مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی نوزدهم، شماره‌ی ۵، صفحه‌های ۳۶۹ ـ ۳۵۷ (آذر ـ دی ۱۳۹۶)

مقاله‌ی مروری

پیامدهای آناتومیک و فیزیولوژیک مواجهه‌ی جنین با آندروژن

مرضیه صالحی جهرمی[۱]، دکتر آزیتا زاده‌وکیلی[۲]، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی[۱]

۱) مرکز تحقیقات اندوکراینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، ۲) مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، بزرگراه شهید چمران، ولنجک، خ یمن، ابتدای خیابان پروانه، پلاک ۲٤، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم – کد پستی: ۱۹۸۵۷۱۷٤۱۳، دکتر فهیمه رمضانی تهرانی؛
e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: مطالعات گسترده روی انسان و مدل‌های حیوانی، تأثیر مواجهه‌ی جنین در بازه‌های زمانی ویژه و تعیین‌کننده‌ی پیش از تولد با عوامل محیطی (از جمله هورمون‌ها، مواد شیمیایی، تغذیه و عوامل اجتماعی)، بر رشد و تکامل جنین را نشان داده‌اند. هورمون‌های جنسی از جمله‌ی این عوامل محیطی هستند که بیشترین اثرات را بر رشد و تکامل بخش‌های مختلف جنین به جا می‌گذارند و در این بین، آندروژن‌ها، به لحاظ دارا بودن منابع مختلف تولید و ترشح، بیشتر از سایر هورمون‌ها مورد توجه هستند. یافته‌های حاصل از این تحقیقات نشان داده‌اند که آندروژن مازاد می‌تواند در دوران جنینی به عنوان یک تراتوژن عمل کند و باعث ایجاد نقایصی در زمینه‌های مختلفی، از قبیل اختلال در عملکرد غدد درون‌ریز، دستگاه عصبی و هم‌چنین بروز اختلالات روان‌شناختی و رفتاری در بزرگ‌سالی شود. به لحاظ اهمیت دوران بحرانی پیش از تولد در بروز ناهنجاری‌های بزرگسالی، مطالعات بنیادی بسیاری بر چگونگی تاثیر عوامل محیطی بر این دوران حساس متمرکز شده‌اند. این مقاله به ارائه‌ی شواهدی می‌پردازد که تاثیر آندروژن‌های مازاد در این دوران را بر رشد و تکامل جنین، که می‌تواند زمینه‌ساز بروز برخی فنوتیپ/بیماری‌های ویژه در بزرگسالی باشد، نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: آندروژن مازاد، مواجهه پیش از تولد، تکامل جنینی
دریافت مقاله: ۹٦/٤/٤ـ دریافت اصلاحیه: ۹٦/٦/۲۵ ـ پذیرش مقاله: ۹٦/٦/۲٦

مقدمه

کنش متقابل عوامل محیطی و ژنتیکی در رشد و تکامل موجودات زنده، موضوعی غیر قابل اغماض است. بررسی تاثیر محیط، از دیرباز مورد توجه محققان علوم زیستی بوده است و پابه‌پای بررسی‌های ژنتیکی در حال گسترش است. جدا از اثرات محتمل فیزیکی ناشی از محیط، تأثیر محیط بر رشد و نمو جاندار، از طریق تغییرات شیمیایی ویژه‌ای اعمال می‌شود که اغلب نتیجه‌ی تغییر غلظت و یا سازوکار هورمون‌های جاندار است. هورمون‌های جنسی، نظر به مکانیسم عمل آن‌ها، از اصلی‌ترین هورمون‌های عامل در مسیر تکامل جاندار هستند. با توجه به بحرانی بودن دوران جنینی، نقش هورمون‌های جنسی در این دوران از اهمیت بسیار بیشتری برخوردار است.

مدارک و شواهد اپیدمیولوژی و بالینی مختلفی دال بر ارتباط بین محیط پیش از تولد و خطر ابتلا به بیماری‌های مختلف و فنوتیپ‌های ویژه در بزرگسالی وجود دارد. در سال ۱۹۹۲، بیکر و همکارانش[i] با تکیه بر فرضیه‌ی «منشاء جنینی بیماری‌ها»[ii]، پیشنهاد کردند که مداخله‌گرهای دوران جنینی، مثل فقر غذایی و مواجهه با برخی عوامل محیطی، می‌تواند از طریق تغییر تمایزات و تعاملات سلولی و بافتی در محیط رحمی و دست‌کاری برنامه‌ریزی تکاملی جنین، باعث بروز برخی بیماری‌ها در بزرگسالی شود.[۱،۲]

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد، اندام‌هایی که در دوران جنینی دستخوش برنامه‌ریزی تکاملی می‌شوند، تعیین‌کننده‌ی عملکرد فیزیولوژی و متابولیکی جاندار در بزرگسالی خواهند بود. به عنوان مثال، چاقی شکمی در

i - Barker et al.
ii - Fetal Basis of Adult Disease (FEBAD)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

مردان بالغ، با محدودیت رشد درون رحمی[۳] و شرایط پراسترس آن دوران از زندگی[٤] ارتباط دارد.

به طور کلی، محیط درون رحمی، نه تنها بقای جنین را تعیین می‌کند، بلکه بر ایجاد فنوتیپ بزرگسالی‌اش نیز اثر دارد. تغییرات محیطی جنین که شامل فقر غذایی، کمبود اکسیژن و عدم تعادل هورمونی هستند، تمایز و رشد اندام‌های جنینی را در جهتی تغییر می‌دهند که ممکن است به عدم کارایی آن اندام‌ها منجر شود.[۵،٦]

مطالعات زیادی در زمینه‌ی تأثیر هورمون‌ها، از جمله استروئیدها، بر تکامل بافت‌های مختلف، به ویژه بافت‌ها و اندام‌های تناسلی، انجام شده و یا در دست انجام است؛ چرا که استروئیدها نقش گسترده‌ای در هماهنگ‌سازی تعاملات محیطی و تمایز اندام‌های جنینی دارند.[۷،۸]

عدم تعادل هورمونی مادر نیز یکی از عوامل تأثیرگذار بر رشد و تکامل جنین است. فرضیه‌ی تأثیرات آندروژن مازاد مادری بر جنین، در دوران مختلف جنینی، سال‌هاست که مورد بحث جوامع علمی متخصص در زمینه‌های مختلف بیولوژی، شامل تولیدمثل، متابولیسم، آناتومی و غیره است و تحقیقات گسترده روی گونه‌های مختلف پستانداران، از موش و گوسفند گرفته تا انسان، مؤید نقش آندروژن مازاد مادری در تغییر مسیرهای تکاملی اندام‌ها و بافت‌های مختلف جنینی است. از مطالعات مربوط می‌توان به بررسی نقش تستوسترون،[۹،۱۰] دی‌هیدروکسی تستوسترون (DHT)[۱۱،۱۲] و مجموعه‌ی تستوسترون و فلوتامید (آنتاگونیست آندورژن‌ها)[۱۳] بر ایجاد نقایص سیستم تناسلی گوسفند و میمون اشاره کرد.

شواهد انسانی، شامل شاخص نسبت اندازه انگشت دوم به چهارم،[۱٤] اندازه فاصله‌ی آنوژنیتال،[۱۵،۱٦] ابتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک[۱۷،۱۸] و هایپرپلازی مادرزادی آدرنال،[۱۹] به عنوان شاخص‌هایی جهت تعیین احتمال مواجهه‌ی جنین با آندروژن مازاد در نظر گرفته می‌شوند. هم‌چنین، مدل‌های حیوانی آندروژنیزه شده، اثرات آندروژن مازاد بر جنین را، به شکل ایجاد تغییرات متنوع فیزیومورفولوژی، در در دوران بزرگسالی نشان داده‌اند.

با توجه به اهمیت موضوع مواجهه‌ی پیش از تولد با آندروژن‌ها، از نظر پاتوفیزیولوژی این پدیده و اثراتی که می‌تواند در بلندمدت بر سلامت جامعه و هزینه‌های بهداشتی داشته باشد؛ و هم‌چنین عدم وجود منبع فارسی جامع در این زمینه؛ مطالعه، بررسی و جمع‌بندی بیشتر منابع علمی و تهیه یک منبع جامع و روان به زبان فارسی در جهت آگاهی دانشجویان و علاقمندان ضروری به‌نظر می‌رسد.

این مقاله‌ی مروری به بررسی تأثیرات آندروژن مازاد جنینی بر ایجاد تغییرات فیزیوآناتومی سیستم تناسلی و سایر تغییرات فیزیولوژی جاندار می‌پردازد.

روش کار

این مقاله با مرور و بررسی مقالاتی که در زمینه‌ی تأثیر مواجهه جنین با مقادیر مازاد آندروژن، در چند دهه اخیر در مجلات تخصصی به چاپ رسیده‌اند و بیشترشان پژوهشی هستند، نگاشته شده است تا به عنوان منبعی جامع و مختصر به زبان فارسی برای دانشجویان و علاقمندان به این زمینه علمی مورد استفاده قرار گیرد. مقالات و منابع استفاده شده اغلب از جستجوی Pubmed به دست آمده‌اند و برخی نیز حاصل ارائه‌ی مطالب علمی در سمینارها و کنگره‌های بین‌المللی بوده‌اند.

