

اثر داروی والسارتان بر هورمون‌های محور هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار

سید ابراهیم حسینی^۱، مؤده حیدری^۲

چکیده

زمینه و هدف: والسارتان به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های آنژیوتانسین II (Ang II)، در درمان اختلالات فشار خون مورد استفاده قرار می‌گیرد و بر بافت‌های مختلف بدن دارای تأثیر است؛ لذا این مطالعه، با هدف بررسی اثر داروی والسارتان بر عملکرد محور هیپوفیز-گناد در موش‌های صحرایی ماده بالغ انجام شد.

روش تحقیق: در این مطالعه، از ۴۰ سر موش صحرایی ماده بالغ که به ۵ گروه ۸ تایی شامل: گروه‌های کنترل، شاهد و ۳ گروه تجربی تقسیم شدند، استفاده گردید. در ابتدا، با تزریق عضلانی استرادیول والرات و پروژسترون، حیوانات هم‌سیکل شدند و سپس به حیوانات گروه شاهد، روزانه یک میلی‌لیتر روغن زیتون (حلال دارو) و به گروه‌های تجربی نیز روزانه دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، داروی والسارتان گاوژ گردید. حیوانات گروه کنترل، تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند. کلیه تجویزها برای مدت ۲۱ روز انجام و در روز پایانی، با خونگیری از قلب حیوانات و تهیه سرم مورد نیاز با کمک کیت‌های هورمونی مربوطه، میزان هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون اندازه‌گیری شد. داده‌ها با کمک آزمون تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه ANOVA و آزمون تعقیبی توکی، مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج آنالیز آماری داده‌ها نشان داد که داروی والسارتان با دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ mg/kg، باعث کاهش معنی‌دار هورمون‌های LH، FSH، استروژن و پروژسترون در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ می‌شود.

نتیجه‌گیری: والسارتان به عنوان آنتاگونیست رسپتورهای Ang II، احتمالاً با مهار ترشح هورمون‌های گنادوتروپین و بلوکه‌نمودن اثر آنها بر سلول‌های فولیکولی، باعث کاهش هورمون‌های جنسی ماده می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: والسارتان، استروژن، پروژسترون، LH، FSH، موش صحرایی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۹۱؛ ۱۹ (۴): ۴۰۹-۴۱۵

دریافت: ۱۳۹۱/۰۸/۲۹ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۲/۱۶

^۱ نویسنده مسؤول، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، فارس، ایران.

آدرس: فارس- مرودشت- کیلومتر ۱۸ جاده مرودشت- سد درودزن- دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس- گروه زیست‌شناسی.

تلفن: ۰۷۲۸۳۳۱۱۶۲، شماره: ۰۷۲۸۳۳۱۱۶۲، پست الکترونیکی: ebrahim.hossini@yahoo.com

^۲ مربی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پردیس شیراز، شیراز، ایران.

مقدمه

رشد سلول‌های پروستات جلوگیری می‌کند (۲). Ang II، از طریق اگزوسیتوز آکروزوم در اسپرم‌های ظرفیت‌یافته، به امر لقاح کمک می‌کند که والسارتان با این عمل مخالفت می‌نماید (۲). در افراد با میزان Ang II بالا، میزان هورمون تستوسترون، پایین‌تر از افراد سالم می‌باشد که والسارتان با این عمل مقابله می‌کند (۱۰). والسارتان در بیماران با اختلال نعوظی، از طریق افزایش قطر رگ‌ها باعث بهبود این بیماری می‌گردد و بنابراین در بیماران قلبی-عروقی که اختلال نعوظی در آنها شایع است، داروی والسارتان توصیه می‌شود (۱۱). از هیپوتالاموس، هورمون آزادکننده گنادوتروپین‌ها (GnRH)^۱ ترشح می‌شود (۱۲) که با تنظیم عملکرد بخش قدامی هیپوفیز، میزان ترشح هورمون‌های FSH^۲ و LH^۳ را تعدیل می‌نماید (۱۳). هورمون‌های FSH و LH، در جنس ماده موجب فعال‌سازی تخمدان‌ها در جهت تولید پروژسترون، استروژن و اینهیبین^۴ و تنظیم قاعدگی و سیکل تخمدانی می‌شوند (۱۴). هورمون‌های استروئیدی، از طریق گیرنده‌های غشایی، هسته‌ای و رسیتوزولی اعمال خود را انجام می‌دهند (۱۵). با توجه به آمار رو به ازدیاد بیماری که از افزایش فشار خون رنج می‌برند و بلاچار نیاز به مصرف داروهای ضد فشارخون دارند و با توجه به آنکه مصرف داروی والسارتان برای درمان افزایش فشار خون و برخی از بیماری‌های دیگر، در بسیاری از نقاط دنیا رو به افزایش است و از طرف دیگر به علت عدم وجود مطالعات منسجم در رابطه با اثرات این دارو بر روی میزان ترشح هورمون‌های محور هیپوفیز-گناد در جنس ماده، این مطالعه با هدف بررسی اثرات داروی مذکور بر این محور در موش‌های صحرایی ماده انجام گرفت.

