Original Article

Effect of hydroalcoholic extract of *Melia azedarach L.* seeds on serum concentration of sex hormones in polycystic ovary syndrome induced in female wistar rats

Azarnia M[1], Kamyab SZ[1*], Mirabolghasemi SG[1], Saeidnia S[2]

1- Department of Animal Biology, Faculty of Biological Science, Kharazmi University, Tehran, I. R. Iran.
2- Medicinal Plants Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

Received August 27, 2014; Accepted March 11, 2015

Abstract:

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common hormonal disorders among the women. Abnormal ovarian cycle is the result of increased LH and relatively decreased FSH along with overproduction of ovarian androgens. According to the previous studies, *Melia azedarach L.* seed has anti-steroidogenic properties. Therefore, this study aimed to examine the effect of the hydroalcoholic extract of these seeds on the PCOS induced in female rats.

Materials and Methods: In this experimental study, PCOS was induced in 30 adult female Wistar rats using the subcutaneous injection of estradiol valerate. The extract of plant material was made using the percolation method. Rats were divided into PCOS, sham and 3 experimental groups (n=6). Rats in the experimental groups were treated with 25, 50 and 75 mg/kg/ip injections of *Melia azedarach L.* seed hydro-alcoholic extract for 10 days. The sham group received NaCl 0.9% as the vehicle. Serum concentrations of LH, FSH, testosterone (T) and estradiol (E_2) were measured using the ELISA method.

Results: Serum concentrations of LH in all experimental groups ($P<0.01$), and T concentrations in the group with the highest dose ($P<0.05$) were significantly decreased compared to those of the PCOS group. While the FSH concentrations in two groups (50 and 75 mg/kg) were increased compared to the PCOS group ($P<0.01$ and $P<0.05$, respectively), and E2 concentrations were decreased in the two groups ($P<0.01$).

Conclusion: It seems that the hydroalcoholic extract of *Melia azedarach L.* seed may lead to a normal ovarian cycle through reducing the androgen concentration.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, *Melia azedarach*, Estradiol valerate, Gonadotropins, Testosterone

* **Corresponding Author.**
Email: kamyab_zahra@yahoo.com
Tel: 0098 912 433 0435
Fax: 0098 218 884 8940

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, June , 2015; Vol. 19, No 2, Pages 111-117

Please cite this article as: Azarnia M, Kamyab SZ, Mirabolghasemi SG, Saeidnia S. Effect of hydroalcoholic extract of *Melia azedarach L.* seeds on serum concentration of sex hormones in polycystic ovary syndrome induced in female rats. ***Feyz*** 2015; 19(2): 111-17.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

تاثیر عصاره هیدروالکلی دانه گیاه زیتون تلخ بر غلظت سرمی هورمون‌های جنسی در سندروم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده در موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار

مهناز آذرنیا [۱]، سیّده زهرا کامیاب [*۱]، سیّده غدیره میرابوالقاسمی [۱]، سودابه سعیدنیا [۲]

خلاصه:

سابقه و هدف: سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یکی از شایع‌ترین اختلالات هورمونی زنان است. افزایش نسبی LH، کاهش نسبی FSH و افزایش استروئیدهای تخمدانی در این سندروم، موجب توقف چرخه طبیعی تخمدان می‌گردد. دانه زیتون تلخ، دارای خواص آنتی استروئیدوژنیک می‌باشد. در این پژوهش عصاره هیدروالکلی این دانه در درمان ناهنجاری هورمونیPCOS القاشده در موش‌های صحرایی ماده مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، PCOS در ۳۰ موش صحرایی ماده بالغ با تزریق زیرجلدی هورمون استرادیول والرات القاشده و عصاره گیاهی به‌روش پرکولاسیون تهیه گردید. حیوانات به گروه‌های PCOS، شم و ۳ گروه تجربی تقسیم و تزریق عصاره در گروه‌های درمانی با دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت درون‌صفاقی به‌مدت ۱۰ روز انجام شد. گروه شم در این مدت نرمال سالین، به‌عنوان حلال عصاره دریافت نمود. غلظت FSH، LH، تستوسترون (T) و استرادیول (E_2) سرم با روش ELISA سنجیده شد.

نتایج: سطوح LH در تمامی گروه‌های درمانی ($P<۰/۰۱$) و تستوسترون در گروه درمانی با بالاترین دوز ($P<۰/۰۵$) نسبت به موش‌های PCOS کاهش معنی‌داری داشتند. غلظت FSH در دو گروه با دوزهای ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نسبت به گروه PCOS افزایش معنی‌دار (به‌ترتیب، $P<۰/۰۵$ و $P<۰/۰۱$) و میزان E_2 در این دو گروه کاهش معنی‌دار داشت ($P<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد که عصاره هیدروالکلی دانه زیتون تلخ با کاهش محتوای آندروژنی احتمالا موجب برقراری مجدد سیکل تخمدانی طبیعی می‌شود.