تغییرات آناتومی دستگاه تناسلی

آندروژن پیش از تولد، تمایز جنسی و شکل‌گیری دستگاه تناسلی را تعیین می‌کند. در انسان، آناتومی دستگاه تناسلی جنسیت جنین و در پی آن تکامل رفتاری آن را رقم می‌زند.[۲۰]

تبدیل سیستم تناسلی اولیه‌ی جنین به دستگاه تناسلی مردانه، به میزان آندروژن جنینی وابسته است و همین وابستگی، آن را به شاخص مهمی برای تعیین مواجهه‌ی جنینی با آندروژن تبدیل کرده است.

نشان داده شده است که در پستانداران، افزایش آندروژن دوران جنینی و ابتدای تولد، منجر به مردانه شدگی[i] یا ابهام سیستم تناسلی[ii] و هم‌چنین ایجاد رفتار و کنش‌های مردانه[iii] در جنین‌های ماده می‌شود.[۲۱] آندروژن مازاد جنینی، از طریق عملکرد گیرنده‌ی آندروژن و با تحریک شکل‌گیری هر دو سیستم مردانه‌ی داخلی و خارجی (خارجی شامل پنیس و کیسه‌های بیضه، و داخلی شامل انشعابات مجرای ولفین)[iv]، تکامل لوله‌ی واژنی- رحمی در پستانداران جفت دار ماده را به سوی مردانه شدن پیش می‌برد. در میمون‌های رزوس[۲۲] و موش‌های صحرایی که در دوران جنینی تحت آندروژن قرار گرفته‌اند،[۲۳] رشد واژن به مقدار کمی مهار می‌شود و سوراخ واژن نیز از حد معمول تنگ‌تر خواهد بود.

i - Genital virilization
ii - Ambiguous genitalia
iii - Behavioural masculinization
iv - Wolffian duct

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

در جنین‌های موش‌های صحرایی که مواجهه با آندروژن مازاد دارند، بسته به زمان و دوز هورمون مورد استفاده، افزایش فاصله‌ی مقعدی- تناسلی،[i] [۱۷،۲۴،۲۵] طول لیگامنت‌های تخمدان،[۲۵،۲۶] طول کلیتوریس و کاهش طول واژن،[۱۷] اندازه سوراخ واژن و فاصله سوراخ واژن تا فالوس و در برخی از دوزها نیز عدم وجود سوراخ واژن و سختی شکاف فالوس[۲۳،۲۷] دیده می‌شود. طی تکامل جنسی موش صحرایی و بسته به زمان مواجهه، آندروژن از شکل‌گیری نوک پستان‌ها و هاله‌های پستانی[ii]، جلوگیری می‌کند[۲۸،۲۹] که در یک مدل موش صحرایی نیز دیده شد.[۱۷]

گوسفندان ماده‌ای که در دوران جنینی با پروپیونات تستوسترون و یا DHT مواجه شدند نیز دارای مجرای ادراری[iii] بلندتری، به اندازه ۵ برابر حالت طبیعی، و مشابه مجرای ادراری نرینه بودند. در حالت طبیعی، رحم به یک واژن کیسه مانند و بدشکل[iv] متصل می‌شود، اما در نمونه‌هایی که با DHT مواجه شدند، به مجرای ادراری و در نمونه‌های مواجه با پروپیونات تستوسترون، به یک کیسه کور راه داشتند.[۳۰]

زنانی که، در اثر هایپرپلازی مادرزادی آدرنال[۳۱] و یا ترکیبات آندروژنی اگزوژن،[۳۲] در دوران جنینی با آندروژن مازاد مواجه می‌شوند، نیز با درجات متفاوتی از مردانه‌شدگی سیستم تناسلی، شامل هایپرتروپی کلیتوریس[v]، انسداد لابیا[vi]، جابجایی سوراخ رحم و یا وجود پنیس به دنیا می‌آیند.[۲۵] بسته به زمان مواجهه با آندروژن، وزن و مورفولوژی تخمدان نیز، به ویژه به صورت افزایش لایه‌ی سلول‌های تکا و ایجاد مورفولوژی مشابه با آن‌چه در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک رخ می‌دهد، می‌تواند تغییر یابد.[۳۳]

تغییر اندازه‌ی فاصله مقعدی- تناسلی تحت مواجهه با آندروژن، ویژه‌ی نوزادان دختر نیست و در در نوزادان پسر نیز، به صورت کاهش این اندازه دیده می‌شود.[۲۵] مردانی که در دوران پیش از تولد با مقادیر کافی آندروژن مواجه نبوده‌اند، ممکن است با هیپوسپدی[vii]، میکروپنیسی[viii]، ابهام[ix] و زنانگی کامل دستگاه تناسلی به دنیا بیایند. این شرایط اغلب در نتیجه‌ی سندرم عدم حساسیت به آندروژن[x]،[۳۴] و یا نقص ۵- آلفا ردوکتاز[۳۵] ایجاد می‌شود. بسته به مقدار هورمون، وزن نوک پنیس نیز در این زاده‌ها کاهش می‌یابد.[۲۵] با توجه به مشاهده‌ی تغییرات هورمونی و آنزیمی ویژه بیضه، روشن است که آندروژن مازاد جنینی می‌تواند در دوران خاصی از تکامل جنین، بر مورفولوژی و تکامل سلول‌های لایدیگ بیضه نیز اثر داشته باشد.[۳۶]

این یافته‌ها بیان می‌کنند که مواجهه‌ی جنینی با آندروژن، آناتومی بخش خارجی و هم‌چنین مجاری تناسلی را تغییر می‌دهد و به سمت مردانه شدن پیش می‌برد.

تغییرات فیزیولوژی

الف) فیزیولوژی تولیدمثل

- *عملکرد سیستم تولید مثلی*

آسیب‌پذیری دستگاه تولیدمثلی نسبت به مواجهه‌ی زودهنگام با هورمون‌های استروئیدی به یکی از دغدغه‌های جوامع مدرن امروزی تبدیل شده‌است.

با توجه به مطالعاتی که روی نخستی‌های غیر انسان انجام شده است، دوره‌های حساسی در زمان رشد و تکامل جنین وجود دارد که در این دوران، غلظت تستوسترون سرمی جنین‌های نر بیشتر از ماده است و بر همین اساس، تصور می‌شود که این همان زمان اثر تستوسترون بر تکامل عصبی و رفتاری است. هرچند اطلاعات کمی در دست است،[۳۷] اما به نظر می‌رسد که زمان تمایزات جنسی تحت تاثیر تستوسترون در انسان، در حدود هفته‌های ۷ تا ۸ جنینی باشد؛[۳۸] هرچند افزایش ناگهانی میزان تستوسترون جنینی در هفته‌های ۸ تا ۲۴ جنین نر دیده می‌شود.[۳۷]

فنوتیپ‌های مشابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، از قبیل ناهنجاری‌های عملکردی تخمدان در فرآیند تکامل فولیکول‌ها می‌تواند از عواقب مواجهه‌ی جنین با مقادیر مازاد آندروژن باشد. در این حالت، ترشح هورمون‌های تخمدانی و مورفولوژی تخمدان نیز تغییر می‌کند. این تغییرات به مقدار و زمان مواجهه بستگی دارد.

دیده شده است که میمون‌های رزوسی که در اواخر دوران جنینی (نودمین روز از ۱۶۵ روز بارداری) در معرض آندروژن قرار گیرند، فنوتیپ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را بدون مردانه‌شدگی نشان می‌دهند.[۳۹]

i - Anogenital distance (AGD)
ii - Areolas
iii - Urethra
iv - Malformed uterine
v - Clitoral Hypertrophy
vi - Labial fusion
vii - Hypospadia
viii - Micropenis
ix- Ambiguous

x- AIS: Androgen Insensitivity Syndrome

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

در یک مدل گوسفندی، ناهنجاری اولیه‌ی تکامل فولیکول‌های تخمدانی دیده شد. در هشت ماهگی این حیوانات، درصد فولیکول‌های primordial به طور معنی‌داری کاهش، و به طور کلی، مثل آن‌چه در شرایط سندرم تخمدان پلی‌کیستیک[i] انسانی رخ می‌دهد، تعداد فولیکول‌های در حال رشد افزایش داشت، که بیانگر تأثیر آندروژن مازاد جنینی، نه تنها بر ترشح نامنظم گنادوتروپین‌ها، بلکه بر مراحل فولیکولوژنز اولیه است.[۴۰]

در گروهی از موش‌های صحرایی که در روزهای ۱۶ تا ۱۹ جنینی تحت آندروژن قرار گرفتند، تعداد فولیکول‌های پری‌آنترال و آنترال[ii] به طور معنی‌داری افزایش یافت.[۱۷]

در مدل گوسفندی دیگری، افزایش تعداد فولیکول‌های استروژنی، و افزایش بیان ژهای مسیر استروئیدوژنز بدون ایجاد فنوتیپ PCOS دیده شد. افزایش تعداد فولیکول‌های مذکور، منجر به افزایش ترشح آندروستندیون وابسته به LH خواهد شد. این تغییرات بیانگر این است که تکامل سلول‌های تکای تخمدانی در اثر مواجهه‌ی جنینی با آندروژن دچار نقص می‌شود و توانایی استروژنیک آن‌ها افزایش می‌یابد.[۴۱]

هرچند در مدل‌های گوسفندی، شواهدی دال بر تأثیر آندروژن مازاد جنینی بر مورفولوژی، تکثیر سلولی و حجم سلول‌های ژرمینال[iii] تخمدانی دیده نشده است؛ اما با توجه به تغییرات مولکولی دیگری که در این حیوانات رخ می‌دهد، پیشنهاد می‌شود که آندروژن مازاد بر تکامل تخمدان جنین اثر دارد و ممکن است باعث ایجاد استعداد ابتلا به PCOS در بزرگسالی شود.[۴۲]

از سویی دیگر، دیده شده است که سطوح بالای آندروژن[iv] مادری ممکن است از طریق تحریک تولید hCG جفتی، باعث هایپرپلازی و افزایش تولید آندروژن تخمدانی شود.[۴۳]

از نظر عملکرد جنسی نیز می‌توان موش‌های صحرایی ای که در روزهای ابتدایی بارداری تحت دی‌هیدرواپی-آندوسترون[v] (DHEA) قرار گرفته‌اند، را مثال زد که نسبت به آن‌هایی که در روزهای انتهای بارداری با همین ماده مواجه شده‌اند، سقط‌های بیشتری را نشان دادند.[۳۳] در گروهی از موش‌های صحرایی که در روزهای ۱۶ تا ۱۹ جنینی تحت آندروژن قرار گرفتند، کم‌وزنی،[۴۴،۴۵] کاهش وزن جفت،[۴۵] تولد نوزادان کوچک یا زایش تعداد کمتر از حد معمول[۴۴] دیده شد.

