مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۲۵، شماره ۱، فروردین ۱۳۹۶
صفحه: ۶۲-۵۲

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol. 25, No.1, Apr 2017
Pages: 52-62

اثر گلیسیریزیک اسید بر گنادوتروپین‌ها، استرادیول، تستوسترون و سایتوکین‌های التهابی در موش صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

سید دامون صدوقی*[۱]، زهرا حسن‌زاده[۲]

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یکی از شایع‌ترین اختلالات اندوکرین و مهم‌ترین دلیل عدم تخمک‌گذاری است. میزان بالای سایتوکین‌های التهابی سبب پیشرفت سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود. گلیسیریزیک اسید از مهم‌ترین ساپونین‌های گیاه شیرین بیان است. با توجه به خواص کاهش دهنده تولید آندروژن و آنتی‌اکسیدانی شیرین بیان، هدف از این مطالعه تعیین اثر گلیسیریزیک اسید بر گنادوتروپین، استرادیول، تستوسترون و سایتوکین‌های التهابی در موش صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، تعداد ۳۲ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار به ۴ گروه مساوی شاهد (تزریق محلول سالین در ۲۴ روز به صورت داخل صفاقی)، شاهد PCOS (تزریق محلول سالین در ۲۴ روز به صورت داخل صفاقی) و دو گروه PCOS تحت تیمار با گلیسیریزیک اسید (تزریق ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۲۴ روز به صورت داخل صفاقی) تقسیم شدند. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با یک‌بار تزریق عضلانی استرادیول والرات (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) القاء شد. در پایان دوره درمان، سطح سرمی TNF-α، IL-1β، IL-6، LH، FSH، استرادیول و تستوسترون توسط روش الایزا سنجش شد. داده‌ها توسط آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی تحلیل شد .

نتایج: در مقایسه با گروه شاهد PCOS، سطح سرمی LH، استرادیول، تستوسترون، TNF-α، IL-1β و IL-6 در گروه‌های تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید، به صورت وابسته به دوز به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (p=۰/۰۰۱). همچنین، سطح سرمی FSH به صورت وابسته به دوز به طور معنی‌داری افزایش یافت (p=۰/۰۰۲).

نتیجه‌گیری: گلیسیریزیک اسید با کاهش سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی اثر مطلوبی بر بهبود پارامترهای هورمونی در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارد.

واژه‌های کلیدی: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، گلیسیریزیک اسید، سایتوکین‌ها، هورمون‌های استروئیدی گناد، موش‌های صحرایی

۱- دکتری تخصصی بیولوژی سلولی تکوین، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد
۲- دکتری تخصصی بیولوژی سلولی تکوین، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز
* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۵۳۰۲۶۳۱۳، پست الکترونیکی: damoon.sadoughi@mshdiau.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۱/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱/۱۷

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic Ovarian Syndrome) یک اختلال شایع غدد درون‌ریز است و با ازدیاد آندروژن‌ها و اختلال مزمن در تخمک‌گذاری همراه است. همچنین این عارضه با اختلال در قاعدگی و یا قطع قاعدگی، افزایش موهای زائد با الگوی مردانه (۱)، افزایش انسولین خون به دلیل مقاومت انسولینی، هیرسوتیسم، افزایش فشارخون، دیس لیپیدمی، آترواسکلروز و سایر بیماری‌های عروقی همراه است (۲). در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سطح سرمی هورمون لوتئینه کننده (Luteinizing Hormone: LH) افزایش و سطح سرمی هورمون محرک فولیکولی (Follicle Stimulating Hormone: FSH) کاهش می‌یابد. افزایش در هورمون لوتئینه کننده سلول‌های تکا تخمدان را تحریک کرده و سبب افزایش سنتز و ترشح آندروژن‌ها می‌شود (۳). همچنین از دیگر عوامل مؤثر در ایجاد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌توان به اختلال در عملکرد محور هیپوفیز- تخمدان اشاره کرد (۴). مشخص شده است در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک فولیکول‌های تخمدانی تا مرحله آنترال پیش می‌روند و پس از آن روند تکوین فولیکول‌ها متوقف می‌شود. در ادامه، فرایند آپوپتوز در سلول‌های گرانولوزا شروع شده و با آتروزی فولیکول‌ها، فولیکول‌های کیستیک و آترتیک تشکیل می‌شود (۵).

