

اثر عصاره هیدروالکلی میوه گیاه گلپر بر تغییرات غلظت سرمی هورمون‌های جنسی در رت‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

فرزانه علیزاده، مهناز آذرینیا^{*}، غدیره میرابوالقاسمی، پریا کرم‌پور

گروه علوم جانوری، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۳/۳/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۷

چکیده

زمینه و هدف: یکی از شایع‌ترین اختلالات اندوکراین در زنان، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) است که ۵-۷ درصد زنان در سن تولید مثل به آن مبتلا هستند. گلپر با نام علمی (*Heracleum persicum*) دارای ترکیب‌هایی با خواص ضد التهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضدتوموری می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثر درمانی عصاره هیدروالکلی میوه گلپر بر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در رت بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، به تعداد ۳۰ سر رت ماده مقدار ۲ میلی‌لیتر استرادیول والرات به صورت زیر جلدی تزریق شد و ۶ سر نیز به عنوان کنترل سالم در نظر گرفته شدند. پس از القای PCOS در رت‌ها، به گروه‌های کنترل، شاهد و تجربی تقسیم شدند. رت‌های گروه تجربی به مدت ۱۰ روز عصاره گلپر را به صورت درون صفاقی در مقادیر ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. در پایان غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH، استرادیول و تستوسترون با روش الایزا مورد سنجش قرار گرفت و مقادیر سرمی هر یک با استفاده از آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: سطح سرمی LH ($p < 0/05$)، استرادیول ($p < 0/01$) و تستوسترون ($p < 0/01$) در هر ۳ گروه تجربی کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد. در مقابل گروه‌های دریافت‌کننده این عصاره، تنها در دوز بالا افزایش معنی‌داری در میزان غلظت سرمی FSH ($p < 0/05$) نشان دادند.

نتیجه‌گیری: با توجه به اثر کاهشی عصاره گلپر بر غلظت سرمی LH، استرادیول و تستوسترون و افزایش در غلظت FSH در رت‌های PCOS، به نظر می‌رسد این گیاه دارای اثرات درمانی بر مبتلایان به این بیماری می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، گلپر، هورمون‌های جنسی

*نویسنده مسئول: مهناز آذرینیا، تهران، دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، آزمایشگاه تحقیقاتی بافت شناسی

Email: azarnia@khu.ac.ir

مقدمه

آندرستندیون و دهیدرواپی آندرسترون تولید می‌کنند، اما افزایش تستوسترون سرم شایع‌تر است (۷). در زنان PCOS غلظت سرمی هورمون استرادیول به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۹). هم‌چنین در بیماران PCOS درجاتی از التهاب و افزایش سیتوکین‌های التهاب‌زا مشاهده شده است (۱۰). PCOS با کم شدن یا فقدان تخمک‌گذاری، هیپرآندروژنیسم و تخمدان‌های پلی‌کیستیک در آزمایش‌های اولتراسوند (کمتر از ۱۲ فولیکول آنترال کوچک در هر تخمدان) قابل تشخیص است (۱۱). روش‌های درمانی متعددی برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مطرح شده است، که می‌توان به کاهش وزن، تغییر سبک زندگی، جراحی و مصرف دارو اشاره کرد که در حال حاضر رایج‌ترین روش درمانی استفاده از داروهای هم‌چون کلوموفین سیترات، متفورمین، لتروزول می‌باشد (۱۲ و ۵). با توجه به عوارض جانبی ناشی از این داروها، شناسایی و تهیه داروهای جایگزین از اهمیت زیادی برخوردار است. گیاهان دارویی از مهم‌ترین عناصر درمانی، در طب سنتی بسیاری از ملل جهان می‌باشند. قدمت شناسایی و مصرف گیاهان دارویی در ایران بسیار طولانی بوده و طب سنتی غنی ایران گواهی برای مدعاست.

گلپر (*Heracleum persicum*) گیاهی از خانواده *Apiaceae*، که در ایران به نام گلپر شناخته می‌شود، یکی از ۱۰ گونه جنس *Heracleum* در ایران است که امروزه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک^(۱) یک اختلال رایج اندوکرینی است، که تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد زنان در سن باروری را مبتلا می‌کند (۱). در PCOS، توقف رشد فولیکول‌ها و در نتیجه تجمع فولیکول‌های کوچک، وجود فولیکول‌های کیستیک و افزایش حجم استرومای تخمدان مشاهده می‌شود (۲). این اختلال از نظر تظاهرات بالینی در برگیرنده طیف وسیعی از علائم، از جمله اختلالات قاعدگی، پرمویی و آکنه (ناشی از هیپرآندروژنیسم)، ناباروری و افزایش چربی بدن می‌باشد (۳ و ۴). در موارد پیشرفته ممکن است عوارضی چون دیابت تیپ ۲، سرطان اندومتر و بیماری‌های قلبی - عروقی نیز بروز کند (۵).