تغییر چرخه‌های تولیدمثلی در انسان و چندین مدل حیوانی که مواجهه‌ی جنینی با آندروژن داشته‌اند، دیده شده است.[۱۸] در موش‌های ماده‌ای که در دوران جنینی تحت DHT قرار گرفته اند، تغییرات سیکل استروس در بزرگسالی به وضوح دیده می‌شود.[۴۶،۴۷]

کاهش آندروژن در دوران جنینی تأثیری بر مورفولوژی و عملکرد تخمدان ندارد؛ اما افزایش آن از دو طریق اثر مستقیم آندروژن و تبدیل شدن آندروژن به استروژن، منجر به ایجاد تخمدان کوچک، فولیکولار[۴۸] و پلی‌کیستیک و افزایش تولید آندروژن تخمدانی در زمان بزرگسالی می‌شود؛ مثل آنچه در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک روی می‌دهد.[۹]

در مورد موش‌های صحرایی نر، بسته به مقدار هورمون مورد استفاده، تعداد و تحرک اسپرم‌ها و هم‌چنین وزن کلی بدن، مغز و اندام‌های تناسلی افزایش و تعداد سلول‌های سرتولی[vi] بیضه کاهش پیدا می‌کند[۴۹] و مسیر تکاملی حساسیت و پاسخ‌دهی گنادی به GnRH را در نرها جلو می-اندازد.[۵۰] در مدل موش صحرایی دیگری که در روزهای ۱۷، ۱۸ و ۱۹ جنینی با تستوسترون مواجه شده بودند، نیز تغییر الگوی رفتارهای جنسی و جفت‌پذیری و بالا رفتن رفتارهای تهاجمی مشاهده شد.[۵۱]

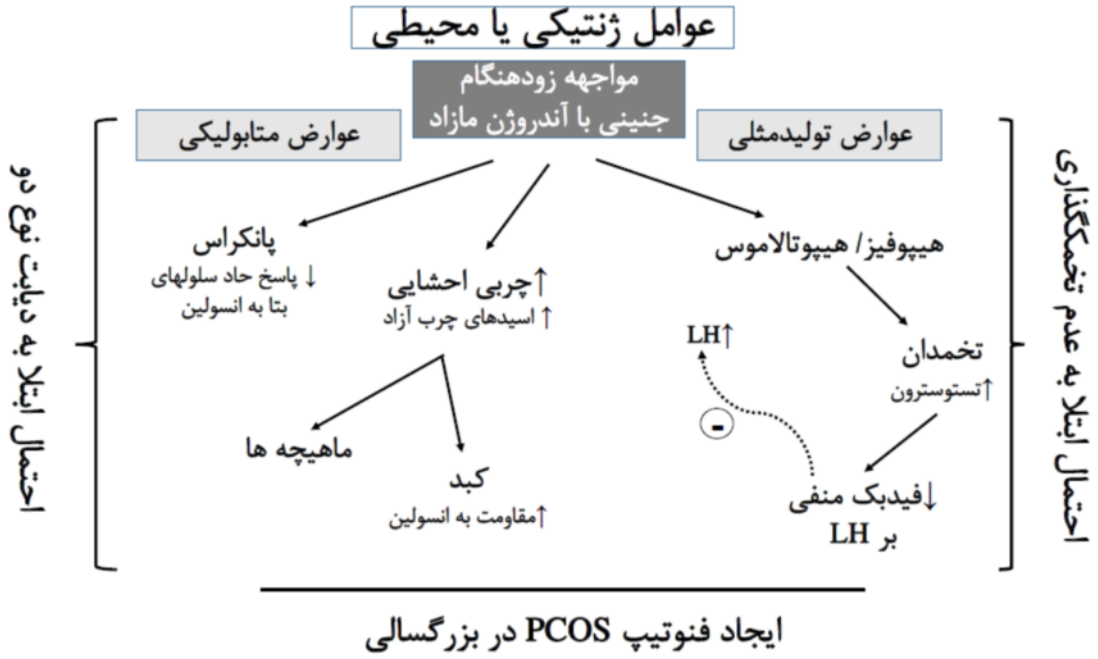
یکی از شاخصه‌های مواجهه‌ی جنینی با آندروژن در انسان، نسبت اندازه انگشت دوم (انگشت اشاره) به چهارم (انگشت حلقه) یا 2D:4D ratio است که در هفته چهاردهم جنینی تنظیم و ثابت می‌شود[۵۲] و در مردان کمتر از زنان است.[۵۳] به نظر می‌رسد که این شاخص تحت تاثیر میزان آندروژن و استروژن جنین در این دوران قرار دارد که در فاصله هفته هشتم تا بیست و چهارم جنینی میزان بالایی دارد.[۵۴] پیشنهاد می‌شود که رشد انگشت چهارم را میزان تستوسترون، و رشد انگشت دوم را میزان استروژن جنینی تعیین می‌کند.[۵۴]

شاخص 2D:4D ratio با تعداد اسپرم و میزان تستوسترون سرمی مردان بالغ ارتباط عکس دارد.[۱۴] یافته‌ها نشان می‌دهند که مواجهه‌ی جنین با آندروژن می‌تواند از

i - PolyCystic Ovarian Syndrome (PCOS)
ii- Pre-antral and Antral follicles
iii- Germ cells
iv - Hyperandrogenism
v - Dehydroepiandrosterone
vi - Sertoli cells

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

روش‌های مختلفی، مثل ایجاد بیماری‌های تضعیف‌کننده توانایی باروری، بر عملکرد جنسی و قدرت باروری در بزرگسالی اثر گذاشته و توان تولیدمثلی را، هم از نظر فیزیولوژیکی و هم عصبی- رفتاری، در هر دو جنس کاهش دهد.



شکل ۱- تأثیر زودهنگام مواجهه‌ی جنینی با آندروژن و در نهایت ایجاد فنوتیپ PCOS

آغاز بلوغ

مواجهه‌ی جنینی با هورمون‌های استروئیدی، به عنوان یک عامل محیطی، تعیین‌کننده‌ی زمان آغاز بلوغ در بسیاری از گونه‌های پستانداران است.[۵۵]

کاهش توان باروری، به تعویق افتادن بلوغ و افزایش مدت زمان شیرخوارگی نیز به وضوح در موش‌های صحرایی مواجه شده با آندروژن مشاهده می‌شود.[۲۷] در مطالعه‌ای نشان داد شد که مواجهه جنینی مدل موشی با سطوح پایین DHE، آغاز بلوغ و همچنین پیری سیستم تولیدمثلی را در بزرگسالی زاده‌های ماده جلو می‌اندازد. به طوری‌که این حیوانات بلوغ و پیری زودرس سیستم تولید مثلی را بروز می‌دهند و اولین بچه‌زایی آن‌ها نیزبا تاخیر قابل توجهی همراه است.[۵۶]

با توجه به اثر تحریکی GnRH بر ترشح LH، و مشاهده‌ی مدل‌های حیوانی مرتبط، استدلال بر این است که آندروژن مازاد جنینی، اثرات تحریکی GnRH بر ترشح LH را تقویت می‌کند و باعث افزایش ترشح LH و در نتیجه عدم ایجاد سیکل جنسی در بزرگسالی می‌شود.[۵۷]

یافته‌های مطالعات نشان می‌دهند که مواجهه‌ی جنینی با آندروژن‌ها زمان‌بندی بلوغ را در میمون‌های نر تعیین می‌کند[۵۱] و بروز صفات مردانه در آن‌ها را با شدت بیشتری پیش می‌برد. مواجهه‌ی میمون‌های رزوس با انانتات تستوسترون (TE) و فلوتامید در دوره‌های مختلف پیش از تولد باعث می‌شود که این حیوانات در زمان پیش از بلوغشان، پاسخ متفاوتی به GnRH بدهند و در نتیجه سطح LH و اندازه بیضه آن‌ها از حالت طبیعی، حتی تا سه و نیم برابر، بیشتر شود.[۵۵]

- **تغییرات سطوح هورمون‌های محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گنادی**

از چهل سال پیش، شواهدی دال بر این که غلظت آندروژن‌ها طی تکامل، الگوی ترشح گنادوتروپین‌های هیپوتالاموسی را برنامه‌ریزی می‌کند، وجود دارد.[۵۸] مطالعات روی موش‌های صحرایی، که در دوران جنینی در معرض آندروژن قرار گرفته بودند، نشان دادند که حساسیت شبکه عصبی GnRH به فیدبک منفی استروئید در این حیوانات کاهش می‌یابد و در نتیجه، باعث افزایش ترشح LH و انحراف تکامل فولیکولی در زاده‌های ماده‌ی آن‌ها

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

می‌شود.[۵۹،۶۰] در این حیوانات، وزن غده هیپوفیز نیز چهل درصد افزایش پیدا می‌کند.[۶۱] از سویی دیگر، نشان داده شده که در نتیجه تغییر در عملکرد و افزایش پیامدهی نورون‌های گاباژنریک[i] GnRH، تحت تأثیر مواجهه‌ی جنینی با آندروژن، میزان ترشح LH افزایش می‌یابد[۴۶] و موج های منظم LH در ماده‌هایی که در دوران جنینی در معرض آندروژن قرار گرفته‌اند، ایجاد نمی‌شود.[۶۲] این الگو مشابه الگوی موج‌های LH در موجودات نر است.

