

تأثیر عصاره‌ی هیدروالکلی صمغ آنگوزه بر غلظت سرمی هورمون‌های جنسی در رت‌های ماده نژاد ویستار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

مجید مروتی شریف‌آباد^{۱*}، الهام صالحی^۱، محمد رستمی^۲

۱. استادیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه اردکان، اردکان - ایران.
۲. دانشجوی ارشد علوم جانوری گرایش سلولی - تکوینی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اردکان، اردکان - ایران.

دریافت: ۱۵ اردیبهشت‌ماه ۹۷ پذیرش: ۹ اردیبهشت‌ماه ۹۸

چکیده

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، یک اختلال آندوکرینی و متابولیتی پیچیده است که با اختلال تخمک‌گذاری و هایپراندرژنیسم شناسایی می‌شود. با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی ترکیبات آنگوزه، این مطالعه به منظور تعیین عصاره هیدروالکلی صمغ آنگوزه بر وضعیت هورمون‌های جنسی در رت مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد. در این مطالعه تجربی از ۳۰ سر رت (ماده بالغ) استفاده گردید که به ۵ گروه آزمایشی شامل کنترل منفی، کنترل مثبت (پلی‌کیستیک) و سه گروه تیماری رت پلی‌کیستیک شده - که دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره صمغ آنگوزه (به صورت تزریق درون صفاقی) - تقسیم شد. القای PCOS با تزریق استرادیول والرات (EV) در زمان فحلی حیوانات انجام شد. داده‌ها نشان دادند که عصاره صمغ آنگوزه موجب افزایش غلظت سرمی هورمون محرک فولیکولی (FSH) و کاهش هورمون‌لوتئینه‌کننده (LH) و تستوسترون در گروه‌های درمانی می‌شود. FSH در دوز ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و LH در دوز ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و تستوسترون در دوز ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلاف معنی‌دار با گروه‌های کنترل مثبت نشان دادند ($P < 0.001$). با توجه به اثر کاهشی عصاره صمغ آنگوزه بر غلظت سرمی LH و تستوسترون و افزایش در غلظت FSH در رت‌های PCOS، به نظر می‌رسد این گیاه اثرات درمانی بر PCOS دارد.

واژه‌های کلیدی: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، رت، صمغ آنگوزه، تستوسترون، هورمون‌لوتئینه‌کننده، هورمون محرک فولیکولی.

مقدمه

فولیکول، تخمک‌گذاری انجام نمی‌شود. تظاهرات بالینی این بیماری شامل اختلالات قاعدگی، پرمویی، آکنه، چاقی و ناباروری است؛ همچنین عوارض طولانی مدت این سندرم موجب بیماری‌های قلبی-عروقی، فشارخون و دیابت نوع ۲ می‌شود (۱۳). پژوهش‌ها نشان داده است که بعضی اختلالات اندوکراین مانند نقص در عملکرد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، تغییر فعالیت انسولین و اختلال در عملکرد تخمدان در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دیده شده‌است. در واقع سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با ترشح غیر عادی گنادوتروپین‌ها (Gonadotropins)، افزایش تستوسترون

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (polycystic ovarian syndrome (PCOS) یکی از شایع‌ترین اختلالات آندوکرینی در زنان است و با توجه به پیشرفت سریعی که در پژوهش‌های پیرامون آن وجود دارد، هنوز هم به عنوان یکی از چالش‌های مهم پزشکان، پژوهشگران و سیاست‌گذاران امر سلامت مطرح است (۳۰). شیوع این سندرم در سراسر جهان متفاوت و از ۴ تا ۲۶ درصد و در ایران نیز از ۱۴/۸-۱۵/۲ درصد در بین بزرگسالان گزارش شده است (۲۴). در مبتلایان به PCOS به علت اختلال در روند رشد و نمو فولیکول، علی‌رغم داشتن تعداد زیادی



