

## Effect of Berberine on the Levels of Sex Hormones in Polycystic Ovary Syndrome-Induced by Letrozole in Adult Female Wistar Rats

Saba Safdarpour<sup>1</sup> , Akram Eidi<sup>1\*</sup> , Pejman Mortazavi<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Department of Biology, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

<sup>3</sup>Department of Pathobiology, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

\*Corresponding Author:  
Akram Eidi; Department of Biology, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Email:  
eidi@srbiau.ac.ir

Received: 29 Apr, 2019  
Accepted: 20 Jul, 2019

### Abstract

**Background and Objectives:** Berberine is a yellow alkaloid, which is found in root, rhizome, skin, and stem of many plants, including barberry, turmeric, and poppy. Berberine has anti-inflammatory, anti-bacterial, and anti-viral properties. In the present study, the protective effect of berberine on letrozole-induced Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), was investigated in adult female Wistar rats.

**Methods:** In this experimental study, the rats were randomly divided into 8 groups: normal control, berberine (25, 50, and 100mg/kg intragastrically, daily) alone, PCOS control rats (letrozole, 1 mg/kg, intragastrically, daily), and rats treated with berberine (25, 50, and 100 mg/kg intragastrically, daily) together with letrozole. The administration of berberine was started 30 min before the first dose of letrozole and continued up to 28 days. The Animals were anesthetized 24 hours after the last dose of treatment. Blood sample was collected by cardiac puncture and the separated serum was evaluated to determine the levels of estrogen, progesterone, LH, FSH, and testosterone. Data were analyzed by one-way ANOVA.

**Results:** letrozole treatment alone significantly decreased the serum levels of FSH and progesterone, while significantly increased the serum levels of LH, estrogen, and testosterone. Also, our results showed that the administration of berberine caused a significant rise in FSH, and progesterone levels and a significant decrease in the levels of LH, estrogen, and testosterone. Our results showed that treatment with berberine regulates the level of sex hormones in the letrozole-induced PCOS rats.

**Conclusion:** The results of the present study indicated that berberine is probably useful in the treatment of letrozole-induced PCOS in rats.

**Keywords:** Berberine; Letrozole; Polycystic ovarian syndrome.

DOI: 10.29252/qums.13.7.53

## تأثیر بربرین بر میزان هورمون‌های جنسی سندرم تخمدان پلی کیستیک القایی، به وسیله لتروزول در موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار

صبا صفدرپور<sup>۱</sup> ID، اکرم عیدی<sup>۱\*</sup> ID، پژمان مرتضوی<sup>۲</sup> ID

### چکیده

**زمینه و هدف:** بربرین، آلکالوئید زرد گیاهی است که در ریشه، ریزوم، پوست و ساقه بسیاری از گیاهان؛ از جمله زرشک، زردچوبه و خشخاش وجود دارد. از تأثیرات بربرین می‌توان به ضدالتهاب، ضد باکتری و ضدویروسی بودن آن اشاره کرد. در مطالعه حاضر اثر محافظتی بربرین بر سندرم تخمدان پلی کیستیک القایی به وسیله لتروزول در موش‌های ماده صحرایی بالغ نژاد ویستار بررسی گردید.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به هشت گروه تقسیم شدند: گروه کنترل سالم؛ تجربی سالم (بربرین با دوز ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم به‌صورت گاوژ روزانه)؛ موش‌های کنترل PCOS (لتروزول با دوز ۱ میلی‌گرم برکیلوگرم به‌صورت گاوژ روزانه)؛ تجربی PCOS (بربرین با دوز ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم به‌صورت گاوژ روزانه همراه با لتروزول).

تیمار بربرین ۳۰ دقیقه قبل از اولین دوز لتروزول، آغاز و تا ۲۸ روز ادامه داشت. حیوانات ۲۴ ساعت پس از آخرین دوز درمان بیهوش شدند. نمونه خون از قلب جمع‌آوری و سرم تهیه‌شده جهت تعیین میزان هورمون‌های استروژن، پروژسترون، تستوسترون، LH و FSH بررسی گردید. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک عاملی تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** تیمار لتروزول به‌تنهایی موجب کاهش معنی‌داری میزان هورمون‌های سرمی FSH، پروژسترون و افزایش معنی‌دار میزان LH، استروژن و تستوسترون گردید. تیمار بربرین باعث افزایش معنی‌دار سطوح هورمونی FSH، پروژسترون و کاهش معنی‌دار میزان LH، استروژن و تستوسترون شد. بربرین توانست میزان هورمون‌های جنسی در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک القایی ناشی از لتروزول را تنظیم کند.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد بربرین احتمالاً در درمان PCOS ناشی از لتروزول در موش صحرایی مفید است.

