مقاله پژوهشی

اثر کاتچین بر میزان سرمی سایتوکین‌های التهابی، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و آسیب اکسیداتیو DNA بافت تخمدان در موش‌های صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

نویسندگان:

**راهله رهباریان[1]، سید دامون صدوقی[2]*

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران

۲- باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.15, No.1, Spring 2017

چکیده:

مقدمه: اختلالات هورمونی، استرس‌اکسیداتیو و التهاب بافت تخمدان موجب توقف تخمک‌گذاری در زنان مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) می‌شود. کاتچین از مهم‌ترین فلاونوئیدهای چای سبز (Camellia sinensis) دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است. هدف از این مطالعه، تعیین اثر کاتچین بر میزان سرمی سایتوکین‌های التهابی، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و آسیب اکسیداتیو DNA بافت تخمدان در موش‌های صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است.

روش کار: در این مطالعه تجربی، تعداد ۲۴ سر موش صحرایی ماده از نژاد ویستار به چهار گروه مساوی (n=۶) شامل گروه‌های شاهد (محلول سالین، ۲۴ روز، تزریق داخل صفاقی)، PCOS تیمار نشده (محلول سالین، ۲۴ روز، تزریق داخل صفاقی) و PCOS تحت تیمار با کاتچین (۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۲۴ روز، تزریق داخل صفاقی) تقسیم شدند. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با یک‌بار تزریق عضلانی استرادیول والرات به میزان ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم القاء شد. در پایان دوره درمان، میزان سرمی TNF-α، IL-1β و IL-6، همچنین مقدار آنزیم‌های CAT،SOD، GPX و میزان MDA و HOdG-8 در بافت تخمدان با روش الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در مقایسه با گروه PCOS تیمار نشده، در گروه‌های تیمار شده با غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین، میزان سرمی TNF-α، IL-1β و IL-6 و همچنین میزان MDA و HOdG-8 وابسته به دوز تزریقی به‌طور معناداری کاهش ($p<۰/۰۵$) و میزان آنزیم‌های CAT،SOD و GPX بافت تخمدان وابسته به دوز تزریقی به‌طور معناداری افزایش یافت ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: کاتچین موجب کاهش میزان سرمی سایتوکاین‌ها، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب اکسیداتیو DNA بافت تخمدان در موش‌های صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود.

واژگان کلیدی: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، کاتچین، سایتوکین، استرس‌اکسیداتیو، موش صحرایی

Pars J Med Sci 2017;15(1):23-35

مقدمه:

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نتیجه اختلال سیستم اندوکرین ایجاد می‌شود. در این بیماری، میزان ترشح هورمون لوتئینه کننده (LH) در مقایسه با هورمون محرک فولیکولی (FSH) افزایش می‌یابد. افزایش هورمون لوتئینه کننده، سلول‌های فولیکولی تخمدان را تحریک کرده و موجب افزایش سنتز و ترشح آندروژن‌ها می‌شود. همچنین میزان پیش سازهای استروژن یعنی تستوسترون و آندروستندیون افزایش می‌یابد. مقاومت به انسولین، اختلال در متابولیسم قندها، اختلالات لیپیدی و افزایش فشارخون و نیز چاقی در این بیماران شایع است [۱]. افزایش آندورژن‌ها بر شکل‌گیری و آزادسازی تخمک در دوره تخمک‌گذاری مؤثر بوده و موجب تکوین تعداد زیادی فولیکول می‌شود. با توجه توقف رشد فولیکول‌ها در مرحله انتخاب فولیکول غالب در مبتلایان به

نویسنده مسئول، نشانی: باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

تلفن تماس: ۰۹۱۵۳۰۲۶۳۱۳ پست الکترونیک: damoon.sadoughi@mshdiau.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۵/۹/۲۲ اصلاح: ۹۶/۱/۲۹ پذیرش: ۹۶/۳/۱۶

Archive of SID

www.SID.ir

تخمدان پلی‌کیستیک، در زیر کپسول ضخیم تخمدان فولیکول‌های کیستیک ایجاد می‌شوند [۲].

بر طبق مطالعات انجام‌شده، افزایش میزان سایتوکین‌ها همچون عامل تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱ بتا نشان‌دهنده وجود التهاب سیستمیک و موضعی در بدن است. همچنین شواهدی مبنی بر وجود رابطه مستقیم و نزدیک بین التهاب سیستمیک و موضعی با تخمدان پلی‌کیستیک وجود دارد [۳]. عامل تومور نکروزیس آلفا در تنظیم فعالیت طبیعی تخمدان در مرحله رشد فولیکولی نقش بسزایی دارد، ولی افزایش آن با القاء آپوپتوز در سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های تخمدان سبب ایجاد فولیکول‌های کیستیک می‌شود [۴]. اینترلوکین‌ها، گروهی از سایتوکین‌ها هستند که در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و واکنش‌های التهابی نقش دارند [۵]. مشخص‌شده است مقدار اینترلوکین‌ها به‌ویژه اینترلوکین ۱ آلفا و اینترلوکین-۱ بتا در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد. افزایش میزان سرمی سایتوکاین‌ها موجب تحریک هیپوتالاموس و افزایش ترشح آزادکننده‌های هیپوتالاموس شده که نتیجه آن افزایش فعالیت محور هیپوفیز- تخمدان است [۶].

پژوهش‌ها نشان داده است استرس‌اکسیداتیو نوعی عدم تعادل میان تولید و مهار رادیکال‌های آزاد توسط سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن است. استرس‌اکسیداتیو در افزایش تولید آندروژن‌ها، اختلال در مراحل تکوین فولیکول‌های تخمدانی و آسیب بافت تخمدان در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک مؤثر است. همچنین گزارش‌شده است اختلال در سنتز استروئیدهای تخمدانی یکی از دلایل استرس‌اکسیداتیو ایجادشده در این بیماران است [۷]. مطالعات نشان می‌دهد میزان سرمی شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو از جمله گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک افزایش و ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی (TAC) خون کاهش می‌یابد [۸].

از سوی دیگر افزایش غیرطبیعی پراکسیداسیون لیپیدی موجب آسیب غشا و اندامک‌های سلولی می‌شود. مالون دی‌آلدئید (MDA) محصول نهایی پراکسیداسیون اسیدهای چرب است و سنجش مقدار آن به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در تعیین میزان رادیکال‌های آزاد از اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است [۹]. پژوهش‌ها نشان داده است از میان بازهای پورینی و پیریمیدینی، گوانین برای اکسیداسیون استعداد بیشتری دارد. به‌طوری‌که در نتیجه حمله رادیکال‌های هیدروکسیل به موقعیت هشتم مولکول گوانین، ترکیبی با عنوان ۸- هیدروکسی داکسی گوانوزین (8-OHdG) تولید می‌شود. با توجه به این‌که ترکیب تعادل دینامیکی بین آسیب اکسیداتیو DNA و سرعت‌ترمیم آن را نشان می‌دهد، اندازه‌گیری آن در ارزیابی آسیب DNA حائز اهمیت است [۱۰].

