

## تأثیر عصاره الکلی گیاه فراسیون سفید (*Marrubium Vulgare*) بر روی پارامترهای هورمونی سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش صحرایی ماده بالغ

مختار مختاری<sup>۱</sup>، محمدرضا ابراهیم پور<sup>۲</sup>، شمسی حرف شنو<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون  
<sup>۲</sup> استادیار علوم تشریح، گروه علوم پایه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون  
<sup>۳</sup> کارشناسی ارشد علوم جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون

### چکیده

**سابقه و هدف:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (*Polycystic ovarian syndrome*) باعث اختلال در تخمک گذاری و ناباروری در زنان می شود. در این تحقیق اثر عصاره الکلی گیاه فراسیون سفید بر روی پارامترهای هورمونی مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش صحرایی ماده بالغ مورد بررسی قرار گرفت.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰-۲۰۰ گرم به طور تصادفی به ۶ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. گروه کنترل، گروه شاهد، گروه تجربی ۱ دریافت کننده ۵۰۰ mg/kg عصاره به صورت خوراکی به مدت ۲۱ روز، گروه تجربی ۲ PCOS، گروه تجربی ۳ (PCOS + ۵۰۰ mg/kg) و گروه تجربی ۴ (PCOS + ۱۰۰۰ mg/kg) که به مدت ۲۱ روز عصاره را به صورت خوراکی دریافت کردند. یک روز پس از دریافت آخرین وعده عصاره، نمونه های خونی جمع آوری و میزان هورمون های LH، FSH، تستوسترون، استرادیول و پروژسترون به روش رادیو ایمنونواسی (RIA) اندازه گیری شدند. یافته ها: میزان هورمون LH در گروه PCOS + ۱۰۰۰ mg/kg نسبت به PCOS کاهش معنی داری نشان داد. میانگین غلظت هورمون FSH در هیچ یک از گروه ها نسبت به گروه PCOS اختلاف معنی داری را نشان نداد. میزان هورمون های استرادیول و پروژسترون در گروه های PCOS + ۱۰۰۰ mg/kg و PCOS + ۵۰۰ mg/kg نسبت به گروه PCOS کاهش معنی داری نشان داد. همچنین میزان هورمون تستوسترون در گروه PCOS + ۱۰۰۰ mg/kg نسبت به گروه PCOS نشان داد. نتیجه گیری: نتایج حاصل نشان می دهد عصاره الکلی فراسیون سفید پارامترهای هورمونی را در سندرم تخمدان پلی کیستیک بهبود می بخشد.

**واژگان کلیدی:** فراسیون سفید، PCOS، LH، FSH، پروژسترون، استرادیول، تستوسترون، موش صحرایی.

### مقدمه

دلیل تولید زیاد آندروژن، اختلالات قاعدگی، عدم تخمک گذاری و ناباروری است (۱). عوارض طولانی مدت این سندرم شامل دیابت نوع II، افزایش فشار خون و بیماری های سیستم قلبی-عروقی نیز می باشد. به علاوه هیپرپلازی آندومتر و سرطان آندومتر نیز در زنانی که درمانی انجام ندهند، مشاهده شده است. بنابراین PCOS نیازمند توجهات پزشکی ویژه ای می باشد (۲).

سندرم تخمدان پلی کیستیک (*Polycystic ovarian syndrome*) یکی از شایع ترین اختلالات هورمونی زنان در سنین باروری است که ۵ تا ۱۰ درصد اختلالات را در این سنین شامل می شود. علائم این سندرم شامل پرمویی، آکنه (به

آدرس نویسنده مسئول: کازرون، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، مختار مختاری

(email: Mokhtar\_Mokhtary@Yahoo.Com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۸/۴

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۱۱/۸

## مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰g - ۱۸۰g و سن ۳-۲/۵ ماه از خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون تهیه شد و به مدت یک هفته در شرایط آزمایشگاهی با دمای  $21 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و دوره های نوری ۱۲ ساعته قرار گرفتند. جهت هم سیکل کردن حیوانات ابتدا، ۱ mg استرادیول والرات به صورت عضلانی به آنها تزریق شد. بعد از ۴۲ ساعت، دوباره ۵۰۰ mg پروژسترون تزریق گردید. پس از ۶ ساعت از واژن موش‌ها اسمیر تهیه شد. برای این منظور، به وسیله پیپت پاستور استریل شده مقداری سرم فیزیولوژی به همراه سلول‌های شستشو شده از دیواره رحم جمع آوری گردید و از محلول حاصل از واژن گسترش تهیه گردید. پس از خشک شدن، گسترش‌ها توسط الکل تثبیت و با رنگ گیمسا رقیق شده به نسبت ۱ به ۲۰ به مدت ۲۰ دقیقه رنگ آمیزی شدند. سپس نمونه‌ها به آرامی با آب مقطر شستشو داده شد و با میکروسکوپ نوری جهت بررسی و تأیید هم سیکل شدن اقدام گردید (۱۰).