**کلیدواژه‌ها:** بربرین؛ سندرم تخمدان پلی کیستیک؛ لتروزول.

<sup>۱</sup>گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

<sup>۲</sup>گروه پاتوبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

اکرم عیدی؛ گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

eidi@srbiau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۸/۲/۹

تاریخ پذیرش: ۹۸/۴/۳۰

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Safdarpor S, Eidi A, Mortazavi P. Effect of berberine on the levels of sex hormones in polycystic ovary syndrome-induced by letrozole in adult female wistar rats. Qom Univ Med Sci J 2019;13(7):53-61. [Full Text in Persian]

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، یکی از شایع‌ترین اختلالات اندوکرینی در بین زنان واقع در سنین باروری است که بر سیستم سلامت بدن، به‌خصوص سیستم تولیدمثل اثر منفی می‌گذارد (۱۵).

بربرین آلکالوئیدی دارای خواص درمانی بالقوه است. در گذشته نیز در کشور چین این گیاه به‌عنوان یک آنتی‌بیوتیک مورد استفاده بوده است. همچنین بربرین به دلیل داشتن فعالیت ضدباکتریایی گسترده و دارا بودن سمیت کم در دوزهای بالا، کاربرد زیادی دارد (۱۶). بربرین، عنصر فعال اصلی گیاه زرشک (*Berberis vulgaris*) می‌باشد. آلکالوئید بربرین تاکنون از خانواده‌های متعددی از گیاهان مخصوص خانواده *Menispermaceae* *Lauraceae* *Berberidaceae* *Papaveraceae* جدا شده است (۱۷). زرشک از خانواده *Berberidaceae* جنس *Berberis* شامل ۴۰۰-۵۰۰ گونه بوده که منبع اصلی و طبیعی بربرین می‌باشد (۱۸). بربرین با فرمول مولکولی  $C_{20}H_{18}C_1NO_4$  دارای متابولیک‌های ثانویه مانند aesculetin اسید اسکوربیک، اسید کافئیک، پکتین و تانن است (۱۹). مطالعات اخیر نشان داده‌اند بربرین دارای چندین فعالیت فارماکولوژیک مانند آنتی‌اکسیدانی (۲۰)، ضدالتهابی، ضد میکروبی و ضد توموری است (۲۱). علاوه بر این، در درمان بیماری‌هایی از جمله کاهش قند خون، تنظیم چربی خون، افزایش حساسیت به انسولین، فشارخون و سندرم متابولیک از آن استفاده می‌شود (۱۲).

در مطالعه حاضر تأثیر بربرین بر میزان هورمون‌های LH، FSH، استروئیدهای جنسی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القایی به‌وسیله لئروزول در موش ماده صحرایی بالغ نژاد ویستار بررسی شد.

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۸ سر موش ماده صحرایی بالغ نژاد ویستار (با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۲۰ گرم) از بخش پرورش حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. موش‌ها در اتاق حیوانات (با دمای  $23 \pm 2$  درجه سانتیگراد

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ناشی از اختلالات هورمونی هتروژن با علت ناشناخته است (۱)، که با ترشحات غیرطبیعی گنادوتروپین‌ها، افزایش ترشح آستروئیدهای تخمدان، اختلالات و عوارض طولانی‌مدت مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، دیابت نوع ۲، هیپرپلازی و سرطان آندومتر همراه بوده و نیازمند توجهات پزشکی ویژه‌ای است (۲). محدودیت‌های اخلاقی در انجام تحقیقات بر روی انسان، محققین را بر آن داشته تا از مدل‌های حیوانی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک استفاده کنند. امروزه، افزایش روزافزون ناباروری در زنان و مردان باعث ایجاد مشکلات متعددی در دنیا شده است. در ایران نیز این مشکلات در زنان، نمود بیشتری دارد؛ اگرچه مشکل ناباروری در مردان نیز وجود دارد (۳). در این میان، اختلالات هورمونی از جمله بیماری‌هایی است که در هر دوره‌ای از زندگی می‌تواند بروز کرده و تأثیر منفی بر عملکرد دستگاه تناسلی زنان داشته باشد (۴). سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به‌عنوان یکی از عوامل ناباروری در سطح جامعه، ۱۰-۵٪ زنان را در سن تولیدمثل درگیر می‌کند (۵). اهمیت این سندرم از چندین جهت قابل توجه است: اینکه مهم‌ترین اختلال هورمونی است که زنان را درگیر کرده و به‌عنوان یک سندرم، علل متفاوت و ناشناخته‌ای در بروز آن نقش دارند، همچنین علائم بالینی و شدت آن نیز در بیماران مختلف، متفاوت است (۶). مطالعات زیادی برای یافتن علل این بیماری صورت گرفته، اما همچنان چهره آن پنهان مانده است (۷). با توجه به اتیولوژی ناشناخته در ایجاد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و بروز سایر علائم کلینیکی، درمان آن با مشکل مواجه است (۸)؛ بنابراین، گاهی فقط به درمان علائم ثانویه چون پرمویی بسنده می‌شود، اما برای درمان کلی، شناخت کامل فاکتورهای مختلف مؤثر در بیماری مهم است تا علائم بیشتری بهبود یابند (۹). از طرفی در زنان با تستوسترون بالا، استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد (۱۰). طبق مطالعات انجام‌شده به‌نظر می‌رسد این بیماری با مقاومت به انسولین (۱۱)، هیپرآندروژنیسم، التهاب مزمن (۱۲)، افزایش استرس اکسیداتیو (۱۳) و سندرم متابولیک همراه است (۱۴).