درمان بیماران مبتلا به این سندرم باید بر اساس استراتژی‌هایی در راستای افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها باشد (۲۲). در مطالعه‌ای با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، عصاره تمشک موجب تعدیل در سطح سرمی هورمون‌ها و بهبود کیست و آغاز تخمک‌گذاری در رت‌های مبتلا به PCOS شد (۱۰). در پژوهشی دیگر گیاه گلپر با داران بودن ترکیبات با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی موجب تغییرات معنی‌دار و بهبود سطح سرمی هورمون‌های جنسی در رت‌های مدل PCOS شد (۷). در مطالعه‌ای دیگر، کروسین با توجه به خواص آنتی‌اکسیدانی در بهبود اختلالات هورمونی و کیست‌های تخمدانی در رت‌های مبتلا به PCOS موثر بوده است (۵)؛ همچنین در پژوهشی دیگر فراسیون سفید به عنوان یک آنتی‌اکسیدان، شاخص‌های هورمونی را در PCOS بهبود بخشید (۹). آنگوزه با نام علمی *Ferulla assafoetida* از خانواده *Apiaceae* گیاهی علفی، کرک‌دار، چند ساله است و در طول هر سال فقط یک بار گل می‌دهد. ریشه و ساقه این گیاه صمغی را در خود ذخیره می‌کند که با تیغ زدن بهره برداری می‌شود. خاستگاه اصلی گیاه آنگوزه استپ‌های ایران و قسمت‌هایی از هند و افغانستان است (۲۹) که رشد آن از اوایل بهار تا اواسط شهریور است (۲۹). در ریشه و ساقه این گیاه نوعی صمغ آلئورزینی یا ذخیره می‌شود که بوی تند گوگردی شبیه به بوی سیر متعفن و طعمی زننده دارد که با عمل تیغ زدن بهره‌برداری می‌شود (۴). آنگوزه از جمله گیاهان دارویی است که صمغ آن استفاده طولانی در آسیا داشته و مطالعات تجربی و بالینی اثرات درمانی ترکیبات موثر آن را به صورت ضدانگل، ضد ویروس و باکتری، ضد تشنج، رفع بیماری‌های عصبی، اشتها آور، رفع تنبلی روده، رفع درد کلیه، تقویت حافظه، ضد روماتیسم، ضد گرفتگی عضلات و تأثیر بر فشار خون مشخص کرده‌اند (۶). صمغ آنگوزه حاوی فرولیک اسید، استرهای کومارینی فوتتیدین، کامولونول، آمبلیفرون، فرانسیفرول، تتراسولفیدها،

(Testosterone) و پیش‌سازهای استروژن (Estrogen) همراه است (۱۵). میزان ترشح هورمون LH (Luteinizing Hormone) به‌طور ویژه در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد. وقتی غلظت هورمون LH نسبت به هورمون FSH (Follicle-Stimulating Hormone) افزایش یابد، تخمدان‌ها سنتز آندروژن‌ها را افزایش می‌دهند. افزایش آندروژن‌های آزاد سرم خون مانع رشد فولیکول‌های تخمدانی می‌شود (۲۱ و ۱۵). استرس‌اکسیداتیو در بروز عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و ناباروری نقش دارد و مشخص شده‌است سطح سرمی و بافتی شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد. بر این اساس، دفاع آنتی‌اکسیدانی در نتیجه‌ی افزایش تولید رادیکال‌های آزاد ضعیف می‌شود؛ همچنین التهاب در وخیم شدن عوارض تخمدان پلی‌کیستیک نقش مهمی دارد. استرس‌اکسیداتیو و التهاب موجب اختلال در عمل‌کردهای بافتی و هورمونی می‌شوند که به صورت اختلال در بلوغ دستجات فولیکولی و عدم تخمک‌گذاری نمایان می‌شود (۳۳ و ۲۲). روش‌های درمانی متعددی برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مطرح شده است، از آن جمله می‌توان به تغییر در عادات زندگی، جراحی و مصرف داروهای شناخته شده‌ای مانند، متفورمین، تاموکسین، لتروزول و کلومیفن سترات اشاره کرد (۲۶). با توجه به عوارض ناشی از مصرف بسیاری از مواد شیمیایی، استفاده از گیاهان دارویی اهمیت یافته‌است. از سوی دیگر با توجه به این که شاخص‌های استرس‌اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد (۱۸) و گیاهان دارویی به دلیل داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی از گذشته تا کنون به عنوان مکملی مناسب برای کاهش عوارض داروهای شیمیایی و تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن مطرح بوده است، از سوی دیگر برخی پژوهشگران بر این باورند که

