مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۴، شماره ۲، تابستان ۹۳، صفحات ۷۴ تا ۸۰

Original Article

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

مختار مختاری[۱]، محمدرضا ابراهیم پور[۲]، شمسی حرف شنو[۳]

[۱] دانشیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون
[۲] استادیار علوم تشریح، گروه علوم پایه پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون
[۳] کارشناسی ارشد علوم جانوری، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون

چکیده

سابقه و هدف: *سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic ovarian syndrome) باعث اختلال در تخمک‌گذاری و ناباروری در زنان می‌شود. در این تحقیق اثر عصاره الکلی گیاه فراسیون سفید برروی پارامترهای هورمونی مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک 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 تقریبی۱۸۰-۲۰۰ 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 روزپس از دریافت آخرین وعده عصاره، نمونه‌های خونی جمع‌آوری و میزان هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون، استرادیول و پروژسترون به روش رادیو ایمونواسی (RIA) اندازه‌گیری شدند.*

یافته‌ها: *میزان هورمون LH در گروه PCOS+ ۱۰۰۰ mg/kg نسبت به PCOS کاهش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت هورمون FSH در هیچ یک از گروه‌ها نسبت به گروه PCOS اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. میزان هورمون‌های استرادیول و پروژسترون در گروه‌های PCOS+۱۰۰۰mg/kg و PCOS + ۵۰۰mg/kg نسبت به گروه PCOS کاهش معنی‌داری نشان داد. همچنین میزان هورمون تستوسترون در گروه PCOS + ۱۰۰۰ mg/kg کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه PCOS نشان داد.*

نتیجه‌گیری: *نتایج حاصل نشان می‌دهد عصاره الکلی فراسیون سفید پارامترهای هورمونی را در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بهبود می‌بخشد.*

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

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (*Polycystic ovarian syndrome*) یکی از شایع‌ترین اختلالات هورمونی زنان در سنین باروری است که ۵ تا۱۰درصد اختلالات را در این سنین شامل می‌شود . علایم این سندرم شامل پرمویی، آکنه (به 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 بیماری‌های سیستم قلبی- عروقی نیز می‌باشد. به علاوه هیپرپلازی آندومتر و سرطان آندومتر نیز در زنانی که درمانی انجام نداده‌اند، مشاهده شده است. بنابراین PCOS نیازمند توجهات پزشکی ویژه‌ای می‌باشد (۲).

آدرس نویسنده مسئول: کازرون، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون، مختار مختاری
(**email**: Mokhtar_Mokhtary@Yahoo.Com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۸/٤
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۱۱/۸

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 می‌دهدگیاهان 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، اوروسیلک اسید، بتا – سیسترول – لیتئولین، 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 آنتی اکسیدانی 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 سیکلواکسیژناز است (۸). از طرف دیگر عصاره این گیاه بر طرف کننده 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 FSH، LH، تستوسترون، استرادیول و پروژسترون در مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش صحرایی ماده بالغ مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روشها

در این مطالعه تجربی، ۴۸ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰g – ۱۸۰ 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 ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد و دوره های نوری۱۲ ساعته قرار گرفتند. جهت هم سیکل کردن حیوانات ابتدا، mg ۱ استرادیول والرات به صورت عضلانی به آنها تزریق شد. بعد از ۴۲ساعت، دوباره mg ۵۰۰ پروژسترون تزریق گردید. پس از۶ ساعت از واژن موش‌ها اسمیر تهیه شد. برای این منظور، به وسیله پیپت پاستور استریل شده مقداری سرم فیزیولوژی به همراه سلول-های 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 نگه 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 تغلیظ و توسط آون خشک گردید. سپس عصاره در دمای ۵ درجه سانتیگراد تا زمان آزمایش نگه 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 هیدرواپی اندروسترون، آدرنوکروتیکوتروپین (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 در۲میلی 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

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 شاهد۲ 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 گیاه به مقدار ۵۰۰ mg/kg به مدت ۲۱ روز وگروه تجربی ۴، 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 ۲mg/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 ۱۰۰۰ mg/kg و ۵۰۰ در روز به مدت ۲۱ روز به آنها خورانده شد.

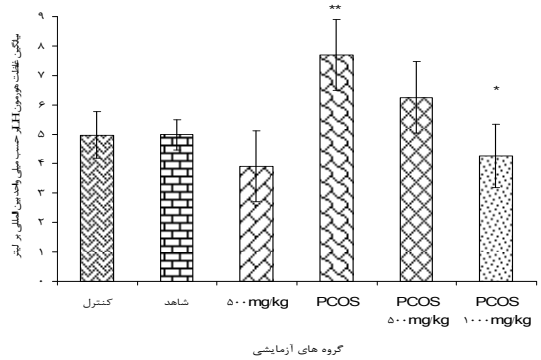
یک روز پس از دریافت آخرین وعده عصاره، از روز بیست و دوم حیوانات تحت بی هوشی خفیف با اتر قرار گرفتند و پس از شکافتن قفسه سینه موش‌ها از ناحیه بطنی توسط سرنگ ۵ میلی‌متر خون‌گیری انجام گردید. نمونه‌های خونی به لوله‌های مخصوص منتقل شده و سرم آنها توسط دستگاه سانتریفوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۵ 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<۰/۰۵ مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تجربی، کنترل و شاهد بود.