واژگان کلیدی: سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، زیتون تلخ، استرادیول والرات، گنادوتروپین‌ها، تستوسترون

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره نوزدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹٤، صفحات ۱۱۷-۱۱۱

مقدمه

سندروم تخمدان پلی‌کیستیک از متداول‌ترین اختلالات درون‌ریز زنان در سنین باروری بوده و شیوعی به‌میزان ۵ تا ۱۰ درصد دارد. این سندروم با افزایش تولید آندروژن (هایپر-آندروژنیسم) و اختلال در ترشح گنادوتروپین‌ها شناسایی می‌شود و در آن علائمی نظیر پرمویی و آکنه، اختلالات قاعدگی، عدم تخمک-گذاری و در نتیجه ناباروری مشاهده می‌گردد [۲،۱]. امروزه مشخص شده است که PCOS با مقاومت به انسولین و نقص در سلول‌های بتای پانکراس همراه می‌باشد [٦-۳]. و دختران نوجوان و زنان را در سنین باروری در خطر ابتلا به دیابت نوع ۲ و اختلال در تحمل گلوکز قرار می‌دهد [۸،۷].

[۱] استاد، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی

[۲] دانشیار، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی نویسنده مسئول:

تهران، خیابان مفتح، دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی

تلفن: ۰۹۱۲ ۴۳۳۰۴۳۵ دورنویس: ۰۲۱۸۸۸۴۸۹۴۰

پست الکترونیک: kamyab_zahra@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۶/۵ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۳/۱۲/۲۰

به‌علاوه، زنان مبتلا به PCOS در خطر بالایی برای ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی، افزایش فشار خون، چاقی، هایپرپلازی و کارسینومای اندومتریال قرار دارند [۱۰،۹]. در این اختلال بسامد و دامنه ترشح هورمون مولد جسم زرد (LH) افزایش می‌یابد؛ در حالی که میزان هورمون محرک فولیکولی (FSH) در حدود میانه فاز فولیکولی باقی می‌ماند. بسامد ترشح هورمون آزادکننده گنادو-تروپین (GnRH) افزایش می‌یابد و به‌دلیل کاهش یافتن میزان حساسیت GnRH pulse generator نسبت به فیدبک منفی استرادیول و پروژسترون، این بسامد افزایش یافته GnRH به‌طور انتخابی موجب افزایش ترشح LH می‌گردد [۱۱]. LH افزایش یافته موجب افزایش تولید آندروژن توسط سلول‌های غلاف فولیکولی (Theca) شده و این آندروژن‌ها به‌دلیل توقف رشد فولیکول‌ها در نتیجه میزان کم ترشح FSH، توسط سلول‌های گرانولوزا و تحت تاثیر آنزیم آروماتاز به استروژن‌ها تبدیل می-شوند [۱۲]. برخی شواهد نشان می‌دهند که در PCOS یک نقص اولیه در استروئیدوژنز تخمدانی وجود دارد. کشت سلول‌های تکای PCOS نشان‌دهنده افزایش در فعالیت آنزیم‌های چندگانه