اعتقاد بر این است که آندروژن مازاد جنینی، بیان ژن‌های گیرنده آندروژن در ناحیه پری اپتیک[ii] هیپوتالاموس جنین را فعال و بیان ژن‌های گیرنده پروژسترون تحت تأثیر استروژن[iii] را مهار می‌کند و بدین‌ترتیب، الگوی ترشح و عمل GnRH از حالت زنانه خارج می‌شود. مشابه آن‌چه در هیپرپلازی مادرزادی آدرنال رخ می‌دهد، افزایش میزان آندروژن در دوران جنینی، با افزایش میزان LH باعث ایجاد پرکاری تخمدانی، و در نتیجه ترشح آندروژن زیاد می‌شود.[۳۳،۶۲] مردانه‌شدگی پالس‌های GnRH، که منجر به افزایش پالس‌های LH می‌شود، نیز در مدل‌های موشی و گوسفندی که مواجهه‌ی درون رحمی با آندروژن داشته‌اند، گزارش شده است.[۶۲،۶۳]

در موش‌های صحرایی ماده‌ای که در روزهـــای ۱۶ تا ۱۹ جنینی با آندروژن مواجه شدند، کاهش سطح هورمون های آنتی مولرین (AMH) و استروژن؛ همراه با افزایش میزان تستوسترون و LH[۱۷] مشاهده شد؛ در حالی‌که در موش‌های نر این مواجهه، موجب کاهش سطح سرمی تستوسترون پس از بلوغ شد.[۴۹] در رت‌های ماده‌ای که در روز ۲۰ جنینی در معرض آندروژن قرار گرفتند، سطح سرمی AMH به صورت معنی‌داری کاهش یافت.[۶۴] مواجهه با آندروژن مازاد پیش از تولد در موش‌های صحرایی نر، باعث کاهش سطح سرمی LH، کاهش میزان تولید تستوسترون بیضوی؛ و هم‌چنین کاهش پروتئین‌ها و آنزیم‌های دخیل در مسیر استروئیدوژنز می‌شود.[۳۶]

به طور کلی، برای ترشح موجی GnRH و سپس LH باید آندروژن‌ها آروماتیزه شوند؛ در حالی‌که آندروژن‌های غیرآروماتیزه برای ترشح تونیک LH وارد عمل می‌شوند. می‌توان گفت که مواجهه‌ی جنین‌های نر با دی هیدروتستوسترون روال موجی و تونیک ترشح LH را به هم می‌ریزد و به شکل متفاوتی کنترل می‌کند.[۶۵]

در زمان نر شدن جنین، تستوسترون جنینی می‌تواند با اثر بر سلول‌های بنیادی که در بزرگسالی به سلول‌های لایدیگ تبدیل می‌شوند، میزان ترشح تستوسترون بزرگسالی را تعیین و برنامه‌ریزی کند،[۱۶] به طوری‌که در مدل موش صحرایی که در روزهای ۱۷، ۱۸ و ۱۹ جنینی با تستوسترون مواجه شده بودند، کاهش میزان تستوسترون سرمی زاده‌های نر بالغ مشاهده شد؛[۵۱] هر چند در مطالعه‌ی دیگری تفاوت معنی‌داری در این مورد دیده نشده است.[۴۹]

در انسان نیز افزایش سطح تستوسترون مادری در اواسط بارداری با افزایش سطح هورمون آنتی‌مولرین [iv] (AMH) در بزرگسالی جنین‌های دختر این مادران ارتباط دارد.[۶۶]

ب) تغییرات متابولیکی

شواهد گسترده‌ای دال بر نقش انسولین، به عنوان یک گنادوتروپین برای تحریک تولید آندروژن تخمدان وجود دارد.[۶۷] از آنجایی که کاهش میزان آندروژن منجر به تعدیل حساسیت به انسولین می‌شود،[۶۸] می‌توان گفت که شاید این مقاومت به انسولین است که باعث هایپرآندروژنی می‌شود؛ نه برعکس.[۶۹] اما مطالعات جدیدتر این دیدگاه را تغییر داده‌اند، به طوری که مواجهه‌ی جنینی با آندروژن در نخستی‌های غیرانسان و گوسفند نه تنها بسیاری از ویژگی‌های تولیدمثلی PCOS، بلکه فنوتیپ‌های متابولیک آن را نیز ایجاد می‌کند.[۱۸،۷۰] از این رو، نقش آندروژن پیش از تولد در ایجاد بیماری‌های هتروژنی چون PCOS، با داشتن ویژگی‌ها و ناهنجاری‌های متابولیکی و تولیدمثلی، نکته‌ای مورد توجه است.

در زنان مبتلا به PCOS، مقاومت به انسولین و پاسخ ناقص انسولین پانکراس به گلوکز بروز می‌کند که از عوامل نقایص بنیادی و اساسی ایجاد دیابت نوع دو هستند و در صورت وجود چاقی نیز وخیم‌تر می‌شوند.[۶۹،۷۱] مدل‌های حیوانی میمون، گوسفند و موش، که در دوران جنینی با آندروژن مازاد مواجه شده‌اند، نیز همین علائم را نشان می‌دهند. در مدل حیوانی ماده‌ی تحت تأثیر آندروژن مازاد جنینی، افزایش معنی‌دار ترشح انسولین رخ می‌دهد[۷۲] و هنگامی که در مواجهه با DHT قرار گیرد، افزایش معنی‌داری

i - GABAergic
ii - Preoptic area
iii - Estrogen-induced expression
iv - Anti-Mullerian Hormone

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

در غلظت‌های گلوکز ناشتا، انسولین و لپتین مشاهده می‌شود. هم‌چنین، نحوه‌ی عملکرد انسولین در همئوستازی سیستم انسولین/ گلوکز بدن نیز مختل می‌شود. این یافته‌ها تأثیر آندروژن مازاد جنینی بر اختلالات متابولیکی و نقص مسیر پیام رسانی انسولین از طریق IRS و AKT در حیوانات مدل را تأیید می‌کنند؛ که می‌تواند به مقاومت محیطی انسولین در طی بلوغ منجر شود.[۷۳]

میمون‌های رزوسی که در محیط رحمی در معرض آندروژن مازاد قرار گرفتند، بسته به زمان مواجهه، نقایص ویژه ترشح انسولین و یا عملکرد انسولین را بروز دادند.[۷۴] به طوری‌که، تجمع وابسته به چاقی چربی احشائی[i]، و همچنین، افزایش حجم چربی کل بدن و چربی غیراحشائی، در صورت مواجهه‌ی دیرهنگام، و هایپرانسولینمی وابسته به چربی احشایی[ii]، در صورت مواجهه زودهنگام با آندروژن، ایجاد می‌شود.[۷۵]

در موش‌های صحرایی ماده‌ی بالغی که در روزهای پایانی جنینی با تستوسترون تیمار شده‌اند، علائم سندرم متابولیک، شامل دیس‌لیپیدمی و استئاتوز کبدی،[iii] در شرایطی که آدیپوسیتی نیز وجود داشته باشد، بروز می‌کند. پس هایپرانسولینمی را نیز می‌توان نتیجه‌ی مستقیم مواجهه با آندروژن دانست.[۷۶]

مطالعات نشان داده‌اند که غلظت‌های میلی‌مولاری آندروژن می‌تواند تولید و ترشح انسولین را در موش‌های صحرایی افزایش دهد.[۷۷] در موش‌های صحرایی نری که در دوران جنینی در معرض آندروژن قرار گرفته‌اند، سطح گلوکز، توده‌های چربی زیرجلدی، تجمع چربی خلفی-صفاقی[iv] و اپیدیدیمی در دوران بلوغ افزایش می‌یابد؛ اما تغییری در میزان وزن بدن رخ نمی‌دهد. با این تفاسیر، پیشنهاد می‌شود که تغییرات این‌چنینی، به همراه تغییراتی که در بیان ژن‌های این حیوانات مشاهده می‌شود، می‌تواند نتیجه‌ی آروماتیزاسیون آندروژن به استروژن باشد، تا اثر مستقیم آندروژن.[۴۷] از سوی دیگر، برعکس موش‌های صحرایی ماده با همین شرایط، در حیوانات نر، مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدمی دیده نمی‌شود که به نظر می‌رسد برنامه‌ریزی جنینی توسط آندروژن برای برخی از جنبه‌های متابولیکی به جنس گونه ارتباط دارد و در دو جنس به صورت متفاوتی به‌وقوع می‌پیوندد.[۷۸]