روش تحقیق

این پژوهش یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۹۱ در دانشگاه علوم و تحقیقات فارس انجام پذیرفت. در این

امروزه ناباروری و اختلالات تولیدمثلی و نیز بیماری فشار خون بالا، یکی از معضلات عمده در اکثر کشورهای جهان به حساب می‌آیند. سیستم رنین-آنژیوتانسین، یکی از مهمترین تنظیم‌کننده‌های میزان فشارخون می‌باشد که در رشد سلولی و رگ‌زایی و همچنین مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی نیز دخالت دارد (۱)؛ همچنین آنژیوتانسین II (Ang II) که بر روی عملکرد دستگاه تولیدمثلی نیز دخالت دارد، دارای ۲ نوع گیرنده AT₁ و AT₂ می‌باشد. گیرنده‌های AT₁ در سلول‌های ماهیچه‌ای صاف سرخرگ‌ها و بخش قشری غدد آدرنال وجود دارند و باعث انقباض عروق و ترشح آلدسترون می‌گردند و گیرنده‌های AT₂ در آدرنال، قلب، مغز و بافت‌های آسیب‌دیده مشاهده می‌شوند (۲). بیشتر اعمال Ang II، به‌وسیله گیرنده‌های AT₁ اعمال می‌شود (۲). وجود گیرنده‌های Ang II در سلول‌های گرانولوزا و تکای بسیاری از پستانداران شناسایی شده است (۳). رسپتورهای AT₁، در تنظیم فشارخون، انقباض عضلات صاف و ترشح آلدسترون دخالت دارند و رسپتورهای AT₂، واسطه عمل آپوتوزیس و چندین عمل تولیدمثلی می‌باشند (۴). داروی والسارتان، یکی از داروهای بلوکر گیرنده‌های Ang II می‌باشد که از طریق اتصال به گیرنده‌های AT₁، مانع اثر Ang II می‌گردد (۵). والسارتان، دارای ساختار شیمیایی غیرپپتیدی با فرمول C₂₄H₂₉N₅O₃ می‌باشد (۶) و از طریق اتصال به گیرنده‌های AT₁، باعث کاهش فشار خون می‌گردد (۷) و مورد تأیید سازمان غذا و داروی آمریکا نیز می‌باشد. والسارتان اگرچه باعث کاهش فشار خون می‌گردد، ولی با افزایش میزان قند خون و انسولین، باعث ایجاد دیابت می‌شود (۸). Ang II به عنوان یک فاکتور رشد برای میوسیت‌های قلبی، باعث هیپرتروفی این سلول‌ها می‌گردد که والسارتان، با این اثر Ang II مقابله می‌کند و از طریق کاهش میزان انقباض رگ‌ها، باعث کاهش هیپرتروفی بطن چپ می‌شود (۹)؛ همچنین از طریق مهار عمل Ang II و کاهش فشار خون، از

¹ Gonadotropin-releasing hormone

² Follicle-stimulating hormone

³ Luteinizing hormone

⁴ Inhibin

روز انجام شد و سپس در پایان روز ۲۱، در ساعات بین ۹-۱۰ صبح، ابتدا حیوانات تحت بی‌هوشی خفیف قرار داده شدند و با کمک سرنگ ۵ میلی‌لیتری، از قلب حیوانات خونگیری به عمل آمد و سپس نمونه‌های تهیه‌شده، برای مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا نمونه‌های خونی، منعقد گردد و سپس با قراردادن لوله‌های محتوی خون در دستگاه سانتریفوژ با سرعت ۵۰۰۰ دور بر دقیقه و برای مدت ۱۵ دقیقه، سرم آن جدا گردید. آنگاه با کمک کیت‌های تهیه‌شده از شرکت کاوشیار ایران و با روش رادیوایمونواسی و به وسیله دستگاه گاماکانتر، میزان هورمون‌های استروژن، پروژسترون، FSH و LH اندازه‌گیری شد. نتایج از طریق آزمون تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه ANOVA و آزمون تعقیبی توکی، در سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

تحلیل داده‌های حاصل از این پژوهش نشان داد که غلظت سرمی هورمون‌های FSH، LH، استروژن و پروژسترون در گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد در سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ کمتر بود و بین گروه‌های دریافت‌کننده دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و شاهد با گروه کنترل، اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نگردید (جدول ۱).