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

استروئیدوژنیک می‌باشد که موجب افزایش تولید آندروژن‌ها، هم به‌طور پایه و هم در پاسخ به LH، می‌گردند و این امر بیان‌گر یک خصوصیت ژنتیکی می‌باشد [۱۴،۱۳]. بررسی‌ها در تایید این فرضیه نشان می‌دهند که هایپرآندروژنیسم فنوتیپی عمده در برادران و خواهران زنان مبتلا به PCOS است [۱۶،۱۵]. تاکنون داروهای متعددی در جهت درمان این اختلال مورد بررسی قرار گرفته‌اند؛ نظیر داروهای ضد بارداری که حاوی ترکیبات سرکوب‌کننده تولید آندروژن هستند، ترکیبات مهارکننده اتصال آندروژن به گیرنده سلولی (آنتی‌آندروژن‌ها)، ترکیبات مهارکننده رشد و تکثیر اندو-متریال، ترکیبات جلوگیری‌کننده از رشد موهای زائد به‌صورت سیستمیک و موضعی، و داروهای کاهنده میزان انسولین نظیر متفورمین [۱۰]. به‌علاوه، اخیرا تأثیر برخی ترکیبات طبیعی نظیر زهر زنبور عسل [۱۷] و عصاره گل بابونه [۱۸] نیز بر فاکتورهای بالینی PCOS القا شده در موش‌های صحرایی مورد بررسی قرار گرفته است. گیاه زیتون تلخ با نام علمی *Melia azedarach L.* از تیره زیتون تلخ (Meliacea) و راسته Terebinthales است. تیره Meliaceae شامل ٤٥ جنس و بیش از ۷۵۰ گونه به‌صورت درخت و یا درختچه‌هایی است که در نواحی گرمسیری می‌رویند. این تیره در ایران فقط دارای یک جنس به نام Melia است که دو گونه چریش (*Melia indica*) و زیتون تلخ، تنها گونه‌های شناخته شده موجود آن در ایران می‌باشند. زیتون تلخ درختی است با ارتفاع ۱۵-۱۰ متر که بومی نواحی هیمالیا می‌باشد؛ این گیاه در شمال کشور و جنگل‌های ساحلی دریای خزر، از لاهیجان و رامسر تا مازندران و میاندره گرگان انتشار دارد و در بعضی باغ‌ها نیز به‌عنوان زینتی کاشته می‌شود [۱۹]. در طب سنتی غرب، گل‌ها و برگ‌های این درخت به‌طور موضعی برای درمان سردردهای عصبی استفاده می‌شوند. میوه‌ها و گل‌ها برای از بین بردن شپش و انگل‌ها به‌کار می‌روند. روغن حاصل از شکستن دانه‌ها علاوه بر داشتن خاصیت ضدانگلی در درمان موضعی زخم‌های مقاوم مفید می‌باشد [۲۰]. از جمله متابولیت‌های ثانویه که در *Melia azedarach* وجود دارند، ترکیباتی نظیر تری‌ترپن‌ها، استروئیدها و ترکیبات آروماتیک را می‌توان نام برد. گروه اصلی ترکیبات فعال زیستی در این گیاه لیمونوئیدها هستند که جزء تری‌ترپن‌ها بوده و از ٤، ٤ و ٨- تری متیل- ۱۷- فورانیل استروئید به‌عنوان اسکلت مشتق می‌شوند. از بین ۳۰۰ نوع لیمونوئیدی که تاکنون شناخته شده‌اند، حدود یک‌سوم آن‌ها از گیاهان تیره Meliaceae، به‌ویژه *Melia indica* و *Melia azedarach* گرفته شده‌اند. Melianol، Meliacine، Meliacarpin و Meliartenin از جمله لیمونوئیدهایی هستند که تاکنون از دانه *Melia azedarach* جداسازی شده‌اند [۲۲،۲۱]. مطالعات نشان می‌دهند که این ترکیبات دارای اثرات آنتی‌باکتریال، ضدقارچی، ضدالتهابی، سایتوتوکسیکی، ضدسرطانی، آنتی‌اکسیدانی، حشره‌کشی و آفت‌زدایی هستند [۲۵-۲۳]. اسید چرب عمده استخراج شده از دانه زیتون تلخ (ω-3) Methyl linolenate می‌باشد [۲۶،۱۹]. بر اساس مطالعات اخیر، عصاره‌های تهیه شده از برگ، ریشه، میوه و دانه گیاه زیتون تلخ دارای اثرات ضد باروری بسیار ویژه در موش‌های صحرایی، هم در جنس نر و هم در جنس ماده، می‌باشند [۲۷]. در موش‌های ماده‌ای که اجزای قطبی و غیر قطبی عصاره دانه زیتون تلخ را دریافت کردند، کاهش شدید در تعداد فولیکول‌های تخمدانی دیده شد [۲۸]. به‌علاوه، عصاره اتانولی دانه این گیاه با کاهش تکثیر سلولی و ممانعت از گسترش اندومتریوم، موجب افزایش احتمال سقط جنین به‌میزان ٦۰ تا ۷۵ درصد در بین موش‌های باردار می‌گردد [۲۹،۲۷]. با توجه به این‌که داروهای مصنوعی که به‌منظور درمان علائم سندروم تخمدان پلی‌کیستیک به‌کار می‌روند دارای اثرات و عوارض جانبی بعضا خطرناکی می‌باشند، اخیرا توجه ویژه‌ای به داروهای گیاهی به‌عنوان منبعی غنی و طبیعی از ترکیبات موثر درمانی شده است. لذا، با توجه به تاثیر ویژه دانه گیاه زیتون تلخ بر سطوح هورمون‌های جنسی و شاخص‌های تولید مثلی در پژوهش کنونی عصاره هیدروالکلی دانه زیتون تلخ به‌منظور سنجش تاثیر آن بر ناهنجاری‌های هورمونی مربوط به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده در موش‌های صحرایی ماده بالغ مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در این پژوهش تجربی، از ۳٦ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی۲۰±۲۰۰ گرم استفاده شد. این موش‌ها از حیوانخانه دانشکده داروسازی دانشگاه تهران خریداری شده و در قفس‌های مخصوص و در درجه حرارت مطلوب تقریبا ۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. قبل از القا بایستی حیوانات به‌مدت حدود ۲ هفته از نظر سیکل جنسی کنترل شوند. این امر از طریق تهیه روزانه اسمیر واژینال انجام شد. موش‌هایی که حداقل ۲ سیکل جنسی طبیعی متوالی داشتند به‌منظور القای سندروم تخمدان پلی‌کیستیک انتخاب شدند [۱۸]. برای القاء فنوتیپ سندروم تخمدان پلی‌کیستیک روش‌های القاء هورمونی و غیر هورمونی متنوعی از جمله استفاده از هورمون تستوسترون، استرادیول والرات (EV)، دهیدرواپی اندروسترون (DHA)، آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و استفاده از نور طولانی‌مدت