آندروژن مازاد جنینی قادر است تکامل جنینی پانکراس و تعداد سلول‌های بتای پانکراس را تحت تأثیر قرار دهد و از این طریق، باعث افزایش تعداد سلول‌های بتا، افزایش ترشح انسولین و بیان گیرنده‌های آندروژن در سطح سلول‌های بتا شود. البته دیده شده است که این اثرات در مدل‌های حیوانی ماده رخ می‌دهد و بدین ترتیب، بازهم می‌توان گفت که آندروژن مازاد در جنین‌های نر و ماده دارای اثرات متفاوتی است.[۷۲] هنگامی‌که سلول‌های بتای پانکراس این حیوانات برداشته شوند و در محیط آزمایشگاه در معرض آندروژن قرار گیرند، نیز همین اثرات دیده می‌شود.[۴۷]

در موش‌های صحرایی ماده‌ای که در روزهای ۱۶ تا ۱۹ جنینی در معرض آندروژن قرار گرفته‌اند، حجم توده‌ی چربی و اندازه آدیپوسیت‌ها کاهش می‌یابد، و هم‌چنین افزایش سطح تری‌گلیسیرید در بدو تولد، استعداد ابتلا به کبد چرب غیرالکلی در بزرگسالی این حیوانات را رقم خواهد زد. همین حیوانات در بزرگسالی دارای سطح بالای گلوکز ناشتا، پاسخ پانکراسی ناقص به گلوکز، مقاومت به انسولین و آدیپوسیت‌های بزرگ هستند. اعتقاد بر این است که افزایش آندروژن مادری، استروئیدوژنز جفتی را تغییر می‌دهد و باعث به هم ریختن متابولیسم لیپید در بزرگسالی می‌شود.[۴۵]

بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که آندروژن مازاد جنینی بر تکامل و عملکرد آدیپوسیت‌ها در بزرگسالی اثر می-گذارد.[۴۷] به نظر می‌رسد که افزایش آندروژن در زمان تکامل، به‌ویژه پیش از تولد و در دوران بلوغ، بر توزیع چربی بدن اثر گذاشته، چاقی شکمی[v] و در نهایت مقاومت به انسولین را سبب می‌شود.[۷۹] همان‌طوری که در شکل ۱ نشان داده شده است، چنین نقایص متابولیکی مشابهی بین مدل‌های حیوانی PCOS و زنان مبتلا به PCOS، مدرک مستحکمی دال بر وجود منشاء جنینی ناهنجاری‌های متابولیکی است که ممکن است از طریق برنامه‌ریزی جنینی تجمع ترجیحی چربی شکمی ایجاد شده باشد.[۹]

ج) فیزیولوژی قلبی- عروقی

گیرنده‌های آندروژنی در میوسیت‌های زنان و مردان بیان می‌شوند[۸۰] و استروئیدهای غدد جنسی از تنظیم‌کننده-های اصلی و کلیدی عملکرد قلبی- عروقی هستند و نقش

i - Adiposity-dependent visceral fat accumulation
ii - Visceral Fat-Dependent Hyperinsulinemia
iii - Hepatic Steatosis
iv - Retroperitoneal
v - Abdominal Adiposity

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

مهمی در پاتوفیزیولوژی سیستم قلبی- عروقی بازی می‌کنند. به‌عنوان مثال، کاهش وزن قلب و هم‌چنین کاهش مناطق cross sectional میوسیتی در یک مدل موشی نـــر، که در آن ژن گیرنده آندروژن ناکاوت شده،[i] بیان‌گـــــر اثر پروهایپرتروفیک تستوسترون بر میوسیت‌ها است.[۸۱]

می‌توان به این نتیجه رسید که مواجهه‌ی پیش از تولد با مقادیر مازاد آندروژن، به ویژه در زمان ایجاد و تکامل قلب و سیستم عروقی، ممکن است بروز بیماری‌های عروقی در بزرگسالی و تغییر ساز و کار سیستم قلبی- عروقی را در بزرگسالی برنامه‌ریزی کند.

اتساع عروقی وابسته به اندوتلیوم، که با تعامل دو فاکتور EDHF (فاکتور اندوتلیومی هایپرپلاریزه کننده) و نیتریک اکساید انجام می‌شود، در تعدیل فشار خون سرخرگی عمل می‌کند و نقص این سیستم به صورت مختص به جنس اتفاق می‌افتد؛ به این شکل که در نرها وابسته به EDHF و در ماده‌ها وابسته به نیتریک اکساید است.[۸۲] در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است که آندروژن مازاد جنینی می‌تواند موجب پرفشاری خون در موش‌های صحرایی و گوسفندان شود[۸۳،۸۴] و از سویی دیگر باعث ایجاد پرفشاری خون وابسته به گنادها[ii]،[۸۵] به صورت افزایش فشار آئورتی[۸۲،۸۴،۸۶] در بزرگسالی شود؛ که در اثر کند شدن مکانیسم اتساع عروقی وابسته به اندوتلیوم[iii] رخ می‌دهد.

در پروموتر ژن پروتئین کینازC[iv] موش صحرایی، یک عنصر پاسخ به آندروژن وجود دارد که در هنگام تحریک با آندروژن، گیرنده‌های آندروژن به آن متصل می‌شوند و با عملکرد خود به‌عنوان تقویت‌کننده[v]، بیان ژن را به شدت افزایش می‌دهند، و از این طریق، انعطاف‌پذیری عروق و فشار خون را تنظیم می‌کنند.[۸۷]

بر اساس یافته‌های حاصل از یک مدل گوسفندی PCOS، به نظر می‌رسد که آندروژن مازاد پیش از تولد، مسیر پیام‌رسانی انسولین را به هم می‌ریزد و با تنظیم نشانگرهای مولکولی هایپرتروفی قلب و استرس، باعث بهم‌ریختن نظم و آرایش میوکارد و افزایش قطر کاردیومیوسیت‌ها، به ویژه در بطن چپ می‌شوند و منجر به تغییر در نوآرایی میوکارد قلب و آسیب به آن خواهند شد.[۸۸]

در یک مطالعه‌ی انسانی در کشور نیجریه نشان داده شد، مواجهه‌ی جنین‌های نر با آندروژن، با خطر ابتلا به سندرم متابولیک[vi] و بیماری‌های قلبی و عروقی ارتباط دارد.[۸۹]

بنابراین به نظر می‌رسد که مواجهه‌ی پیش از تولد با مقادیر مازاد آندروژن، به ویژه در زمان ایجاد و تکامل قلب و سیستم عروقی، ممکن است بروز بیماری‌های عروقی در بزرگسالی و تغییر ساز و کار سیستم قلبی و عروقی را در بزرگسالی برنامه‌ریزی کند.

د) فیزیولوژی سیستم عصبی

تستوسترون، به عنوان یکی از اولین هورمون‌های جنسی، تأثیرات فراوانی بر ایجاد تفاوت‌های فیزیولوژی و رفتاری بین دو جنس نر و ماده می‌گذارد؛ به طوری‌که باعث کاهش ترس و احساس درد و افزایش قدرت خطر کردن و توجه به تهدید در مردان می‌شود. در مطالعه‌ی جدیدی ثابت شد که مواجهه‌ی زودهنگام با آندروژن (به ویژه تستوسترون) می‌تواند اثرات آتی بر عملکرد مغزی و رفتار داشته باشد.[۹۰] علی‌رغم کاهش شاخص 2D:4D ratio در مردان نسبت به زنان، نشان داده شده است که مردان هم‌جنس‌گرا[vii] 2D:4D ratio بالاتری نسبت به مـــــردان دگرجنس‌گرا[viii] دارند.[۹۱] به عبارت دیگر، تستوسترون مازاد جنینی، هم‌زمان با تغییر این شاخص، بر تکامل عصبی جنین‌های نر نیز اثر گذاشته است.

تأثیر تستوسترون پیش از تولد، بر تکامل سیستم عصبی مرکزی و زمینه سازی ایجاد رفتارهای مردانه، در مطالعات حیوانی انجام و به اثبات رسیده است.[۹۲] در زمینه‌ی تفاوت‌های رفتاری فردی بین دو جنس نیز، می‌توان از تمایل بیشتر مردان نسبت به زنان به مصرف الکل و عوارض بالینی ناهنجاری مصرف الکل[ix] نام برد که می‌تواند در نتیجه‌ی مواجهه با تستوسترون در دوران جنینی باشد.