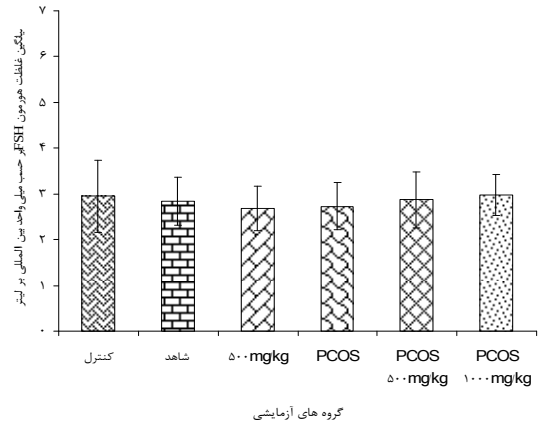
یافته‌ها

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.

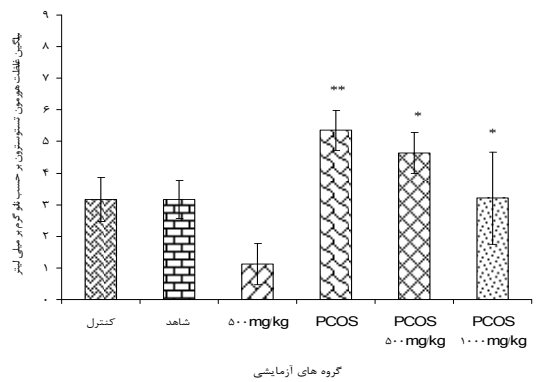
غلظت سرمی هورمون LH در گروه دریافت کننده ۵۰۰ mg/kg عصاره نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. میزان هورمون LH در گروه PCOS و دریافت کننده ۱۰۰۰ mg/kgعصاره، نسبت به گروه PCOS کاهش معنی داری را نشان داد (P<۰/۰۵) (نمودار ۱).



نمودار۱. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون LH بین گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین ± خطای معیار می‌باشد. * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه PCOS است. ** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه‌های تجربی ۱ و PCOS نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد است.

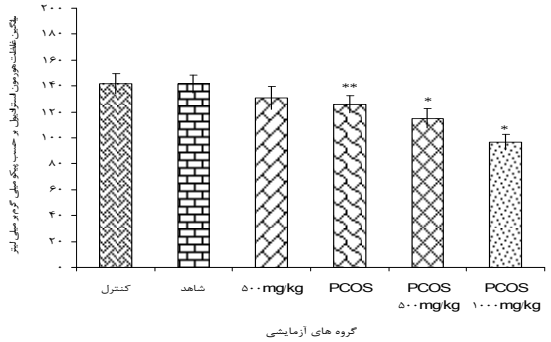


نمودار ۲. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون FSH بین گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین ± خطای معیار می‌باشد. * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه PCOS است. ** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروههای تجربی ۱ و PCOS نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد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



نمودار ۳. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون بین گروه‌های تجربی نسبت به گروه های کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین ± خطای معیار می‌باشد. * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه PCOS است. ** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار 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 معنی‌داری مشاهده نمی‌شود. علاوه براین سطح سرمی هورمون FSH بین گروه های PCOS و دریافت کننده ۱۰۰۰mg/kg و ۵۰۰ عصاره، نسبت به گروه PCOS اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (نمودار ۲).

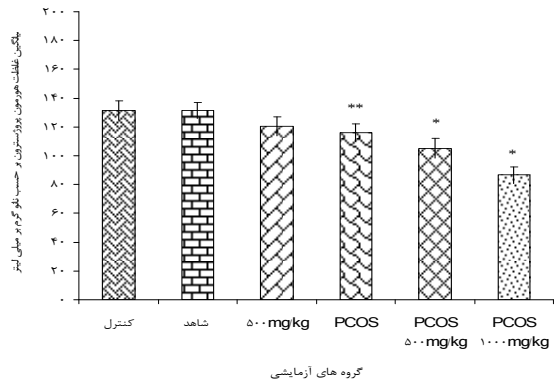


نمودار ۴. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون استرادیول بین گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین ± خطای معیار می‌باشد. * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه PCOS است. ** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه‌های تجربی ۱ و PCOS نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد است.

میانگین غلظت سرمی هورمون استرادیول در گروه دریافت کننده مقدار ۵۰۰ mg/kg عصاره نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵) (نمودار ۳).