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

وجود دارد. در این تحقیق از روش القاء هورمونی با استرادیول والرات استفاده شد؛ بدین ترتیب که ۲ میلی‌گرم پودر استرادیول والرات که در ۰/۲ میلی‌لیتر روغن کنجد حل شده بود، به‌صورت زیر پوستی در ناحیه کشاله ران در سطح شکمی حیواناتی که در مرحله استروس سیکل تولید مثلی بودند تزریق شد. پس از تزریق تمامی حیوانات به‌مدت ٦٠ روز مورد بررسی قرار گرفتند و روزانه تست اسمیر واژینال تا تغییرات سیکل استروس و نامنظم شدن آن و رسیدن به مرحله اسمیر واژینال شاخی پایدار (PVC) ادامه پیدا کرد [۳۱،۳۰]. میوه‌های رسیده زیتون تلخ *Melia azedarach L.* از باغ های اطراف گرگان در استان گلستان جمع‌آوری شده و در گیاهکده دانشکده علوم زیستی دانشگاه خوارزمی مورد تائید قرار گرفت. پس از خشک‌کردن نمونه گیاهی در هوای آزاد و دور از نور مستقیم، میوه‌ها شکسته شده و دانه‌های سیاه‌رنگ آن‌ها استخراج گردید و به‌منظور عصاره‌گیری تا حدودی خرد شد. عمل عصاره‌گیری با استفاده از اتانول۸۰ درصد و آب مقطر، به‌عنوان حلال، با نسبت ۸ به ۲ و با روش پرکولاسیون انجام شد. در ادامه، عصاره با دستگاه چرخان تقطیر در خلأ (Rotary evaporator) تغلیظ شده و با استفاده از دستگاه خشک کن انجمادی (Freeze dryer) به‌صورت پودر درآورده شد. کلیه مراحل عصاره‌گیری در آزمایشگاه تحقیقاتی گیاهان دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران صورت گرفت. گروه‌بندی حیوانات به قرار زیر بود: موش‌هایی که استرادیول والرات دریافت کرده بودند به ۵ گروه ٦ تایی PCOS، شم و ۳ گروه درمانی تقسیم شدند. پس از تعیین میزان LD50، دوزهای درمانی عصاره هیدروالکلی دانه زیتون تلخ (*Melia azedarach* seed hydro alcoholic extract= MASHE) به‌منظور تیمار موش‌های PCOS، ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم حل شده در نرمال سالین به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان انتخاب گردید. تزریق MASHE به‌صورت درون صفاقی (IP) [۱۷،۱۸] و به‌مدت ۱۰ روز صورت گرفت. در این مدت حیوانات گروه شم سالین دریافت کردند. در پایان دوره خون گیری از تمامی موش‌ها انجام شده، پس از سانتریفیوژ نمونه‌های خونی و جداسازی سرم، غلظت سرمی هورمون‌های FSH، LH، استرادیول (E_2) و تستوسترون با روش ELISA و با استفاده از کیت‌های Bio co. Rat/Mouse ELISA kit Cosmo، صورت گرفت. مقایسه مقادیر سرمی هر یک از این پارامترها در بین گروه-های درمانی و PCOS و یک گروه ٦ تایی از موش‌های سالم (گروه کنترل) با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۸ و به‌روش One- way ANOVA (Tukey Post Hoc Test) و در سطح $P<۰/۰۵$ صورت پذیرفت. نمودارها با استفاده از نرم افزار Excel رسم شدند.