در مطالعه‌ای نشان داده شده است که مواجهه‌ی جنین‌های نر با آندروژن مازاد، با افزایش علایم بالینی AUD مرتبط است. در واقع، تفاوت‌های جنسیتی خود را در علائم AUD بروز می‌دهد، نه در میزان تمایل به مصرف الکل؛ که شاید این موضوع به تأثیر آندروژن مازاد جنینی بر تکامل سیستم عصبی مربوط باشد.[۹۳] فرضیاتی قوی دال بر تأثیر

i - AR-knockout (ARKO)
ii - Gonad-dependent hypertension
iii - Endothelium-dependent vascular relaxation
iv - PKCδ
v - Enhancer

vi - Metabolic syndrome (MetS)
vii - Homosexual
viii - Heterosexual
ix - Alcohol Use Disorder (AUD)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

مواجهه‌ی جنینی با هورمون‌های جنسی، به ویژه تستوسترون و متابولیت‌های آن، بر هویت‌یابی جنسی، رفتارهای غیر آموزشی ویژه‌ی جنس در کودکی (بازی‌ها و علایق پسرانه و دخترانه) و تمایل به هم‌جنس و یا جنس مخالف وجود دارد.[۹۴] حتی در زمینه رفتارهایی که بیشتر گمان می‌شود که جنبه تربیتی- اجتماعی داشته باشند، نیز تأثیر آندروژن مازاد دوران جنینی گزارش شده است. در مطالعه‌ی انجام شده روی جمعیتی از دانش‌آموزان چینی دیده شد که پسر بچه‌هایی که در دوران جنینی در معرض آندروژن مازاد بودند، در سنین نوجوانی بیشتر از سایرین رفتارهای تهاجمی و اختلالات تمرکزی و توجهی از خود نشان دادند.[۹۵]

مطالعه‌ی انسانی که بر روی فرزندان جوان و نوجوان مبتلا به CAH[i] انجام شد، نشان داد که دختران مبتلا به CAH درک سه بعدی، جغرافیایی و مکانیکی بیشتری نسبت به خواهران سالم خود داشتند، در حالی‌که پسران مبتلا به CAH در این سه عامل نمره کمتری از برادران سالم خود کسب کردند. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که مواجهه‌ی پیش از تولد با آندروژن مازاد به طور مستقیم بر توانایی مکانیک و تصور فضایی دختران اثر دارد و اثر خود را از طریق علاقمندی‌های فعالیت‌های مردانه بروز می‌دهد.[۹۶]

مطالعات حیوانی روی نخستی‌های غیرانسان نشان می‌دهند که تفاوت‌های رفتاری جنسی به آناتومی تناسلی بستگی ندارد، بلکه منعکس‌کننده‌ی تغییرات سیستم عصبی کنترل‌کننده رفتار است که به وسیله‌ی هورمون‌های پیش از تولد شکل می‌گیرد.[۹۷]

به طور کلی، آندروژن‌ها نقش مهمی در رشد مغز پستانداران دارند. از آن جمله می‌توان به تستوسترون یا متابولیت‌های آن اشاره کرد که در مناطق عصبی با گیرنده‌های مناسب بر الگوهای مرگ و میر سلول، بقا، اتصال عصبی و ویژگی‌های عصبی تأثیر می‌گذارند؛ در نتیجه، قرار گرفتن در معرض تستوسترون در طول زمان‌های بحرانی رشد و تکامل اولیه، می‌تواند تغییرات رفتاری دائمی در فرد ایجاد کند.

ه) اثرات دیگر

مواجهه‌ی جنین با مقادیر مازاد آندروژن، با محدود شدن رشد جنین و تولد نوزادان کم‌وزن نیز مرتبط است.[۹۸-۱۰۰] تستوسترون می‌تواند با اثر بر بیان و فعالیت عوامل رشد، بر تمایز، ایجاد و عملکرد جفت اثر بگذارد.[۱۰۱] تستوسترون مادری قادر به عبور مستقیم از جفت و اثر مستقیم بر رشد جنین نیست؛ پس یکی از سازوکارهای ممکن که منجر به این پدیده می‌شود، تغییر توانایی جفت، در اثر مواجهه با آندروژن، برای انتقال اسیدهای آمینه به جنین است. این اتفاق به دلیل کاهش بیان و فعالیت برخی از انتقال دهنده‌های غشایی پروتئین‌ها در جفت رخ می‌دهد.[۱۰۲]

مشاهده‌ی افزایش نشانگرهای مربوط به واکنش به استرس اکسیداتیو در سرم، کاهش توان آنتی‌اکسیدانی و در نتیجه، کاهش توان و میزان ترمیم آسیب‌های DNA، در جوجه‌هایی که در روزهای ۱۷ و ۱۸ جنینی در معرض آندروژن قرار گرفته‌اند، پیشنهاد می‌کند که گرچه آندروژن‌ها قادر به تغییر مستقیم استرس اکسیداتیو نیستند، اما ممکن است مکانیسم‌های ترمیم آسیب اکسیداتیو را ضعیف و ناقص کنند.[۱۰۳]

نتیجه‌گیری

مشاهدات بالینی و تحقیقات آزمایشگاهی ثابت می‌کنند که مواجهه‌ی جنین با مقادیر مازاد آندروژن، به‌عنوان یک عامل محیطی و با اثر بر عوامل ژنتیکی، تکامل اندام‌های مختلف را طوری برنامه‌ریزی می‌کند که در بزرگسالی، فنوتیپ‌های مختلفی را نشان دهند.

مشخص است که اثر آندروژن مازاد جنینی، هم به مقدار آندروژن و هم به زمان مواجهه، وابسته است. یکی از بحرانی‌ترین زمان‌های تأثیر آندروژن بر جنین، دوران تکامل غدد داخلی است؛ چراکه عمده‌ی فعالیت‌های کنترلی بدن توسط دو سیستم عصبی و هورمونی انجام می‌شود. هرچند این تغییرات در دو جنس نر و ماده به صورت متفاوتی بروز می‌کند، اما می‌توان دید که اثرات آندروژن مازاد در تکامل جنین ماده به مراتب ملموس‌تر از جنین نر است. در این میان، ابتلای زاده‌های ماده‌ی به PCOS به عنوان یکی از مهم‌ترین پیامدهای مواجهه جنینی با آندروژن مطرح است.

بر اساس آن‌چه از یافته‌های مطالعات متعدد در این زمینه نتیجه‌گیری می‌شود، این امکان وجود دارد که سیستم تولیدمثلی جنس ماده با مواجهه با آندروژن محیطی دستخوش تغییر شود؛ به‌ویژه در زمان پیش از تولد. جنین به شدت به مختل‌کننده‌های سیستم اندوکراینی محیطی حساس است. بنابراین، مطالعه و تحقیق پیرامون اثرات آندورژن‌های قبل از تولد در فرزندان نر و ماده، که منجر به ایجاد و تأیید

i - Congenital Adrenal Hyperplasia

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

یک مدل حیوانی قابل استفاده شود، نیز می‌تواند در مطالعه اثرات آندروژن‌های محیطی بسیار مفید باشد.

در نهایت، از آنجایی که تأثیر شرایط محیطی و هورمون‌ها بر رشد و تکامل جنین کاملاً پذیرفته شده و محرز است، و از سویی دیگر پیشگیری از مواجهه با این عوامل نیز ممکن است، مطالعاتی اعم از بررسی ساز و کار و مکانیسم مولکولی عملکرد آندروژن و سایر استروئیدها، برای بررسی اثر شرایط هورمونی درون رحمی و چگونگی برنامه‌ریزی این هورمون‌ها در تمایز و تکامل بافت‌ها و اندام-های خاص جنین مورد نیاز است. شاید یافته‌های این مطالعات بتواند، با پیشنهاد راه‌هایی جهت مقابله با احتمال مواجهه‌ی جنینی با عوامل محیطی مداخله‌گر، در پیشگیری از ابتلا به عوارض ناشی از آن مفید باشد.

References

1. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, Deb D, D'Udine B, Foley RA, et al. Developmental plasticity and human health. Nature 2004; 430: 419-21.
2. Ravelli A C, van der Meulen J H, Michels R. Osmond C, Barker D J, Hales C, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. Lancet 1998; 351: 173-77.
3. Law C, Barker D, Osmond C, Fall C, Simmonds S. Early growth and abdominal fatness in adult life. J Epidemiol Community Health 1992; 46: 184-86.
4. Forsdahl A. Observations throwing light on the high mortality in the county of Finnmark. Is the high mortality today a late effect of very poor living conditions in childhood and adolescence? Int J Epidemiol 2002; 31: 302-08.
5. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. Physiology 2006; 21: 29-37.
6. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. Endocr Rev 2006; 27: 141-69.
7. Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE, Dunaif A, Padmanabhan V, 2006. Animal models and fetal programmmming of the polycystic ovary syndrome, Androgen excess disorders in women. Springer, pp 259-72.
8. Padmanabhan V, Sarma HN, Savabieasfahani M, Steckler TL, Veiga-Lopez A. Developmental reprogrammming of reproductive and metabolic dysfunction in sheep: native steroids vs. environmental steroid receptor modulators. Int J Androl 2010; 33: 394-404.
9. Abbott DH, Padmanabhan V, Dumesic DA. Contributions of androgen and estrogen to fetal programming of ovarian dysfunction. Reprod Biol Endocrinol 2006; 4: 17.
10. Abbott D, Zhou R, Bird I, Dumesic D, Conley A. Fetal programming of adrenal androgen excess: lessons from a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. Endocr Dev 2008; 13: 145-58.
11. Smith P, Steckler T L, Veiga-Lopez A, Padmanabhan V. Developmental programming: differential effects of prenatal testosterone and dihydrotestosterone on follicular recruitment, depletion of follicular reserve, and ovarian morphology in sheep. Biol Reprod 2009; 80: 726-36.
12. Veiga-Lopez A, Astapova OI, Aizenberg EF, Lee JS, Padmanabhan V. Developmental programming: contribution of prenatal androgen and estrogen to estradiol feedback systems and periovulatory hormonal dynamics in sheep. Biol Reprod 2009; 80: 718-25.
13. Jackson LM, Timmer KM, Foster DL. Sexual differentiation of the external genitalia and the timing of puberty in the presence of an antiandrogen in sheep. Endocrinology 2008; 149: 4200-08.
14. Manning JT, Scutt D, Wilson J, Lewis-Jones DI. The ratio of 2nd to 4th digit length: a predictor of sperm numbers and concentrations of testosterone, luteinizing hormone and oestrogen. Hum Reprod 1998; 13: 3000-4.
15. Berenbaum SA, Bryk KK, Nowak N, Quigley CA, Moffat S. Fingers as a marker of prenatal androgen exposure. Endocrinology 2009; 150: 5119-24.
16. Kilcoyne K R, Smith LB, Atanassova N, Macpherson S, McKinnell C, van den Driesche S, et al. Fetal programming of adult Leydig cell function by androgenic effects on stem/progenitor cells. Proc Nat Acad Sci 2014; 111: E1924-E32.
17. Tehrani FR, Noroozzadeh M, Zahediasl S, Piryaei A, Hashemi S, Azizi F. The time of prenatal androgen exposure affects development of polycystic ovary syndrome-like phenotype in adulthood in female rats. Int J Endocrinol Metab 2014; 12: e16502.
18. Abbott D, Barnett D, Bruns C, Dumesic D. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? Human Reprod Update 2005; 11: 357-74.
19. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. The Lancet 2005; 365: 2125-36.
20. Herman R A, Jones B, Mann DR, Wallen K. Timing of prenatal androgen exposure: anatomical and endocrine effects on juvenile male and female rhesus monkeys. Hormones and Behavior 2000; 38: 52-66.
21. Wallen K, Baum MJ. Masculinization and defeminization in altricial and precocial mammals: comparative aspects of steroid hormone action. Hormones, brain and behavior 2002; 4: 385-423.
22. Resko JA, Buhl AE , Phoenix CH. Treatment of pregnant rhesus macaques with testosterone propionate: observations on its fate in the fetus. Biol Reprod 1987; 37: 1185-91.
23. Greene R, Burrill M, Ivy A. Experimental intersexuality. The effect of antenatal androgens on sexual development of female rats. American Journal of Anatomy 1939; 65: 415-69.
24. Rhees R, Kirk B, Sephton S, Lephart E. Effects of prenatal testosterone on sexual behavior, reproductive morphology and LH secretion in the female rat. Dev Neurosci 1997; 19: 430-37.
25. Wolf CJ, Hotchkiss A, Ostby JS, LeBlanc GA, Gray L E. Effects of prenatal testosterone propionate on the sexual development of male and female rats: a dose-response study. Toxicol Sci 2002; 65: 71-86.
26. Lee SM, Hutson JM. Effect of androgens on the cranial suspensory ligament and ovarian position. Anat Rec 1999; 255: 306-15.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