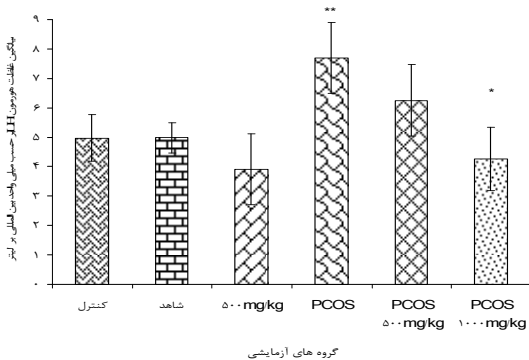
برای تهیه عصاره الکلی فراسیون سفید، ۵۰۰ گرم از این گیاه توسط آسیاب برقی پودر شده و به مدت ۴۸ ساعت در ۲ لیتر الکل اتانول ۹۶ درصد و در دمای ۵ درجه سانتیگراد درون ظرف مخصوص درب دار نگهداری گردید. در طی این مدت، به طور متناوب محتویات ظرف نکه داری تکان داده می‌شد. مخلوط نا همگن مذکور از صافی دولایه‌ای از جنس پارچه چیت عبور داده و مایع صاف شده توسط دستگاه تبخیر روتاری تغلیط و توسط آون خشک گردید. سپس عصاره در دمای ۵ درجه سانتیگراد تا زمان آزمایش نکه داری شد (۱۱). برای القا فنوتیپ سندرم تخمدان پلی کیستیک، روش‌های القا هورمونی و غیرهورمونی متنوعی از جمله استفاده از قرص لتروزول، هورمون تستوسترون، استرادیول والرات (EV)، دی هیدروابی اندروسترون، آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و استفاده از نور طولانی مدت وجود دارد (۱۲). در این تحقیق از روش القا توسط قرص لتروزول استفاده گردید (۱۳).

حیوانات انتخاب شده پس از تست اسمیر واژینال، روزانه دارای ۲ دوره متوالی سیکل استروس بودند. به تمامی موش‌ها در مرحله استروس سیکل تولید مثلی، مقدار ۲ میلی گرم بر کیلوگرم قرص لتروزول که در ۲ میلی لیتر حلال کربوکسی متیل سلولز ۵ درصد حل شده بود، به مدت ۲۸ روز به صورت خوراکی داده شد. پس از تجویز روزانه تست اسمیر واژینال تا

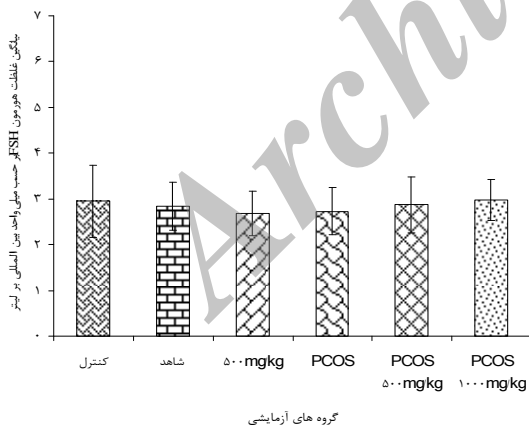
از دلایل بروز PCOS می‌توان به نقص در عملکرد محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان و فعالیت انسولین اشاره کرد. در واقع PCOS با ترشحات غیر عادی گنادوتروپین‌ها، افزایش استروئیدها در تخمدان و برخی اوقات مقاومت به انسولین همراه است (۳). میزان هورمون LH به طور ویژه در زنان مبتلا به PCOS افزایش می‌یابد و تخمدان‌ها سنتز آندروژن‌ها را افزایش می‌دهند. میزان انسولین و فاکتورهای شبه انسولینی IGF-s نیز در زنان مبتلا به PCOS افزایش می‌یابد که موجب افزایش سنتز آندروژن در سلول‌های تک و در نتیجه تقویت عملکرد LH خواهد شد (۴). شواهد نشان می‌دهد گیاهان دارویی از سالیان دور برای درمان بیماری‌های مختلف مورد توجه قرار گرفته‌اند. به طوری که امروزه با توجه به اثرات سوء و عوارض جانبی داروهای صناعی بر بدن، هنوز هم موضوع بسیاری از تحقیقات در سراسر جهان بررسی اثرات درمانی گیاهان مختلف است.