امروزه اقدامات دارویی به‌منظور درمان توقف تخمک‌گذاری در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک، استفاده از داروهای متنوعی نظیر متفورمین، کلومیفن و لتروزول است که بدبختانه هرکدام سازوکار اثر متفاوت و عوارض جانبی زیادی را به دنبال دارند [۱۱،۱۲]. ازآنجایی‌که استرس‌اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی ایجادشده در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند دلیل بسیاری از مشکلات این بیماران باشد [۸]، یافتن ترکیباتی که بتواند باعث کاهش این عوارض شود ارزشمند خواهد بود.

چای سبز جزء شاخه (Angiosperm)، رده (Dialypetalae)، راسته (Parital)، خانواده (Teacae) و جنس (Camellia) است که با نام علمی Camellia sinensis شناخته می‌شود [۱۳]. سه گروه عمده پلی‌فنل شامل کاتچین‌ها، تئوفلاوین‌ها و تئوروبیژن‌ها در چای سبز وجود دارند. کاتچین‌ها نوعی آنتی‌اکسیدان و از مهم‌ترین فلاونوئیدها به شمار می‌روند و ۲۵ تا ۳۵ درصد از وزن خشک چای سبز را شامل می‌شوند [۱۳]. کاتچین‌های چای سبز شامل اپی‌کاتچین، اپی‌کاتچین گالات، اپی‌گالوکاتچین و اپی‌گالوکاتچین -۳-گالات هستند. فراوان‌ترین و فعال‌ترین کاتچین از نظر فعالیت آنتی‌اکسیدانی اپی‌گالوکاتچین گالات است [۱۴]. مطالعات مختلف نشان داده است که چای سبز به خاطر دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی موجب تسریع روند التیام زخم‌های سوختگی و جراحی در موش‌های صحرایی می‌شود [۱۵]. بر اساس نتایج پژوهش‌های انجام‌شده، تجویز عصاره چای سبز می‌تواند قابلیت تحرک، مورفولوژی طبیعی اسپرم و همچنین قطر لوله‌های اسپرم‌ساز، قطر لومن و ضخامت اپی‌تلیوم زایا را در موش‌های صحرایی مصرف‌کننده سدیم آرسنیت تا حدود زیادی بهبود بخشد. مشخص‌شده است عصاره چای سبز به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی با مهار استرس‌اکسیداتیو ناشی از سدیم آرسنیت، پراکسیداسیون لیپیدی را در اسپرم کاهش داده و بدین ترتیب از مرگ اسپرم‌ها جلوگیری می‌کند [۱۶]. مصرف چای سبز احتمالاً در نکروز کبدی ناشی از استامینوفن نقش محافظتی داشته و میزان سرمی آلانین ترانسفراز و آسپارتات ترانسفراز را در موش‌های صحرایی مدل مسمومیت حاد کبدی ناشی از استامینوفن، کاهش می‌دهد [۱۷]. پژوهش‌ها نشان داده است کاتچین دارای خواص مهارکننده رادیکال‌های آزاد بوده و به‌عنوان آنتی‌اکسیدان بیولوژیک عمل می‌کند[۱۸]. همچنین مشخص‌شده است این ماده می‌تواند رادیکال‌های سوپراکسید و هیدروکسیل را مهار کرده [۱۸] و علاوه بر اثرات آنتی‌اکسیدانی مستقیم، می‌تواند به‌طور غیرمستقیم آنتی‌اکسیدان‌های درون‌سلولی بدن را افزایش

Archive of SID
www.SID.ir

دهد. مقدار آنتی‌اکسیدان‌های درونی از جمله گلوتاتیون پراکسیداز، ردوکتاز، سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز در موش‌های دریافت‌کننده کاتچین افزایش داشته است [۱۹]. پژوهش‌ها نشان داده است کاتچین موجود در چای سبز از طریق مهار رادیکال‌های آزاد و کاهش آسیب اکسیداتیو DNA از القاء آپوپتوز در سلول‌های آسیب‌دیده جلوگیری می‌کند [۲۰]. با توجه به اثرات درمانی و کاربردهای متنوع چای سبز و ترکیبات مؤثر آن در طب سنتی و همچنین خواص آنتی‌اکسیدانی کاتچین، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثر کاتچین بر میزان سرمی سایتوکین‌های التهابی، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و آسیب اکسیداتیو DNA بافت تخمدان در موش‌های صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد.

روش کار:

در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار استفاده شد. تعداد ۲۴ سر موش صحرایی با محدوده وزنی ۸±۱۹۰ گرم و سن تقریبی ۵±۸۵ روز از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه پیام نور مرکز مشهد تهیه شد. حیوانات در دمای محیطی ۳±۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴±۳۵ درصد و دوره روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. حیوانات در قفس‌های استاندارد پلی‌کربنات شفاف (رازی راد، ایران) نگهداری و آب به مقدار کافی با بطری پلاستیکی ۵۰۰ میلی‌لیتر در اختیارشان قرار داده شد. همچنین در مدت مطالعه از غذای فشرده مخصوص با فرمول استاندارد (دانه‌داران توس، ایران) تغذیه می‌شدند. به‌منظور حصول سازش با محیط، آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل ۱۰ روز بعد از استقرار حیوانات انجام شد. موش‌های صحرایی به‌صورت تصادفی به چهار گروه (در هر گروه ۶ سر موش صحرایی) شامل گروه‌های شاهد (تیمار با ۰/۵ میلی‌لیتر محلول سالین به‌عنوان حلال کاتچین)، مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده (دریافت‌کننده ۰/۵ میلی‌لیتر محلول سالین به‌عنوان حلال دارو) و دو گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با کاتچین (Sigma-Aldrich, Germany) با غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۲۴ روز تزریق داخل صفاقی) تقسیم شدند. در این مطالعه کلیه موارد اخلاقی در پژوهش رعایت و تمامی اعمال جراحی و نمونه‌گیری‌ها تحت بیهوشی کامل انجام شد. همچنین سعی شد از کمترین تعداد نمونه قابل‌قبول استفاده شود. لازم به ذکر است ملاحظات اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی زیر نظر باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان واحد مشهد در سال ۱۳۹۵ مورد تصویب قرار گرفت.

برای انجام این تحقیق، موش‌هایی انتخاب شدند که دارای ۲ الی ۳ دوره استروس منظم در طی ۱۲ الی ۱۴ روز مشاهده اسمیر واژینال بودند. به‌منظور بررسی منظم بودن سیکل استروس از اسمیر واژینال استفاده شد. برای این کار ابتدا ۰/۳ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی توسط سمپلر مدل Transferpette®S (Brand, Germany) به‌آرامی در واژن حیوان تزریق شد. سپس یک تا دو قطره از مایع فوق برداشته و اسمیر تهیه شد. نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری مدل CX21FS1 (Olympus, Japan) با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر بررسی شدند. موش‌هایی که در مرحله استروس سیکل تولیدمثلی قرار داشتند برای مراحل بعدی مطالعه انتخاب شدند. اسمیر واژن در مرحله استروس دارای سلول‌های شاخی بیشتر در مقایسه با سلول‌های اپی‌تلیال بوده و فاقد لوکوسیت است [۲۱].