نتایج

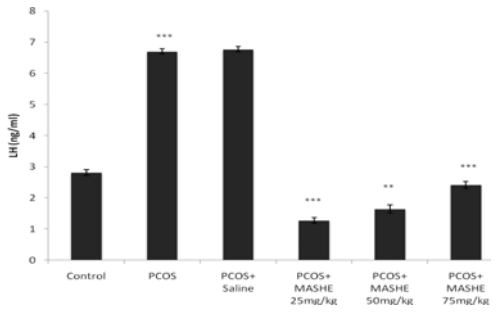
اسمیرهای واژینال تهیه شده نشان از برهم خوردن نظم سیکل جنسی موش‌های صحرایی در روزهای اولیه پس از تزریق استرادیول والرات داشت. از هفته سوم پس از تزریق اکثر موش‌ها به‌تدریج الگوی اسمیر واژینال مرحله استروس را نشان دادند و از ابتدای هفته پنجم، اسمیر واژینال شاخی پایدار (PVC) در تمامی موش‌ها مشاهده گردید؛ در حالی‌که موش‌های گروه کنترل در این مدت سیکل جنسی منظم و طبیعی داشتند. در ارزیابی غلظت‌های هورمونی موش‌های PCOS در مرحله استروس سیکل جنسی (به-دلیل تزریق EV در مرحله استروس)، مشخص گردید که غلظت هورمون‌های تستوسترون، استرادیول و LH در مقایسه با موش‌های سالم افزایش یافته و غلظت سرمی FSH کاهش معنی‌داری داشته است. پس از اتمام دوره تیمار، غلظت سرمی هورمون LH در تمامی گروه‌های دریافت‌کننده MASHE نسبت به گروه PCOS کاهش معنی‌داری نشان داد (نمودار شماره ۱). درحالی‌که غلظت سرمی هورمون FSH تنها در گروه‌های دریافت‌کننده این عصاره با دوزهای ۷۵mg/kg و۵۰ افزایش معنی‌داری در مقایسه با موش-های PCOS داشت (نمودار شماره ۲). به‌علاوه، غلظت سرمی هورمون استرادیول (E_2) در گروه‌های درمانی که MASHE را با دوزهای ۷۵ و ۵۰ mg/kg دریافت کردند و میزان هورمون تستوسترون در گروه درمانی ۷۵ mg/kg نسبت به گروه PCOS کاهش معنی‌داری نشان دادند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- مقایسه غلظت‌های سرمی هورمون‌های تستوسترون و استرادیول در بین رت های PCOS و رت های سالم، رت های PCOS و رت های گروه‌های درمانی

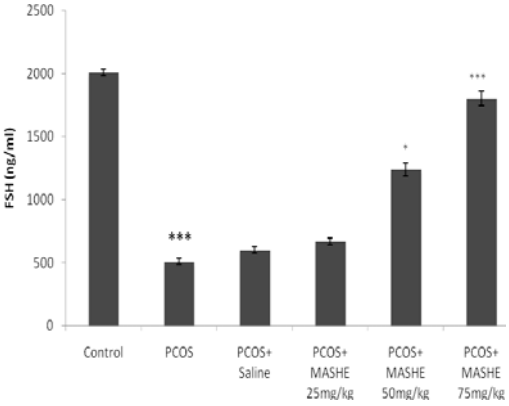
	سالم (استروس)	PCOS	PCOS+Saline	PCOS+MASHE ۲۵mg/kg	PCOS+MASHE ۵۰mg/kg	PCOS+MASHE ۷۵mg/kg
تستوسترون (ng/ml)	۰/۵۳۰±۰/۰۱۰	۱/۱۵۰±۰/۰۱***	۱/۱٤٥±۰/۰۱٥	۱/۱٤٥±۰/۰۱٥	۱/۱۲٥±۰/۰۱٥	۱/۰۲٦±۰/۰۱٦*
استرادیول (pg/ml)	۱٦/۱۱±۰/۱۳	۳۸/۸٥±۰/۹۸***	۳۸/۹٥±۰/۹۷	۳۷/۸۷±۰/۹۲	۲۹/۲٥±۱/۳٥***	۳۱/۲٦±۱/۱٥**

($P<۰/۰۰۱$ ***، $P<۰/۰۱$ **، $P<۰/۰٥$ *). نتایج به‌صورت $\overline{X} \pm SEM$ نمایش داده شده است.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]



نمودار شماره ۱- مقایسه غلظت سرمی LH در بین موش‌های صحرایی مورد مطالعه در مرحله استروس. در موش‌های PCOS، غلظت LH سرم افزایش معنی‌داری نسبت به موش‌های سالم نشان داد. پس از تیمار ۱۰ روزه با دوزهای متفاوت MASHE، کاهش معنی‌داری در غلظت سرمی این هورمون در تمامی گروه‌های تجربی مشاهده شد (*** $P<۰/۰۰۱$).