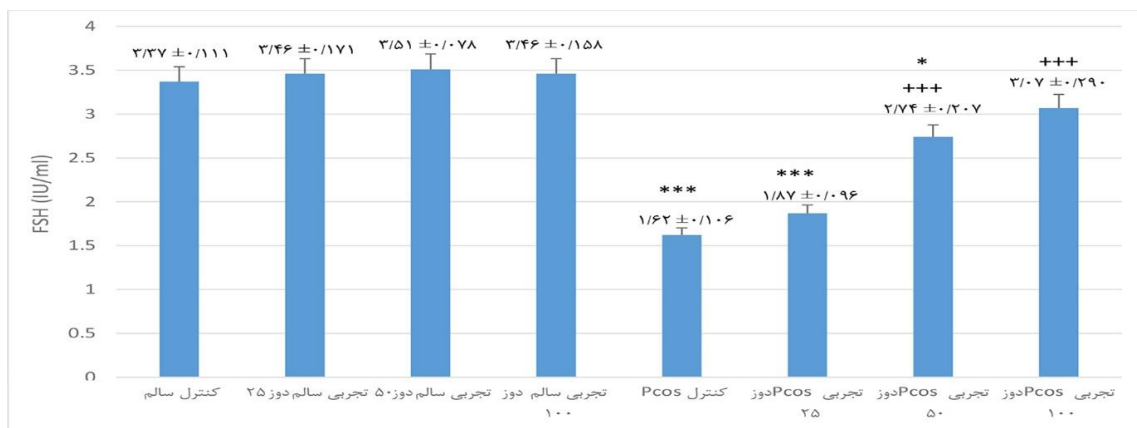
## Archive of SID

سرم جدا شده و پارامترهای سرمی استروژن، پروژسترون، تستوسترون، LH و FSH به‌روش ELISA با استفاده از کیت‌های تجاری (Roche-Germany) اندازه‌گیری شدند. داده‌ها به کمک نرم‌افزار نسخه ۱۹، آزمون واریانس یک‌طرفه (برای بررسی نتایج در گروه‌های مختلف) و تست توکی تحلیل شدند. در تمامی نمونه‌ها با توجه به توزیع طبیعی داده‌ها، از آزمون‌های پارامتریک نیز استفاده شد. اختلاف بین گروه‌ها با سطح معنی‌داری،  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در مطالعه حاضر، تیمار بربرین با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن در موش‌های سالم، تغییر معنی‌داری را در غلظت FSH در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان نداد. تیمار لتروزول باعث کاهش معنی‌داری در میزان هورمون FSH در مقایسه با حیوانات کنترل سالم شد. تیمار بربرین با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن، کاهش معنی‌داری را در میزان FSH سرم در حیوانات PCOS در مقایسه با گروه کنترل سالم ایجاد کرد. تیمار بربرین در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن نیز باعث افزایش معنی‌داری در میزان FSH سرم در حیوانات PCOS در مقایسه با گروه کنترل PCOS شد (نمودار شماره ۱).

دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (نگهداری شدند و به‌صورت آزاد به آب و مواد غذایی دسترسی داشتند. حیوانات در هشت گروه شش‌تایی به شرح زیر قرار گرفتند. گروه ۱: (حیوانات کنترل سالم) شامل موش‌هایی که هیچ‌گونه تیماری دریافت نکردند. گروه ۲: (حیوانات کنترل PCOS) شامل موش‌هایی که فقط لتروزول را در دوز ۱ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به مدت ۲۸ روز متوالی به‌صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند. گروه‌های ۳، ۴ و ۵ (حیوانات تجربی سالم): شامل موش‌هایی که بربرین را در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌صورت خوراکی (گاواژ) به مدت ۲۸ روز دریافت کردند. از آنجایی که در ابتدای تحقیق، دوز مؤثر بربرین مشخص نبود؛ لذا بربرین در سه دوز به حیوانات سالم و PCOS تیمار شد. گروه‌های ۶، ۷ و ۸: (حیوانات تجربی PCOS) که حیوانات این گروه علاوه بر لتروزول، بربرین را در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌صورت خوراکی (گاواژ) به مدت ۲۸ روز دریافت کردند. حلال بربرین و لتروزول، آب مقطر بود. پس از گذشت ۲۸ روز حیوانات با اتر بیهوش شدند، سپس پوست حیوان از قسمت شکمی تا بالای قفسه سینه با قیچی جراحی باز و از ناحیه بطن چپ قلب، خونگیری به‌عمل آمد. در ادامه، نمونه‌ها را در داخل