تخمدان پلی‌کیستیک توسط یک‌بار تزریق داخل عضلانی استرادیول والرات (داروسازی ابوریحان، ایران) به میزان ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم القاء شد. مدت‌زمان لازم برای ایجاد مدل تخمدان پلی‌کیستیک حدود ۶۰ روز پس از تزریق استرادیول والرات است [۲۲]. وجود سلول‌های شاخی به میزان زیاد در اسمیر واژینال از علائم وجود کیست‌های فولیکولی تخمدان است. همچنین از هر گروه یک موش به‌صورت تصادفی انتخاب و پس از قربانی شدن با دوز کشنده دی‌اتیل اتر (Merck, Germany)، تخمدان‌ها خارج شدند. به دنبال مراحل پردازش بافتی و رنگ‌آمیزی تخمدان، کیست‌های تخمدانی توسط میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی ۴۰ برابر مشاهده و القاء تخمدان پلی‌کیستیک مورد تأیید قرار گرفت.

در پایان دوره درمان دارویی، موش‌های صحرایی توسط دی‌اتیل اتر بی‌هوش شدند. سپس پوست ناحیه قفسه سینه، جناغ و دنده‌ها برش داده شد و با کنار کشیدن جناغ و دنده‌ها از بطن چپ قلب توسط سرنگ ۲ میلی‌لیتر خون‌گیری انجام شد. خون‌گرفته شده بدون ماده ضد انعقاد درون لوله‌آزمایش ریخته و به مدت ۱۲ دقیقه در انکوباتور مدل INB400 (Memmert, Germany) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. بعد از انعقاد، لوله‌ها در دستگاه سانتریفیوژ مدل EBA280 (Hettich, Germany) به مدت ۱۲ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه قرار داده شدند. سپس سرم خون روی بخش لخته شده توسط سمپلر جدا و به لوله آزمایش دیگری منتقل و در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد [۲۳]. با دستگاه الایزاریدر مدل 2100 (Stat Fax, USA) و کیت‌های شرکت فاین تست (Finetest, China) میزان سرمی عامل های تومور نکروزیس آلفا با حساسیت <۴۶/۸۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۵۰۰۰-۷۸/۱۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، اینترلوکین-۱ بتا با حساسیت <۱۸/۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و

Archive of SID
www.SID.ir

محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، اینترلوکین-۶ با حساسیت <۳۷/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۴۰۰۰-۶۲/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر سنجش شدند.

در ادامه بافت تخمدان از بدن موش‌های صحرایی خارج و پس از شستشو با محلول سالین به همراه بافر تریس (Sigma-Aldrich, Germany) به مدت ۵ دقیقه در دستگاه هموژنایزر مدل T25 digital ULTRA-TURRAX (IKA, Germany) با ۵۰۰۰ دور در دقیقه هموژنیزه و محلول حاصل توسط دستگاه سانتریفوژ یخچال‌دار مدل Z366 (Hermle, Germany) سانتریفوژ شد. به‌منظور جلوگیری از تخریب آنزیم‌ها و پروتئین‌ها، تمامی عملیات در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد (سانتریفوژ یخچال‌دار) انجام و از محلول ۰/۵ میلی‌مولار فنیل متیل سولفونیل فلوراید (Sigma-Aldrich, Germany) به‌عنوان مهارکننده پروتئازها استفاده شد [۲۴]. پس از سانتریفوژ کردن، محلول رویی شفاف از بخش زیرین رسوب‌کرده تفکیک و برای سنجش استفاده شد. به روش الیزا و با استفاده از کیت‌های شرکت فاین تست، مقدار آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) با حساسیت <۹/۳۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۱۰۰۰-۱۵/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، کاتالاز (CAT) با حساسیت <۱۸/۷۵ میلی واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر و محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲ میلی واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) با حساسیت <۱۸/۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین با حساسیت <۰/۹۳۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۱۰۰-۱/۵۶۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر و مالون دی‌آلدئید با حساسیت <۱۸/۷۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بافت تخمدان سنجش شد.

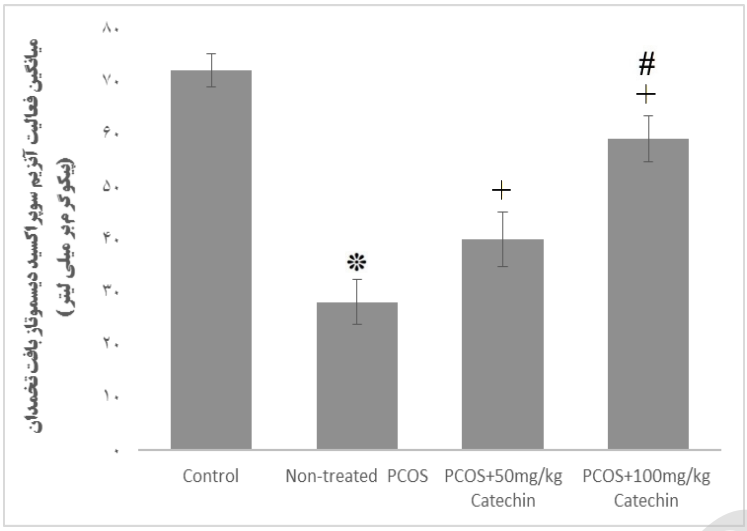
داده‌های به‌دست‌آمده با کمک نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ تحلیل شدند. با توجه به تعداد کم نمونه‌ها در هریک از گروه‌های مورد بررسی (n=۶)، از تحلیل واریانس ناپارامتری کروسکال والیس و برای مقایسه زوجی گروه‌ها از آزمون تعقیبی دان استفاده شد. نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد بیان‌شده‌اند و سطح معناداری آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها:

نتایج حاصل از تحلیل داده‌های مطالعه نشان داد فعالیت آنزیم‌های سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز بافت تخمدان در گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معناداری کاهش و میزان مالون دی‌آلدئید و ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین به‌طور معناداری افزایش‌یافته است ($p<0/05$). در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز بافت تخمدان در گروه‌های مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین وابسته به میزان دوز تزریقی به‌طور معناداری افزایش و میزان مالون دی‌آلدئید و ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین به‌طور معناداری کاهش داشت ($p<0/05$). همچنین فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز بافت تخمدان در گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین به‌طور معناداری افزایش و میزان مالون دی‌آلدئید و ۸-هیدروکسی داکسی گوانوزین به‌طور معناداری کاهش داشت ($p<0/05$) (نمودار ۵-۱).