آمده به دفعات صاف شد تا محلول یک‌نواختی حاصل شود؛ سپس برای حذف حلال از دستگاه روتاری در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد استفاده شد تا الکل آن تبخیر شود و عصاره تام به دست آید، آن‌گاه برای تهیه غلظت‌های ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره خالص در آب گرم حل شد (۲). برای مطالعه تجربی و آزمایشگاهی، ۳۰ سر رت ماده نژاد ویستار با محدوده وزنی 190 ± 10 گرم از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی یزد خریداری شد. حیوانات به مدت ۷۰ روز در قفس‌های مخصوص و تحت شرایط محیطی و درجه حرارت مطلوب 22 ± 2 (میانگین \pm انحراف معیار) درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و نیز دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. برای القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، روش‌های القای هورمونی و غیرهورمونی متنوعی از جمله استفاده از دهیدرواپی‌اندروسترون (DHA)، آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)، تستوسترون، استرادیول والرات (Estradiol Valerate (EV) و استفاده از نور طولانی مدت وجود دارد (۱۲). در این پژوهش از روش القای هورمونی با استرادیول والرات استفاده شد (۳۱). حیوانات انتخاب شده پس از تست اسمیر واژینال دو دوره متوالی منظم سیکل فحلی (Estrous Cycle) داشتند. رت‌های گروه PCOS و تجربی (غلظت‌های ۲۵، ۵۰ و ۷۵ mg/kg BW) (n=۲۴) در مرحله‌ی فحلی سیکل تولید مثلی دوز ۲ میلی‌گرم استرادیول والرات که در ۰/۲ میلی‌گرم روغن کنجد به عنوان حلال حل شده بود، به صورت زیر جلدی و یک بار تزریق در ناحیه کشاله‌ی ران در سطح شکمی دریافت کردند. پس از تزریق، روزانه تست اسمیر واژینال انجام شد و انجام تست تا تغییرات چرخه فحلی، نامنظم شدن آن و رسیدن به مرحله اسمیر واژینال شاخی پایدار (Persistent Vaginal Cornification (PVC)) ادامه یافت. این حالت نشان دهنده سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است (۸ و ۳۱) که تقریباً ۶۰ روز پس از

سزکویی‌ترین‌ها، گلوز، گالاکتوز، رامنوز، پلی ساکارید، گلیکوپروتئین‌ها، روغن‌های سولفور و تریپنوئیدها (۳) و همچنین ترکیب‌های آزاپوتیدین، فروکولیسین، سارادافرین و آزاپوتیدینول است (۱۴). در یک مطالعه، صمغ آنگوزه موجب تسریع در ترمیم زخم معده ناشی از تجویز آسپرین شد که خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی ترکیبات موجود در آن از دلایل اصلی تسریع التیام زخم است (۱۱). در افغانستان جوشانده صمغ آنگوزه برای درمان التهاب و زخم معده مصرف می‌شود (۲۵). اپی-سزکویی‌ترین‌ها و کومارین‌ها از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی صمغ آنگوزه هستند که خواص آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی به این ترکیب می‌بخشند. این ترکیبات از رشد سلول‌های سرطانی کولون انسان جلوگیری می‌کنند و موجب کاهش پیشرفت تومور می‌گردند (۱۶). با توجه به این که گیاهان با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی در بهبود علائم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و بهبود وضعیت هورمون‌های جنسی نقش داشته‌اند (۵، ۷ و ۹) و صمغ گیاه آنگوزه خواص آنتی‌اکسیدانی (۱۶) و ضدالتهابی (۱۱) قابل توجهی دارد، در این مطالعه تأثیر عصاره الکلی صمغ آنگوزه بر غلظت‌های سرمی FSH, LH و تستوسترون در رت با مدل تخمدان پلی‌کیستیک مطالعه شد.

مواد و روش کار

نخست در اواخر فصل بهار صمغ گیاه آنگوزه از رویشگاه طبیعی آن (زمین‌های استان یزد بخش خرائق شهرستان اردکان) جمع‌آوری شد (۲۸)، سپس از سوی گیاه‌شناس مرکز هرباریوم دانشکده منابع طبیعی و کویر شناسی دانشگاه یزد با کد هرباریوم ۸۸۸ شناسایی و به آزمایشگاه بیولوژی دانشگاه اردکان منتقل شد و گونه شناسایی و تایید گردید. برای تهیه عصاره، ۷۵ گرم صمغ آسیاب شده آنگوزه در الکل ۷۰ درصد (از شرکت مرک آلمان) اضافه شد این مخلوط ۴۸ ساعت در محیط تاریک قرار گرفت. پس از گذشت ۴۸ ساعت با کاغذ صافی، محلول به دست