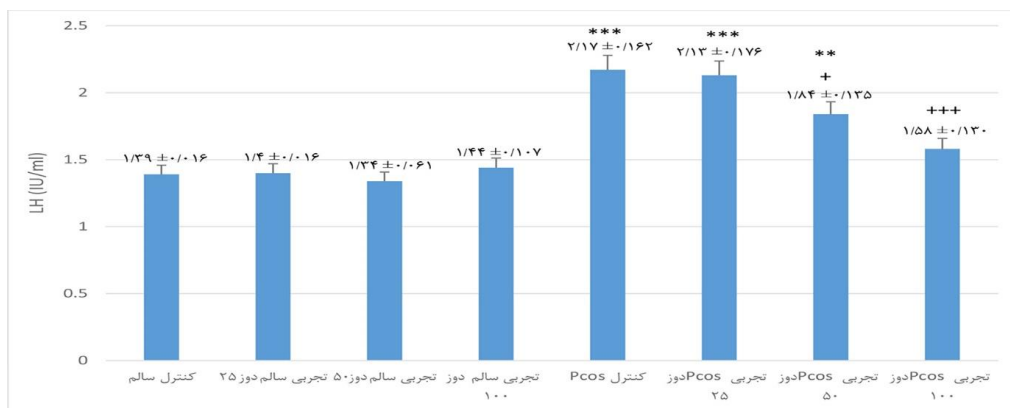
نمودار شماره ۱: اثر تیمار خوراکی بربرین بر میزان هورمون FSH در سرم موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار سالم و مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القاشده به‌وسیله لتروزول.

تعداد موش‌ها در هر گروه ۶ سر می‌باشد. نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. حیوانات بربرین را در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن و لتروزول را در دوز ۱ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌صورت گاواژ به مدت ۲۸ روز متوالی دریافت کردند.

$p < 0.001$ ،  $p < 0.05$ ؛ \* اختلاف از گروه کنترل سالم و  $p < 0.001$ ؛ \*\*\* اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.

تیمار بربرین (با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)، باعث افزایش معنی‌داری در میزان LH سرم در حیوانات PCOS در مقایسه با گروه کنترل سالم شد. تیمار بربرین در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن نیز کاهش معنی‌داری در میزان LH سرم در حیوانات PCOS در مقایسه با گروه کنترل PCOS ایجاد کرد (نمودار شماره ۲).

تیمار بربرین (با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) در موش‌های سالم تغییر معنی‌داری در غلظت LH در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان نداد. تیمار لئروزول، افزایش معنی‌داری در میزان هورمون LH در مقایسه با حیوانات گروه کنترل سالم ایجاد کرد.



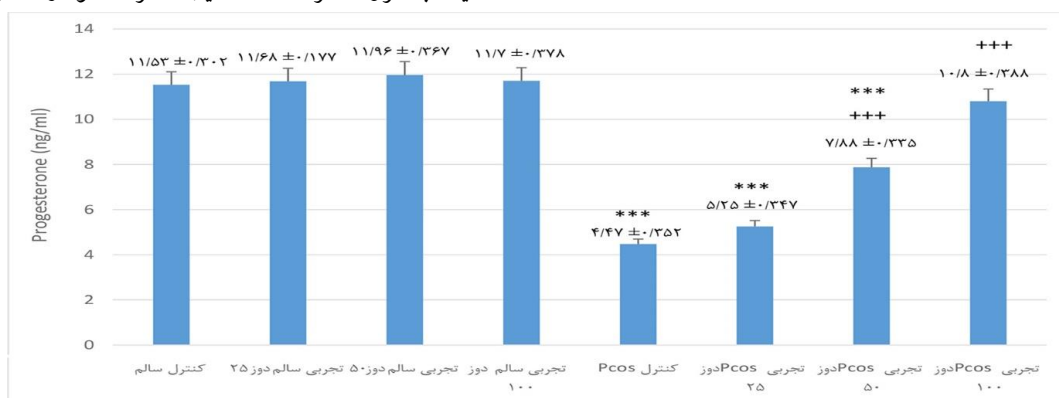
نمودار شماره ۲: اثر تیمار خوراکی بربرین بر میزان هورمون LH در سرم موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار سالم و مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القاشده به‌وسیله لئروزول.

تعداد موش‌ها در هر گروه ۶ سر است. نتایج به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند. حیوانات بربرین را در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن و لئروزول را در دوز ۱ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌صورت گاوژ به مدت ۲۸ روز متوالی دریافت کردند.