گیاه فراسیون سفید جنس و گونه (*Marrubium Vulgare*) گیاهی از تیره نعنا می‌باشد. این گیاه حاوی پلی‌فنول‌ها و فلاونوئیدهای متنوع و ترکیباتی مانند آپی ژنین، اوروسلیک اسید، بتا - سیسترول - لیتولین، مارابیوم، پکتین و آسکوربیک اسید می‌باشد. برای فراسیون سفید و اثرات آن شواهد متعددی وجود دارد. مشخص شده است تجویز آن به صورت مکمل به افراد مبتلا به دیابت نوع II موجب بروز اثرات هیپوگلیسمیک شده و سطح کلسترول و تری گلیسرید سرم را کاهش می‌دهد و دارای اثرات سودمند بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها و لیپیدها نیز می‌باشد (۵). همچنین فراسیون سفید دارای درصد بالایی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی از جمله فلاونوئیدها است (۶) و در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از اثر رادیکال‌های آزاد اکسیژن که در حالت دیابت قندی به علت افزایش قند خون اتفاق می‌افتد، موثر است (۷). استرهای فنیل پروپانوئید مستخرج از گیاه دارای خاصیت ضد التهابی از طریق مهار آنزیم سیکلوآکسیژناز است (۸). از طرف دیگر عصاره این گیاه بر طرف‌کننده بی‌اشتهایی و ضد سرفه است و تاثیر آن برای درمان برونشیت حاد و سوء هاضمه در مدل تجربی مورد تأیید قرار گرفته است (۹). با توجه به اینکه تاکنون در خصوص تأثیر عصاره الکلی این گیاه بر روی پارامترهای هورمونی در سندرم تخمدان پلی کیستیک مطالعاتی انجام نشده است، لذا در تحقیق حاضر اثر گیاه فراسیون سفید بر روی هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون، استرادیول و پروژسترون در مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش صحرایی ماده بالغ مورد بررسی قرار گرفته است.

غلظت سرمی هورمون LH در گروه دریافت کننده ۵۰۰ mg/kg عصاره نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری را نشان نداد. میزان هورمون LH در گروه PCOS و دریافت کننده ۱۰۰۰ mg/kg عصاره، نسبت به گروه PCOS کاهش معنی داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ) (نمودار ۱).



**نمودار ۱.** مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون LH بین گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین  $\pm$  خطای معیار می‌باشد. \* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه PCOS است. \*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه‌های تجربی ۱ و PCOS نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد است.



**نمودار ۲.** مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون FSH بین گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین  $\pm$  خطای معیار می‌باشد. \* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه PCOS است. \*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار گروه‌های تجربی ۱ و PCOS نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد است.

تغییرات سیکل استروس و نامنظم شدن آن و رسیدن به مرحله اسمیر واژینال شاخی پایدار ادامه پیدا کرد. در این مطالعه تجربی موش‌ها به ۶ گروه ۸ تایی تقسیم شدند:

گروه کنترل، تحت هیچ تیمار دارویی قرار نگرفتند. گروه شاهد ۲ میلی لیتر آب مقطر به عنوان حلال دریافت کرد. گروه تجربی ۱، عصاره الکلی گیاه فراسیون سفید به مقدار ۵۰۰ mg/kg به مدت ۲۱ روز به صورت خوراکی دریافت کرد. گروه تجربی ۲، ۲ mg/kg در روز قرص لتروزول به مدت ۲۸ روز به صورت خوراکی دریافت کرد (PCOS). گروه تجربی ۳، دریافت کننده ۲ mg/kg در روز قرص لتروزول به مدت ۲۸ روز و عصاره الکلی گیاه فراسیون سفید به مقدار ۱۰۰۰ mg/kg به مدت ۲۱ روز به صورت خوراکی بودند. گروه‌های تجربی ۳ و ۴، ابتدا با ۲ mg/kg در روز قرص لتروزول به مدت ۲۸ روز به صورت خوراکی پلی کیستیک شدند و پس از آن عصاره الکلی گیاه فراسیون سفید با مقادیر mg/kg ۵۰۰ و ۱۰۰۰ در روز به مدت ۲۱ روز به آنها خوراندند.

