌کند و به تغییر غلظت پلاسمایی پرولاکتین منجر می‌شود (۲۷)؛ اما تاکنون تأثیر مصرف سولپیراید یا سایر آنتاگونیست‌ها یا آگونیست‌های دوپامینی بر هیچ‌یک از ویژگی‌های فرزندان موش‌های نر تحت تیمار بررسی نشده است. در مطالعه حاضر برای اولین بار تأثیر مهار گیرنده D2 و اثرات آن بر روند اسپرماتوژنز در والد نر و فرزندان حاصل از والد تحت تیمار بررسی شد.

نتیجه‌گیری

درمجموع بر اساس مطالعه حاضر می‌توان نتیجه‌گیری کرد که اعمال استرس اعم از استرس فیزیکی و روانی با آسیب‌زدن به ساختار بیضه و لوله‌های اسپرم‌ساز و کاهش تستوسترون باعث ایجاد اختلال در اسپرماتوژنز می‌شود. اثرات استرس فیزیکی بیش از استرس روانی نمایان است. این اختلالات علاوه بر والد، به‌طور معنی‌داری در افراد نسل بعد نیز مشاهده شد. استفاده از آنتاگونیست گیرنده D2 به‌تنهایی یا هم‌زمان با استرس سبب کاهش هر چه بیشتر تستوسترون و تشدید اختلالات اسپرماتوژنیک در هر دو نسل والد و فرزند می‌شود.

References:

1. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. Endocr Rev 2001;22(6):724-63. PMID: 11739329

2. Satué Ambrojo K, Gardon Poggi JC, Marcilla Corzano M. Physiology and metabolic anomalies of dopamine in horses: a review. London: IntechOpen; 2018. Link

3. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. Physiol Rev 1998;78(1):189-225. PMID: 9457173

4. Rampino A, Marakhovskaia A, Soares-Silva T, Torretta S, Veneziani F, Beaulieu JM. Antipsychotic drug responsiveness and dopamine receptor signaling; old players and new prospects. Front Psychiatry 2019;9:702. PMID: 30687136

5. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. Pharmacol Rev 2011;63(1):182-217. PMID: 21303898

6. Cariati F, Galdiero G, Coppola G, Galdiero M, Salzano C, Pivonello C, et al. The role of dopamine pathway on human sperm: in vitro effect of dopamine receptor agonists and antagonists on sperm motility, kinetics and viability. 18th European Congress of Endocrinology, Munich, Germany; 2016. Link

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

7. Saravi SS, Mousavi SE, Saravi SS, Dehpour AR. Minocycline attenuates depressive-like behaviour induced by rat model of testicular Torsion: involvement of nitric oxide pathway. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016;118(4):249-58. PMID: 26381433

8. Solomon R, Shvartsur R, Azab AN. The association between psychotropic drug use and fertility problems among male subjects. J Psychiatr Pract 2019;25(1):22-33. PMID: 30633729

9. Omori IM, Wang J. Sulpiride versus placebo for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev 2009;2:CD007811. PMID: 19370694

10. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. Am Fam Physician 2010;81(5):617-22. PMID: 20187598

11. Kulkarni MP, Juvekar AR. Attenuation of acute and chronic restraint stress-induced perturbations in experimental animals by Nelumbo nucifera Gaertn. Indian J Pharm Sci 2008;70(3):327-32. PMID: 20046740

12. Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flügge G, Korte SM, et al. Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. Neurosci Biobehav Rev 2011;35(5):1291-301. PMID: 21316391

13. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. Physiol Rev 2016;96(1):55-97. PMID: 26582516

14. Zou P, Wang X, Yang W, Liu C, Chen Q, Yang H, et al. Mechanisms of stress-induced spermatogenesis impairment in male rats following unpredictable chronic mild stress (uCMS). Int J Mol Sci 2019;20(18):4470. PMID: 31510090

15. Paul C, Teng S, Saunders PT. A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death. Biol Reprod 2009;80(5):913-9. PMID: 19144962

16. Saki G, Rahim F, Vaysi OA. Effect of forced swimming stress on in-vivo fertilization capacity of rat and subsequent offspring quality. J Hum Reprod Sci 2010;3(1):32-4. PMID: 20607006

17. Benelli A, De Pol A, Poggioli R, Cavazzuti E, Arletti R, Bertolini A, et al. L-sulpiride, at antidepressant dosage, prevents conditioned-fear stress-induced gastric lesions in rats. Pharmacol Res 2000;42(2):157-60. PMID: 10887045

18. Ataka K, Nagaishi K, Asakawa A, Inui A, Fujimiya M. Alteration of antral and proximal colonic motility induced by chronic psychological stress involves central urocortin 3 and vasopressin in rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2012;303(4):G519-28. PMID: 22651925

19. Mirza Mohamadi M, Sohrabi D. The effect of the molybdenum trioxide (MoO3) nanoparticles on histological changes of testis and spermatogenesis process in adult male Wistar rats. J Arak Univ Med Sci 2015;17(12):64-74. Link

20. Rivier C, Rivest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. Biol Reprod 1991;45(4):523-32. PMID: 1661182

21. Guo Y, Sun J, Li T, Zhang Q, Bu S, Wang Q, et al. Melatonin ameliorates restraint stress-induced oxidative stress and apoptosis in testicular cells via NF-κB/iNOS and Nrf2/HO-1 signaling pathway. Sci Rep 2017;7(1):9599. PMID: 28851995

22. Hardy MP, Gao HB, Dong Q, Ge R, Wang Q, Chai WR, et al. Stress hormone and male reproductive function. Cell Tissue Res 2005;322(1):147-53. PMID: 16079965

23. Leaver RB. Male infertility: an overview of causes and treatment options. Br J Nurs 2016;25(18):S35-40. PMID: 27734725

24. Beeder LA, Samplaski MK. Effect of antidepressant medications on semen parameters and male fertility. Int J Urol 2020;27(1):39-46. PMID: 31542895

25. Kato K. Response of patients in mixed state of anxiety and depression to low dose sulpiride. Igaku Kenkyu 1993;63(1):15-9. PMID: 8328259

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID
26. Parodi J. Motility, viability, and calcium in the sperm cells. Syst Biol Reprod Med 2014;60(2):65-71. PMID: 24328361

27. de Azevedo Camin N, Vieira ML, Montagnini BG, Kiss AC, Gerardin DC. Effects of maternal exposure to the galactagogue Sulpiride on reproductive parameters in female rats. Physiol Behav 2015;140:247-53. PMID: 25554483

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0