از عوامل مؤثر در ایجاد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌توان به اختلال در عملکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز و فعالیت تخمدان و نیز افزایش سطح انسولین اشاره کرد (۶).

PCOS با ترشحات غیرطبیعی گنادوتروپین‌ها (LH^(۲) و FSH^(۳))، افزایش ترشح استروئیدهای تخمدان و هم‌چنین مقاومت به انسولین همراه است (۷). با افزایش مقدار LH نسبت به FSH، تخمدان‌ها سنتز آندروژن‌ها را افزایش می‌دهند (۷). میزان انسولین نیز در زنان مبتلا به PCOS افزایش می‌یابد که موجب افزایش سنتز آندروژن در سلول‌های تک و در نتیجه تقویت عملکرد LH خواهد شد. افزایش ترشح آندروژن‌ها یکی از مهمترین ویژگی تخمدان‌ها در PCOS می‌باشد. در این حالت تخمدان‌ها مقدار زیادی تستوسترون،

1-Polycystic Ovary Syndrome
2-Luteinizing Hormone
3-Follicle-Stimulating Hormone

از فورانوکومارین‌ها به دست آمده از گلپر گزارش شده است (۲۳ و ۲۲).

پژوهش‌های انجام شده نشان می‌دهد که عصاره گلپر باعث کاهش غلظت سرمی هورمون تستوسترون و وزن بیضه‌ها در جنس نر می‌شود (۲۴). همچنین عصاره گلپر، در جنس ماده با ایجاد تغییر در میزان غلظت سرمی هورمون‌های جنسی بر چرخه جنسی ماده مؤثر بوده و منجر به مهار فولیکولوژنز می‌گردد (۲۲).

از دیگر خواص دارویی گلپر می‌توان به اثر ضد تشنجی (۱۵) و نیز خاصیت آنتی‌توموری گلپر که عمدتاً ناشی از هگزیل استات و اکتیل بوتارات موجود در آن است اشاره کرد (۲۶ و ۲۵). از دیگر خواص درمانی گلپر می‌توان به خواص ضدنفخ، ضد دیابت، ضد چاقی، افزایش دهنده شیر زنان (۱۵) و تقویت کننده سیستم ایمنی (۲۳) اشاره کرد.

هدف از این مطالعه بررسی اثر درمانی عصاره هیدروالکلی میوه گلپر بر سندرم تخمدان پلی-کیستیک در رت بود.

روش بررسی

گیاه گلپر در تیرماه ۱۳۹۱ از ارتفاعات کوه‌رنگ چهارمحال بختیاری جمع‌آوری گردید. نمونه‌های جمع‌آوری شده در سایه خشک و میوه آن از ساقه گیاه جدا شد، سپس به طریق مکانیکی به پودر تبدیل گردید. به منظور تهیه عصاره هیدروالکلی، ۲۵۰ گرم از پودر میوه خشک شده گلپر با ۱۵۰۰ میلی‌لیتر

به عنوان طعم دهنده در مواد غذایی و به عنوان یک گیاه معطر کاربرد دارد. گلپر گیاهی چند ساله دارای ساقه‌ای ضخیم، منشعب و دارای شاخه‌هایی منتهی به گل آذین‌های چتری وسیع و گسترده است. برگ‌ها به رنگ سبز تیره، گل‌ها سفید رنگ و میوه آن فندقه و پهن می‌باشد. گلپر در مناطق مرطوب و ارتفاعات ۱۵۰۰ متر و بالاتر رویش دارد. این گیاه در ایران در قسمت‌هایی همچون نواحی شمالی البرز، رامسر، شمیرانات، توچال و کوه‌رنگ بختیاری رشد می‌کند (۱۳ و ۱۴).

تحقیقات جدید فواید زیادی از گلپر را نشان داده‌اند. آلکالوئیدها، ترپنوئیدها، تری‌ترپن‌ها و استروئیدها از آنالیزهای فیتوشیمیایی عصاره گلپر به دست آمده است (۱۵). همچنین بررسی‌های انجام شده حضور ۶ نوع فورانوکومارین و فلاونوئید را در میوه گلپر نشان داده است (۱۶ و ۱۷). عصاره هیدروالکلی گیاه گلپر حاوی چند نوع فورانوکومارین از جمله اسفوندین (sphondin) است (۱۸ و ۱۹)، که sphondin باعث مهار بیان آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ القا شده به وسیله اینترلوکین - بتا ($IL-1\beta$) می‌شود (۲۰) و از آنجایی که این آنزیم نقش اساسی در ایجاد التهاب و درد دارد، منجر به اثرات ضد التهابی و ضد دردی در گیاه گلپر می‌گردد. مطالعه‌های انجام شده بر روی برخی آلکالوئیدهای این گیاه خواص ضد تشنجی، سایتوتوکسیک و قابلیت بالقوه مهار بر روی بسیاری از فرآیندهای اکسیداتیو را نشان داده است (۱۵ و ۲۱). همچنین فعالیت آنتی‌اکسیدانی تعدادی

از اتانول ۷۰ درصد به مدت ۴۸ ساعت خیسانده شد. سپس محلول حاصل به وسیله کاغذ صافی، فیلتر شد و حلال موجود در آن به کمک روتاری تنظیم شده در دمای ۷۰ درجه سلنتی-گراد با دور متوسط (ساخت شرکت ممرت آلمان) خارج گردید.