تحقیق، از ۴۵ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار، با وزن تقریبی ۲۰۰-۲۲۰ گرم که در محدوده سنی ۹۰-۹۵ روز قرار داشتند، استفاده گردید. حیوانات، در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در دمای ۲۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و به آب و غذای مخصوص، بدون هیچ محدودیتی دسترسی داشتند. به منظور سازش آنها با محیط جدید، یک هفته قبل از شروع تجربیات، به خانه حیوانات دانشگاه منتقل شدند. پروتکل این تحقیق، بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. در این پژوهش، ابتدا برای هم‌سیکل نمودن موش‌ها، ۵۵۰ میکروگرم استرادیول والرات و ۳ میلی‌گرم پروژسترون به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، تهیه‌شده از شرکت داروسازی عبیدی، به صورت عضلانی به آنها تزریق شد و پس از ۳۶ ساعت، از واژن موش‌ها اسمیر تهیه شد و مشخص گردید که ۴۰ سر از موش‌ها، در فاز استروس قرار داشتند و ۵ سر دیگر که در فازهای پرواستروس و متاستروس بودند، با بقیه هم‌سیکل نبودند و از روند آزمایش حذف گردیدند؛ سپس ۴۰ سر موش باقیمانده، به ۵ گروه ۸ تایی شامل: گروه کنترل، شاهد و سه دسته تجربی دریافت‌کننده داروی والسارتان، ساخت شرکت داروسازی Novartis آلمان، با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تقسیم شدند. در این مطالعه، گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و گروه شاهد نیز تحت تجویز روزانه یک سی‌سی روغن زیتون به عنوان حلال دارو قرار گرفتند. کلیه تجویزها به صورت گاواژ برای مدت ۲۱

جدول ۱- مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون‌های محور هیپوفیز- گناد در گروه‌های مورد پژوهش

گروه‌های پژوهش	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	استروژن (pg/ml)	پروژسترون (pg/ml)
کنترل	۶/۷۲±۰/۲۲	۱۲/۱۳±۰/۵۴	۸۲/۲۵±۹/۸۵	۱۹/۷۵±۳/۷۰
شاهد	۷/۱۱±۰/۳۱	۱۲/۹۶±۰/۴۸	۸۴/۱۱±۶/۹۶	۲۱/۶۵±۴/۸۰
تجربی ۱ (والسارتان با دوز ۱۰۰ mg/kg)	۶/۱۵±۰/۱۸	۱۱/۹۴±۰/۴۵	۷۴/۹۵±۷/۲۸	۱۷/۲۴±۳/۹۵
تجربی ۲ (والسارتان با دوز ۲۰۰ mg/kg)	۵/۲۳±۰/۱۲*	۹/۲۶±۰/۲۹*	۶۳/۴۸±۴/۸۲*	۱۲/۲۲±۲/۲۲*
تجربی ۳ (والسارتان با دوز ۴۰۰ mg/kg)	۵/۰۱±۰/۲۴*	۹/۰۱±۰/۳۶*	۶۰/۲۱±۵/۶۶*	۱۱/۳۱±۳/۲۵*

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $P \leq 0.05$ با گروه کنترل است.

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که مصرف داروی والسارتان، باعث کاهش هورمون‌های LH، FSH و همچنین هورمون‌های استروژن و پروژسترون به صورت وابسته به دوز می‌گردد. تحقیقات نشان داده‌اند که عملکرد تخمدان‌ها در پستانداران، به وسیله چندین فاکتور آندوکرینی نظیر FSH، LH و استروئیدهای تخمدانی تنظیم می‌گردد. افزایش تدریجی FSH، باعث رشد فولیکول‌ها می‌گردد. رشد و تمایز فولیکول‌های تخمدانی، تحت کنترل چندین ژن و از طریق آپوپتوزیس سلول‌های گرانولازا و چندین فاکتور در ناحیه تکا رخ می‌دهد که شامل رسپتورهای LH و خانواده IGF₁ و به صورت وابسته به FSH می‌باشد که در ضمن آن، رشد فولیکولی اتفاق می‌افتد (۱۶)؛ همچنین عوامل پاراکرینی نظیر IGF،^۱ TGFβ^۲ و GFs^۳، نقش مهمی در تنظیم عملکرد تخمدان دارند (۱۷).