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده مقدار سرمی سایتوکین‌های عامل تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱ بتا و اینترلوکین-۶ در گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معناداری افزایش داشته است ($p<0/05$). در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده، مقدار سرمی سایتوکین‌های عامل تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱ بتا و اینترلوکین-۶ در گروه‌های مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین به‌طور معناداری با کاهش همراه بوده است ($p<0/05$). مقدار سرمی سایتوکین‌های عامل تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱ بتا و اینترلوکین-۶ در گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین به‌طور معناداری کمتر شده است ($p<0/05$) (نمودار ۸-۶).

Archive of SID
www.SID.ir

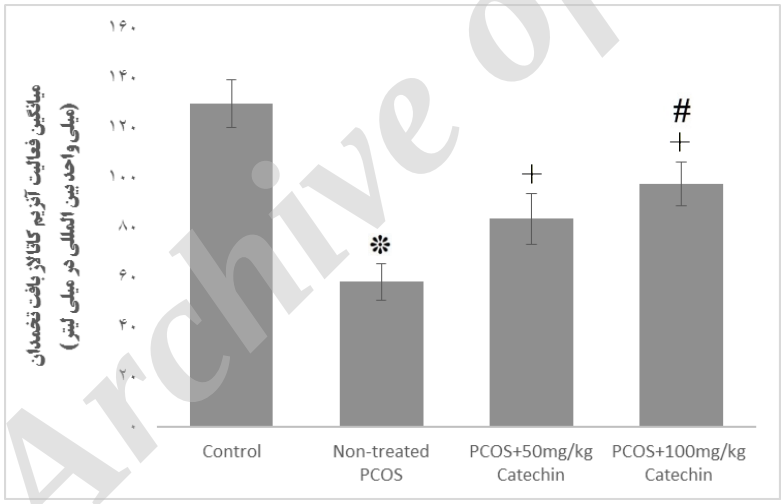


نمودار ۱: میانگین مقدار آنزیم آنتی‌اکسیدانی سوپر اکسید دیسموتاز بافت تخمدان به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

❊ $p=۰/۰۰۲$ در مقایسه با گروه شاهد

+ $p=۰/۰۰۷$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده

$p=۰/۰۱۲$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین)



نمودار ۲: میانگین سطح آنزیم آنتی‌اکسیدانی سوپر اکسید دیسموتاز بافت تخمدان به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

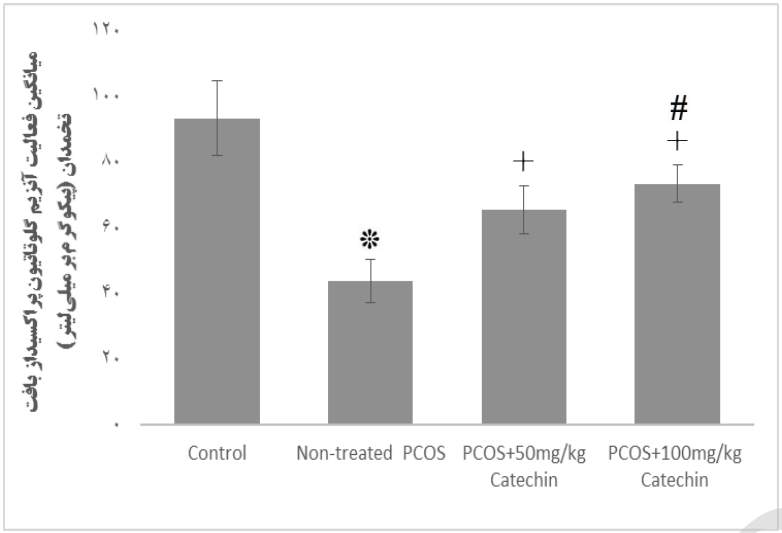
❊ $p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد (Control)

+ $p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده (Non-treated PCOS)

$p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین (PCOS+50mg/kg Catechin)

Archive of SID

www.SID.ir

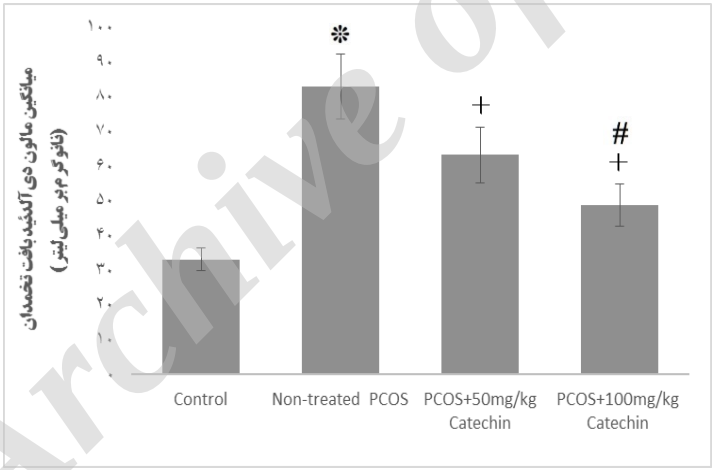


نمودار ۳: میانگین مقدار آنزیم آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون پراکسیداز بافت تخمدان به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

❊ p=۰/۰۰۳ در مقایسه با گروه شاهد

+ p=۰/۰۰۱۱ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده

p=۰/۰۲۸ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین



نمودار ۴: میانگین مقدار مالون دی‌آلدئید بافت تخمدان به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

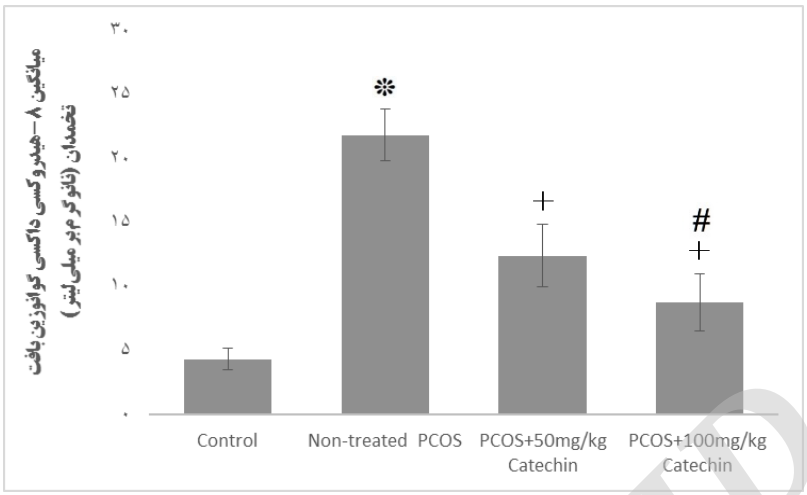
❊ p=۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد

+ p=۰/۰۱۹ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده

p=۰/۰۰۸ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین

Archive of SID

www.SID.ir

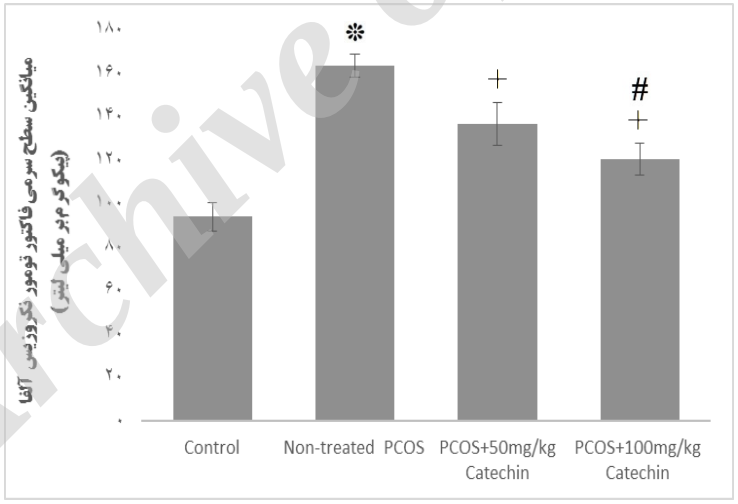


نمودار ۵: میانگین مقدار ۸– هیدروکسی داکسی گوانوزین بافت تخمدان به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

❊ $p=۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه شاهد

+ $p=۰/۰۰۷$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده

$p=۰/۰۱۱$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین



نمودار ۶: میانگین سطح سرمی عامل تومور نکروزیس آلفا به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

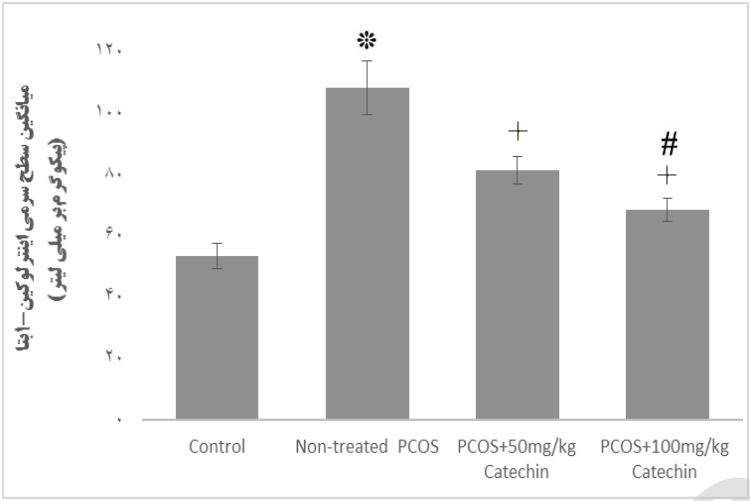
❊ $p=۰/۰۰۵$ در مقایسه با گروه شاهد

+ $p=۰/۰۲۲$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده

$p=۰/۰۱۸$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین

Archive of SID

www.SID.ir

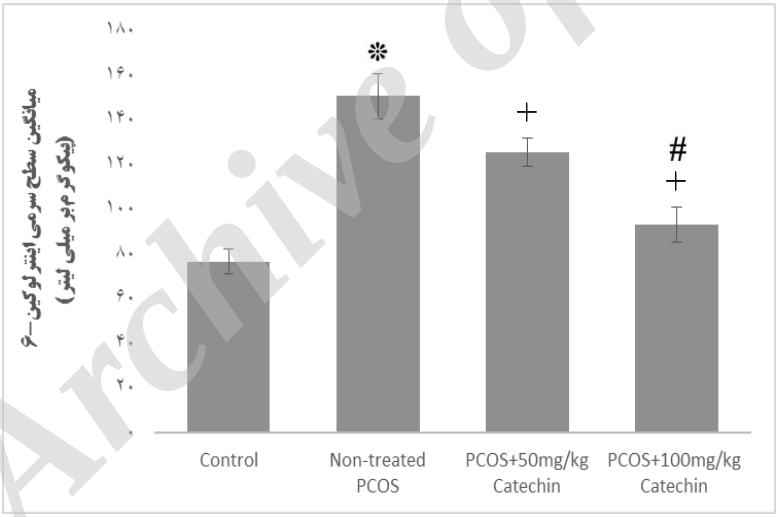


نمودار ۷: میانگین سطح سرمی اینترلوکین-۱ بتا به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

❊ $p=۰/۰۰۲$ در مقایسه با گروه شاهد

+ $p=۰/۰۱۱$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده

$p=۰/۰۲۱$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین



نمودار ۸: میانگین سطح سرمی اینترلوکین-۶ به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

❊ $p=۰/۰۰۳$ در مقایسه با گروه شاهد

+ $p=۰/۰۰۹$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده

$p=۰/۰۱۳$ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاتچین

بحث:

در این مطالعه اثر کاتچین بر مقدار سرمی سایتوکین‌های عامل تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱ بتا و اینترلوکین-۶، میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز بافت تخمدان؛ میزان آسیب اکسیداتیو DNA و میزان پراکسیداسیون لیپیدی بافت تخمدان در موش‌های صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک بررسی شد. بررسی بافتی انجام‌شده به‌منظور تائید مدل تخمدان پلی کیستیک در موش‌های صحرایی نشان داد استفاده از این دوز در مدت‌زمان

Archive of SID
www.SID.ir

تقریبی ۶۰ روز می‌تواند کیست‌های تخمدانی با ابعاد متفاوت ایجاد کند. همسو با نتایج به‌دست‌آمده مشخص شد استفاده از استرادیول والرات می‌تواند مدل تخمدان پلی کیستیک را در موش‌های صحرایی ایجاد کند که به دنبال آن فولیکول‌های کیستیک بزرگ در تخمدان ایجاد می‌شود [۲۵]. مطالعه‌ای دیگر نشان داده است که هشت هفته پس از تزریق ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرادیول والرات، تعداد کیست‌های تخمدانی و سلول‌های آپوپتوتیک گرانولوزا به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد [۲۲].

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، مقدار سرمی سایتوکین‌های عامل تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱ بتا و اینترلوکین-۶ در موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار نشده در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معناداری افزایش داشته است. همسو با نتایج به‌دست‌آمده در مطالعه‌ای که به بررسی سایتوکاین‌های عامل تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین یک آلفا و اینترلوکین یک بتا در سرم خون بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک پرداخته، مشخص شد که مقدار سرمی اینترلوکین یک آلفا و بتا در این‌گونه بیماران افزایش می‌یابد، ولی عامل تومور نکروزیس آلفا تغییر معناداری ندارد. به دلیل این‌که سایتوکاین‌های التهابی به‌ویژه اینترلوکین‌ها به‌شدت در این‌گونه بیماران افزایش می‌یابد، در نتیجه پلی‌کیستیک شدن تخمدان‌ها می‌تواند یک بیماری التهابی مزمن خفیف باشد [۲۶]. همچنین به خاطر این‌که مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که شیوع بیماری‌های قلبی- عروقی، دیابت، مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک در این دسته از بیماران بالا است، پس تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند یک مرحله پیش التهابی باشد. مشخص‌شده است عامل تومور نکروزیس آلفا که در التهاب سیستمیک دخالت دارد و موجب تحریک واکنش مرحله حاد التهاب می‌شود، در سرم خون مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد [۲۷]. در مطالعه دیگری مشخص شد که میزان سرمی سایتوکین‌های التهابی و پروتئین واکنشگر C و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز به‌عنوان شاخص‌های تشخیصی التهاب، در خانم‌های مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد [۲۸].