در این مطالعه از ۳۶ سر رت ماده نژاد ویستار با میانگین وزنی 20 ± 200 گرم استفاده گردید. حیوانات در قفس‌های مخصوص و تحت شرایط محیطی مناسب و درجه حرارت مطلوب حدوداً ۲۴-۲۰ درجه سانتی-گراد و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و با دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری می‌شدند. در تمام مراحل آزمایش با حیوانات بر اساس قوانین بین‌المللی مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی رفتار می‌شد.

آزمایش‌ها مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و پروتکل کمیته اخلاق دانشگاه خوارزمی تهران انجام شد.

در این بررسی به منظور القای فنوتیپ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، از روش القای هورمونی با استرادیول والرات (EV) استفاده شد (۲۶). برای اجرای این تحقیق رت‌هایی انتخاب شدند که دارای دو الی سه دوره سیکل استروس (سیکل تولیدمثلی) منظم در طی دوازده الی چهارده روز مشاهده اسمیر واژینال بودند. بررسی اسمیر و اژینال در اوایل روز صورت گرفت و به وسیله یک سوآپ پنبه‌ای که با آب یا سالین مرطوب و نرم شده به صورت دورانی از مخاط واژن موش‌های صحرایی نمونه‌گیری شده و بر روی یک

لام تمیز قرار گرفت. بعد از فیکس کردن نمونه، بر روی لام رنگ‌آمیزی متیلان بلو انجام شده و مورد بررسی قرار گرفت. وجود سلول‌های شاخی بدون هسته و بدون لکوسیت در لام اسمیر واژینال نشان‌دهنده مراحل سیکل استروس (پرواستروس، دی استروس، مت استروس و استروس) می‌باشد. تعداد ۳۰ سر از رت‌ها در مرحله استروس سیکل تولید مثلی، دوز ۲ میلی‌گرم EV که در ۰/۲ میلی‌لیتر روغن کنجد به عنوان حلال حل شده بود، به صورت زیر پوستی و یک بار تزریق در ناحیه کشاله ران در سطح شکمی دریافت کردند. ۶ سر دیگر نیز به عنوان کنترل سالم در نظر گرفته شدند. رت‌ها پس از تزریق EV، روزانه تحت بررسی‌های اسمیر واژینال قرار گرفتند تا تغییرات سیکل استروس و نامنظم شدن آن و وقوع فاز اسمیر واژینال شاخی پایدار (PVC) که یکی از علایم وجود کیست‌های فولیکولی در تخمدان است، مشاهده گردد. این وضعیت معمولاً ۶۰ روز پس از تزریق EV بروز می‌کند (۲۷). پس از گذشت ۶۰ روز، رت‌ها به سه گروه ۶ تایی شامل؛ کنترل، شاهد و تجربی تقسیم شدند. رت‌های گروه کنترل عبارت بودند از؛ رت‌های سالم که هیچ‌گونه تیماری دریافت نکردند، رت‌های سندرم تخمدان پلی کیستیک که فقط به وسیله EV مور تیمار قرار گرفتند. رت‌های گروه شاهد مبتلا به PCOS به مدت ۱۰ روز سالین (به عنوان حلال عصاره گلپر) دریافت کردند. رت‌های گروه تجربی مبتلا به PCOS که عصاره هیدروالکی گلپر را به مدت ۱۰ روز متوالی (پس از ۶۰ روز) و روزانه به ترتیب سه دوز ۲۰۰،

۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن را به‌روش تزریق درون صفاقی (IP) دریافت کردند.