آنژیوتانسین II، به عنوان یک فاکتور تنظیم‌کننده رشد فولیکول‌های تخمدانی مطرح است که از طریق عوامل پاراکرین، از میتوز و عمل سلول‌های فولیکولی حمایت می‌کند (۱۸). مطالعات نشان داده‌اند که تجویز درون فولیکولی بلوکرهای گیرنده‌های آنژیوتانسین II، مانع اثر هورمون LH در اوولاسیون می‌گردد (۱۹)؛ بنابراین احتمالاً داروی والسارتان نیز از طریق جلوگیری از اثر هورمون LH، باعث کاهش ترشح هورمون‌های جنسی در حیوانات ماده می‌گردد.

نشان داده شده است که تزریق درون فولیکولی Ang II، در رشد فولیکولی، اوولاسیون و بلوغ اووسیت‌های گاو مؤثر است (۱۹)؛ در حالی که استفاده از saralasin به عنوان آنتاگونیست رسپتورهای آنژیوتانسین II، از رشد فولیکول‌های تخمدانی جلوگیری کرده و باعث تأخیر در رشد فولیکول‌ها می‌گردد (۲۰) و لذا احتمالاً داروی والسارتان نیز به عنوان آنتاگونیست رسپتورهای آنژیوتانسین II و همچنین از طریق

کاهش هورمون‌های FSH و LH، باعث کاهش میزان mRNA و آروماتازها، ۳-بتا-هیدروکسی دهیدروژناز و رسپتور LH در سلول‌های گرانوزا می‌شود و در سلول‌های لایه تکا نیز مهار آنژیوتانسین II، منجر به کاهش بیان ژن رسپتور AT₂ می‌شود (۲۰)؛ بنابراین احتمالاً والسارتان با مهار رسپتورهای آنژیوتانسین II یا کاهش رسپتورهای LH از یک طرف و کاهش رسپتورهای AT₂ از طرف دیگر و با کاهش حساسیت سلول‌های فولیکولی به هورمون‌های LH و آنژیوتانسین II، سبب کاهش میزان هورمون‌های جنسی گردیده است.

در یک مطالعه روشن شده است که saralasin به عنوان آنتاگونیست رسپتورهای آنژیوتانسینی، باعث توقف رشد فولیکولی و کاهش استرادیول و پروژسترون در مایع فولیکولی می‌شود (۲۱) و لذا احتمالاً والسارتان نیز به عنوان آنتاگونیست دیگر گیرنده‌های آنژیوتانسین II، از طریق مهار رشد فولیکول‌های تخمدانی، منجر به کاهش هورمون‌های جنسی گردیده است.

آنژیوتانسین II، در بسیاری از بافت‌های بدن باعث افزایش تولید پروستاگلاندین‌ها (۲۲) و تداخل عمل LH، Ang II و آندوتلین و پپتید Atrial natriuretic منجر به افزایش تولید فولیکولی پروستاگلاندین‌ها می‌شود که سبب تنظیم استروئیدژن در فولیکول‌های اولیه می‌شود (۲۳) و لذا احتمالاً مهار عمل آنژیوتانسین II، سبب کاهش هورمون‌های جنسی گردیده است.

پیش‌تر از این روشن شده است که هورمون LH، باعث تحریک سیستم رنین- آنژیوتانسین شده و منجر به افزایش میزان رنین، پرو رنین و آنژیوتانسین II در مایع فولیکولی گاو می‌گردد (۲۳)؛ بنابراین احتمالاً والسارتان از طریق مهار تولید LH، باعث کاهش میزان آنژیوتانسین II در فولیکول‌های تخمدانی و در نتیجه کاهش هورمون‌های جنسی گردیده است.

پیش‌تر از این نشان داده شده است که در سلول‌های

¹ Insulin-like growth factor

² growth factors

³ Transforming growth factor beta

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که داروی والسارتان، از طریق مهار گیرنده‌های آنژیوتانسین II باعث کاهش عملکرد محور هیپوفیز-گناد و میزان هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی ماده می‌گردد و بنابراین باعث بروز اختلالات هورمونی می‌شود و در صورت انجام تحقیقات تکمیلی، از نتایج آن در مورد انسان‌ها نیز می‌توان استفاده نمود.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم و تحقیقات فارس، که در این پژوهش همکاری داشتند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

گرانولوزای فولیکول‌های آترتیک گاو، رسپتورهای AT_2 ، به وسیله FSH و فاکتورهای رشد تحریک می‌گردند (۲۴) و از آنجا که والسارتان باعث کاهش هورمون FSH می‌گردد، بنابراین اثر تحریکی هورمون FSH و فاکتورهای رشد، کاهش یافته و در نتیجه از میزان هورمون‌های جنسی کاسته می‌شود.