طبق مطالعات انجام شده افزایش میزان سایتوکین‌ها مانند فاکتور تومور نکروزیس آلفا (Tumor Necrosis Factor-α: TNF-α)، اینترلوکین-۱بتا (Interleukin-1β: IL-1β) و اینترلوکین-۶ (Interleukin-6: IL-6) نشان دهنده التهاب سیستمیک و موضعی بدن می‌باشد. همچنین شواهدی مبنی بر رابطه مستقیم و نزدیک بین التهاب سیستمیک و موضعی با تخمدان پلی‌کیستیک وجود دارد (۶). فاکتور تومور نکروزیس آلفا در تنظیم فعالیت طبیعی تخمدان در مرحله رشد فولیکولی نقش بسزایی دارد. ولی افزایش این فاکتور با القاء آپوپتوز در سلول‌های گرانولوزا فولیکول‌های تخمدان سبب ایجاد فولیکول‌های کیستیک می‌شود (۷). اینترلوکین‌ها، گروهی از سایتوکین‌ها هستند که در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و واکنش‌های التهابی نقش دارند (۸). مشخص شده است سطح اینترلوکین‌ها به‌ویژه اینترلوکین ۱ الفا (Interleukin-1α) و اینترلوکین-۱بتا در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد (۴).

امروزه اقدامات دارویی جهت درمان عدم تخمک‌گذاری در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک، استفاده از داروهای متنوعی نظیر متفورمین، کلومیفن و لتروزول است که متأسفانه هر کدام مکانیسم اثر متفاوت و عوارض جانبی زیادی را به‌دنبال دارند (۹،۱۰). از این‌رو یافتن ترکیباتی که این عوارض را کاهش دهند نقش ارزشمندی دارد. گیاهان دارویی به دلیل داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی از گذشته به‌عنوان مکملی مناسب جهت کاهش عوارض داروهای شیمیایی و تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی بدن مطرح شده‌اند و مصرف آن‌ها رو به افزایش است. شیرین بیان با نام انگلیسی Licorice و نام علمی *Glycyrrhiza glabra* L. متعلق به خانواده بقولات (Fabaceae) است (۱۱). ریشه و ریزوم شیرین بیان دارای ترکیبات متعددی نظیر قندها، فلاوونوئیدها، استرول‌ها، اسیدهای آمینه، صمغ، نشاسته، اسانس‌های روغنی و ساپونین‌ها می‌باشد. عمده‌ترین ساپونین آن گلیسیریزیک اسید به فرمول $C_{42}H_{62}O_{16}$ است که از دو واحد اسید گلوکورونیک و یک مولکول اسید گلیسرتنیک تشکیل شده است (۱۲). بر اساس مطالعات انجام شده شیرین بیان بر سیستم غدد درون‌ریز بدن نیز تأثیرگذار است و مصرف آن ممکن است سطح سرمی تستوسترون خون را کاهش دهد (۱۳). همچنین به‌عنوان داروی مسکن در التهاب‌های پوستی و برای درمان اسپاسم، تورم و روماتیسم کاربرد دارد (۱۴). عصاره شیرین بیان در تنظیم متابولیسم استروئیدها مؤثر است و گلیسیریزیک اسید موجود در آن با جلوگیری از فعالیت ۱۱- بتاهیدروکسیژناز می‌تواند سبب کاهش تجمع چربی شود (۱۵). مشخص شده است شیرین بیان یک آنتی‌اکسیدان قوی است و مشتقات آن از پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری کرده و میتوکندری را در مقابل استرس‌های اکسیداتیو محافظت می‌کند. همچنین گزارش شده است ترکیبات موجود در عصاره شیرین بیان با از بین بردن

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

رادیکال‌های آزاد خاصیت محافظتی و آنتی‌اکسیدانی دارد (۱۶). همچنین گزارش شده است عصاره شیرین بیان اثر حفاظتی در برابر آسیب کبدی ناشی از تیواستامید دارد که به‌واسطه اثر آنتی‌اکسیدانی ترکیبات پلی‌فنلی است (۱۷) و نیز کلیه‌ها را در برابر استرس اکسیداتیو و نفروتوکسیسیتی القاء شده توسط تجمع رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند و موجب افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول‌های کلیه می‌شود (۱۸).

با توجه به کاربردهای متنوع گیاه شیرین بیان و ترکیبات مؤثر آن در طب سنتی، هدف محقق از انجام این پژوهش تعیین اثر گلیسیریزیک اسید بر گنادوتروپین‌ها، استرادیول، تستوسترون و سایتوکین‌های التهابی در موش صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی از موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار استفاده شد. تعداد ۳۲ سر موش صحرایی با محدوده وزنی ۶±۱۶۴ گرم و سن تقریبی ۵±۸۰ روز از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه پیام نور مرکز مشهد تهیه شد. حیوانات در دمای محیطی ۳±۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴±۳۵ درصد و دوره روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند (۱۹). حیوانات در قفس‌های استاندارد پلی‌کربنات شفاف (رازی راد، ایران) قرار داشتند و آب به مقدار کافی توسط بطری پلاستیکی ۵۰۰ میلی‌لیتر در اختیار آن‌ها قرار داده شد. همچنین از غذای فشرده مخصوص موش با فرمول استاندارد (دانه‌داران توس، ایران) تغذیه نمودند. موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به ۴ گروه (در هر گروه ۸ سر موش صحرایی) تقسیم شدند.