نمودار شماره ۲- مقایسه غلظت سرمی FSH موش‌های صحرایی مورد مطالعه در مرحله استروس. در موش‌های PCOS، غلظت FSH سرم کاهش معنی‌داری نسبت به موش‌های سالم نشان داد. پس از تیمار ۱۰ روزه با دوزهای متفاوت MASHE، افزایش معنی‌داری در غلظت سرمی این هورمون در گروه‌های تجربی دریافت کننده دوزهای ۵۰ و ۷۵ mg/kg مشاهده شد (* $P<۰/۰۵$، *** $P<۰/۰۰۱$).

بحث

GnRH یک پپتید هیپوتالاموسی است که با تاثیر بر هیپوفیز، موجب تحریک ترشح گنادوتروپین‌ها می‌شود. تصور می‌شود که وجود تغییر در پالس GnRH موجب تغییر نسبت ترشح این دو گنادوتروپین در طی سیکل جنسی می‌گردد. زمانی که پالس GnRH پایین باشد، ترشح FSH و زمانی که بالا باشد، ترشح LH غالب می‌شود [۳۲]. همان‌طور که قبلا ذکر شد، در سندروم تخمدان پلی‌کیستیک بسامد پالس GnRH افزایش یافته و لذا ترشح LH توسط هیپوفیز بر ترشح FSH غالب شده و در نتیجه سنتز آندروژن‌های تخمدانی افزایش می‌یابد. به‌علاوه، حساسیت هیپوفیز در طی سیکل جنسی هم زمان با تغییر در غلظت هورمون استرادیول تغییر می‌کند. در ابتدای فاز فولیکولی، یعنی زمانی‌که سطح هورمون استرادیول پایین است، حساسیت هیپوفیز به GnRH و در نتیجه ترشح گنادوتروپین‌ها در حداقل مقدار است. با افزایش سطوح E2، به‌دلیل رشد فولیکولی، هم میزان حساسیت هیپوفیز و هم محتوای گنادوتروپینی افزایش می‌یابد و لذا در زمان میانه چرخه تخمدانی طبیعی حداکثر ترشح گنادوتروپینی مشاهده می‌شود [۳۳]. علاوه بر این، هورمون استرادیول با افزایش تعداد گیرنده‌های GnRH به‌واسطه تحریک سنتز پروتئین مربوطه پاسخ‌دهندگی به GnRH را نیز افزایش می‌دهد [۳٤]. مطالعات انجام شده روی موش‌های صحرایی نشان می‌دهد که وجود مقادیر بالای هورمون های استروئیدی در خون به‌واسطه تغییر در فعالیت آنزیم‌های پروتئولیتیک در هیپوفیز و گردش خون محیطی بر متابولیسم GnRH اثر می‌گذارند و موجب مهار تجزیه آن در هیپوفیز می‌گردند [۳۵]. لذا، هایپرآندروژنیسم مشاهده شده در سندروم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند یک سیکل نادرست در تخمدان ایجاد کند که ممکن است در ادامه از بلوغ طبیعی فولیکول‌ها جلوگیری نماید. مطالعات انجام شده بر نحوه القای سندروم تخمدان پلی‌کیستیک در موش‌های صحرایی نشان می‌دهند که پس از تزریق EV در ابتدا غلظت LH افت می‌کند، اما پس از گذشت ٦ هفته از تزریق این میزان به بیش از ۲ برابر افزایش می‌یابد؛ در صورتی‌که مقدار FSH در تمام مدت در سطحی مشابه مرحله پرواستروس باقی می‌ماند. به‌علاوه، در مطالعه حاضر میزان استرادیول سرم اندازه‌گیری شده پس از گذشت ٦۰ روز از تزریق EV افزایش چشم‌گیری نشان داد. مطالعات انجام شده بر روی مورفولوژی تخمدان پس از القای PCOS با EV نشان از وجود کیست‌های متعدد دارند [۳۰،۲۹]. بنابراین، این یافته‌ها نشان می‌دهد که ناهنجاری هورمونی مدل‌سازی شده از طریق تزریق EV می‌تواند فنوتیپی بسیار مشابه با سندروم تخمدان پلی‌کیستیک در حیوانات مورد مطالعه ایجاد نماید. یافته‌های حاصل از بررسی اسمیر واژینال، LH افزایش یافته، سطوح بالای E_2 و T در موش‌های دریافت‌کننده استرادیول والرات و هم‌چنین پایین‌تر بودن سطح FSH در موش‌های PCOS در مقایسه با موش‌های سالم در مرحله استروس نتایجی مشابه با مطالعات قبلی ارزیابی می‌شود. با توجه به نتایج به‌دست آمده از تزریق عصاره به موش‌های مبتلا به این سندروم کاهش غلظت‌های سرمی LH در گروه‌های درمانی و هم‌چنین روند افزایش در میزان FSH سرمی نشان از بهبود عمل سنتز و ترشح گنادوتروپین‌ها توسط هیپوفیز دارد. این بهبود نسبی،