بر اساس نتایج به دست‌آمده از یک مطالعه روشن شده است که اسپیرونولاکتون به عنوان آنتاگونیست رقابتی آلدسترون، باعث افزایش گنادوتروپین‌ها می‌شود؛ در حالی که تأثیری بر میزان هورمون‌های جنسی نداشته است (۲۵) و از آنجا که داروی والسارتان نیز مانع اثر تحریکی آنژیوتانسین II بر ترشح آلدسترون می‌گردد؛ بنابراین نتایج حاصل از این مطالعه با تحقیق فوق همسو نمی‌باشد.

منابع:

- 1- Kelly DJ, Cox AJ, Tolcos M, Cooper ME, Wilkinson-Berka JL, Gilbert RE. Attenuation of tubular apoptosis by blockade of the renin-angiotensin system in diabetic Ren- 2 rats. *Kidney Int.* 2002; 61 (1): 31-9.
- 2- Leung PS, Sernia C. The renin-angiotensin system and male reproduction: new functions for old hormones. *J Mol Endocrinol.* 2003; 30 (3): 263-70.
- 3- Berisha B, Schams D, Miyamoto A. The mRNA expression of angiotensin and endothelin system members in bovine ovarian follicles during final follicular growth. *J Reprod Dev.* 2002; 48 (6): 573-582.
- 4- Gonçalves PBD, Portela VM, Ferreira R, Gasperin BG. Role of angiotensin II on follicle development and ovulation. *Anim Reprod.* 2010; 7 (3): 140-145.
- 5- Bielinska M, Kiiveri S, Parviainen H, Mannisto S, Heikinheimo M, Wilson DB. Gonadectomy-induced adrenocortical neoplasia in the domestic ferret (*Mustela putorius furo*) and laboratory mouse. *Vet Pathol.* 2006; 43 (2): 97-117.
- 6- Sweatman SC. *Martindale: the complete drug of reference.* 36th ed. London: Pharmaceutical Press; 2009. pp: 303-305.
- 7- Yan AT, Yan RT, Liu PP. Narrative review: pharmacotherapy for chronic heart failure: evidence from recent clinical trials. *Ann intern Med.* 2005; 142 (2): 132-45.
- 8- Azizi A, Suhaimi H, Zulnizam A, Tariq A R. Angiotensin II receptor blocker valsartan enhances glucose-induced insulin secretion. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences.* 2006; 16 (1): 11-7.
- 9- De Vries GJ, Buijs RM. The origin of the vasopressinergic and oxytocinergic innervation of the rat brain with special reference to the lateral septum. *Brain Res.* 1983; 273 (2): 307-17.
- 10- Usoro CAO, Agukpaha IV, Nsonwu AC. Testosterone levels in hypertensive Nigerian men. *Turk J Biochem.* 2005; 30 (4): 285-9.
- 11- Simonsen U. Interaction between drug for erectile dysfunction and drugs for cardiovascular disease. *Int J Impotence Res.* 2002; 14: 178-188.