$p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  و  $p < 0.001$  اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.

تیمار بربرین (دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)، باعث کاهش معنی‌داری میزان پروژسترون سرم در حیوانات PCOS در مقایسه با گروه کنترل سالم شد. تیمار بربرین (با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)، افزایش معنی‌داری در میزان پروژسترون سرم در حیوانات PCOS در مقایسه با گروه کنترل PCOS ایجاد کرد (نمودار شماره ۳).

تیمار بربرین (با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) در موش‌های سالم، تغییر معنی‌داری را در غلظت پروژسترون در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان نداد. تیمار لئروزول کاهش معنی‌داری در میزان هورمون پروژسترون در مقایسه با حیوانات کنترل سالم ایجاد کرد.



نمودار شماره ۳: اثر تیمار خوراکی بربرین بر میزان هورمون پروژسترون در سرم موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار سالم و مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القاشده به‌وسیله لئروزول.

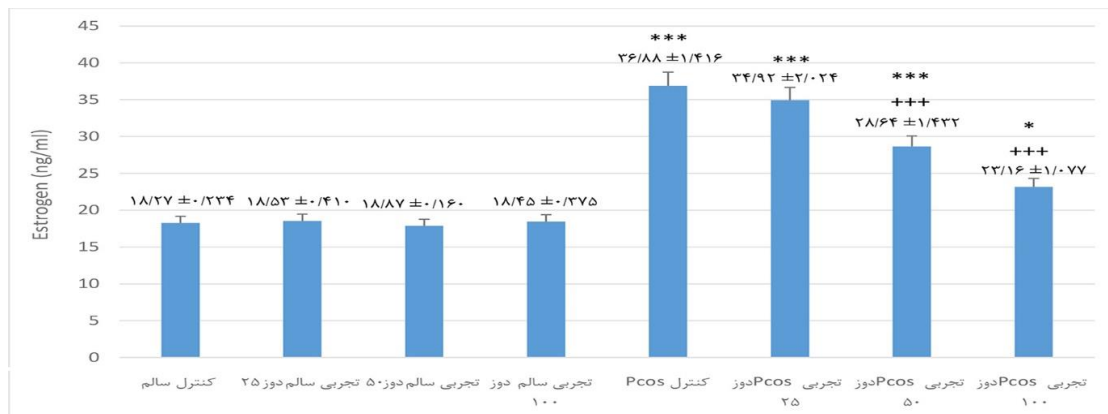
تعداد موش‌ها در هر گروه ۶ سر می‌باشد. نتایج به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند.

حیوانات بربرین را در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن و لئروزول را در دوز ۱ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌صورت گاوژ به مدت ۲۸ روز متوالی دریافت کردند.

$p < 0.001$ ,  $p < 0.01$  و  $p < 0.001$  اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.

تیمار بربرین (با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)، افزایش معنی‌داری در میزان استروژن سرم در حیوانات PCOS در مقایسه با گروه کنترل سالم ایجاد کرد. تیمار بربرین (با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)، کاهش معنی‌داری را در میزان استروژن سرم در حیوانات PCOS در مقایسه با گروه کنترل PCOS نشان داد (نمودار شماره ۴).

تیمار بربرین (با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) در موش‌های سالم، تغییر معنی‌داری در غلظت استروژن در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان نداد. تیمار لتروزول باعث افزایش معنی‌داری در میزان هورمون استروژن در مقایسه با حیوانات گروه کنترل سالم شد.

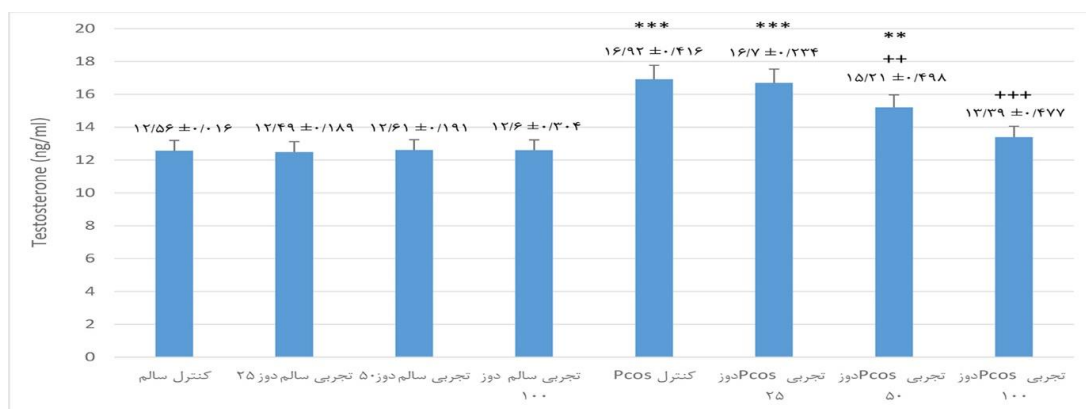


نمودار شماره ۴: اثر تیمار خوراکی بربرین بر میزان هورمون استروژن در سرم موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار سالم و مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده به‌وسیله لتروزول.