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

در تأثیر ترکیباتی نظیر عصاره گل بابونه و زهر زنبور عسل نیز مشاهده شده است. با توجه به کاهش غلظت‌های سرمی هورمون-های استرادیول و تستوسترون می‌توان چنین تصور کرد که در این حالت متابولیسم GnRH به‌دلیل کاهش محتوای استروئیدی خون، احتمالا در اثر کاهش فعالیت استروئیدوژنیک تخمدان تحت تاثیر عصاره تزریق شده تعدیل شده است. همان‌طورکه در مطالعه انجام شده بر تأثیر این عصاره بر اندومتر رحم موش‌های باردار گزارش شده است عصاره دانه زیتون تلخ موجب کاهش تکثیر سلولی و توانایی اندومتر رحم برای حفظ رویان لانه‌گزینی در موش‌های صحرایی می‌شود [۲۹،۲۷]. بر این اساس، می‌توان یک ویژگی آنتی‌استروژنیک [۲۷] برای این عصاره در نظر گرفت که احتمالا قادر خواهد بود تا از تاثیر نامطلوب غلظت‌های بالای استرادیول بر متابولیسم GnRH در سندروم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده در موش‌ها نیز بکاهد.

نتیجه‌گیری

با توجه به اثر عصاره هیدروالکلی دانه زیتون تلخ *Melia azedarach L.* بر غلظت سرمی هورمون‌های گنادوتروپین (LH و FSH)، تستوسترون (T) و استرادیول (E_2) مورد می‌توان چنین نتیجه گرفت که این عصاره می‌تواند به‌عنوان دارویی بالقوه مناسب برای تعدیل هایپرآندروژنیسم مشاهده شده در سندروم تخمدان پلی‌کیستیک در نظر گرفته شوند؛ البته بررسی تأثیر مستقل ترکیبات موجود در این عصاره، قابلیت باروری حیوانات مورد مطالعه، تغییرات بافتی تخمدان و دیگر اندام‌های متأثر از این اختلال و هم-چنین بررسی تغییرات متابولیکی نیز حائز اهمیت است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از دکتر شهربانو عریان، ریاست محترم دانشکده علوم زیستی دانشگاه خوارزمی تهران و دکتر عبّاس حاجی آخوندی، مدیریت محترم گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران که امکانات اجرای این پایان نامه را فراهم نمودند و از سرکار خانم توکلی، مربی محترم آزمایشگاه سیستماتیک گیاهی دانشگاه خوارزمی تهران که در جمع‌آوری و تائید نمونه گیاهی ما را مساعدت فرمودند، قدردانی می‌نماییم.

References:

[1] Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. ***Endocr Rev*** 1997; 18(6): 774–800.
[2] Legro RS, Adashi A, Leung P. Polycystic ovarian syndrome in the ovary. Elsevier Academic Press, San Diego, USA; 2004: 489-512.
[3] Dunaif A. Insulin action in the polycystic ovary syndrome. ***Endocrinol Metab Clin North Am*** 1999; 28(2): 341–59.
[4] Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. ***Diabetes*** 1992; 41(10): 1257–66.
[5] Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Obrjansky AD. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. ***Diabetes*** 1989; 38: 1165–74.
[6] Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. ***J Clin Endocrinol Metab*** 1983; 57(2): 356–9.
[7] Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. ***J Clin Endocrinol Metab***1999; 84(1): 165–9.
[8] Sinha R, Fisch G, Teague B, William V, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. ***N Engl J Med*** 2002; 346(11): 802–10.
[9] Solomon CG, Frank B, Dunaif A, Edwards JE, Stamfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. ***J Clin Endocrinol Metab*** 2002; 87(5): 2013–7.
[10] Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. ***N Engl J Med*** 2005; 352(12): 1223-36.
[11] Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. ***Endocrinol Metab Clin North Am*** 1999; 28(2): 295–324.
[12] Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. ***Endocrinol Metab Clin North Am*** 1999; 28(2): 265-93.
[13] Franks S, Gilling C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. ***Endocrinol Metab Clin North Am*** 1999; 28(2): 361–78.
[14] Nelson VL, Qin K, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Lergo RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. ***J Clin Endocrinol Metab*** 2001; 86(12): 5925–33.
[15] Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 1998; 95(25): 14956–60.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]