در این مطالعه مشخص شد فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت تخمدان کاهش، میزان پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب اکسیداتیو DNA افزایش می‌یابد. در راستای مطالعه حاضر، در پژوهشی که به بررسی شرایط استرس اکسیداتیو در بافت تخمدان موش‌های صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک پرداخته است گزارش شد که القاء تخمدان پلی کیستیک موجب افزایش استرس اکسیداتیو در بافت تخمدان موش‌های صحرایی می‌شود. همچنین القاء تخمدان پلی کیستیک توسط تزریق استرادیول والرات می‌تواند با افزایش گونه‌های واکنشگر اکسیژن و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت تخمدان درنهایت موجب ایجاد کیست‌های تخمدانی شود [۲۲]. همچنین مشخص شد در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک مقدار سرمی شاخص‌های استرس اکسیداتیو همچون ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل، میزان گونه‌های واکنشگر اکسیژن و رادیکال هیدورکسیل غیرطبیعی است و استرس اکسیداتیو بیش‌ازحد می‌تواند با هیپرپلازی مزانشیم تخمدان و اختلال در عملکرد آن موجب کاهش تخمک‌گذاری شود [۲۹]. شواهد علمی نشان می‌دهد میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت تخمدان در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک کاهش می‌یابد و در نتیجه ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو، آندروژن های تخمدانی افزایش و در فرایند تکوین دسته‌های فولیکولی اختلال ایجاد می‌شود [۳۰]. در پژوهشی مشخص شد مقدار لیپیدهای خون از جمله تری گلیسیرید و میزان لیپیدهای اکسیدشده در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک بالا است. همچنین گزارش‌شده است در نتیجه تضعیف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در این بیماران، لیپیدهای بدن در برابر اکسیداسیون محافظت نمی‌شوند، از این رو با توجه به افزایش غلظت لیپیدهای خون و تضعیف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، شانس آسیب اکسیداتیو لیپیدها افزایش‌یافته و به‌صورت افزایش میزان سرمی مالون دی آلدئید نمایان می‌شود [۳۰]. علاوه بر این، مشخص‌شده است افزایش استرس اکسیداتیو در تخمدان موش‌های صحرایی مدل تخمدان پلی کیستیک با افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از گونه‌های واکنشگر اکسیژن موجب آسیب DNA اپیتلیوم تخمدانی و القاء آپوپتوز سلول‌های گرانولوزا می‌شود [۳۱] که با نتایج حاصل از پژوهش حاضر همسو است.

در این مطالعه مشخص شد میزان سرمی سایتوکین های التهابی، پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب اکسیداتیو DNA بافت تخمدان در موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی کیستیک تیمار شده با کاتچین کاهش و میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت تخمدان افزایش می‌یابد. با توجه به این‌که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یک بیماری التهابی مزمن است و در آن میزان سایتوکاین‌های التهابی تخمدان افزایش می‌یابد [۳۲]، همسو با نتایج پژوهش حاضر مشخص شد چای سبز با اثرات ضد التهابی خود موجب کاهش میزان سرمی پروتئین واکنشگر C، عامل تومور نکروزیس آلفا و اینترلوکین-۶ می‌شود و در شرایط التهابی اثرات خود را از طریق کاهش آزادسازی سایتوکاین‌های التهابی و مهار کاسپاز ۳ اعمال می‌کند [۳۳]. در مطالعه دیگری مشخص‌شده است که مصرف خوراکی اپی گالوکاتچین-۳-گالات توسط موش‌های مسن با رژیم غذایی پرچرب موجب کاهش قابل‌توجه پروتئین واکنشگر C و عامل تومور نکروزیس آلفا در مقایسه با

Archive of SID
www.SID.ir

گروه شاهد می‌شود. همچنین می‌تواند با افزایش اثرات ضد التهابی روی التهاب سیستمیک خفیف موجب کاهش مقدار اینترلوکین-۶ شود [۳۴]. پژوهش‌های مختلف نشان داده‌اند مصرف چای سبز موجب بهبود عوامل التهابی در زنان مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود و با جلوگیری از افزایش میزان سایتوکین-های التهابی نقش مثبتی در جلوگیری از التهاب سیستمیک افراد دیابتی دارد [۳۵].

به‌علاوه، پژوهش‌ها نشان داده‌اند کاتچین های چای سبز به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی با مهار استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی از تخریب بافتی جلوگیری می‌کند و نیز از طریق تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی موجب محافظت بافتی می‌شوند. همچنین می‌توانند میزان آنتی‌اکسیدان‌های اندوژن و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش دهند [۳۶]. گزارش‌شده است کاتچین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما را افزایش داده و موجب کاهش تجمع رادیکال‌های آزاد سلولی می‌شود. همچنین با کاهش شرایط استرس اکسیداتیو مانع از اثر عوامل جهش‌زا روی کروموزوم‌ها می‌شود [۳۷]. در مطالعه‌ای خواص آنتی‌اکسیدانی ترکیبات چای سبز در مهار رادیکال‌های آزاد، به ساختار کاتکولی و گروه‌های هیدروکسیل موجود در ساختارشان نسبت داده شد. این ترکیبات بااتصال به رادیکال‌های آزاد موجب غیرفعال شدن آن‌ها می‌شوند. همچنین مشخص شد کاتچین‌ها با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی موجب غیرفعال کردن رادیکال‌های سوپراکسید، هیدروکسیل، نیتریک اکسید و پراکسید هیدروژن می‌شوند [۳۸]. در پژوهشی دیگر نشان داده شد که مصرف چای سبز موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز در گروه‌های دریافت‌کننده تیواستامید می‌شود. افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در موش‌های تحت تیمار با چای سبز نشان دهنده خواص آنتی‌اکسیدانی آن تلقی و این اثر به کاتچین-های چای سبز نسبت داده شد [۳۹]. در پژوهش دیگری فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره چای سبز با اندازه‌گیری میزان مالون دی آلدئید و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت کبد مورد ارزیابی قرار گرفت. در این پژوهش مشخص شد تجویز چای سبز به موش‌های هیپرتری گلیسریدمی و هیپرکلسترولمی موجب کاهش مقدار سرمی آنزیم‌های کبدی، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش میزان پراکسیداسیون لیپیدی بافت کبد می‌شود [۴۰]. محققین نشان دادند کاتچین با مهار تجمع رادیکال‌های آزاد از گسترش پراکسیداسیون لیپیدها جلوگیری می‌کند. همچنین مشخص شد اپی کاتچین با کاهش سوپر اکسیدها، رادیکال‌های پراکسی نیتریت و رادیکال‌های هیدروکسیل با کاهش پراکسیداسون لیپیدی موجب کاهش میزان سرمی مالون دی آلدئید می‌شود [۴۱]. پژوهشی نشان داد اپی کاتچین گالات موجب کاهش آسیب اکسیداتیو DNA بافت کبد می‌شود. همچنین به علت دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی، موجب محافظت سلول‌های کبدی در برابر ۲- نیتروپروپان می‌شود [۴۲]. علاوه بر این، عنوان شد کاتچین با مهار گونه‌های واکنشگر اکسیژن موجب کاهش استرس اکسیداتیو سلولی و کاهش آسیب DNA می‌شود. همچنین با اثر محافظتی خود به DNA فرصت ترمیم می‌دهد [۴۳]. پژوهشی به بررسی اثر پلی فنول های چای سبز بر سطح محصولات پراکسیداسیون لیپیدی و آسیب ساختار DNA در سلول‌های ریه پرداخت و مشخص شد ترکیبات چای سبز با کاهش آسیب اکسیداتیو DNA موجب کاهش جهش و تومور زایی در سلول‌های ریه می‌شوند [۴۴]. یکی از نکات قابل‌توجه در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ایجاد مقاومت به انسولین و افزایش وزن بدن است. انجام نشدن بررسی‌های دوره‌ای وزن بدن، سنجش مقدار سرمی قند خون و هورمون انسولین و نیز بررسی نشدن میزان مقاومت به انسولین از محدودیت‌های این مطالعه است.