یک روز پس از دریافت آخرین وعده عصاره، از روز بیست و دوم حیوانات تحت بی هوشی خفیف با اتر قرار گرفتند و پس از شکافتن قفسه سینه موش‌ها از ناحیه بطنی توسط سرنگ ۵ میلی متر خون گیری انجام گردید. نمونه‌های خونی به لوله‌های مخصوص منتقل شده و سرم آنها توسط دستگاه سانتریفوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۵ دقیقه جدا گردید. نمونه‌های سرم توسط پیپت پاستور به لوله‌های جداگانه منتقل گردید و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان سنجش‌های هورمونی نگهداری شدند.

میزان هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون، پروژسترون و استرادیول به کمک روش رادیوایمونواسی (RIA) اندازه‌گیری شد. داده‌های جمع‌آوری شده به کمک نرم افزار SPSS و با آزمون آماری آنالیز واریانس و آزمون‌های توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.  $P < 0/05$  مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی دار بین گروه‌های تجربی، کنترل و شاهد بود.

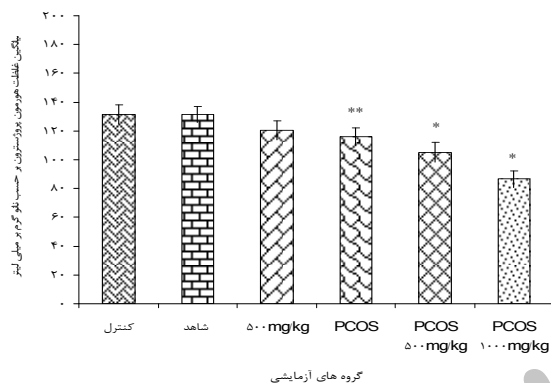
## یافته‌ها

مطالعات آماری و مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون، استرادیول و پروژسترون بین گروه‌های تجربی، کنترل و شاهد انجام شد. نتایج به همراه محاسبات آماری در قالب نمودار ارائه شده است.

میانگین غلظت سرمی هورمون استرادیول در گروه دریافت کننده مقدار ۵۰۰ mg/kg عصاره نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ) (نمودار ۳).

همچنین میانگین غلظت سرمی هورمون استرادیول در گروههای PCOS و دریافت کننده ۱۰۰۰ mg/kg و ۵۰۰ عصاره نسبت به گروه PCOS کاهش معنی داری را نشان داد (نمودار ۴). ( $P < 0/05$ )

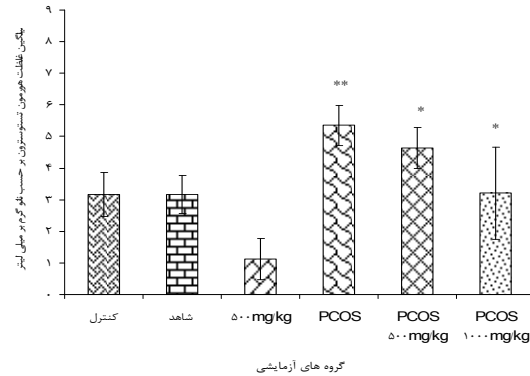
میانگین غلظت سرمی هورمون پروژسترون در گروه های تجربی PCOS و دریافت کننده ۱۰۰۰ mg/kg و ۵۰۰ عصاره نسبت به گروه PCOS کاهش معنی داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ) (نمودار ۵).



نمودار ۵. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون پروژسترون بین گروههای تجربی نسبت به گروههای کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین  $\pm$  خطای معیار می باشد. \* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه PCOS است. \*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار گروههای تجربی ۱ و PCOS نسبت به گروههای کنترل و شاهد است.