[16] Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. ***J Clin Endocrinol Metab*** 2002; 87(5): 2134–8.
[17] Karimzadeh L, Nabiuni M, Kouchesfehani HM, Adham H, Bagheri A, Sheikholeslami A. Effect of bee venom on IL-6, COX-2 and VEGF levels in polycystic ovarian syndrome induced in Wistar rats by estradiol valerate. ***J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*** 2013; 19(1): 32.
[18] Farideh ZZ, Bagher M, Ashraf A, Akram A, Kazem M. Effects of Chamomile Extract on Biochemical and Clinical Parameters in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. ***J Reprod Infertil*** 2010; 11(3):169-74.
[19] Hadjiakhoondi A, Vatandoost H, Khanavi K, Sadeghipour-Roodsaric HR, Vosoughi M, Kazemi M. Fatty Acid Composition and Toxicity of Meliaazedarach L. Fruits against Malaria Vector Anopheles stephensi. ***Iran J Pharmaceutical Sci*** 2006; 2(2): 97-102.
[20] Ntalli NG, Cottiglia F, Bueno CA, Alché LE, Leonti M, Vargiu S, et al. Cytotoxic TirucallaneTriterpenoids from Meliaazedarach Fruits. ***Molecules*** 2012; 15(9): 5866-77.
[21] Carpinella MC, Giorda LM, Ferrayoli CG, Palacios SM. Antifungal effects of different organic extracts from Meliaazedarach L. on phytopathogenic fungi and their isolated active components. ***J Agric Food Chem*** 2003; 51(9): 2506-11.
[22] Chong XT, Tian GZ, Cheng ZI, Yao QQ. Study on chemical constituents of the seeds of Meliaazedarach L. ***Food Drug*** 2009; 11: 30-1.
[23] Khan AV, Ahmed QU, Mir MR, Indu S, Khan AA. Antibacterial efficacy of the seed extracts of Meliaazedarach against some hospital isolated human pathogenic bacterial strains. ***Asian Pac J Trop Biomed*** 2011; 1(6): 452-5.
[24] Khan MR, Kihara M, Omoloso AD. Antimicrobial activity of Horsfieldiahelwigii and Meliaazedarach. ***Fitoterapia*** 2001; 72(4): 423-7.
[25] Roy A, Saraf S. Limonoids: Overview of Significant Bioactive Triterpenes Distributed in Plants Kingdom. ***Biol Pharm Bull*** 2006; 29(2): 191-201.
[26] Orhan E, Gunera E, Ozturkc N, Senola FS, Aslan ES, Kartald M, et al. Enzyme inhibitory and antioxidant activity of Meliaazedarach L. naturalized in Anatolia and its phenolic acid and fatty acid composition. ***Industrial Crops Products*** 2012; 37: 213–18.
[27] Rana VAC. Antifertility Activity of Meliaazedarach Linn (Meliaceae) In Female Wistar Rats. ***Pharmacologyonline*** 2009; 2: 117-32.
[28] Roop JK, Dhaliwal PK, Guraya SS. Extracts of Azadirachtaindica and Meliaazedarach seeds inhibit folliculogenesis in albino rats. ***Brazilian J Med Biological Res*** 2005; 38(6): 943-7.
[29] Mandal R, Dhaliwal PK. Antifertility effect of Meliaazedarach Linn. (dharek) seed extracts in female albino rats. ***Indian J Exp Biol*** 2007; 45(10): 853-60.
[30] Ann SA, Farookhi R, Brawer JR. Polycystic ovarian condition in estradiol valerate-treated rats: spontaneous changes in characteristic endocrine features. ***Biol Reprod*** 1984; 31(3): 587-93.
[31] Brawer JR, Munoz M, Farookhi R. Development of the polycystic ovarian condition (PCO) in the estradiol valerate-treated rat. ***Biol Reprod*** 1986; 35(3): 647-55.
[32] Dalkin AC, Haisenleder DJ, Ortolano GA, Ellis TR, Marshall JC. The frequency of GnRH stimulation differentially regulates gonadotropin subunit mRNA expression. ***Endocrinology*** 1989; 125(2): 917–24.
[33] Wang CF, Lasely BL, Lein A, Yen SS. The functional changes of the pituitary gonadotrophs during the menstrual cycle. ***J Clin Endocrinol Metab*** 1976; 42(4): 718–28.
[34] Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. ***Best Practice Res Clin Obstet Gynaecol*** 2004; 18(5): 685–706.
[35] Danforth DR, Elkind-Hirsch K, Hodgen GD. In-vivo and in-vitro modulation of GnRH metabolism by estradiol and progesterone. ***Endocrinology*** 1990; 127(1): 319–24.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-07-13]