گروه ۱: موش‌های صحرایی گروه شاهد به مدت ۲۴ روز و به صورت داخل صفاقی ۰/۵ میلی‌لیتر محلول سالین به عنوان حلال دارو دریافت کردند.

گروه ۲: موش‌های صحرایی گروه شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک به مدت ۲۴ روز و به صورت داخل صفاقی ۰/۵ میلی‌لیتر محلول سالین به عنوان حلال دارو دریافت کردند.

گروه ۳: موش‌های صحرایی گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار به مدت ۲۴ روز و به‌صورت داخل صفاقی ۰/۵ میلی‌لیتر گلیسیریزیک اسید (Sigma-Aldrich, Germany) با غلظت ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند.

گروه ۴: موش‌های صحرایی گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار به مدت ۲۴ روز و به‌صورت داخل صفاقی ۰/۵ میلی‌لیتر گلیسیریزیک اسید با غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند.

برای اجرای این تحقیق، در ابتدا موش‌هایی انتخاب شدند که دارای ۲ الی ۳ دوره استروس منظم در طی ۱۲ الی ۱۴ روز مشاهده اسمیر واژینال، بودند. جهت تعیین منظم بودن سیکل استروس از اسمیر واژینال استفاده شد. ابتدا ۰/۳ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی توسط سمپلر مدل Transferpette®S (Brand, Germany) به آرامی در واژن حیوان تزریق شد. سپس یک تا دو قطره از مایع فوق برداشته و اسمیر تهیه شد. نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری مدل CX21FS1 (Olympus, Japan) با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر بررسی شدند. موش‌هایی که در مرحله استروس سیکل تولید مثلی قرار داشتند جهت مراحل بعدی مطالعه انتخاب شدند. اسمیر واژن در مرحله استروس دارای سلول‌های شاخی بیشتر در مقایسه با سلول‌های اپی‌تلیال بوده و فاقد لوکوسیت است (۱۹). لازم به ذکر است در این روش از بین ۹۵ سر موش صحرایی ماده، ۳۲ سر انتخاب شد.

تخمدان پلی‌کیستیک توسط یک‌بار تزریق داخل عضلانی استرادیول والرات (داروسازی ابوریحان، ایران) به میزان ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم القاء شد. مدت زمان لازم جهت ایجاد مدل تخمدان پلی‌کیستیک حدود ۶۰ روز پس از تزریق استرادیول والرات بود. جهت اطمینان از ایجاد تخمدان پلی‌کیستیک اسمیر واژینال تهیه شد. وجود سلول‌های شاخی به میزان زیاد در اسمیر واژینال از علائم وجود کیست‌های فولیکولی تخمدان است (۲۰). همچنین از هر گروه یک حیوان به صورت تصادفی انتخاب و پس از قربانی شدن با دوز کشنده دی‌اتیل اتر (Merck, Germany)، تخمدان‌ها خارج شدند. به‌دنبال طی مراحل پردازش بافتی و رنگ‌آمیزی تخمدان،

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

کیست‌های تخمدانی توسط میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی ۴۰ برابر مشاهده و القاء تخمدان پلی‌کیستیک در گروه‌های شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک و مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار مورد تائید قرار گرفت.

در پایان دوره درمان دارویی، موش‌های صحرایی توسط دی‌اتیل اتر بی‌هوش شدند. سپس پوست ناحیه قفسه سینه، جناغ و دنده‌ها برش داده شد و با کنار کشیدن جناغ و دنده‌ها از بطن چپ قلب توسط سرنگ ۲ میلی‌لیتر خون‌گیری انجام شد. خون گرفته شده بدون ماده ضد انعقاد درون لوله آزمایش ریخته و به مدت ۱۲ دقیقه در انکوباتور مدل INB400 (Memmert, Germany) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. بعد از وقوع انعقاد، لوله‌ها در دستگاه سانتریفیوژ مدل EBA280 (Hettich, Germany) به مدت ۱۲ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه قرار داده شدند. سپس سرم خون روی بخش لخته شده توسط سمپلر جدا و به لوله آزمایش دیگری منتقل و در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد (۱۹). سطح سرمی پارامترهای خونی توسط روش ELISA، دستگاه الایزاریدر مدل 2100 (Stat Fax, USA) و کیت‌های شرکت فاین‌تست (Finetest, China) سنجش شد. کیت LH با حساسیت> ۰/۹۳۸ میلی واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر و محدوده ۱۰۰-۱/۵۶۳ میلی واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر، FSH با حساسیت> ۱/۴۰۶ میلی واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر و محدوده ۱۵۰-۲/۳۴۴ میلی واحد بین‌الملل بر میلی‌لیتر، استرادیول با حساسیت> ۰/۴۲۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۴۵-۰/۷۰۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر، تستوسترون با حساسیت> ۰/۱۸۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۲۰-۰/۳۱۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر، فاکتور تومور نکروزیس آلفا با حساسیت > ۴۶/۸۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۵۰۰۰- ۷۸/۱۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، اینترلوکین-۱بتا با حساسیت> ۱۸/۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، اینترلوکین-۶ با حساسیت> ۳۷/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۴۰۰۰-۶۲/۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر.

اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش۲۰ تحلیل شد. با توجه به این‌که نتایج به‌دست آمده کمی است، توسط آزمون کلوموگروف اسمیرنوف فرض طبیعی بودن توزیع فراوانی داده‌ها بررسی شد (p>۰/۰۵). جهت مقایسه میانگین بین گروه‌های مورد آزمایش از آنالیز واریانس یک‌طرفه و جهت مقایسه زوج گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین نتایج به دست آمده به همراه محاسبات آماری مربوطه به‌صورت خطای معیار±میانگین (Mean±SEM) گزارش شد. سطح معنی‌داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

در این مطالعه کلیه موارد اخلاقی در پژوهش رعایت شده است و تمامی اعمال جراحی و نمونه‌گیری‌ها تحت بیهوشی کامل انجام گرفته است. همچنین سعی شده است از کمترین تعداد نمونه قابل قبول استفاده شود. لازم به ذکر است تمام مراحل این پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی نیشابور با کد IR.NUMS.REC.1395.47 مورد تصویب قرار گرفته است.

نتایج

بر اساس نتایج به دست آمده سطح سرمی هورمون‌های LH، استرادیول و تستوسترون در گروه شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری افزایش و سطح سرمی هورمون FSH به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (p=۰/۰۰۱).

تجویز داخل صفاقی گلیسیریزیک اسید با غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک، به صورت وابسته به دوز تزریقی موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی هورمون‌هایLH، استرادیول و تستوسترون و نیز افزایش معنی‌دار سطح سرمی هورمون FSH شد (p=۰/۰۰۴). پس از مقایسه زوج بین دو گروه تحت تیمار با گلیسیریزیک اسید مشخص شد غلظت ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید در مقایسه با غلظت ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید اثر بیشتر و معنی‌داری در بهبود سطح هورمونی موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک دارد (p=۰/۰۰۶). به عبارت دیگر مشخص شد اثرات گلیسیریزیک اسید وابسته به میزان دوز تزریقی است (جدول ۱).

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

جدول ۱: مقایسه میانگین سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH، استرادیول و تستوسترون به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

گروه/ پارامتر	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	استرادیول (ng/ml)	تستوسترون (ng/ml)
شاهد	۳/۸۸±۰/۲۶	۹/۴۱±۰/۷۱	۳/۳۸±۰/۵۶	۳/۲۲±۰/۱۱
شاهد PCOS	[a] ۱۱/۱۷±۱/۰۵	[a] ۳/۵۴±۰/۱۹	[a] ۱۵/۶۴±۲/۳۲	[a] ۱۶/۰۳±۲/۸۱
PCOS تحت تیمار با ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید	[b] ۷/۳۱±۱/۹۵	[b] ۵/۲۷±۰/۷۲	[b] ۱۰/۲۰±۱/۹۲	[b] ۹/۱۴±۲/۰۸
PCOS تیمار شده با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید	[bc] ۵/۴۱±۱/۱۹	[bc] ۶/۵۷±۰/۴۶	[bc] ۶/۶۴±۱/۲۶	[bc] ۶/۲۰±۲/۵۵
سطح معنی‌داری (آنالیز واریانس یک‌طرفه)	۰/۰۰۵	۰/۰۱۹	۰/۰۰۲	۰/۰۰۱

داده‌ها به‌صورت Mean±SEM نشان داده شده است؛ a : p=۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد، b: p=۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک، c: p=۰/۰۰۶ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید

در پژوهش حاضر مشخص شد سطح سرمی سایتوکین‌های فاکتور تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱بتا و اینترلوکین-۶ در گروه شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافت (p=۰/۰۰۱).

در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک، سطح سرمی سایتوکین‌های فاکتور تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱بتا و اینترلوکین-۶ در گروه‌های مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید وابسته به میزان دوز تزریقی به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (p=۰/۰۰۵). سطح سرمی سایتوکین‌های فاکتور تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱بتا و اینترلوکین-۶ در گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید به طور معنی‌داری کاهش یافت (p=۰/۰۰۷). (جدول ۲)

جدول ۲: مقایسه میانگین سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی به تفکیک گروه