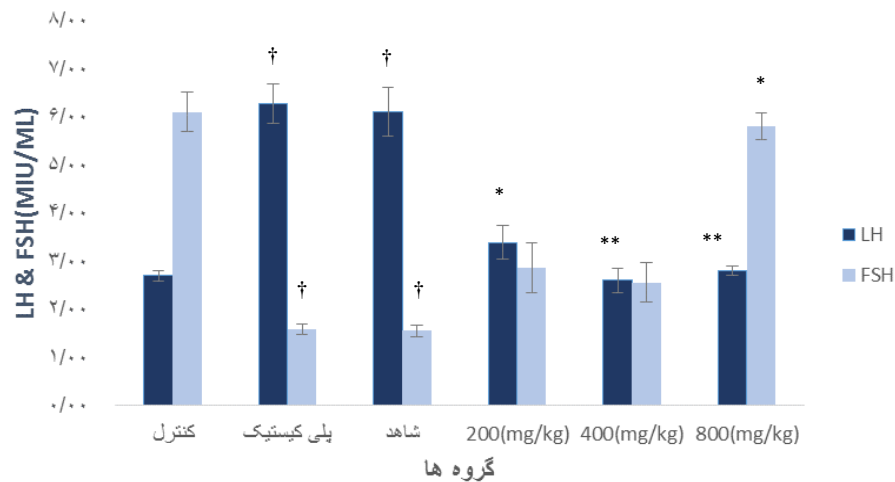
در پایان دوره تیمار، حیوانات با استفاده از اتر بی‌هوش شدند و ۳ تا ۵ سی‌سی خون از قلب آنها گرفته شد. به منظور تهیه سرم، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه و با دور ۳۵۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند. غلظت سرمی هورمون‌های LH، FSH، استرادیول و تستوسترون به‌روش الیزا اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری از کیت‌های حیوانی LH، FSH، استرادیول و تستوسترون (ساخت شرکت Cosmo Bio Co ژاپن) استفاده شد.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی تجزیه و تحلیل شدند.

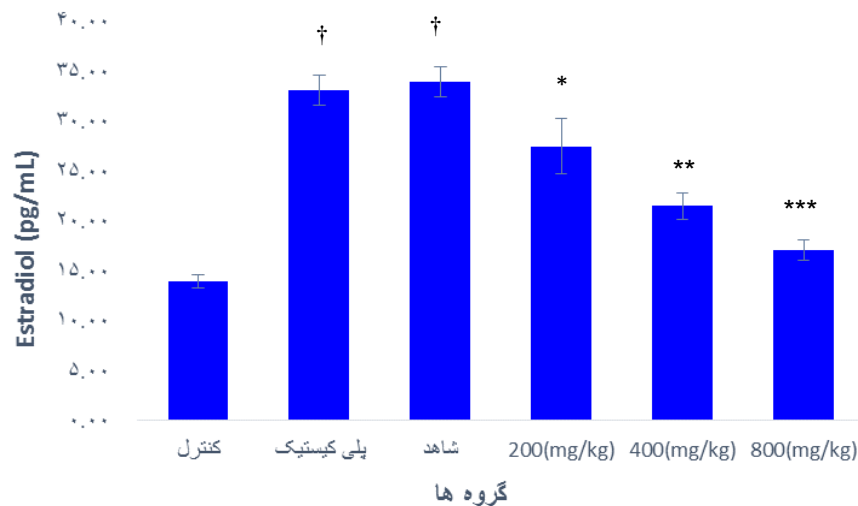
یافته‌ها

استفاده از EV جهت القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، منجر به کاهش میزان FSH و افزایش میزان LH، استرادیول و تستوسترون در سرم خونی رت‌های PCOS در مقایسه با گروه کنترل گردید. این تغییرات از نظر آماری $p < 0.05$ معنی‌دار بود و نشان داد القاء سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به لحاظ تغییرات هورمونی صورت گرفته است.

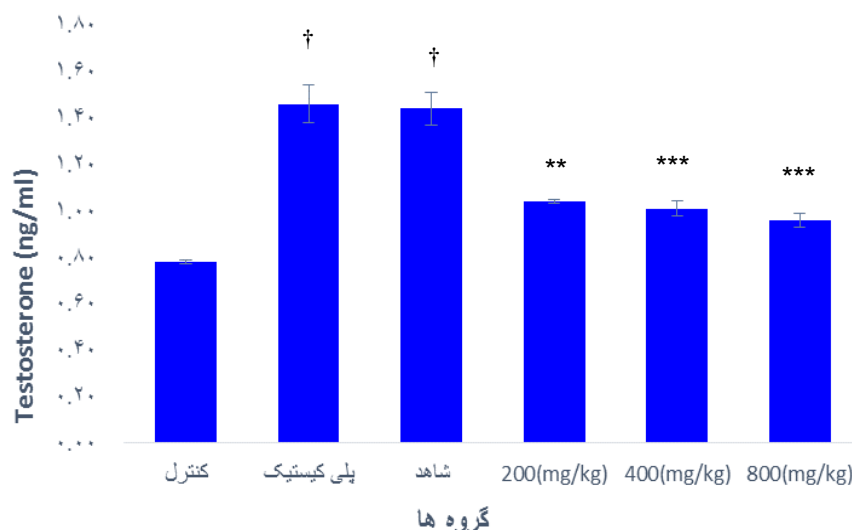
در گروه‌های تجربی میانگین غلظت سرمی هورمون LH، در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گلپر در دوز ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ (میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به طور معنی‌داری نسبت به گروه PCOS و شاهد آن کاهش نشان داد ($p < 0.05$) (نمودار ۱). همچنین غلظت هورمون FSH در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گلپر در دوز ۸۰۰ (میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به طور معنی‌داری نسبت به گروه PCOS و شاهد آن افزایش نشان داد ($p < 0.05$) (نمودار ۱). به علاوه غلظت هورمون استرادیول، در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گلپر در دوز ۴۰۰ و ۸۰۰ (میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به طور معنی‌داری نسبت به گروه PCOS و شاهد آن کاهش نشان داد ($p < 0.01$) (نمودار ۲). همچنین غلظت هورمون تستوسترون، در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گلپر در دوز ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ (میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به طور معنی‌داری نسبت به گروه PCOS و شاهد آن کاهش نشان داد ($p < 0.01$) (نمودار ۳). نتایج نشان داد اگرچه بین گروه کنترل با PCOS و شاهد آن اختلاف معنی‌داری وجود دارد، ولی بین گروه کنترل و تجربی اختلاف معنی‌داری دیده نشد.