نتیجه‌گیری:

می‌توان گفت تجویز کاتچین به‌صورت وابسته به دوز موجب کاهش میزان سرمی سایتوکین‌های التهابی در موش‌های صحرایی مدل تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود. همچنین کاتچین با خواص آنتی‌اکسیدانی خود موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش آسیب اکسیداتیو DNA و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت تخمدان موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود. با توجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت کاتچین چای سبز برای کاهش برخی عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مفید است.

تشکر و قدردانی:

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از پشتیبانی مالی باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد و همچنین حمایت‌های دانشگاه پیام نور قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع:

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده‌اند.

Archive of SID
www.SID.ir

References:

1. Alchami A, O'Donovan O, Davies M. PCOS: diagnosis and management of related infertility. Obstet Gynaecol Reprod Med 2015; 25(10): 279-82.
2. Santbrink EJP, Fauser BCJM. Ovulation induction in normogonadotropic anovulation (PCOS). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20(2): 261-70.
3. Ciaraldi TP, Aroda V, Mudaliar SR, et al. Inflammatory cytokines and chemokines, skeletal muscle and polycystic ovary syndrome: Effects of pioglitazone and metformin treatment. Metabolism 2013; 62(11): 1587-96.
4. Wang Y, Zhu W. Evaluation of Adiponectin, Resistin, IL-6, TNF-α in Obese and Non-Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. Reprod Contracept 2012; 23(4): 237-44.
5. Palomo J, Dietrich D, Martin P, et al. The interleukin (IL)-1 cytokine family - Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases. Cytokine 2015; 76(1): 25-37.
6. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. J Steroid Biochem Mol Biol 2015; 145: 213-25.
7. Dikmen A, Ergenoglu AM, Yeniel AO, et al. Evaluation of glycemic and oxidative/antioxidative status in the estradiol valerate-induced PCOS model of rats. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012; 160(1): 55-9.
8. Sabuncu T, Vural H, Harma M, et al. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. Clin Chem 2001; 34(5): 407-13.
9. Cohen G, Riahi Y, Sunda V, et al. Signaling properties of 4-hydroxyalkenals formed by lipid peroxidation in diabetes. Free Radic Biol Med 2013; 65: 978-87.
10. Setyaningsih Y, Husodo AH, Astuti I. Detection of Urinary 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) Levels as a Biomarker of Oxidative DNA Damage among Home Industry Workers Exposed to Chromium. Procedia Environ Sci 2015; 23: 290-6.
11. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, et al. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2015; 21(5): 560-74.
12. Goswami PK, Khale A, Ogale S. Natural remedies for polycystic ovarian syndrome (PCOS). A review. Int J Pharm Phytopharm Res 2012; 1(6): 396-402.
13. Choi SJ, Park SY, Park JS, et al. Contents and compositions of policosanols in green tea (*Camellia sinensis*) leaves. Food Chem 2016; 204: 94-101.
14. Dalluge JJ, Nelson BC. Determination of tea catechins. J Chromatogr A 2000; 881(1-2): 411-24.
15. Asadi S, Zamiri A, Ezzati S, et al. Effect of alcoholic extract of green tea (*Camellia sinensis*) on the healing process in surgical and burn wounds in rats. J Birjand Univ Med Sci 2011; 18(1): 1-9. (Persian)
16. Shariatzadeh MA, Mohammadi M. Protective role of green tea (*Camellia sinensis*) hydroalcholic extract on sperm parameters and testicular tissue in NMRI mice exposed to sodium arsenite. J Birjand Univ Med Sci 2015; 21(4) :432-43. (Persian)
17. Sadat Khorsandi L, Javadnia F, Orazizadeh M, et al. Effect of green tea (*Camellia sinensis L.*) extract on acetaminophen induced acute hepatotoxicity in mice. Iran J Med Aromatic Plants 2010; 26(1): 22-9. (Persian)
18. Gadkari PV, Balaraman M. Catechins: Sources, extraction and encapsulation: A review. Food Bioprod Process 2015; 93: 122-38.
19. Lambert JD, Elias RJ. The antioxidant and pro-oxidant activities of green tea polyphenols: a role in cancer prevention. Arch Biochem Biophys 2010; 501(1): 65-72.
20. Ishii T, Mori T, Tanaka T, et al. Covalent modification of proteins by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate through autoxidation. Free Radic Biol Med 2008; 45(10): 1384-94.
21. Bekyürek T, Liman N, Bayram G. Diagnosis of sexual cycle by means of vaginal smear method in the chinchilla (*Chinchilla lanigera*). Lab Anim 2002; 36(1): 51-60.
22. Tahmasebi F, Movahedin M, Mazaheri Z. Poly Cystic Ovary Model as an Elevated Oxidative Stress Factor. J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(127): 82-91. (Persian)
23. Sadoughi SD. Investigation the Effect of Curcumin on the Hormones of Pituitary-Ovarian Axis in Alloxan-induced Diabetic Rats. J Ardabil Univ Med Sci 2016; 16(4): 441-51. (Persian)
24. Malek-Mohammadi R, Roghani M, Salami M. The effect of aqueous extracts of *Melissa officinalis* on the oxidative stress indices in the midbrain tissue. FEYZ 2015; 19(1): 8-14. (Persian)
25. Walters KA, Allan CM, Handelsman DJ. Rodent Models for Human Polycystic Ovary Syndrome. Biol Reprod 2012; 86(5): 1-12.
26. Zafari Zangeneh F, Abdollahi A, Naghizadeh MM, et al. A low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome: Role of interleukin-1 alpha, 1 beta, 17A and TNFα. IJOGI 2015; 17(135): 9-15. (Persian)
27. Pawelczak M, Rosenthal J, Milla S, et al. Evaluation of the Pro-Inflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor-α in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. J Pediatr Adolesc Gynecol 2014; 27(6): 356-9.
28. Yaghmaei M, Mokhtari M, Roudbari M, et al. Comparison of the CRP and ESR Levels between Women with Polycystic Ovarian Syndrome and Control Group. J Guilan Univ Med Sci 2008; 17(65): 108-16. (Persian)
29. Malhotra N, Gongadashetti K, Dada R, et al. Oxidative stress biomarkers in follicular fluid of women with PCOS and tubal factor infertility-is there a correaltion with in-vitro-fertilization outcome? Fertil Steril 2014; 102(3): 86.
30. Duleba AJ. Medical management of metabolic dysfunction in PCOS. Steroids 2012; 77(4): 306-11.
31. Norouzi T, Ghatreh Samani K, Amini SA, et al. Compare the effects of atorvastatin and omega-3 on index of lipid oxidation in patients with polycystic ovary syndrome. J Shahrekord Univ Med Sci 2016; 18(1): 36-44. (Persian)
32. Petríkova J, Lazurova I. Ovarian failure and polycystic ovary syndrome. Autoimmun Rev 2012; 11(6-7): 471-8.
33. Singh R, Akhtar N, Haqqi TM. Green tea polyphenol epigallocatechin 3- gallate: Inflammation and arthritis. Life Sci 2010; 86(25-26): 907-18.
34. SenthlKumaran VA, Arulmalh K, Kalaiselvi P.