گروه/ پارامتر	TNF-α (pg/ml)	IL-1β (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
شاهد	۸۳/۵۷±۴/۳۳	۵۸/۲۷±۴/۷۴	۸۰/۲۵±۴/۳۲
شاهد PCOS	[a] ۱۷۲/۱۸±۳/۸۱	[a] ۱۱۴/۵۰±۶/۶۷	[a] ۱۶۱/۱۱±۵/۰۶
PCOS تحت تیمار با ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید	[b] ۱۲۹/۰۴±۵/۱۸	[b] ۸۷/۳۱±۴/۱۸	[b] ۱۳۸/۲۶±۴/۶۶
PCOS تیمار شده با ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید	[bc] ۱۰۸/۴۴±۵/۸۰	[bc] ۶۵/۱۹±۴/۴۰	[bc] ۹۵/۴۶±۴/۳۷
سطح معنی‌داری (آنالیز واریانس یک‌طرفه)	۰/۰۰۵	۰/۰۰۹	۰/۰۰۷

داده‌ها به‌صورت Mean±SEM نشان داده شده است؛ a : p=۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد، b: p=۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک، c: p=۰/۰۰۸ در مقایسه با گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

بحث

در این مطالعه اثر گلیسیریزیک اسید بر سطح سرمی هورمون‌های LH، FSH، استرادیول، تستوسترون و سایتوکین‌های التهابی TNF-α، IL-1β و IL-6 در موش صحرایی مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه تخمدان پلی‌کیستیک در موش‌های صحرایی حدود ۶۰ روز پس از یک‌بار تزریق داخل عضلانی استرادیول والرات به میزان ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم القاء شد. همچنین وجود علائم کیست‌های تخمدانی در موش صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک توسط اسمیر واژینال و بررسی بافت تخمدان مورد تائید قرار گرفت. در پژوهشی مشابه به منظور القاء فنوتیپ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از روش القاء هورمونی توسط تزریق داخل عضلانی استرادیول والرات استفاده شد (۲۱). همچنین در پژوهشی دیگر مشخص شد حدود ۶۰ روز پس از تزریق زیر پوستی استرادیول والرات تخمدان پلی‌کیستیک در موش‌های صحرایی القاء می‌شود (۲۲).

در این پژوهش سطح سرمی هورمون‌های LH، استرادیول و تستوسترون در گروه شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری افزایش و سطح سرمی هورمون FSH به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. در پژوهشی مشخص شد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نتیجه ایجاد اختلالات اندوکرینی موجب افزایش سطح سرمی تستوسترون و بتا استرادیول می‌شود و این امر زمینه‌ساز بروز اختلال در تخمک‌گذاری و ناباروری است (۲۳). گزارش شده است در موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تغییرات سرولوژیک به‌صورت کاهش FSH، پروژسترون و افزایش LH، استرادیول و تستوسترون می‌باشد (۲۴). پژوهشی روی تغییرات سطح سرمی هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد و نتایج گویای افزایش معنی‌دار LH، استرادیول و تستوسترون در مقایسه با نمونه‌های سالم می‌باشد (۲۱). بر اساس نتایج پژوهش حاضر سطح سرمی سایتوکین‌های فاکتور تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱بتا و اینترلوکین-۶ در موش‌های صحرایی شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش یافت. همسو با نتایج به دست آمده مطالعه‌ای به بررسی سایتوکاین‌های فاکتور تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین یک آلفا و اینترلوکین یک بتا در سرم خون بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک پرداخت و مشخص شد سطح سرمی اینترلوکین یک آلفا و بتا در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد ولی فاکتور تومور نکروزیس آلفا تغییر معنی‌داری نداشت. همچنین عنوان شده است پلی‌کیستیک شدن تخمدان‌ها می‌تواند یک بیماری التهابی مزمن خفیف باشد چرا که سایتوکاین‌های التهابی به‌ویژه اینترلوکین‌ها به شدت در این بیماران افزایش می‌یابد (۲۵). مطالعه‌ای به بررسی میزان التهاب در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک پرداخت و مشخص شد سطح سرمی سایتوکین‌های التهابی، سطح سرمی پروتئین واکنشگر C و سرعت رسوب گلبول‌های قرمز به عنوان شاخص‌های تشخیصی التهاب، در خانم‌های مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد (۲۶). تحقیقات نشان داده است در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سطح سایتوکین‌ها و پروستاگلاندین‌ها که پیش برنده التهاب بافتی هستند، افزایش می‌یابد. از سوی دیگر مشخص شد پروستاگلاندین‌ها ترشح LH را از طریق تحریک ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین افزایش می‌دهد و در نهایت موجب ایجاد فولیکول‌های کیستیک می‌شود (۲۷).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تجویز داخل صفاقی گلیسیریزیک اسید با غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک، به‌صورت وابسته به دوز تزریقی موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی هورمون‌هایLH، استرادیول و تستوسترون و نیز افزایش معنی‌دار سطح سرمی هورمون FSH شد. تحقیقات نشان دهنده ترکیبات فلاونوئیدی با فعالیت آنتی‌اکسیدانی در گیاه شیرین بیان است (۲۸). طی تحقیقات انجام شده آنتی‌اکسیدان‌ها با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌توانند منجر به

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

کاهش استرس‌اکسیداتیو در بافت تخمدان شوند و مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند تعداد فولیکول‌های کیستیک را در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک به طور معنی‌داری کاهش دهد (۲۹). در پژوهشی مشخص شده است القاء سندروم تخمدان پلی‌کیستیک توسط لتروزول، سبب کاهش توان باروری در جنس ماده می‌شود و استفاده از عصاره هیدروالکلی شیرین بیان به عنوان یک آنتی‌اکسیدان می‌تواند اثرات سوء هیپرآندروژنیسم بر توان باروری موش ماده را بهبود بخشد (۳۰). گزارش شده است گلیسیریزیک اسید خاصیت آنتی‌آندروژنیک دارد و با القاء فیدبک منفی بر LH، میزان ترشح آندروژن‌ها را کاهش می‌دهد و به دنبال کاهش آندروژن‌ها، LH نیز به‌میزان کمتری تولید می‌شود و از تأثیر غالب LH بر FSH کاسته می‌شود که خود می‌تواند دلیلی بر راه‌اندازی مجدد مسیر طبیعی هورمون‌های چرخه جنسی و بروز تخمک‌گذاری در بیماران مبتلا سندروم تخمدان پلی‌کیستیک باشد (۳۱). همچنین همسو با نتایج پژوهش حاضر مشخص شده است عصاره شیرین بیان می‌تواند با مهار کردن ۱۷- هیدروکسی استروئید دهیدروژناز سطح سرمی تستوسترون را در خانم‌ها کاهش دهد. و عنوان شد شیرین بیان می‌تواند در کاهش عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و هیرسوتیسم مؤثر باشد (۳۱).

در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک، سطح سرمی سایتوکین‌های فاکتور تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین-۱بتا و اینترلوکین-۶ در گروه‌های مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت‌های ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گلیسیریزیک اسید وابسته به میزان دوز تزریقی به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. در پژوهشی عنوان شد ترکیبات شیرین بیان با اثرات ضدالتهابی خود احتمالاً می‌تواند در تعدیل سطح سرمی هورمون‌های جنسی مؤثر باشد و باعث شروع مجدد تخمک‌گذاری در موش‌های صحرایی مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک شود (۳۲،۱۶). طی تحقیقات انجام شده شیرین بیان با دارا بودن خواص ضدالتهابی سبب مهار تولید پروستاگلاندین‌ها در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود (۳۳). در مطالعه‌ای سلول‌های سرطانی را تحت تأثیر گلیسیریزیک اسید قرار دادند و بـا سلول‌های طبیعی مورد مقایسه قرار دادند. نتایج حاکی از کـاهش شدید بیان ژن‌های پیش التهابی بوده است (۳۴) با توجه به نتایج پژوهش حاضر و سایر تحقیقات می‌توان چنین استنباط کرد که احتمالاً گلیسیریزیک اسید با کاهش التهاب توانسته است سبب تعدیل سطح هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک شود. لذا به‌منظور دستیابی به نتایج دقیق‌تر در راستای کاربردی شدن نتایج پژوهش حاضر، نیاز است مطالعاتی در زمینه تعیین اثر گلیسیریزیک اسید بر تغییرات فولیکول‌های تخمدان نمونه‌های آزمایشگاهی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک انجام شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان احتمال داد گلیسیریزیک اسید با اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی توانسته است در موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک سبب تغییرات معنی‌دار در سطح سرمی هورمون‌های محور هیپوفیز- تخمدان شود که این تغییرات در کنار کاهش شاخص التهاب نشان از بهبود نسبی علائم سیستمیک موش‌های مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک دارد. همچنین با توجه به بازگشت تقریبی سطح سرمی هورمون‌های LH، استرادیول و تستوسترون به آستانه طبیعی در نمونه‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، می‌توان احتمال داد فرآیند تخمک‌گذاری و رشد طبیعی فولیکول‌ها از سرگرفته شود، که افزایش سطح سرمی FSH می‌تواند دلیلی بر این ادعا باشد. از این‌رو می‌توان گلیسیریزیک اسید را به‌عنوان فرآورده طبیعی در کاهش بخشی از علائم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک معرفی کرد.

سپاسگزاری

نویسنده مسئول مقاله بر خود لازم می‌داند از حمایت مالی باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد کمال تشکر و قدردانی را به عمل آورد.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

References:

1- Alchami A, O'Donovan O, Davies M. ***PCOS: diagnosis and management of related infertility.*** Obstet Gynaecol Reprod Med 2015; 25(10): 279-82.

2- Santbrink EJP, Fauser BCJM. ***Ovulation induction in normogonadotropic anovulation (PCOS).*** Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2006; 20(2): 261-70.

3- Lofffler S, Aust G, Kohler U, Spanel- Borowski K. ***Evidence of leptin expression in normal and polycystic human ovaries.*** Mol Hum Reprod 2001; 7(12): 1143-49.

4- Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. ***DHEA, DHEAS and PCOS.*** J Steroid Biochem Mol Biol 2015; 145: 213-25.

5- Petríkova J, Lazurova I. ***Ovarian failure and polycystic ovary syndrome.*** Autoimmun Rev 2012; 11(6-7): 471-78.

6- Ciaraldi TP, Aroda V, Mudaliar SR, Henry RR. ***Inflammatory cytokines and chemokines, skeletal muscle and polycystic ovary syndrome: Effects of pioglitazone and metformin treatment.*** Metabolism 2013; 62(11): 1587-96.

7- Wang Y, Zhu W. ***Evaluation of Adiponectin, Resistin, IL-6, TNF-α in Obese and Non-Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome.*** Reprod Contracept 2012; 23(4): 237-44.

8- Palomo J, Dietrich D, Martin P, Palmer G, Gabay C. ***The interleukin (IL)-1 cytokine family - Balance between agonists and antagonists in inflammatory diseases.*** Cytokine 2015; 76(1): 25-37.

9- Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. ***Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis.*** Hum Reprod Update 2015; 21(5): 560-74.

10- Goswami PK, Khale A, Ogale S. ***Natural remedies for polycystic ovarian syndrome (PCOS). A review.*** Int J Pharm Phytopharm Res 2012; 1(6): 396-402.

11- Khanahmadi MM, Naghdi Badi H, Akhondzadeh S, Khalighi Sigaroodi F, Mehrafarin A, Shahriari S and et al. ***A Review on Medicinal Plant of Glycyrrhiza glabra L.*** JMP 2013; 2(46): 1-12.

12- Nassiri Asl M, Hosseinzadeh H. ***Review of Antiviral Effects of Glycyrrhiza glabra L. and Its Active Component, Glycyrrhizin.*** JMP 2007; 2(22): 1-12.

13- Colalto C. ***Herbal in traction on absorbtion of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment.*** Pharmacol Res 2010; 62(3): 207-27.

14- Xie Y, Dong X, Wu X, Yan X, Xie Q. ***Inhibitory effects of flavonoids extracted from licorice on lipopolysaccharide-induced acute pulmonary inflammation in mice.*** Int Immunopharmacol 2009; 9(2): 194-200.

15- Fiore C, Eisenhut M, Ragazzi E, Zanchin G, Armanini D. ***A history of the therapeutic use of liquorice in***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

Europe. J Ethnopharmacol 2005; 99(3): 317-24.

16- Fu Y, Chen J, Li Y, Zheng Y, Li P. ***Antioxidant and anti-inflammatory activities of six flavonoids separated from licorice.*** Food Chem 2013; 141(2): 1063-71.

17- Asgary S, Madani H, Naderi G, Toori S, Taleb-Alhoseini M. ***Hepatoprotective effect of Silybum marianum L. Gaertn and Glycyrrhiza glabra L. in the rats.*** JMP 2005; 1(1): 18-24.

18- Aksoy N, Dogan Y, Iriadam M, Bitiren M, Uzer E, Ozgonul A, et al***. Protective and Therapeutic Effects of Licorice in Rats with Acute Tubular Necrosis.*** J Ren Nutr 2012; 22(3): 336-43.

19- Sadoughi SD. ***Investigation the Effect of Curcumin on the Hormones of Pituitary-Ovarian Axis in Alloxan-induced Diabetic Rats.*** J Ardabil Univ Med Sci 2016; 16(4): 441-51.

20- Pahlevani P, Mosavi S, Rastgoo Haghi A, Lahotian H, Esna Ashari F, Alizadeh Z. ***Study of the Effects of Stachys Lvandulifolia Alcoholic Extract on Histomorphometry of Endometrium in Polycystic Ovarian Syndrome Rat Model.*** Sci J Hamadan Univ Med Sci 2016; 23(1): 40-8.

21- 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 Polcystic Ovary Syndrome (PCOS).*** Armaghane danesh 2015; 20(1): 31-42.

22- Nabiuni M, Panahandeh SR, Doostikhah S, Karimzadeh Bardei L. ***The Effects of Hydro-alcoholic Extract of Raspberry Fruit on Ovarian follicles and serum parameters in Poly Cystic Ovary Syndrome-Induced Rat.*** Armaghane-danesh 2015; 19(11): 955-68.

23- Rafiei S, Edalatmanesh MA. ***The Effect of Exercise Training on Serum Level of β-Estradiol, Testosterone, and Cognitive Deficit in Rats with Letrozole-Induced Polycystic Ovary Syndrome.*** Shefaye Khatam 2016; 4(2): 11-18.

24- Nabiuni M, Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh L**. *The effect of curcumin on the estradiol valerateinduced polycystic ovary in rats.*** Feyz 2015; 18(6): 515-23.