نمودار ۱: مقایسه میزان هورمون LH و FSH برحسب (mIU/mL) بین گروه‌های مختلف. گروه‌ها شامل: کنترل (رت‌های سالم)، پلی‌کیستیک (PCOS) تیمار با (EV)، شاهد (PCOS دریافت‌کننده سالین) و دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گلپر) می‌باشند. علامت ستاره نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه PCOS و شم می‌باشد. همچنین علامت † نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های PCOS و شم با گروه کنترل می‌باشد. دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ روز پس از تیمار با عصاره گلپر کاهش معنی‌داری در میزان هورمون LH نسبت به PCOS نشان دادند، همچنین دوز ۸۰۰ روز پس از تیمار با عصاره گلپر افزایش معنی‌داری در میزان هورن FSH نسبت به PCOS نشان داد. ^{***} اختلاف معنی‌دار گروه‌های تجربی با گروه شم [†] اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های PCOS و شم با گروه کنترل



نمودار ۲: مقایسه میزان هورمون استرادیول برحسب (Pg/mL) بین گروه‌های مختلف (تعداد هر گروه = ۶ سر). گروه‌ها شامل: کنترل (رت‌های سالم)، پلی‌کیستیک (PCOS) تیمار با (EV)، شاهد (PCOS دریافت‌کننده سالین) و دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گلپر) می‌باشند. علامت ستاره نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه PCOS و شم می‌باشد. همچنین علامت † نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های PCOS و شم با گروه کنترل می‌باشد. دوزهای ۴۰۰ و ۸۰۰ روز پس از تیمار با عصاره گلپر کاهش معنی‌داری نسبت به PCOS نشان دادند.



نمودار ۳: مقایسه میزان هورمون تستوسترون برحسب (ng/ml) بین گروه‌های مختلف (تعداد هر گروه = ۶ سر). گروه‌ها شامل: کنترل (رت‌های سالم)، پلی‌کیستیک (PCOS تیمار با EV)، شاهد (PCOS دریافت‌کننده سالین) و دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گلپر) می‌باشند. علامت ستاره نشان‌دهنده اختلاف معنادار با گروه PCOS و شم می‌باشد. همچنین علامت † نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های PCOS و شم با گروه کنترل می‌باشد. دوزهای ۲۰۰، ۴۰۰ و ۸۰۰ ده روز پس از تیمار با عصاره گلپر کاهش معناداری نسبت به PCOS نشان دادند.

بحث

ترشح نامناسب GnRH از هیپوتالاموس باشد، هرچند مکانیسم این فرآیند به‌طور دقیق مشخص نیست (۷). در ادامه با افزایش نسبت LH به FSH میزان هورمون‌های آندروژنی از جمله تستوسترون، در بدن افزایش می‌یابد (۷).

بر اساس نتایج حاصل از این بررسی مبنی بر استفاده از عصاره گیاه گلپر در موش‌های PCOS که منجر به کاهش میزان هورمون LH و تستوسترون و افزایش میزان FSH گردیده بود، می‌توان مکانیسم‌های زیر را برای آن در نظر گرفت.

هورمون LH تحت اثر تحریکی هورمون GnRH که LHRH نیز نامیده می‌شود، از هیپوفیز قدامی آزاد می‌شود. جهت آزادسازی LHRH از پایانه عصبی نورون‌های برجستگی میانی (ME) در هیپوفیز نوروترازمیتر نیتریک اکساید (NO) مورد نیاز است. NO در نورون‌های آزاد کننده LHRH، باعث تولید

جهت ایجاد PCOS در مدل حیوانی، از EV که هورمونی از خانواده استروژن‌ها است استفاده شد و تغییرات هورمونی به عنوان مهمترین علیم این سندرم مورد توجه قرار گرفت. استروژن‌ها در سلول‌های گرانولوزا، از پیش‌سازهای آندروژنی به وسیله آنزیم آروماتاز سنتز می‌شوند (۲۸). یک تزریق از EV منجر به هیپرآندروژنیسم، اختلال در ریتم ترشح LH، عدم تخمک‌گذاری و مورفولوژی تخمدان‌های پلی-کیستیک می‌گردد (۲۸-۳۰).