- 12- Millar RP, Lu ZL, Pawson AJ, Flanagan CA, Morgan K, Maudsley SR. Gonadotropin-releasing hormone receptors. *Endocr Rev.* 2004; 25 (2): 235-75.
- 13- Vadakkadath Meethal S, Atwood CS. The role of hypothalamic-pituitary-gonadal hormones in normal structure and functioning of the brain. *Cell Mol Life Sci.* 2005; 62 (3): 257-70.
- 14- Meethal SV, Liu T, Chan HW, Ginsburg E, Wilson AC, Gray DN, et al. Identification of a regulatory loop for the synthesis of neurosteroids: a steroidogenic acute regulatory protein-dependent mechanism involving hypothalamic-pituitary-gonadal axis receptors. *J Neurochem.* 2009; 110 (3): 1014-27.
- 15- Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev.* 2006; 58 (4): 773-81.
- 16- Mihm M, Baker PJ, Ireland JL, Smith GW, Coussens PM, Evans AC, et al. Molecular evidence that growth of dominant follicles involves a reduction in follicle-stimulating hormone dependence and an increase in luteinizing hormone dependence in cattle. *Biol Reprod.* 2006; 74 (6): 1051-9.
- 17- Mihm M, Baker PJ, Fleming LM, Monteiro AM, O'Shaughnessy PJ. Differentiation of the bovine dominant follicle from the cohort up regulates mRNA expression for new tissue development genes. *Reproduction.* 2008; 135 (2): 253-65.
- 18- Goncalves PBD, Portela VM, Ferreira R, Gasperin BG. Role of angiotensin II on follicle development and ovulation. *Anim Reprod.* 2010; 7 (3): 140-5.
- 19- Ferreira R, Oliveira JF, Fernandes R, Moraes JF, Gonçalves PB. The role of angiotensin II in the early stages of bovine ovulation. *Reproduction.* 2007; 134 (5): 713-9.
- 20- Ferreira R, Gasperin BG, Bohrer RC, Rovani MT, Barreta MH, Santos JT, et al. The role of Angiotensin II in bovine follicular growth. *Biol Reprod.* 2008; 78: 222: Meeting Abstracts 714.
- 21- Ferreira R, Gasperin BG, Rovani MT, Santos JT, Antoniazzi AQ, Zamberlam GO, et al. Effect of Angiotensin II on bovine follicular growth and mRNA encoding steroidogenic enzymes, gonadotrophin receptors, and tissue development genes. *Biol Reprod.* 2009; 81: Meeting Abstracts. pp: 559.
- 22- Kim MP, Zhou M, Wahl LM. Angiotensin II increases human monocyte matrix metalloproteinase-1 through the AT2 receptor and prostaglandin E2: implications for atherosclerotic plaque rupture. *J Leukoc Biol.* 2005; 78 (1): 195-201.
- 23- Acosta TJ, Ozawa T, Kobayashi S, Hayashi K, Ohtani M, Kraetzl WD, et al. Periovalvulatory changes in the local release of vasoactive peptides, prostaglandin f (2alpha), and steroid hormones from bovine mature follicles in vivo. *Biol Reprod.* 2000; 63 (5): 1253-61.
- 24- Portela VM, Gonçalves PB, Veiga AM, Nicola E, Buratini J Jr, Price CA. Regulation of Angiotensin type 2 receptor in bovine granulosa cells. *Endocrinology.* 2008; 149 (10): 5004-11.
- 25- Moradi F, Zeraatpishe A, Shariati M, Mokhtari M. Effects of Spironolactone on Pituitary-Gonadal Axis Hormones in Adult Female Rats. *J Reprod Infertil.* 2009; 10 (1): 16-24. [Persian]

Effect of Valsartan on the hormones of Pituitary-gonadal axis Performance in mature female Wistar Rats

Seyyed Ebrahim Hosseini¹, Mozhde Hjeidari²

Background and Aim: Valsartan as a receptor antagonist angiotensin-II (AngII) is used to treat blood pressure disorders and affects various tissues of the body. Thus, the present study was performed to investigate the effect of Valsartan on the axis of the pituitary-gonadal axis in mature female rats.

Materials and Methods: In this research, 40 mature female Wistar rats were randomly divided into 8 member groups including control, sham and experimental groups. Initially, all the animals were homogenized through intramuscular injection of estradiol valerate and progesterone. Then the animals of sham group daily received 1 ml of olive oil (solvent) and the experimental groups were gavaged daily doses of 100, 200 and 400 mg/ Kg Wt, of Valsartan. The control group members were not administered anything. All drugs were administered for 21 days and at the end of the period, through deriving blood from the heart of animals the required serum was prepared by means of relevant hormonal kits to measure the levels of FSH, LH, estrogen and progesterone. The obtained data was evaluated using ANOVA and Tukey tests, and $P < 0/05$ was taken as the significant level.

Results: Statistical results analysis showed that Valsartan caused a significant reduction in hormones of FSH, LH, estrogen and progesterone.

Conclusion: Valsartan, as a receptor antagonist of Ang II inhibits the secretion of gonadotropin hormones and accelerates their effect on blocking the follicular cells of the female sex, causing the reduction of female hormones.

Key Words: Valsartan, estrogen, progesterone, FSH, LH, Rat.

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2013; 19 (4): 409- 415

Received: November 19, 2012

Accepted: March 6, 2013

¹ Corresponding Author, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran. ebrahim.hosseini@yahoo.com.

² Instructor, Department of Biology, University of Pardis, Shiraz, Iran.