نتایج

نتایج به دست آمده از بررسی‌های سرولوژیک افزایش معنی‌دار سطح سرمی هورمون‌های LH ($P < 0/001$) و تستوسترون ($P < 0/001$) در گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک (کنترل مثبت) در مقایسه با گروه کنترل منفی و سطح سرمی FSH ($P < 0/001$) به طور معنی‌داری کاهش نشان داد. تجویز داخل صفاقی عصاره هیدروالکلی صمغ آنگوزه با غلظت ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به رت‌های گروه تجربی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه کنترل مثبت مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی تستوسترون شد ($P < 0/001$)؛ اما موجب اختلاف معنی‌دار سطح سرمی LH ($P = 0/797$) و FSH ($P = 0/983$) نشد. این مقایسه هورمونی بین گروه کنترل مثبت و گروه تجربی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی صمغ آنگوزه موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی LH ($P = 0/003$) و تستوسترون ($P < 0/001$) شد، ولی اختلاف معنی‌دار در سطح سرمی FSH دیده نشد ($P = 0/897$)، همچنین مقایسه هورمونی بین گروه کنترل مثبت با گروه تجربی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی صمغ آنگوزه موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی LH ($P < 0/001$) و تستوسترون ($P < 0/001$) و افزایش معنی‌دار سطح سرمی FSH ($P < 0/001$) شد. با توجه به نتایج به دست آمده مشخص شد تیمار با ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی صمغ آنگوزه بیشترین اثر را در بهبود سطح هورمونی موش‌های مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک دارد. مقایسه میانگین و انحراف معیار هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون در گروه‌های مختلف در جدول ۱ نشان داده شده است.

تزریق استرادیول والرات اتفاق افتاد، سپس تمامی رت‌ها به پنج گروه (هرگروه ۶ سر رت) شامل گروه اول: کنترل منفی، رت‌های سالم که هیچ‌گونه تیماری دریافت نکردند، گروه دوم: کنترل مثبت، رت‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که فقط با EV تیمار شدند، رت‌های گروه‌های تجربی که با تزریق استرادیول والرات به PCOS مبتلا شدند و به صورت خوراکی ۲۵ (گروه سوم)، ۵۰ (گروه چهارم) یا ۷۵ (گروه پنجم) میلی‌گرم عصاره هیدروالکلی صمغ آنگوزه (محلول در سالین) به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند؛ سپس تمامی گروه‌ها به مدت ۱۰ روز متوالی تیمار شدند. در پایان دوره‌ی آزمایش، رت‌ها با تزریق ترکیب معمول زایلزین (شرکت آلفاسان، کشور هلند) با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و کتامین (شرکت روتکس مدیکا، کشور آلمان) با دوز ۹۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، به صورت درون صفاقی بی‌هوش شدند و به منظور سنجش هورمون‌های تستوسترون و گنادوتروپین‌های هیپوفیزی، از قلب آن‌ها خون‌گیری به عمل آمد، سپس با سانتریفیوژ کردن نمونه‌ها در ۶ هزار دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سرم جداسازی شد. در این بررسی غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH به روش الیزا (ELISA) و تستوسترون به روش رادیوایمونواسی (RIA) با دستگاه الیزا ریدر مدل (Eliza Reader Hiperion NP4 Plus) اندازه‌گیری گردیدند. برای اندازه‌گیری هورمون‌های LH و FSH از کیت‌های اختصاصی الیزا Cusabio ساخت کشور آمریکا و هورمون تستوسترون از کیت IBL, GmbH ساخت کشور آلمان استفاده شد. داده‌ها با نرم افزار SPSS و روش آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند و در تمام موارد سطح $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جدول ۱- مقایسه میانگین \pm انحراف معیار غلظت سرمی هورمون‌های LH و FSH و تستوسترون بین گروه‌های مختلف

تیمارهای آزمایشی					
هورمون	عصاره صمغ آنگوزه (mg/ml)			کنترل مثبت (PCOS)	کنترل منفی
	۷۵	۵۰	۲۵		
FSH (mIU/ml)	۳/۲۹ \pm ۰/۰۴ ^b	۲/۲۶ \pm ۰/۱۹	۲/۱۱ \pm ۰/۱۸	۲/۱۷ \pm ۰/۰۲ ^a	۴/۲۰ \pm ۰/۳۱
LH (mIU/ml)	۴/۳۰ \pm ۰/۰۷ ^b	۵/۱۲ \pm ۰/۰۹ ^b	۵/۳۹ \pm ۰/۰۸	۵/۴۹ \pm ۰/۰۴ ^a	۳/۶۵ \pm ۰/۱۸
تستوسترون (mg)	۰/۸۱ \pm ۰/۰۳ ^b	۰/۹۹ \pm ۰/۰۳ ^b	۱/۱۴ \pm ۰/۰۳ ^b	۱/۲۷ \pm ۰/۰۵ ^a	۰/۷۶ \pm ۰/۰۳