تعداد موش‌ها در هر گروه ۶ سر می‌باشد. نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. حیوانات بربرین را در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن و لتروزول را در دوز ۱ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌صورت گاواژ به مدت ۲۸ روز متوالی دریافت کردند.  $p < 0.001$ ،  $p < 0.05$  \* اختلاف از گروه کنترل سالم و  $p < 0.001$  +++ اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.

تیمار بربرین (دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)، افزایش معنی‌داری در میزان تستوسترون سرم در حیوانات PCOS در مقایسه با گروه کنترل سالم ایجاد کرد. تیمار بربرین (با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن)، کاهش معنی‌داری در میزان تستوسترون سرم در حیوانات PCOS در مقایسه با گروه کنترل PCOS نشان داد (نمودار شماره ۵).

تیمار بربرین (با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) در موش‌های سالم، تغییر معنی‌داری در غلظت تستوسترون در مقایسه با گروه کنترل سالم نشان نداد. تیمار لتروزول باعث افزایش معنی‌داری در میزان هورمون تستوسترون در مقایسه با حیوانات گروه کنترل سالم شد.



نمودار شماره ۵: اثر تیمار خوراکی بربرین بر میزان هورمون تستوسترون در سرم موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار سالم و مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده به‌وسیله لتروزول.

تعداد موش‌ها در هر گروه ۶ سر می‌باشد. نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند. حیوانات بربرین را در دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن و لتروزول را در دوز ۱ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌صورت گاواژ به مدت ۲۸ روز متوالی دریافت کردند.  $p < 0.001$ ،  $p < 0.01$  \*\* اختلاف از گروه کنترل سالم و  $p < 0.001$  +++ اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.



(۲۵)؛ بنابراین می‌توان احتمال داد لئروزول با ایجاد استرس اکسیداتیو، افزایش تولید رادیکال آزاد و مهار فعالیت آنزیم آروماتاز باعث تغییر در سطوح هورمون‌های جنسی در مدل حیوانی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شده است. نتایج تحقیق حاضر نشان داد تیمار بربرین باعث کاهش هورمون LH، استروژن و تستوسترون و افزایش FSH و پروژسترون می‌شود. در راستای نتایج مطالعه حاضر، Zhao و همکاران (سال ۲۰۱۱) نیز در مطالعه خود اثبات کردند تیمار بربرین در موش‌های PCOS مقاوم به انسولین، منجر به کاهش سطح هورمون تستوسترون و بهبود مقاومت به انسولین در سلول‌های تکا در شرایط آزمایشگاهی می‌گردد، همچنین با مطالعه بر روی سلول‌های تکای بافت تخمدان نشان دادند تیمار بربرین، پاتوژن هیپراندرژیسم را در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کاهش می‌دهد (۲۶). در این راستا، An و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند مصرف سه ماهه بربرین در زنان مبتلا به PCOS تحت درمان با IVF باعث کاهش تستوسترون، آندروژن آزاد و افزایش هورمون FSH می‌شود (۲۷). در راستای نتایج حاضر، Wen و همکاران در سال ۲۰۱۶ با مطالعه بالینی بر روی زنان مبتلا به PCOS تحت درمان با بربرین، نشان دادند این ماده سنتز استروژن را کاهش می‌دهد، همچنین باعث مهار فعالیت آروماتاز تخمدانی و کاهش سنتز استروژن که حاکی از اثر ضد استروژنی آن است می‌گردد. از طرفی، در این سندرم به‌علت افزایش استروژن و کاهش غلظت گلوبولین متصل به هورمون جنسی، حساسیت هیپوفیز و هیپوتالاموس تغییر کرده و در نتیجه سطح هورمون LH بالا و هورمون FSH پایین می‌آید (۲۸). Li و همکاران در سال ۲۰۱۳ در مطالعه خود نشان دادند بربرین قادر است از تخریب سلول‌های پانکراس در مقابل استرس اکسیداتیو در سلول‌های دیابتی موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک جلوگیری کند. مطالعات نشان داده‌اند بربرین دارای تأثیر مهاری بر لیپواکسیژناز و گزانتین اکسیداز است. این دو آنزیم، دو منبع مهم ایجادکننده گونه‌های واکنشگر اکسیژن (Reactive Oxygen Species, ROS) بوده و این ویژگی بیانگر خاصیت آنتی‌اکسیدانی بربرین است.