همچنین میانگین غلظت سرمی هورمون استرادیول در گروههای PCOS و دریافت کننده ۱۰۰۰mg/kg و ۵۰۰ عصاره نسبت به گروه PCOS کاهش معنی داری را نشان داد (P<۰/۰۵) (نمودار ۴).

میانگین غلظت سرمی هورمون پروژسترون در گروه های تجربی PCOS و دریافت کننده ۱۰۰۰mg/kg و ۵۰۰ عصاره نسبت به گروه PCOS کاهش معنی‌داری را نشان داد (P<۰/۰۵) (نمودار ۵).



نمودار ۵. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون پروژسترون بین گروه‌های تجربی نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد. مقادیر نشان دهنده میانگین ± خطای معیار می‌باشد. * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های تجربی ۳ و ۴ نسبت به گروه PCOS است. ** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه‌های تجربی ۱ و PCOS نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد است.

بحث

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

گیاه فراسیون سفید باعث کاهش غلظت هورمون LH گردیده است.

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

مطالعات نشان می دهد برخی فلاونوئیدها از جمله Apigenin به طور رقابتی اتصال Flunitrazpam 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 و دریافت کننده ۱۰۰۰mg/kg و ۵۰۰ عصاره، نسبت به گروه PCOS اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. در مورد FSH احتمالاً مکانیسم فیدبکی فقط توسط استروئیدها اعمال نمی‌شود، بلکه اینهبین، 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 mg/kg ۱۰۰۰عصاره کاهش معنی داری 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 پلاسما 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 سنتزاستروئیدهای 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 Ursloic acid فعالیت سیتوکروم P_{450} را در میکروزم‌های کبدی انسان مهار می‌کند (۲۳). به نظر می‌رسد این ماده از طریق مهار فعالیت سیتوکروم P_{450} باعث جلوگیری از تبدیل کلسترول به پرگننولون و تبدیل آن به سایر هورمون‌های استروئیدی از جمله تستوسترون می‌شود.

پلی فنول‌ها از جمله Apigenin اثر مهاری بر فعالیت سیتوکروم P_{450} دارند (۲۴). Apigenin باعث کاهش ترشح تستوسترون در سلول‌های قشر آدرنال انسان ($H_{295}R$) 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_{450} می‌گردند.

غلظت سرمی هورمون استرادیول در گروه‌های PCOS و دریافت کننده mg/kg ۱۰۰۰ و ۵۰۰ 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

آسکوربیک اسید موجود در عصاره نیز فعالیت آروماتاز را در میکروزومای جفت انسان کاهش می‌دهد (۲۹) . هم‌چنین Ursolic acid باعث مهار فعالیت آنزیم آروتاماز به صورت وابسته به دوز می‌گردد. وجود حلقه A و آرایش C_3- OH و C_{17}-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 فیتو استروژن‌ها بر سنتز DNA و فعالیت تیروزین کینازها نشان می‌دهد که luteolin و Apigenin (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 ۱۰۰۰mg/kg و ۵۰۰ عصاره فراسیون سفید، نسبت به گروه PCOS کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. رژیم غذایی حاوی فیتواسترول‌ها (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 پرگننولون و در نتیجه کاهش سنتز هورمون‌های استروئیدی از جمله پروژسترون می‌گردد (۲۳-۲۱).

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.

REFERENCES

1. Legro RS, Adashi A, Leung P, Eds. Polycystic ovarian syndrome in the ovary. San Diego, USA: Elsevier Academic Press; 2004. P.489-512.
2. Prelevic GM. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Curr Opin Obster Gynecol 1997;9:193-201.
3. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1223-36.
4. Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. Cleveland Clinic J Med 2003;70:31-45.
5. 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.
6. Karioti A, Skaltsa H, Heilmann J, Sticher O. Acylated flavonoid and phenylethanoid glycosides from *Marrubium velutinum*. Phytochemistry 2003;64:655-60.
7. 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 amelioratesmetabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin-diabetes. Diabetes Nutr Metab 2000;13:308-18 .
8. Sahpaz S, Garbacki N, Tits M, Bailleul F. Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from Marrubium vulgare. J Ethnopharmacol 2002;79: 389-92 .
9. 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
10. 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]
11. Babu S, Satish S, Mohana DC, Raghavendra MP, Raveesha KA. Antibactrial evalution 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 nore thisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. Hum Reprod 2009; 24: 3033-41.

14. Kimura F, Jinnai K. Bicuculline 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 Ethnopharmachol 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 cytohrome p450 activites vy oleanolic acid and ursolic acid in human lever mircosomes. 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 acrtivites comparison of natural and food wrap compounds in human breast cancer cell lines. Food Chem Toxicol 2004;42:887-97.

27. Nieminen P, Pölönen I, Mustonen AM. Increased reproductive success in the white American mink with chronic deirtary 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 llex 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.