^a $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل منفی؛ ^b $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل مثبت (پلی کیستیک)

بحث

به LH در این مبتلایان کاهش می‌یابد. از سوی دیگر در پژوهش حاضر پس از دریافت عصاره صمغ آنگوزه، میزان هورمون‌های LH و تستوسترون در گروه تجربی به صورت معنی‌داری نسبت به گروه PCOS کاهش یافت در حالیکه هورمون FSH افزایش یافت. نشان داده شده است که فیتواستروژن‌ها و فیتواستروژن‌ها خواص آنتی‌اندروژنیک و استروژنیک دارند (۳۲)؛ همچنین در مطالعه‌ی Nasri و همکاران نشان داده شد که استفاده از عصاره‌های گیاهی (رازیانه) که حاوی فیتواستروژن هستند، می‌تواند با اثر فیدبک منفی بر LH، میزان تستوسترون را کاهش دهد (۲۷)؛ همچنین کرم پورو همکاران نشان دادند که عصاره هیدروالکلی دانه رازیانه با اثر استروژنیک می‌تواند موجب بهبود وضعیت هورمون‌های جنسی در رت‌های مبتلا به تخمدان پلی کیستیک شود (۸). با توجه به وجود ترکیبات استروژنی مثل کومارین‌ها در صمغ آنگوزه، احتمال می‌رود که این ترکیبات با اثر فیدبک منفی LH موجب کاهش تستوسترون شوند. وقتی LH به میزان کمتر تولید شود، از تأثیر غالب LH بر FSH کاسته می‌شود که نتایج به دست آمده نیز این مطلب را تأیید می‌کنند که خود می‌تواند دلیلی بر راه‌اندازی مجدد مسیر طبیعی هورمون‌های چرخه جنسی در بیماران مبتلا باشد. در مطالعه‌ای دیگر به اثر استرس اکسیداتیو و التهاب اشاره شده که موجب اختلال در عمل‌کردهای بافتی و هورمونی می‌شود (۱۸). در مطالعه‌ای که Ali و همکاران (۲۰۰۰) به انجام رساندند زهر زنبور عسل موجب کاهش

سندرم تخمدان پلی کیستیک یک مشکل عمده در باروری زن‌ها به شمار می‌آید. زنان مبتلا به این سندرم در متابولیسم آندروژن‌ها و تولید استروژن دچار اختلال هستند (۳۴). در این بیماران بسته به سطح تحریک LH، تولید روزانه آندروژن و استروژن افزایش می‌یابد (۱۷). جهش در ژن آنزیم آروماتاز P450 که مسئول تبدیل آندروژن به استروژن است، به عنوان یکی از علل بروز این سندرم شناخته می‌شود (۱۹). سازوکار دقیق بروز این اختلال توسط استرادیول والرات هنوز نامشخص است؛ اما احتمال می‌رود که استرادیول والرات موجب ایجاد اختلال در تنظیم گنادوتروپین‌های هیپوفیزی شود یا به طور مستقیم روی هیپوفیز اثر بگذارد و یا در مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز اختلال ایجاد کند. نتایج این مطالعه حاکی از آن است که استفاده از استرادیول والرات به منظور القای سندرم تخمدان پلی کیستیک، موجب افزایش معنی‌دار هورمون‌های LH و تستوسترون در سرم خون رت‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با گروه کنترل منفی گردید، همچنین تیمار با استرادیول والرات موجب کاهش معنی‌دار هورمون FSH در سرم خون رت‌های گروه کنترل مثبت نسبت به گروه کنترل منفی شد ($p < 0.05$). در پژوهشی که توفیقی و همکاران روی غلظت سرمی زنان مبتلا به PCOS انجام دادند (۱)، به‌طور هم‌سو با یافته‌های این پژوهش مشخص گردید که سطح هورمون‌های LH افزایش و نسبت FSH



در میزان هورمون‌های محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان شد؛ به این صورت که افزایش میزان FSH، کاهش LH و تستوسترون در پی استفاده از آنگوزه دیده شد؛ بنابراین می‌توان به عنوان فاکتوری مثبت به منظور بهبود سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در این بیماران در نظر گرفته شود.