در زنان PCOS میزان هورمون‌های تستوسترون، استرادیول و LH افزایش و میزان FSH کاهش می‌یابد (۳۱). در مطالعه حاضر نیز میزان هورمون‌های تستوسترون، استرادیول و LH افزایش و FSH در موش‌های دچار PCOS کاهش نشان داد. به نظر می‌رسد اختلال در ترشح گنادوتروپین‌ها به‌علت

پروستاگلاندین E2 (PGE2) شده که اگزوسیتوز گرانول‌های LHRH به درون عروق پورت هیپوتالاموس-هیپوفیزی را باعث می‌شود. این فرآیند منجر به انتشار LH از هیپوفیز قدامی می‌گردد (۳۲). نیتریک اکسید سنتاز (NOS) آنزیمی است که در روند تولید NO از L- آرژنین نقش دارد (۳۳). بررسی‌های مکان نشان داد که مهارکننده‌های آنزیم NOS، منجر به کاهش پالس‌های ترشحی LH در شرایط برون تنی می‌گردند، ولی بر پالس‌های ترشحی FSH اثری ندارند (۳۴). وانگ و همکاران نشان دادند که فورانوکومارین‌های xanthotoxin, sphondin و pimpinellin دارای پتانسیل مهاری بر عملکرد نیتریک اکسید سنتاز می‌باشند (۳۵). به دنبال کاهش عملکرد این آنزیم می‌توان کاهش میزان هورمون آزاد کننده LH از برجستگی میانی را انتظار داشت. با توجه به اثبات حضور فورانوکومارین‌های sphondin, xanthotoxin و pimpinellin در گیاه گلپر (۳۶ و ۱۹) می‌توان بخشی از دلایل کاهش میزان هورمون LH را به این ترکیبات نسبت داد.

بررسی‌های انجام شده به وسیله وینر و همکاران نشان داد، که در زنان میزان نیتریک اکسید با سطح سرمی هورمون استرادیول رابطه مستقیم دارد (۳۷). با توجه به اثر مهاری ترکیب‌های موجود در عصاره گلپر، بر آنزیم نیتریک اکسید سنتاز و در نتیجه کاهش میزان تولید نیتریک اکسید به دنبال مصرف این گیاه، می‌توان کاهش غلظت سرمی هورمون استرادیول، در این بررسی را به حضور این

ترکیب‌ها در گلپر نسبت داد (۳۶ و ۳۵). از آنجا که کاهش سطح سرمی استرادیول به منظور اعمال اثر تحریکی FSH بر رشد فولیکول‌ها ضروری است، پس کاهش سطح استرادیول در این بررسی به بازگشت تخمک‌گذاری به روند طبیعی کمک کرده است (۳۱). این اثر مثبت در دوزهای بالاتر به خصوص در دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نمایان‌تر است، که خود می‌تواند دلیلی برای افزایش معنی‌داری میزان FSH در دوز ۸۰۰ باشد.

مطالعه‌ها نشان می‌دهد که عصاره گلپر به علت داشتن فیتواستروئول‌ها دارای اثر مهاری بر روی فعالیت آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز می‌باشد. کاهش این آنزیم باعث کاهش غلظت پلاسمایی هورمون دی‌هیدروتستوسترون (شکل فعال تستوسترون در بافت‌ها) می‌شود. علاوه بر این، فیتواستروئول‌ها باعث کاهش حساسیت بافت‌ها به آندروژن‌ها و کاهش فعالیت آندروژن‌ها از جمله تستوسترون از طریق مهار آنزیم‌های آروماتاز و ۵-آلفا ردوکتاز می‌شوند. مطالعه‌ها نشان می‌دهد که فیتواستروئول‌ها و فیبرها از طریق کاهش کلسترول باعث کاهش پیش‌سازهای سنتز تستوسترون می‌شوند. گزارش برزگری فیروزآبادی نشان داد، عصاره گیاه گلپر سبب کاهش میزان هورمون تستوسترون در سرم خون موش‌های نر می‌شود هر چند گزارش این محققین بر حیوان نر می‌باشد، ولی با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد (۲۴).

با توجه به بازگشت میزان هورمون‌های LH، استرادیول و تستوسترون به آستانه طبیعی، در نمونه‌های مورد آزمایش می‌توان انتظار داشت فرآیند تخمک‌گذاری و رشد طبیعی فولیکول‌ها از سرگرفته شود، که افزایش میزان FSH می‌تواند دلیلی بر این ادعا باشد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد عصاره هیدروالکلی میوه گیاه گلپر می‌تواند با ایجاد تغییرات مثبت در ترشح هورمون‌های LH، FSH، استرادیول و تستوسترون در بهبود اختلال سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مبتلایان مؤثر باشد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد دانشجوی دانشگاه خوارزمی می‌باشد، که با حمایت مالی این دانشگاه انجام شده است.