در مطالعه حاضر، تأثیر بربرین بر سطح گنادوتروپین‌ها و هورمون‌های جنسی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القایی توسط لئروزول در موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت. همچنین مشخص گردید تیمار لئروزول با تغییر میزان هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون، استروژن و پروژسترون موجب القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در موش‌های صحرایی می‌شود. از طرفی، تیمار بربرین موجب بهبود پارامترهای هورمونی در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گردید و تیمار لئروزول منجر به افزایش میزان هورمون‌های LH، استروژن، تستوسترون و کاهش میزان پروژسترون و FSH شد. تیمار بربرین در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن نیز باعث افزایش معنی‌داری سطوح هورمونی FSH، پروژسترون و کاهش معنی‌دار میزان LH، استروژن و تستوسترون در مقایسه با گروه کنترل PCOS گردید؛ درحالی‌که تیمار بربرین (با دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) میزان هورمون‌های LH، FSH، استروژن، پروژسترون و تستوسترون را به سطح حیوانات کنترل سالم نرساند.

در راستای نتایج این پژوهش، Saiyed و همکاران (سال ۲۰۱۶) در مطالعه‌ای با ایجاد مدل حیوانی PCOS نشان دادند تیمار لئروزول منجر به کاهش سطح هورمون FSH و افزایش سطح هورمون‌های LH و تستوسترون می‌شود (۲۲). Soleimani و همکاران نیز در سال ۲۰۱۶ نشان دادند لئروزول به‌عنوان یک مهارکننده غیراستروئیدی آروماتاز، بلوکه‌کننده تبدیل تستوسترون به استرادیول بوده و باعث افزایش سطح سرمی هورمون تستوسترون می‌شود (۲۳). Chen و همکاران (سال ۲۰۱۶) اثبات کردند القای PCOS با داروی لئروزول (به دلیل افزایش استرس اکسیداتیو) افزایش معنی‌داری را در سطح سرمی هورمون تستوسترون و استروژن ایجاد می‌کند (۲۴)، که این یافته با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت. Hong و همکاران در سال ۲۰۱۹ بعد از تیمار لئروزول جهت ایجاد مدل حیوانی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نشان دادند لئروزول با افزایش تولید رادیکال آزاد، سطح سرمی هورمون استروژن را افزایش و میزان پروژسترون را کاهش می‌دهد

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، می‌توان احتمال داد بربرین میزان ترشح و غلظت هورمون‌های جنسی؛ از جمله استروژن، پروژسترون، تستوسترون، LH و FSH را در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القایی ناشی از لئروزول تنظیم می‌کند.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان از تمامی همکاران محترم دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات که ما را در اجرای این طرح یاری نمودند، قدردانی و تشکر می‌کنند.

همچنین افزایش ROS با مهار ترشح انسولین در موش‌های دیابتی منجر به کاهش میزان آندروژن می‌شود. این مطالعه نشان داد بین سطح انسولین سرم و میزان آندروژن‌ها، رابطه مستقیم وجود دارد در این پژوهش نیز هیپرانسولینمی باعث اختلال در آنزیم سیتوکروم P450 آلفا در تخمدان و آدرنال که منجر به افزایش ترشح آندروژن‌های آدرنال و تخمدان می‌گردد، شد. هیپرانسولینمی در ایجاد و تشدید علائم هیپراندروژنیسم نقش عمده‌ای دارد (۲۹). با توجه به نتایج تحقیق حاضر می‌توان گفت تیمار بربرین با داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی و جاروب کردن رادیکال‌های آزاد قادر به بهبود آسیب القاشده در مدل حیوانی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است؛ لذا میزان هورمون‌های جنسی به سطح تقریباً طبیعی برگردانده می‌شوند.

### References:

1. Azziz R, carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16057. PubMed
2. Atashpour Sh, Kargar Jahromi H, Kargar Jahromi Z, Maleknasab M. Comparison of the effects of Ginger extract with clomiphene citrate on sex hormones in rats with polycystic ovary syndrome. Int J Reprod Biomed 2017;15(9):561-8. Link
3. Amini L, Tehranian N, Movahedian M, Ramezani Tehrani F, Ziaee S. Antioxidant and management of polycystic ovary syndrome in Iran: A systematic review of clinical trials. Iran J Reprod Med 2015;13(1):1-8. PubMed
4. Ozer A, Bakacak M, Kiran H, Ercan O, Kustu B, Kanat-Pectas M, et al. Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. Ginekol Pol 2016;87(11):733-8. Link
5. Behboodi Moghadam Z, Fereidooni B, Saffari M, Montazeri A. Polycystic ovary syndrome and its impact on Iranian women's quality of life: a population-based study. BMC Womens Health 2018;18(1):164.
6. Dos santos IK, De Lima Nunes R, Soares GM, de Oliveria Maranhao TM, Dantas PMS. Exercise and reproductive function in polycystic ovary syndrome: protocol of systematic review. Syst Rev 2017;6(1):264. PubMed
7. Zhang Y, Meng F, Sun X, Sun X, Hu M, Cui P, et al. Hyperandrogenism and insulin resistance contribute to hepatic steatosis and inflammation in female rat live. Oncotarget 2018;9(26):18180-97. Link
8. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. What's new. Adv Clin Exp Med 2017;26(2):359-67. PubMed
9. Jesintha Mary M, Vetrivel U, Munuswamy D, Melanathuru V. PCOS DB: Polycystic ovary syndrome database for manually curated disease associated genes. Bioinformatics 2016;12(1):4-8. PubMed
10. Pereira AC, Martel F. Oxidative stress pregnancy and fertility pathologies. Cell Biol Toxicol 2014;30(5):301-12. PubMed