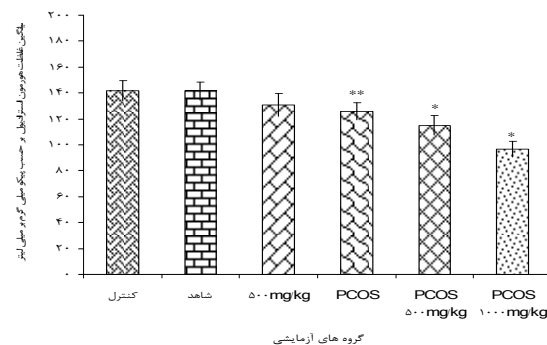
## بحث

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) شایع ترین اختلال غدد درون ریز در زنان و شایع ترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک گذاری می باشد. در این تحقیق، تأثیر عصاره الکلی گیاه فراسیون سفید بر پارامترهای هورمونی LH، FSH، تستوسترون، استرادیول و پروژسترون در موش های صحرایی ماده مدل سندرم پلی کیستیک مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این تحقیق نشان می دهد میانگین غلظت سرمی هورمون LH در گروه دریافت کننده PCOS و دریافت کننده ۱۰۰۰ mg/kg عصاره نسبت به PCOS کاهش معنی داری نشان می دهد. شواهد نشان می دهد در مبتلایان به PCOS غلظت هورمون LH افزایش می یابد. در این پژوهش عصاره



نمودار ۳. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون بین گروههای تجربی نسبت به گروه های کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین  $\pm$  خطای معیار می باشد. \* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه PCOS است. \*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار گروههای تجربی ۱ و PCOS نسبت به گروههای کنترل و شاهد است.

بررسی تأثیر عصاره الکلی فراسیون سفید بر غلظت سرمی هورمون FSH نشان داد بین گروه دریافت کننده مقدار ۵۰۰ mg/kg عصاره نسبت به گروههای کنترل و شاهد اختلاف معنی داری مشاهده نمی شود. علاوه بر این سطح سرمی هورمون FSH بین گروه های PCOS و دریافت کننده ۱۰۰۰ mg/kg و ۵۰۰ عصاره، نسبت به گروه PCOS اختلاف معنی داری را نشان نداد (نمودار ۲).



نمودار ۴. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون استرادیول بین گروههای تجربی نسبت به گروههای کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین  $\pm$  خطای معیار می باشد. \* نشان دهنده اختلاف معنی دار بین گروههای تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه PCOS است. \*\* نشان دهنده اختلاف معنی دار گروههای تجربی ۱ و PCOS نسبت به گروههای کنترل و شاهد است.

گیاه فراسیون سفید باعث کاهش غلظت هورمون LH گردیده است.

تحقیقات نشان می‌دهد در موش‌های صحرایی ترکیبات نورونی مسئول القا سرچ LH در ناحیه پیش بصری (POA) هیپوتالاموس قرار دارند. شواهد پیشنهاد می‌کند فعالیت نورون‌های GABA در تنظیم سرچ LH دخالت دارند. احتمالاً کاهش در تون مهاری GABA بر روی نورون‌های GnRH باعث سرچ LH می‌گردد. کیمورا و همکاران در سال ۱۹۹۴ نشان دادند، تزریق Bicululine که یک آنتاگونیست گیرنده گابا می‌باشد، در مرحله پرواستروس ترشح شبه سرچ پیش از بلوغی LH را القا می‌کند (۱۴،۱۵).

مطالعات نشان می‌دهد برخی فلاونوئیدها از جمله Apigenin به طور رقابتی اتصال Flunitrazepam که یک مشتق بنزودیازپین است را به جایگاه گیرنده GABA، مهار می‌کند (۱۶،۱۷) و از این طریق باعث کاهش ترشح LH می‌گردند. علاوه بر این بتاسیتسترول موجود در عصاره خاصیت ضد گنادوتروپین دارد و باعث کاهش LH می‌گردد (۱۸).

با توجه به نتایج حاصله میانگین غلظت سرمی هورمون FSH در گروه دریافت کننده ۵۰۰ mg/kg عصاره نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد و گروه PCOS دریافت کننده ۱۰۰۰ mg/kg و ۵۰۰ mg/kg عصاره، نسبت به گروه PCOS اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. در مورد FSH احتمالاً مکانیسم فیدبکی فقط توسط استروئیدها اعمال نمی‌شود، بلکه اینهین، اکتیوین و فولیستاتین با تأثیر مرکزی بر روی تولید GnRH در تنظیم غلظت FSH نقش دارند و ممکن است که عدم تغییر معنی‌دار FSH ناشی از اثرات تعدیلی این عوامل باشد (۱۹). تحقیقات نشان می‌دهد B-Sitosterol موجود در عصاره هیچ تأثیری بر روی پاسخ‌های هیپوفیزی و حجم هسته‌های دی مورفیک جنسی در موش‌های صحرایی اخته شده ندارد (۲۰).

میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه دریافت کننده ۱۰۰۰ mg/kg عصاره کاهش معنی‌داری نسبت به گروه PCOS نشان داد. در مطالعه‌ای مشخص گردید B-sitosterol دارای اثرات ضدبارداری در موش‌های آلبینوی نر می‌باشد. احتمالاً B-sitosterol از طریق کاهش غلظت تستوسترون باعث کاهش وزن بیضه و غلظت اسپرم می‌گردد (۱۸). شواهد نشان می‌دهد فیتواسترول‌ها از جمله B-sitosterol می‌توانند سطوح کلسترول، استروئیدهای جنسی پلازما و تولید استروئیدهای گنادی را در شرایط *in vitro* در ماهی‌ها کاهش دهند. کاهش سطوح کلسترول با کاهش در تولید

استروئیدهای گنادی در ارتباط است (۲۰). همچنین تغذیه موش‌ها با ۲٪ فیتواسترول به مدت ۲۲ روز باعث کاهش غلظت تستوسترون نسبت به گروه کنترل می‌شود (۲۱). به نظر می‌رسد B-sitosterol موجود در عصاره گیاه از طریق کاهش کلسترول باعث کاهش سنتز استروئیدهای گنادی، از جمله تستوسترون، می‌گردد.

Ursolic acid در موش‌های صحرایی باعث کاهش معنی‌داری در وزن پروستات، سطوح دی هیدروتستوسترون (DHT) و تستوسترون در سرم در مقایسه با جانوران القا شده به هایپرپلازی پروستات می‌گردد (۲۱). علاوه بر این Ursolic acid فعالیت سیتوکروم P<sub>450</sub> را در میکروزوم‌های کبدی انسان مهار می‌کند (۲۳). به نظر می‌رسد این ماده از طریق مهار فعالیت سیتوکروم P<sub>450</sub> باعث جلوگیری از تبدیل کلسترول به پرگنولون و تبدیل آن به سایر هورمون‌های استروئیدی از جمله تستوسترون می‌شود.

پلی فنول‌ها از جمله Apigenin اثر مهاری بر فعالیت سیتوکروم P<sub>450</sub> دارند (۲۴). Apigenin باعث کاهش ترشح تستوسترون در سلول‌های قشر آدرنال انسان (H<sub>295R</sub>) می‌گردد (۲۰) و دارای اثرات آنتی آندروژنی نیز می‌باشد (۲۶).

مطالعات نشان می‌دهند در PCOS غلظت آندروژن‌ها از جمله تستوسترون افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد ترکیبات موجود در عصاره شامل B-sitosterol، Ursolic acid و Apigenin باعث کاهش غلظت تستوسترون از طریق کاهش سطح کلسترول و مهار سیتوکروم P<sub>450</sub> می‌گردند.

غلظت سرمی هورمون استرادیول در گروه‌های PCOS و دریافت کننده ۱۰۰۰ mg/kg و ۵۰۰ mg/kg عصاره، نسبت به گروه PCOS کاهش معنی‌داری را نشان داد. فیتواسترول‌ها از جمله B-sitosterol موجود در رژیم غذایی باعث کاهش ۴۱ تا ۴۴ درصد فعالیت آنزیم آروماتاز در کبد و ۳۳ درصد فعالیت این آنزیم در پروستات موش صحرایی می‌گردد (۲۱). به نظر می‌رسد B-sitosterol از طریق کاهش فعالیت آنزیم آروماتاز باعث جلوگیری از تبدیل تستوسترون به استرادیول و کاهش غلظت استرادیول می‌شود. B-sitosterol سطح کلسترول LDL را کاهش می‌دهد (۲۷) و همان طور که می‌دانیم همه هورمون‌های استروئیدی از جمله استرادیول از کلسترول مشتق می‌شوند. در نتیجه با کاهش غلظت کلسترول سنتز هورمون‌های استروئیدی از جمله استرادیول نیز کاهش پیدا می‌کند.

Apigenin موجود در گیاه فراسیون سفید، مهار کننده قوی فعالیت آنزیم آروماتاز است (۲۸). شواهد نشان می‌دهند

PCOS کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. رژیم غذایی حاوی فیتواستروئولها (B-sitosterol, Campesterols و Stigmasterol) به مدت ۲۱ یا ۲۸ روز سطح سرمی کلسترول تام، LDL (به میزان ۱۸٪ و ۲۳٪) و پروژسترون را کاهش می‌دهد.