منابع

- ۱- توفیقی، ا؛ ترتیبیان، ب؛ عامری، م؛ نجفی، س؛ عاصمی، ا؛ شرقی، ع؛ اثر تمرین هوازی بر سطح هورمونی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک؛ ماهنامه علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه؛ ۱۳۹۰؛ ۲۱(۴): ۳۳۲-۳۳۸.
- ۲- جلیل‌زاده، ع؛ عباسی پور، ص؛ یوسفی، ع؛ اثر ضد اسپهالی عصاره هیدروالکلی گیاه آنگوزه بر موش‌های صحرایی؛ مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان؛ ۱۳۹۶؛ ۱۹(۱): ۷-۱۳.
- ۳- رهبریان، ر؛ صدوقی، د؛ بررسی اثر عصاره‌ی آبی صمغ گیاه آنگوزه بر سطح سرمی انسولین و گلوکز خون در موش‌های صحرایی دیابتی؛ مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد؛ ۱۳۹۲؛ ۱۶(۳): ۱۶-۲۱.
- ۴- زارع، ک؛ امیدی، م؛ فلاح، ح؛ یزدانی، د؛ رضازاده، ش؛ ایروانی، ن؛ اولادزاده، ا؛ مروری بر اثرات فارماکولوژی گیاه دارویی آنگوزه (*Ferula assa foetida*)؛ فصلنامه گیاهان دارویی؛ ۱۳۹۸؛ ۱۰(۴): ۱۷-۲۵.
- ۵- صدوقی، د؛ بررسی اثرات کروسین بر تعداد فولیکول‌های تخمدان و میزان هورمون‌های جنسی در موش صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ناشی از لتروزول؛ مجله دانشگاه علوم پزشکی اردبیل؛ ۱۳۹۵؛ ۱۷(۲): ۱۹۸-۲۱۰.
- ۶- صدوقی، د؛ شاهرخ آبادی، خ؛ بالانژاد، س؛ بهار آرا، ج؛ بررسی اثرات سایتوتوکسیک عصاره اتانولی صمغ آنگوزه (*Ferula assa-foetida*) بر سلول‌های

معنی‌داری سطح هورمون LH و تستوسترون و افزایش ظهور جسم زرد تا ۷۰ درصد در مقایسه با گروه کنترل شد. بر اساس نتیجه‌گیری این پژوهش، این علائم از طریق خواص ضدالتهابی و ضدآنتی‌اکسیدانی زهر زنبور عسل و کاهش فعالیت مسیر NF-KB (Nuclear Factor kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cell) بروز یافت (۱۲)؛ بنابراین مسیر NF-KB در بروز علائم التهابی و استرس‌اکسیداتیو در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کاهش فعالیت آن در بهبود علائم تولید مثلی این سندرم اهمیت دارد. González و همکاران نشان دادند که با افزایش NF-KB میزان تستوسترون رو به افزایش می‌گذارد؛ چرا که آنزیم‌های استروئیدوژنیک تخمدان پاسخ‌گو به ساخت آندروژن‌ها، با استرس اکسیداتیو تحریک و فعال و با عناصر آنتی‌اکسیدانی مهار می‌شود (۲۰) که این نتایج با پژوهش حاضر هم‌سوست. صمغ آنگوزه به دلیل داشتن اپی‌سزکویی‌ترین‌ها و کومارین‌ها، خواص آنتی‌اکسیدانی قابل توجه دارد و از طریق کاهش بیان NF-KB موجب کاهش تستوستون می‌شود؛ بنابراین اگر شواهدی مبنی بر اثرات مهاری صمغ آنگوزه بر مسیرهای تولید یا القای تولید آندروژن وجود داشته باشد، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که آنگوزه یکی از مواردی است که در بهبود اختلالات هورمونی به‌ویژه آندروژن‌ها کاربرد خواهد داشت. در پژوهشی دیگر مشخص شده که آنگوزه حاوی ترکیبات آزا فتوئیدین و فروکولیسین است که این ترکیبات موجب مهار NF-KB و در نتیجه کاهش تکثیر سلولی و التهاب می‌شود (۱۴) و (۲۳). در این پژوهش احتمال می‌رود کاهش میزان هورمون تستوسترون به دلیل مهار مسیر NF-KB توسط عصاره صمغ آنگوزه بوده‌است؛ همچنین احتمال می‌رود با کاهش تستوسترون، LH نیز به میزان کمتر تولید شود. در این پژوهش عصاره صمغ آنگوزه با اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی (۱۱ و ۱۶) در رت‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک موجب تغییرات معنی‌داری