27. Swanson H, Werff ten Bosch JJ. The "Early-androgen" syndrome; effects of pre-natal testostrone propionate. Acta Endocrinol 1965; 50: 379-90.
28. Osamura R. Yoshiyuki IT, Umemura Shinobu. Endocrine System and Endocrine Disrupting Chemicals (EDCs). J Toxicol Pathol 2001; 14: 3-30.
29. Wolf CJ, LeBlanc GA, Ostby JS, Gray LE. Characterization of the period of sensitivity of fetal male sexual development to vinclozolin. Toxicol Sci 2000; 55: 152-61.
30. Lamm C, Hastie P, Evans N, Robinson J. Masculinization of the distal tubular and external genitalia in female sheep with prenatal androgen exposure. Vet Pathol 2012; 49: 546-51.
31. White PC, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. New England Journal of Medicine 1987; 316: 1519-24.
32. Wilkins L. Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins. J Am Med Assoc 1960; 172: 1028-32.
33. 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: 15.
34. Sinnecker GH, Hiort O, Nitsche EM, Holterhus PM, Kruse K. Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. Eur J Pediatr 1996; 156: 7-14.
35. Wilson JD, Griffin JE, Russell DW. Steroid 5α-reductase 2 deficiency. Endocr Rev 1993; 14: 577-93.
36. Connolly F, Rae MT, Bittner L, Hogg K, McNeilly AS, Duncan WC. Excess androgens in utero alters fetal testis development. Endocrinology 2013; 154: 1921-33.
37. Smail P, Reyes F, Winter J, Faiman C. The fetal hormonal environment and its effect on the morphogenesis of the genital system, Pediatric andrology. Springer, 1981; pp. 9-1.
38. Grumbach MM, 1992. Disorders of sex differentiation.
39. Resko JA, Buhl AE, Phoenix CH. Treatment of pregnant rhesus macaques with testosterone propionate: observations on its fate in the fetus. BiolReprod 1987; 37: 1185-91.
40. Forsdike RA, Hardy K, Bull L, Stark J, Webber LJ, Stubbs S, et al. Disordered follicle development in ovaries of prenatally androgenized ewes. J Endocrinol 2007; 192: 421-28.
41. Hogg K, Young JM, Oliver EM, Souza CJ, McNeilly A S, Duncan WC. Enhanced thecal androgen production is prenatally programmed in an ovine model of polycystic ovary syndrome. Endocrinology 2011; 153: 450-61.
42. Hogg K, McNeilly AS, Duncan WC. Prenatal androgen exposure leads to alterations in gene and protein expression in the ovine fetal ovary. Endocrinology 2011; 152: 2048-59.
43. Barbieri RL, Saltzman DH, Torday JS, Randall RW, Frigoletto FD, Ryan KJ. Elevated concentrations of the β-subunit of human chorionic gonadotropin and testosterone in the amniotic fluid of gestations of diabetic mothers. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1039-43.
44. Fritz H, Giese K, Suter H. Prenatal and postnatal development of rats following the maternal treatment with testosterone during the late period of embryogenesis. Arzneimittel-Forschung 1983; 34: 780-82.
45. Sun M, Maliqueo M, Benrick A, Johansson J, Shao R, Hou L et al. Maternal androgen excess reduces placental and fetal weights, increases placental steroidogenesis, and leads to long-term health effects in their female offspring. Am J Physiol Endocrinol Metab 2012; 303: E1373-E85.
46. Sullivan SD, Moenter SM. Prenatal androgens alter GABAergic drive to gonadotropin-releasing hormone neurons: implications for a common fertility disorder. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004; 101: 7129-34.
47. Roland AV, Nunemaker CS, Keller SR, Moenter S M. Prenatal androgen exposure programs metabolic dysfunction in female mice. Journal of Endocrinology 2010; 207: 213-23.
48. Steckler T, Wang J, Bartol FF, Roy SK, Padmanabhan V. Fetal programming: prenatal testosterone treatment causes intrauterine growth retardation, reduces ovarian reserve and increases ovarian follicular recruitment. Endocrinology 2005; 146: 3185-93.
49. Tehrani FR, Noroozzadeh M, Zahediasl S, Ghasemi A, Piryaei A, Azizi F. Prenatal testosterone exposure worsen the reproductive performance of male rat at adulthood. PloS one 2013; 8: e71705.
50. Recabarren SE, Lobos A, Figueroa Y, Padmanabhan V, Foster DL, Sir-Petermann T. Prenatal testosterone treatment alters LH and testosterone responsiveness to GnRH agonist in male sheep. Biol Res 2007; 40: 329-38.
51. Cruz CD, Pereira OC. Prenatal testosterone supplementation alters puberty onset, aggressive behavior, and partner preference in adult male rats. The Journal of Physiological Sciences 2012; 62: 123-31.
52. Garn SM, Burdi AR, Babler WJ, Stinson S. Early prenatal attainment of adult metacarpal-phalangeal rankings and proportions. Am J Phys Anthropol 1975; 43: 327-32.
53. Manning J, Callow M, Bundred P. Finger and toe ratios in humans and mice: implications for the aetiology of diseases influenced by HOX genes. Medl Hypotheses 2003; 60: 340-43.
54. Manning JT, 2002. Digit ratio: A pointer to fertility, behavior, and health, Rutgers University Press.
55. Herman R, Zehr J, Wallen K. Prenatal androgen blockade accelerates pubertal development in male rhesus monkeys. Psychoneuroendocrinology 2006; 31: 118-30.
56. Witham EA, Meadows JD, Shojaei S, Kauffman AS, Mellon PL. Prenatal exposure to low levels of androgen accelerates female puberty onset and reproductive senescence in mice. Endocrinology 2012; 153: 4522-32.
57. Manikkam M, Thompson RC, Herkimer C, Welch KB, Flak J, Karsch FJ, et al. Developmental programming: impact of prenatal testosterone excess on pre-and postnatal gonadotropin regulation in sheep. Biol Reprod 2008; 78: 648-60.
58. Barraclough CA, Gorski RA. Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat. Endocrinology 1961; 68: 68- 79.
59. Padmanabhan V, Evans N, Taylor J, Robinson J. Prenatal exposure to androgens leads to the development of cystic ovaries in the sheep. Biol Reprod 1997; 56: 448-48.
60. Robinson JE, Forsdike RA, Taylor JA. In utero exposure of female lambs to testosterone reduces the sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone neuronal network to inhibition by progesterone. Endocrinology 1999; 140: 5797-805.
61. Robinson J, Hastie P, Shah A, Smith A, Evans N. Developmental programming: prenatal androgen exposure alters the gonadotroph population of the ovine pituitary gland. J Neuroendocrinol 2012; 24: 434-42.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