علاوه بر این Ursolic acid و Apigenin موجود در عصاره از طریق مهار سیتوکروم P450 (آنزیم کلسترول دسمولاز) باعث جلوگیری از تبدیل کلسترول به پرگنولون و در نتیجه کاهش سنتز هورمون‌های استروئیدی از جمله پروژسترون می‌گردد (۲۱-۲۳).

با توجه به نتایج بدست آمده از این پژوهش احتمالاً ترکیبات موجود در عصاره الکلی گیاه فراسیون سفید با اصلاح پارامترهای هورمونی در مبتلایان به بیماری تخمدان پلی-کیستیک، باعث بهبود این سندرم می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق با مساعدت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون انجام شد که بدین وسیله از ایشان تشکر و سپاسگزاری می‌گردد.

آسکوربیک اسید موجود در عصاره نیز فعالیت آروماتاز را در میکروزومای جفت انسان کاهش می‌دهد (۲۹). هم‌چنین Ursolic acid باعث مهار فعالیت آنزیم آروماتاز به صورت وابسته به دوز می‌گردد. وجود حلقه A و آرایش C<sub>3</sub>-OH و C<sub>17</sub>-COOH موجود در این ترکیب ممکن است جایگاه‌های فعال آروماتاز را شناسایی و فعالیتش را مهار کند (۳۰).

به طور کلی ترکیبات موجود در عصاره گیاه فراسیون سفید از طریق مهار آنزیم آروماتاز و اتصال به گیرنده‌های استرادیول و اشغال آنها باعث کاهش تبدیل تستوسترون به استرادیول و کاهش غلظت آن می‌گردند.

اثرات فیتواستروژن‌ها بر سنتز DNA و فعالیت تیروزین کینازها نشان می‌دهد که Apigenin و luteolin (موجود در عصاره فراسیون) سنتز DNA القا شده توسط استرادیول را مهار می‌کنند و از این طریق دارای خواص ضد تکثیر سلولی می‌باشند (۳۱). به علاوه این ترکیبات دارای خواص مهار کننده آروماتاز نیز می‌باشند و احتمالاً از این طریق سبب کاهش غلظت استرادیول در مبتلایان به PCOS می‌گردد. نتایج این تحقیق نشان داد میانگین سطح سرمی هورمون پروژسترون در گروه‌های PCOS و دریافت کننده مقدار ۱۰۰۰ mg/kg و ۵۰۰ عصاره فراسیون سفید، نسبت به گروه

### REFERENCES

- Legro RS, Adashi A, Leung P, Eds. Polycystic ovarian syndrome in the ovary. San Diego, USA: Elsevier Academic Press; 2004. P.489-512.
- Prelevic GM. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Curr Opin Obster Gynecol 1997;9:193-201.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1223-36.
- Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. Cleveland Clinic J Med 2003;70:31-45.
- Herrera-Arellano A, Aguilar-Santamaria L, Garcia-Hernandez B, Nicasio-Torres P, Tortoriello J. Clinical trial of *Cecropia obtusifolia* and *Marrubium vulgare* leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics. Phytomedicine 2004;11:561-66.
- Karioti A, Skaltsa H, Heilmann J, Sticher O. Acylated flavonoid and phenylethanoid glycosides from *Marrubium velutinum*. Phytochemistry 2003;64:655-60.
- Kocak G, Aktan F, Canbolat O, Ozogul C, Elbeg S, Yildizoglu-Ari N, Karasu C; ADIC Study Group. Antioxidants in diabetes-induced complications. Alpha-lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. Diabetes Nutr Metab 2000;13:308-18.
- Sahpaz S, Garbacki N, Tits M, Bailleul F. Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from *Marrubium vulgare*. J Ethnopharmacol 2002;79: 389-92.
- Bardai SE, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Comparative study of the antihypertensive activity of *Marrubium vulgare* and of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine in spontaneously hypertensive rat. Clin Exp Hypertens 2004;26:465-74
- Moradi F, Zeraatpishe A, Shariati M, Mokhtari M. Effects of Spironolactone on Pituitary-Gonadal Axis Hormones in Adult Female Rats. J Reprod Infertil. 2009;10:16-24.[In Persian]
- Babu S, Satish S, Mohana DC, Raghavendra MP, Raveesha KA. Antibacterial evaluation and phytochemical analysis of some Iranian medical plant xanthomoas pathrovars. Journal of Agricultural Technology 2007 : 3 : 307 – 16.