- 13- Banaszewska, B; Duleba, A. J; Spaczynski, R. Z. and Pawelczyk, L; Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *J Am. Obstetric Gynecol*; 2006; 194(5): 1266-1272.
- 14- Banerji, A; Mallick, B; Chatterjee, A; Budzikiewics, H. and Breuer, M; Assafoetidin and ferocolicin, two sesquiterpenoid coumarins from *Ferula assafoetida* Regel. *J Tetrahedron Letters*; 1988; 29(13): 1557-1560.
- 15- Ben-Shlomo, I. and Younis, J. S; Basic research in PCOS: are we reaching new frontiers?. *J. Reprod. Biomed. online*; 2014; 28(6): 669-683
- 16- Bode, A. and Dong, Z; Ginger is an effective inhibitor of HCT116 human colorectal carcinoma in vivo. *J cancer epidemiol biomark prevent*; 2003.
- 17- Calogero, A; Macchi, M; Montanini, V; Mongioi, A; Maugeri, G; Vicari, E; Coniglione, F; Sipione, C. and D'Agata, R; Dynamics of Plasma Gonadotropin and Sex Steroid Release in Polycystic Ovarian Disease After Pituitary Ovarian Inhibition with an Analog of Gonadotropin-Releasing Hormone; *J Clin Endocrinol Metab*; 1987; 64: 980-5.
- 18- Dikmen, A; Ergenoglu, A. M; Yenieli, A. O; Dilsiz, O. Y; Ercan, G. and Yilmaz, H; Evaluation of glycemic and oxidative/antioxidative status in the estradiol valerate-induced PCOS model of rats. *J European Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*;
- کارسینومای کبد انسان (HepG2)؛ ماهنامه علمی پژوهشی فیض؛ ۱۳۹۱؛ (۴) ۱۷: ۳۲۳-۳۳۰.
- ۷- علیزاده، ف؛ آذرnia، م؛ میرابوالقاسمی، غ؛ کرم پور، پ؛ اثر عصاره هیدروالکلی میوه گیاه گلپر بر تغییرات غلظت سرمی هورمون‌های جنسی در رت‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک؛ ارمغان دانش؛ ۱۳۹۳؛ (۱) ۲۰: ۳۱-۴۲.
- ۸- کرم پور، پ؛ آذرnia، م؛ میرابوالقاسمی، غ؛ علیزاده، ف؛ تأثیر عصاره هیدروالکلی دانه رازیانه بر غلظت سرمی هورمون‌های جنسی در رت‌های ماده نژاد ویستارمبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک؛ مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک؛ ۱۳۹۳؛ (۵) ۱۷: ۷۰-۷۸.
- ۹- مختاری، م؛ ابراهیم پور، م؛ حرف شنو، ش؛ تأثیر عصاره الکل گیاه فراسیون سفید (Marrubium Vulgare) بر روی پارامترهای هورمونی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در موش صحرایی ماده؛ فصلنامه علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران؛ ۱۳۹۳؛ (۲) ۲۴: ۷۴-۸۰.
- ۱۰- نبیونی، م؛ پناهنده، ر؛ دوستی خواه، س؛ کریم‌زاده، ل؛ اثر عصاره هیدروالکلی میوه تمشک برفولیکول‌های بافت تخمدانی و ویژگی‌های سرمی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القایی در موش صحرایی؛ ارمغان دانش؛ ۱۳۹۳؛ (۱۱) ۱۹: ۹۵۵-۹۶۸.
- ۱۱- Agrawal, A. K; Rao, C. V; Sairam, K; Joshi, V. K. and Goel, R. K; Effect of Piper longum Linn, Zingiber officianalis Linn and Ferula species on gastric ulceration and secretion in rats. *Indian J Exp Biol*; 2000; 38(10): 994-8.
- 12- Ali, A. F. M; Fateen, B; Ezzet, A; Badawy, H; Ramadan, A. and El-tobge, A; Laparoscopic intraovarian injection of bee venom in the treatment of polycystic ovarian disease: a new modality. *J Obstetric Gynecol*; 2000; 95(4): S15.