Archive of SID
www.SID.ir

Attenuation of the inflammatory changes and lipid anomalies by epigallcatechingallate in hypercholesterolemic diet feed agedrats. Exp Gerontol 2009; 44(12): 745-51.
35. Banitalebi E, Razavi T, Norian M, et al. The effect of combined aerobic exercise training and green tea extract on serum TNF-α and IL-6 levels in obese women with type 2 diabetes. Daneshvarmed 2016; 23(123): 11-20. (Persian)
36. Senanayake SPJN. Green tea extract: Chemistry, antioxidant properties and food applications - A review. J Funct Foods 2013; 5(4): 1529-41.
37. Crespy V, Williamson G. A review of the health effects of green tea catechins in in vivo animal models. J Nutr 2004; 134(12): 3431-40.
38. Chobot V, Huber CH, Trettenhahn G, et al. Catechin: Chemical Weapon, Antioxidant, or Stress Regulator? J Chem Ecol 2009; 35(8): 980-96.
39. Sharifi A, Razmi N, Naghsh N. The Antioxidant Effect of *Camellia Sinesison* on the Liver Damage Induced by Tioacetamide in Male Mice. MLJGOUMS 2014; 7(4): 13-18. (Persian)
40. Amouoghli Tabrizi B, Mohajeri D. Preventive Effects of Green Tea Extract from Hepatic Steatosis in the Rats Fed with High Fat Diet. J Rafsanjan Univ Med Sci 2014; 13(2): 125-40. (Persian)
41. Azam S, Hadi N, Khan NU, et al. Prooxidantproperty of green tea polyphenols, epicatechin and epicatechin-3-gallate: implications of anticancer properties. Toxicol in Vitro 2004; 18(5): 555-61.
42. Hasegawa R, Chujo T, Sai-Kato K, et al. Preventive effects of green tea against liver oxidative DNA damage and hepatotoxicity in rats treated with 2-nitropropane. Food Chem Toxicol 1995; 33(11): 961-70.
43. Katiyara S, Elmetsa CA, Katiyar SK. Green tea and skin cancer: photoimmunology, angiogenesis and DNA repair. J Nutr Biochem 2007; 18(5): 287-96.
44. Leandersona P, Faresjöa AO, Christer Tagesson CH. Green Tea Polyphenols Inhibit Oxidant-Induced DNA Strand Breakage in Cultured Lung Cells. Free Radic Biol Med 1997; 23(2): 235-42.

Archive of SID

www.SID.ir

Original Article

Effect of Catechin on Serum Levels of Inflammatory Cytokines, Antioxidant Enzymes Activity and DNA Oxidative Damage of Ovarian Tissue in Polycystic Ovarian Syndrome Rat Model

Raheleh Rahbarian [1], Seyed Damoon Sadoughi[*2]

Received: 2016/12/12 Revised: 2017/18/04 Accepted: 2017/6/06

1. Dept of Biology, Faculty of Sciences, Payam-e-Noor University, Tehran, Iran
2. Young Researchers and Elite Club, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.15, No.1, Spring 2017

Pars J Med Sci 2017;15(1):23-35

Abstract:

Introduction:
Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) suffer anovulation due to hormonal disorders, oxidative stress and ovarian tissue inflammation. Catechin is the most important green tea flavonoids (Camellia sinensis) with antioxidant properties. This study aimed to determine the effects of catechin on serum levels of inflammatory cytokines, antioxidant enzymes activity and DNA oxidative damage of ovarian tissue in polycystic ovarian syndrome rat model.

Materials & Methods:
In this experimental study, 24 Wistar female rats were divided into 4 equal groups (n=6) of control (saline solution, 24 days, ip), non-treated PCOS (saline solution, 24 days, ip) and PCOS treated with catechin (50 and 100 mg/kg, 24 days, ip). Polycystic ovarian syndrome was induced by single intramuscular injection of estradiol valerate (4 mg/kg). At the end of treatment period, serum levels of TNF-α, IL-1β, IL-6, SOD, CAT, GPX and levels of MDA and HOdG-8 in ovarian tissue were measured by ELISA.

Results:
Compared to non-treated PCOS group, in treated groups with 50 and 100 mg/kg of catechin, serum levels of TNF-α, IL-1β and IL-6 significantly decreased dose-dependently ($p<0.05$), levels of SOD, CAT, GPX in ovarian tissue significantly increased dose-dependently ($p<0.05$) and levels of MDA and HOdG-8 significantly decreased dose-dependently ($p<0.05$).

Conclusion:
Catechin decreases serum levels of cytokines, increases activity of antioxidant enzymes, decreases lipid peroxidation and DNA oxidative damage of ovarian tissue in polycystic ovarian syndrome rat model.

Keywords: Polycystic Ovarian Syndrome, Catechin, Cytokine, Oxidative Stress, Rat

Archive of SID

* Corresponding author Email: damoon.sadoughi@mshdiau.ac.ir

www.SID.ir