REFERENCES

1. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intraovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Human Reproduction Update* 2004; 10(2): 107-17.
2. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1223-36.
3. Ehrmann DA, Polouladsahe bmadarek E, Khaki A, Farzadi L, Fardiazar Z, Ahmad Nejad B. Effect of Omega-3, fatty acids on ovarian tissue in polycystic ovarian (PCO) rats. *Asian Pac Journal Trop Biomed* 2005; 14: 1-3.
4. Carmina E, Orio F, Palomba S. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152(3): 389-94.
5. Goswami PK, Khale A, Ogale S. Natural remedies for polycystic ovarian syndrome (PCOS). A review. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research* 2012; 1(6): 396-402.
6. Mohseni Kouchesfahani H, Nabyooni M, Adham H. Investigating the therapeutic effect of eee venom on polycystic ovarian syndrome in rats. *Shahid Beheshti University of Medical Sciences* 2010; 15(1): 1-6.
7. Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2003; 70: 31-45.
8. Elizabeth M, Leslie NS, Critch EA. Managing polycystic ovary syndrome: a cognitive behavioral strategy. *Nursing for Women's Health* 2009; 13: 292-300.
9. Mesbah F, Bahri A, Ghasemi E, TalaeiKhozani T, Mirkhani H, Ebrahim M, et al. The effects of metformin on ovum implantation and pregnancy outcome in rats with induced PCOS. *Tehran University Medical Journal* 2011; 69(3): 191-7.
10. Franks S. Animal models and the developmental origins of polycystic ovary syndrome: increasing evidence for the role of androgens in programming reproductive and metabolic dysfunction. *Endocrinology* 2012; 153(6): 2536-8.
11. Vause TD, Cheung AP. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Journal Obstet Gynaecol Can* 2010; 242: 495-502.
12. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2000; 327: 1-6.
13. Zargari A. Medicinal plants. 1th ed. Tehran: Tehran University Press; 1996; 619-20.
14. Davazdahemami S. Agricultural production and some herbs and spices. 1th ed. Tehran: Tehran University Press 2007; 248-9.
15. Sayyah M, Moaied S, Kamalinejad M. Anticonvulsant activity of heracleum persicum seed. *Journal Ethnopharmacol* 2005; 98(1-2): 209-11.
16. Merijanian A, Colasurdo T, Samtak P, Ullrich J, Spagnuolo J. The furanocomarins of heracleum persicum L. *Rev Latinoam Quim* 1980; 11: 51-3.
17. Ghodsi B. Flavonoids of three Heracleum species: H. Persicum L, H spondylium L and H montanum Schl. *Bull Trav Soc Pharm Lyon* 1976; 20: 3-8.
18. Aynehchi Y, Aliabadi Z, Salehi-surmaghi MH. Furanocoumarinesin roots of Heracleum persicum. *Acta Hort* 1978; 73: 103-7.
19. Sourfi F, Farsarn H, Sarkheil P, Ebadi F. Antioxidant activity of some furanocoumarinsisolated from Heracleum persicum. *Pharmaceutical Bio* 2004; 42: 274-77.
20. Yang LL, Liang YC, Chang CW. Effects of sphondin, isolated from heracleum laciniatum, on IL-1 beta-induced cyclooxygenase-2 expression in human pulmonary epithelial cells. *Life Sciences* 2002; 72: 199-213.
21. Shariffar F, Moshafi MH, Dehghan Nudehe G, Ameri A, Alishahi F, Pourhemati A. Bioassay screening of the essential oil and various extracts from 4 spices medicinal plants. *Pak J Pharm Sciences* 2009; 22(3): 317-22.
22. Hajhashemi V, Sajjadi E, Heshmati M. Antiinflammatory and analgesic properties of Heracleum persicum essential oil and hydroalcoholic extract in animal models. *Journal of Ethnopharmacology* 2009; 124: 475-80.
1. 23. Hemati A, Azarnia M, Angaji A. Medicinal effects of Heracleum persicum (Golpar). *Middle-East J of Scientific Research* 2010; 5(3): 174-6.