12. Baravelle C, Salvetti NR, Mira GA, Lorente JA, Ortega HH. The role of ACTH in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome in rats: hormonal profiles and ovarian morphology. *Physiol Res* 2007;56:67-78.
13. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 3033-41.
14. Kimura F, Jinnai K. Biccuculline infusions advance the timing of luteinizing hormone surge in proestrous rats: comparisons with naloxone effects *Horm Behav* 1994;28:424-30 .
15. Ciechanowska M, Lapot M, Malewski T, Mateusiak K, Misztal T, Przekop F. Effects of GABA(A) receptor modulation on the expression of GnRH gene and GnRH receptor (GnRH-R) gene in the hypothalamus and GnRH-R gene in the anterior pituitary gland of follicular-phase ewes. *Anim Reprod Sci* 2009;111:235-48.
16. Wang F, Shing M, Huen Y, Tsang SY, Xue H .Neuroactive flavonoids interacting with GABAA18 receptor complex. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2005;4:575-85.
17. Kahnberg P, Lager E, Rosenberg C, Schougaard J, Camet L, Sterner O, et al. Refinement and evaluation of a pharmacophore model for flavone derivatives binding to the benzodiazepine site of the GABA(A) receptor. *J Med Chem* 2002;45:4188-201.
18. Malini T, Vanthakumari G. Antifertility effects of B- sitosterol in male albino rats. *J Ethnopharmacol* 1991;35:149-53.
19. Hall JE, Eds. Guyton and Hall textbook of medical physiology. Philadelphia: McGraw Hill; 2009. P.1193 –98 .
20. Gilman CI, Leusch FD, Breckenridge WC, MacLatchy DL .Effects of a phytosterol mixture on male fish plasma lipoprotein fraction and testis P450scc activity. *General Compat Endocrinol* 2003;130:172-84.
21. Awad AB, Hartati MS, Fink CS. Phytosterol feeding induces alteration in testosterone metabolism in rat tissues. *J Nutr Biochem* 1998;9:712-17.
22. Shin IS, Lee My, Jung Day, Seo CS, Ha HK, Shin HK. Ursolic acid reduces prostate size and dihydrotestosterone level in a rat model of benign prostatic hyperplasia. *Food Chem Toxicol* 2012;50:884-88.
23. Kim KA1, Lee JS, Park HJ, Kim JW, Kim CJ, Shim IS, Kim NJ, Han SM, Lim S .Inhibition of cytochrome p450 activities by oleanolic acid and ursolic acid in human liver microsomes. *Life Sci*. 2004 Apr 16;74:2769-79.
24. Kimura Y, Ito H, Ohnishi R, Hatano T. Inhibitory effects of polyphenols on human cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *Food Chem Toxicol* 2010;48:429-35.
25. Ohlsson A, Ullerås E, Cedergreen N, Oskarsson A. Mixture effects of dietary flavonoids on steroid hormone synthesis in the human adrenocortical H295 R Cell line. *Food Chem Toxicol* 2010;48:3194-200.
26. Stroheker T, Picard K, Lhuguenot JC, Canivenc-Lavier MC, Chagnon MC. Steroid activities comparison of natural and food wrap compounds in human breast cancer cell lines. *Food Chem Toxicol* 2004;42:887-97.
27. Nieminen P, Pölonen I, Mustonen AM. Increased reproductive success in the white American mink with chronic dietary B – sitosterol supplement . *Anim Reprod Sci* 2010;119:287-92.
28. Pelissero C, Lenczowski MJ, Chinizi D, Davali – Cuisset B, Sumpter JP, Fositer A. Effects of Flavonids on aromatase activity, an in vitro study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996;57:215-23.
29. Milewich L, Chen GT, MacDonald PC, Peterson JA. Ascorbic acid inhibition of aromatase activity in human placental tissue. *J Steroid Biochem* 1981;14:185-93.
30. Gnoatto SC , Dassonville-Klimpt A, Da Nascimento S, Galéra P, Boumediene K, Gosmann G, et al . Evaluation of ursolic acid isolated from *Ilex paraguariensis* and derivatives on aromatase *Eur J Med Chem* 2008;43:1865-77.
31. Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 1997;27: 31-40.