- phenotypes of polycystic ovary syndrome: Iranian PCOS Prevalence Study. *J. Clinic. Endocrinol*; 2014; 81(1): 93-99.
- 25- Mahran, G; El Alfy, T. and Ansari, S; A phytochemical study of volatile oil of Afghanian asafoetida. *J Bull Fac Pharm Cairo Univ*; 1973; 12(2): 101-107.
- 26- Mishra, D. and Sinha, M; Ayurvedic management of polycystic ovarian syndrome (infertility queen). *J Res. Educat. Indian Med (Estt. 1982)*; 2008; 14(1): 33-40.
- 27- Nasri, S; Oryan, S; Haeri, R. S. A; Amin, G. R. and Taghizadeh, M; The effects of vitex agnus castus extract and interaction with bromocriptine on luteinizing hormone and testosterone in male mice. *J. Hormozgan Med. Univ.*; 2005.
- 28- Pirmoradei, M. and Karimzadeh, G; Effects of different methods of root incision on the yield and survival of Asafoetida (*Ferula assa-foetida* L.). *J Iran Nat Resources*; 2005.
- 29- Rajabian, T; Saboura, A; Hasani, B. and Falah, H. H; Effects of GA3 and chilling on seed germination of *Ferula assa-foetida*, as a medicinal plant. *J. Iran Med Aromat Plant*; 2007.
- 30- Teede, H; Deeks, A. and Moran, L; Polycystic ovary syndrome: a complex 2012; 160(1): 55-59.
- 19- Forster, H; Niklas, H. and Lutz, S; Antispasmodic effects of some medicinal plants. *J Planta medica*; 1980; 40(12): 309-319.
- 20- González, F; Rote, N. S; Minium, J. and Kirwan, J. P; Increased activation of nuclear factor κ B triggers inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clinic. Endocrinol. Metabol.*; 2006; 91(4): 1508-1512.
- 21- Goodarzi, M. O; Carmina, E. and Azziz, R; Dhea, dheas and pcos. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*; 2015; 145: 213-225.
- 22- H Sekhon, L; Gupta, S; Kim, Y. and Agarwal, A; Female infertility and antioxidants. *Current Women's Health Reviews*; 2010; 6(2): 84-95.
- 23- Hanafi-Bojd, M. Y; Iranshahi, M; Mosaffa, F; Tehrani, S. O; Kalalinia, F. and Behravan, J.; Farnesiferol A from *Ferula persica* and galbanic acid from *Ferula szowitsiana* inhibit P-glycoprotein-mediated rhodamine efflux in breast cancer cell lines. *J Planta Medica*; 2011; 77(14): 1590-1593.
- 24- Hosseimpanah, F; Barzin, M; Keihani, S; Ramezani Tehrani, F. and Azizi, F; Metabolic aspects of different



condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. J BMC Med; 2010; 8(1): 41.

- 31- Walters, K. A; Allan, C. M. and Handelsman, D. J; Rodent models for human polycystic ovary syndrome. J Biology of reproduction; 2012; 86(5): 149, 1-12.
- 32- Wilt, T. and Medonal, R; B-Sitosterol for Treatment Of Benign Prostatic Hyperplasia. J Byu Internist; 1991; 83: 976-983.
- 33- Xiong, Y. L; Liang, X. Y; Yang, X; Li, Y. and Wei, L.N; Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome. J Europ Obstet Gynecol Reprod Biol; 2011; 159(1): 148-150.
- 34- Yildirim, B; Sabir, N. and Kaleli, B; Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. J. Fertil Steril; 2003; 79(6): 1358-1364



The effects of hydroalcoholic extract of asafetida resin on the serum levels of sexual hormones in a rat model of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)

Morovatisharifabad, M.¹; Salehi, E.²; Rostami, M.³

1. Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Ardakan University, Ardakan- Iran.
2. MsC. Student, Department of Basic sciences, Ardakan University, Ardakan- Iran.

Received: 4 May 2018

Accepted: 28 April 2019

Summary

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), is a complex endocrine and metabolic disorder, which is characterized by ovulatory dysfunction and hyperandrogenism. According to antioxidant properties effects of asafetida, this study was done to evaluate the effect of hydroalcoholic extract of asafetida resin on the status of sex hormones in PCOS rat model. In the present experimental study, 30 adult female rats were divided into 5 groups, negative control, who did not receive any treatment, positive control (PCOS) who received only estradiol valerate and three experimental groups, which first PCOS was induced in them. Then were treated with 25, 50 and 75 mg/kg BW of extract of asafetida resin. PCOS was induced by estradiol Valerate injection at the estrous cycle. The data suggests that extract of resin asafetida increased serum concentration of FSH and decreased LH and Testosterone in treatment groups. There were significant differences reported on FSH at 75 mg/kg, LH at 50 and 75 mg/kg, and Testosterone at 25, 50 and 75 doses in comparison with PCOS groups ($p < 0.001$). Due to the decreasing effect of asafetida resin extract on LH and testosterone levels and increasing in FSH level in PCOS rat, it seemed that the asafetida had a therapeutic effect on patient with PCOS.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Rat, Resin of Asafetida, Testosterone, Luteinizing Hormone, Follicle Stimulating Hormone.

* Corresponding Author E-mail: mmorovati@ardakan.ac.ir