24. Firouzabadi F, Mirhosseini M. Effect of persian hogweed (*heracleum persicum*) on the morphological changes in mice testes and the level of hormone testosterone. *Razi Journal of Medical Sciences* 2012; 19(99): 18-24.
25. Dehghan Noudeh G, Sharififar F, Dehghan Noodeh A, Moshafi M.H, Ahmadi Afzadi M, Behravan E, Aref M, Sakhtianchi R. Antitumor and antibacterial activity of four fractions from *heracleum persicum* Desf. and *cinnamomum zeylanicum* Blume. *Journal of Medicinal Plants Research* 2010; 4(21): 2176-80.
26. Das B, Kundu J, Bachar SC, Uddin MA, Kundu JK. Antitumor and antibacterial activity of ethylacetate extract of *Luwigia hyssopifolia* Linn and its active principle piperine. *Pak Journal Phytopharmacological Sciences* 2007; 20: 128-31.
27. Schulster A, Farookhi R, Brawer JR. Polycystic ovarian condition in estradiol valerate-treated rats: spontaneous changes in characteristic endocrine features. *Biology of Reproduction* 1984; 31: 587-93.
28. Hillier SG, Whitelaw PF, Smyth CD. Follicular oestrogen synthesis: the 'two-cell, twogonadotrophin' model revisited. *Mol Cell Endocrinol* 1994; 100: 51-4.
29. Brawer JR, Naftolin F, Martin J, Sonnenschein C. Effects of a single injection of estradiol valerate on the hypothalamic arcuate nucleus and on reproductive function in the female rat. *Endocrinology* 1978; 103: 501-12.
30. Brawer JR, Munoz M, Farookhi R. Development of the polycystic ovarian condition 15 (PCO) in the estradiol valerate-treated rat. *Biology of Reproduction* 1986; 35: 647-55.
31. Grosser PM, McCarthy GF, Robaire B, Farookhi R, Brawer JR. Plasma patterns of LH, FSH and prolactin in rats with a polycystic ovarian condition induced by oestradiol valerate. *Journal Endocrinol* 1987; 114: 33-9.
32. Rettori V, Belovat N, Deest WL, Nyberg CL, Gimeno N, McCann SM. Role of nitric oxide in the control of luteinizing hormone-releasing hormone release in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10130-4.
33. McCann SM, Karanth S, Mastronardi CA, Dees WA, Childs G, Miller B, et al. Control of gonadotropin secretion by follicle-stimulating hormone-releasing factor, luteinizing hormone-releasing hormone, and leptin. *Archives of Medical Research* 2001; 32: 476-485.
34. McCann SM, Mizunuma H, Samson WK, Lumpkin MD. Differential hypothalamic control of FSH secretion. *Psychoneuroendocrinology* 1983; 8: 299-308.
35. Wang CC, Lai JE, Chen LG, Yen KY, Yang LL. Inducible Nitric oxide synthase inhibitors of chinese herbs. part 2: naturally occurring furanocoumarins. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2000; 8: 2701-7.
36. Sajadi SE, Noroozi P. Isolation and identification of xanthotoxin (8-methoxypsoralen) from the fruits of *Heracleum persicum* Desf. ex Fischer. *Research in Pharmaceutical Sciences* 2007; 2: 13-6.
37. Winer CP, Tampon LP. Nitric oxide and pregnancy. *Seminars in Perinatology* 1997; 21: 207-80.

Effect of Fruit *Heracleum Persicum* Extract on Changes in Serum Levels of Sex Hormones in Rats with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

Alizadeh F, Azarnia M^{*}, Mirabolghasemi G, Karampoor P

Department of Animal Science, Kharazmi University, Tehran, Iran

Received: 31 May 2014

Accepted: 27 Jan 2015

Abstract

Background & aim: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders which affect 5-7 % of women in their reproductive age. *Heracleum persicum* (Golpar) contains compounds with anti-inflammatory, antioxidant, and antimetastasis properties. The purpose of this study was to evaluate the therapeutic effect of ethanol extracts of *Heracleum persicum* fruit on polycystic ovary syndrome in rats.

Methods: In the present experimental study, thirty rats (200±20gr), were injected with 2 ml of estradiol valerate subcutaneously and six other rats were considered as the control group (intact). Sixty days after injection, the rats were divided into control, sham and experimental groups. The experimental group was treated with 200, 400 and 800 mg/kg BW of *Heracleum persicum* extract intraperitoneally for ten days. The serum levels of LH, FSH, estradiol and testosterone were measured by ELISA and each serum were analyzed using ANOVA.

Results: A significant decrease was seen in serum levels of LH ($P < 0.05$), estradiol ($p < 0.01$) and testosterone ($p < 0.01$) in three experimental groups compared with the control group. Whereas, a significant increase in the mean FSH ($p < 0.05$) concentrations was observed in the groups receiving high dose.

Conclusions: Due to the decreasing effect of *Heracleum persicum* (Golpar) extract on LH, estradiol and testosterone levels and increasing in FSH level in PCOS rat, it seemed that the Golpar had a therapeutic effect on patients with this disease.

Keywords: *Heracleum persicum*, Polycystic Ovarian Syndrome, Sex Hormones

***Corresponding author:** Azarnia M, Department of Animal Science, Kharazmi University, Tehran, Iran
Email: azarnia@khu.ac.ir

Please cite this article as follows:

Alizadeh F, Azarnia M, Mirabolghasemi G, Karampoor P. Effect of Fruit *Heracleum persicum* Extract on Changes in Serum Levels of Sex Hormones in Rats with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Armaghane-danesh* 2015; 20 (1): 31-42.