25- Zafari Zangeneh F, Abdollahi A, Naghizadeh MM, Bagheri M. ***A low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome: Role of interleukin-1 alpha, 1 beta, 17A and TNFα.*** Ijogi 2015; 17(135): 9-15.

26- Yaghmaei M, Mokhtari M, Roudbari M, Harati M, Rashidi H, Dabiri S, et al. ***Comparison of the CRP and ESR Levels between Women with Polycystic Ovarian Syndrome and Control Group.*** J Guilan Univ Med Sci 2008; 17(65): 108-16.

27- Duleba AJ, Dokras A. ***Is PCOS an inflammatory process?***. Fertil Steril 2012; 97(1): 7-12.

28- Mohammad Saleem MMN, Mohammad AAW, Al-Tameemi JA, Ghassan MS. ***Biological study of the effect of licorice roots extract on serum lipid profile, liver enzymes and kidney function tests in albino mice.*** AJB 2011; 10(59):12702-6.

29- Yilmaz N, Inal HA, Gorkem U, Sargin Oruc A, Yilmaz S, Turkkani A, et al. ***Follicular fluid total***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

antioxidant capacity levels in PCOS. J Obstet Gynaecol 2016; 36(5): 654-7.

30- Ahmadi A, Mostafavi M. ***Effect of licorice root hydroalcoholic extract to improve the quality of fertility in hyperandrogenism- induced polycystic ovary syndrome by letrozole in mice.*** J Shahrekord Univ Med Sci 2016; 17(6): 1-12.

31- Armaninia D, Mattarelloa MJ, Fiorea C, Bonannia G, Scaronia C, Sartoratoa P, et al. ***Licorice reduces serum testosterone in healthy women.*** Steroids 2004; 69(11-12): 763-6.

32- Armaninia D, Fiore C, Mattarello MJ, Bielenberg J, Palermo M. ***History of The Endocrine Effects of Licorice.*** Exp Clin Endocrinol Diabetes 2002; 110(6): 257-61.

33- Aly AM, Al-Alousi L, Salem HA. ***Licorice: A possible anti-inflammatory and anti-ulcer drug.*** AAPS PharmSciTech 2005; 6(1): 74-82.

34- Mehdinejadiani K, Jalili A, Rafieian Kopaei M, Salimzadeh L, Mehdinejadiani S, Mosavi M, et al. ***Effect of Glycyrrhetinic Acid and Glycyrrhizic Acid on the Expression of CXCR4 in Epithelial Cells of Gastric Carcinoma.*** J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(123): 149-58.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]

Effect of Glycyrrhizic Acid on Gonadotropins, Estradiol, Testosterone and Inflammatory Cytokines in Polycystic Ovarian Syndrome Rat Model

Seyed Damoon Sadoughi *[1], Zahra Hassanzadeh [2]

[1] Young Researchers and Elite Club, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
[2] Department of Biology, Faculty of Science, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Received: 4 Feb 2017 **Accepted:** 6 Apr 2017

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders and most important cause of anovulation. High levels of inflammatory cytokines cause deterioration of polycystic ovary syndrome. Glycyrrhizic acid is the most important saponins from licorice. Considering the hypoandrogenic and antioxidant properties of licorice, aim of this study was to determine the effect of glycyrrhizic acid on gonadotropins, estradiol, testosterone and inflammatory cytokines in polycystic ovarian syndrome rat model.

Methods: In this experimental study, 32 wistar female rats were divided into 4 equal groups of control (saline solution, 24 days, ip), PCOS control (saline solution, 24 days, ip) and two PCOS groups under treatment with glycyrrhizic (25 and 50 mg/kg, 24 days, ip). Polycystic ovarian syndrome was induced by single intramuscular injection of estradiol valerate (4 mg/kg). At the end of treatment period, serum levels of TNF-α, IL-1β, IL-6, LH, FSH, estradiol and testosterone were measured using ELISA. Data were analyzed using one-way ANOVA and Post Hoc Tukey statistical tests ($p<0.05$).

Results: Compared to the PCOS control group, serum levels of LH, estradiol, testosterone, TNF-α, IL-1β and IL-6 in treated groups with 25 and 50 mg/kg glycyrrhizic acid dose-dependent significantly decreased. Also, serum level of FSH dose-dependent significantly increased ($p<0.05$).

Conclusion: Glycyrrhizic Acid by decreases serum levels of inflammatory cytokines has favorable effect on improving hormonal parameters in rats with polycystic ovary syndrome.

Keywords: Polycystic Ovarian Syndrome; Glycyrrhizic Acid; Cytokines; Gonadal Steroid Hormones; Rats

This paper should be cited as:
Sadoughi SD, Hassanzadeh Z. **Effect of Glycyrrhizic Acid on Gonadotropins, Estradiol, Testosterone and Inflammatory Cytokines in Polycystic Ovarian Syndrome Rat Model.** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2017; 25(1): 52-62.

***Corresponding author: Tel: 09153026313, email: damoon.sadoughi@mshdiau.ac.ir**

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-20]