11. Lagowska K, Bajerska J, Jamka M. The role of vitamin D oral supplementation in insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2018;10(11). PubMed
12. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:8589318. PubMed
13. Nasri K, Jamalain M, Rahmani E, Bahmani F, Tajabadi-ebrahimi M, Asemi Z. The effects of symbiotic supplementation on hormonal status, biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Endocr Disord* 2018;18(1):21. PubMed
14. Shen K, Shou Y, Zhang K. Effects on polycystic ovary syndrome of abdominal obesity treated with the dialing needling method at the abdomen. *BMJ* 2018;38(12):1273-6. Link
15. Patel R, Shah G. High-fat diet exposure from pre-pubertal age induces polycystic ovary syndrome (PCOS) in rats. *Reproduction* 2018;155(2):141-51. Link
16. Chandirasegaran G, Elanchezhiyan C, Ghosh K. Effects of berberine chloride on the liver of streptozotocin-induced diabetes in albino Wistar rats. *Biomed Pharmacother* 2018;99:227-36. PubMed
17. Tabeshpour J, Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. A review of the effects of *Berberis vulgaris* and its major component, berberine, in metabolic syndrome. *Iran J Basic Med Sci* 2017;20(5):557-68. PubMed
18. Ghanbari F, Shiravi A, Kalalian Moghadda H, Molzemi S. Effect of berberine hydrochlorid on testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Knowledge Health* 2012;7(3):129-35. Link [Full Text in Persian]
19. Wang H, Zhu C, Ying Y, Luo L, Huang D, Luo Z. Metformin and berberine, two versatile drugs in treatment of common metabolic diseases. *Oncotarget* 2017;9(11):10135-46. PubMed
20. Xu Z, Feng W, Shen Q, Yu N, Yu K, Wang S, et al. Rhizoma *Coptidis* and berberine as a natural drug to combat aging and aging-related diseases via anti-oxidation and AMPK activation. *Aging Dis* 2017;8(6):760-77. PubMed
21. Zan Y, Kuai CX, Qiu ZX, Huang F. Berberine ameliorates diabetic neuropathy: TRPV1 modulation by PKC pathway. *Am J Chin Med* 2017;45(8):1709-23. PubMed
22. Saiyed A, Jaha, N, Makbul SAA, Ansari M, Bano H, Habib SH. Effect of combination of *Withania somnifera* Dunal and *Tribulus terrestris* Linn on letrozole induced polycystic ovarian syndrome in rats. *Integr Med Res* 2016;5(4):293-300. PubMed
23. Serrano Mujica L, Bridi A, Della Mea R, Rissi VB, Guarda N, Moresco RN, et al. Oxidative stress and metabolic markers in pre- and postnatal polycystic ovary syndrome rat protocols. *J Inflamm Res* 2018;15(11):193-202. Link
24. Chen Y, Zhang D. Optimal ovulation induction in polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene citrate or letrozole. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016;47 (6):874-77. PubMed
25. Hong Y, Yin Y, Tan Y, Hong K, Zhou H. The flavanone, naringenin, modifies antioxidant and steroidogenic enzyme activity in a rat model of letrozole-induced polycystic ovary syndrome. *Med Sci Monit* 2019;13(25):395-401. PubMed
26. Zhao L, Li W, Han F, Hou L, Baillargeon JP, Kuang H, et al. Berberine reduces insulin resistance induced by dexamethasone in theca cells in vitro. *Fertil Steril* 2011;95(1):461-3. PubMed
27. An Y, Sun Z, Zhang Y, Liu B, Guan Y, Lu M. The use of berberine for women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF treatment. *Clin Endocrinol* 2014;80(3):425-31. PubMed
28. Wen C, Wu L, Fu L, Zhang X, Zhou H. Berberine enhances the anti-tumor activity of tamoxifen in drug sensitive MCF7 and drug resistant MCF7/TAM cells. *Mol Med Rep* 2016;14(3):2250-6. PubMed
29. Li MF, Zhou XM, Li XL. The effect of berberine on polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance (PCOS-IR): A meta-analysis and systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018;2532935. Link