62. Foecking EM, Szabo M, Schwartz NB, Levine JE. Neuroendocrine consequences of prenatal androgen exposure in the female rat: absence of luteinizing hormone surges, suppression of progesterone receptor gene expression, and acceleration of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator. Biol Reprod 2005; 72: 1475-8.
63. Sarma HN, Manikkam M, Herkimer C, Dell'Orco J, Welch KB, Foster DL, et al. Fetal programming: excess prenatal testosterone reduces postnatal luteinizing hormone, but not follicle-stimulating hormone responsiveness, to estradiol negative feedback in the female. Endocrinology 2005; 146: 4281-91.
64. Daneshian Z, Tehrani FR, Zarkesh M, Zadeh MN, Mahdian R, Vakili AZ. Antimullerian hormone and its receptor gene expression in prenatally androgenized female rats. Int J Endocrinol Metab 2015; 13: e19511.
65. Masek KS, Wood RI, Foster DL. Prenatal Dihydrotestosterone Differentially Masculinizes Tonic and Surge Modes of Luteinizing Hormone Secretion in Sheep. Endocrinology 1999; 140: 3459-66.
66. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, Franks S, Dickinson J E, Hickey M, et al. Serum antimullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). Fertil Steril 2010; 94: 1118-21.
67. Blank S, McCartney C, Marshall J. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. Human Reprod Update 2006; 12: 351-61.
68. Moghetti P, Tosi F, Castello R, Magnani CM, Negri C, Brun E, et al. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 952-60.
69. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18: 774-800.
70. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. International Journal of Andrology 2006; 29: 278-85.
71. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic Ovary Syndrome as a Form of Functional Ovarian Hyperandrogenism Due to Dysregulation ofAndrogen Secretion. Endocr Rev 1995; 16: 322-53.
72. Rae M, Grace C, Hogg K, Wilson L M, McHaffie SL, Ramaswamy S, et al. The pancreas is altered by in utero androgen exposure: implications for clinical conditions such as polycystic ovary syndrome (PCOS). PLoS One 2013; 8: e56263.
73. Yan X, Dai X, Wang J, Zhao N, Cui Y, Liu J. Prenatal androgen excess programs metabolic derangements in pubertal female rats. J Endocrinol 2013; 217: 119-29.
74. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DH. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1206-10.
75. Bruns CM, Baum ST, Colman RJ, Dumesic DA, Eisner JR, Jensen MD, et al. Prenatal androgen excess negatively impacts body fat distribution in a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. Int J Obes 2007; 31: 1579-85.
76. Demissie M, Lazic M, Foecking EM, Aird F, Dunaif A, Levine JE. Transient prenatal androgen exposure produces metabolic syndrome in adult female rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 295: E262-E68.
77. Morimoto S, Fernandez-Mejia C, Romero-Navarro G, Morales-Peza N, DÍaz-Sánchez V. Testosterone Effect on Insulin Content, Messenger Ribonucleic Acid Levels, Promoter Activity, and Secretion in the Rat 1. Endocrinology 2001; 142: 1442-47.
78. Lazic M, Aird F, Levine JE, Dunaif A. Prenatal androgen treatment alters body composition and glucose homeostasis in male rats. J Endocrinol 2011; 208: 293-300.
79. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. J Endocrinol 2002; 174: 1-5.
80. Marsh JD, Lehmann MH, Ritchie RH, Gwathmey JK, Green GE, Schiebinger RJ. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. Circulation 1998; 98: 256-61.
81. Ikeda Y, Aihara Ki, Sato T, Akaike M, Yoshizumi M, Suzaki Y, et al. Androgen receptor gene knockout male mice exhibit impaired cardiac growth and exacerbation of angiotensin II-induced cardiac fibrosis. J Biol Chem 2005; 280: 29661-66.
82. Chinnathambi V, Yallampalli C, Sathishkumar K. Prenatal testosterone induces sex-specific dysfunction in endothelium-dependent relaxation pathways in adult male and female rats. Biol Reprod 2013; 89: 97.
83. Sathishkumar K, Elkins R, Yallampalli U, Balakrishnan M, Yallampalli C. Fetal programming of adult hypertension in female rat offspring exposed to androgens in utero. Early Hum Dev 2011; 87: 407-14.
84. King AJ, Olivier NB, MohanKumar PS, Lee JS, Padmanabhan V, Fink GD. Hypertension caused by prenatal testosterone excess in female sheep. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 292: E1837-E41.
85. Chinnathambi V, Balakrishnan M, Yallampalli C, Sathishkumar K. Prenatal testosterone exposure leads to hypertension that is gonadal hormone-dependent in adult rat male and female offspring. Biol Reprod 2012; 86: 137, 1-7.
86. Maresh RW, 2008. Characterization of Mediators of Cardiac and Renal Development in Response to Increased Prenatal Testosterone, ProQuest.
87. Blesson CS, Chinnathambi V, Hankins GD, Yallampalli C, Sathishkumar K. Prenatal Testosterone Exposure Induces Hypertension in Adult Females via Androgen Receptor–Dependent Protein Kinase Cδ–Mediated Mechanism. Hypertension 2015; 65: 683-90.
88. Vyas A K, Hoang V, Padmanabhan V, Gilbreath E and Mietelka K A. Prenatal programming: adverse cardiac programming by gestational testosterone excess. Sci Rep 2016; 6.
89. Oyeyemi BF, Iyiola OA, Oyeyemi AW, Oricha KA, Anifowoshe AT, Alamukii NA. Sexual dimorphism in ratio of second and fourth digits and its relationship with metabolic syndrome indices and cardiovascular risk factors. J Res Med Sci 2014; 19: 234-9.
90. Lombardo MV, Ashwin E, Auyeung B, Chakrabarti B, Lai MC, Taylor K, et al. Fetal programming effects of testosterone on the reward system and behavioral approach tendencies in humans. Biol Psychiatry 2012; 72: 839-47.
91. McFadden D, Shubel E. The relationships between otoacoustic emissions and relative lengths of fingers and toes in humans. Horm Behav 2003; 43: 421-9.
92. Ryan BC, Vandenbergh JG. Intrauterine position effects. Neuroscince and Biobehavioral Reviews 2002; 26: 665-78.
93. Ellingson JM, Slutske WS, Richmond-Rakerd LS, Martin NG. Investigating the Influence of Prenatal

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

Androgen Exposure and Sibling Effects on Alcohol Use and Alcohol Use Disorder in Females from Opposite-Sex Twin Pairs. Alcohol Clin Exp Res 2013; 37: 868-76.
94. Hines M. Prenatal endocrine influences on sexual orientation and on sexually differentiated childhood behavior. Front Neuroendocrinol 2011; 32: 170-82.
95. Liu J, Portnoy J, Raine A. Association between a marker for prenatal testosterone exposure and externalizing behavior problems in children. Dev Psychopathol 2012; 24: 771-82.
96. Berenbaum SA, Bryk KLK, Beltz AM. Early androgen effects on spatial and mechanical abilities: evidence from congenital adrenal hyperplasia. Behav Neurosci 2012; 126: 86-96.
97. Goy RW, Bercovitch FB, McBrair MC. Behavioral masculinization is independent of genital masculinization in prenatally androgenized female rhesus macaques. Horm Behav 1988; 22: 552-71.
98. Carlsen S, Jacobsen G, Romundstad P. Maternal testosterone levels during pregnancy are associated with offspring size at birth. Eur J Endocrinol 2006; 155: 365-70.
99. Crespi EJ, Steckler TL, MohanKumar PS, Padmanabhan V. Prenatal exposure to excess testosterone modifies the developmental trajectory of the insulin-like growth factor system in female sheep. J Physiol 2006; 572: 119-30.
100. Manikkam M, Crespi E J, Doop DD, Herkimer C, Lee J S, Yu S, et al. Fetal programming: prenatal testosterone excess leads to fetal growth retardation and postnatal catch-up growth in sheep. Endocrinology 2004; 145: 790-98.
101. Slob AK, den Hamer R, Woutersen P, van der Werff ten Bosch JJ . Prenatal testosterone propionate and postnatal ovarian activity in the rat. Acta Endocrinol 1983; 103: 420-7.
102. Sathishkumar K, Elkins R, Chinnathambi V, Gao H, Hankins GD, Yallampalli C. Prenatal testosterone-induced fetal growth restriction is associated with down-regulation of rat placental amino acid transport. Reprod Biol Endocrinol 2011; 9: 110.
103. Treidel L, Whitley B, Benowitz-Fredericks ZM, Haussmann MF. Prenatal exposure to testosterone impairs oxidative damage repair efficiency in the domestic chicken (Gallus gallus). Biol Let 2013; 9: 20130684.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]

Review Article

The Consequences of Prenatal Excess Androgen Exposure in Anatomy of the Reproductive System and Physiology

Salehi Jahromi M[1], Zadeh-Vakili A[2], Ramezani Tehrani F[1]

[1]Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran, [2]Cellular and Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

e-mail: Ramezani@endocrine.ac.ir

Received: 25/06/2009 **Accepted**: 17/09/2017

Abstract

Introduction: The effects of environmental exposure during critical periods of gestational life on fetal growth and development have been confirmed by a large number of studies on human and animal models. Sex hormons are among the most influential environmental factor which affect on growth and development of different organs of fetus. Among them, androgens are the most important ones because they have various sources of production and secretion. Result previous studies that exposure to androgens during pregnancy may act as a teratogenic agent and cause defects, deministrated in offspring's endocrine and neural system developments. Considering the importance of this critical period for the development of some abnormal features in adulthood, basic research and clinical prevention efforts need to be run at this stage. This review article presents evidence on the effect of excessive androgens during fetal life on embryo development and evolution, which can lead to the development of certain phenotypes / diseases in adulthood.

Keywords: Prenatal exposure, Androgen excess, Fetal development

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.16834844.1396.19.5.6.0]