بررسی تأثیرات عصارهٔ هیدروالکلی گیاه گزنه بر فاکتورهای التهابی کبدی رت‌های ویستار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القاشده با استرادیول والرات

اکرم تایانلو[۱*]، صمد زارع[۱]، لطیفه کریم‌زاده باردیی[۲] و سروه حسینی[۲]

دریافت: ۱۳۹۶/۲/۲۶/ پذیرش: ۱۳۹۶/۳/۲/ چاپ: ۱۳۹۶/۶/۳۱

[۱]گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکدهٔ علوم‌پایه، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
[۲]گروه علوم‌جانوری، دانشکدهٔ علوم‌زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
*مسئول مکاتبات: a.tayanloo@gmail.com

چکیده. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) از متداول‌ترین اختلالات در زنان در سن تولیدمثل است. سندرم متابولیک در ۲۶ تا ۴۶ درصد مبتلایان به PCOS دیده می‌شود. کبد چرب غیر الکلی(NAFLD) بیان کبدی سندرم متابولیک است. در این مطالعه اثر گزنه بر عملکرد کبد در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت بررسی قرار گرفت. ۱۲۰ موش ماده بالغ نژاد ویستار به گروه‌های کنترل، PCOS و تجربی تقسیم شدند. به گروه مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک ۲ میلی-گرم بر کیلوگرم وزن بدن استرادیول والرات به صورت زیرپوستی تزریق و پس‌از تأیید پلی‌کیستیک بودن تخمدان، این گروه تحت تزریق درون صفاقی عصارهٔ گزنه با دوزهای ۱۵۰،۲۵۰،۴۵۰میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند. موش‌ها کشته شدند و نمونه‌های خونی تحت بررسی قرار گرفتند. داده‌ها با روش ANOVA و سطح معنی داری ۰/۰۵ بررسی شدند. آزمون الایزا و اندازه‌گیری سطوح CRP نشان دهندهٔ کاهش فاکتورهای التهابی در نمونه‌های PCOS تیمار شده با غلظت‌های مختلف گزنه نسبت به گروه PCOS بود. به‌نظر می‌رسد گزنه با توجه با خواص آنتی‌اکسیدانی خود باعث کاهش سطوح IL-6 و CRP در گروه‌های PCOS تیمار شده با عصارهٔ گزنه نسبت به گروه PCOS شده است.

واژه‌های کلیدی. کبد چرب، التهاب، تخمدان، الایزا

Effect of *Urtica dioica* hydroalcoholic extract on liver inflammatory factors in polycystic ovarian syndrome induced in Wistar rats by estradiol valerate

Akram Tayanloo[1*], Samad Zare[1], Latifeh Karimzadeh-Bardei[2] & Serwa Hoseini[2]

Received 16.05.2017/ Accepted 23.05.2017/ Published 22.09.2017

[1]Department of Biological Sciences, Urmia University, Urmia, Iran
[2]Department of Animal Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
*Correspondent author: a.tayanloo@gmail.com

Abstract. The polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women at childbearing age. Metabolic syndrome is present from 28% to 46% of patients with PCOS. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is considered the hepatic expression of metabolic syndrome. In this study *Urtica dioica* moderator effect on liver function in PCOS rats was examined. 120 adult female Wistar rats were divided into control, PCOS and nettle-treated groups. The PCOS group was injected subcutaneously 2 mg/kg estradiol valerate. After confirmed polycystic in ovaries, the experimental group was injected of the nettle extract doses (150,250, 450 mg/kg BW). Then rats were killed and blood samples were evaluated. Data were analyzed using ANOVA one-way and $p<0.05$ was considered statistically significant. ELISA test showed a decrease in IL-6 level and CRP levels reduced in PCOS rats were treated with various concentrations of nettle. Our results show that nettle due to its antioxidant properties reduce the levels of IL-6 and CRP in nettle extract treated-PCOS compared to the PCOS.

Keywords. fatty liver, inflammation, ovary, ELISA

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.10.3]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.181]

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.10.3]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.181]

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یکی از اختلالات متداول اندوکرین است که از ۵ درصد تا ۱۱ درصد زنان در سنین تولیدمثل را تحت تأثیر قرار می‌دهد (Apridonidze *et al*., 2005; Azziz *et al*., 2006; Dokras *et al*., 2005). PCOS معمولاً با سیکل‌های نامنظم قاعدگی (الیگومنوره) و نشانه‌هایی از هیپرآندروژنیسم همراه با هیرسوتیسم، آکنه، الگوهای افزایش یافته آندروژنی همراه است. انسولین نقش‌های مستقیم و غیرمستقیمی را در پاتوژنز هایپراندروژنیسم در زنان مبتلا به PCOS ایفا می‌کند که به‌صورت سینرژیک با هورمون لوتئینی (LH) عمل می‌کند و باعث افزایش سنتز آندروژن‌ها توسط سلول‌های تکای تخمدان می‌شود. به علاوه، انسولین باعث مهار هورمون متصل شونده به استروئیدها (SHBG) توسط کبد می‌شود که در نتیجه مقادیر تستوسترون آزاد در گردش خون افزایش پیدا می‌کند. از آنجایی که مبتلایان به PCOS معمولاً دچار هیپرانسولینمیا هستند، غلظت تستوسترون آزاد در خون افزایش می‌یابد، حتی اگر مقادیر کلی تستوسترون بالاتر از حد نرمال باشد (Azziz *et al*., 2006). به دلیل اینکه مقاومت به انسولین یکی از عوامل پایه سندرم متابولیک است، درمبتلایان به PCOS و سطوح بالای انسولین پلاسمایی عامل خطر درخورتوجهی برای ایجاد عوارض متابولیک و قلبی عروقی ازقبیل چاقی، عدم تحمل گلوکز و دیابت نوع۲، دیس لیپیدمیا و بیماری‌های قلبی است (Srikanthan *et al*., 2006). در واقع، درچندین تحقیق به فراوانی بیشتر سندرم متابولیک (MS) و بعضی از اجزای آن به تنهایی در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با افراد نرمال اشاره شده است (Legro *et al*., 1999; Carmina *et al*., 2006). همانند آنچه در PCOS و MS اتفاق می‌افتد، مقاومت به انسولین همچنین در پاتوژنز کبد چرب غیرالکلی (NAFLD)، از متداول‌ترین نوع بیماری‌های کبدی عصر حاضر، به‌شمار می‌آید (Brzozowska *et al*., 2009). بنابراین بیماران مقاوم به انسولین استعداد بیشتری برای ابتلا به NAFLD دارند. کبد چرب غیر الکلی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک هر دو در ارتباط با سندرم متابولیک هستند که با چاقی، هایپرتانسیون، دیابت نوع۲ و دیس لیپیدمیا مشخص می‌شود. به نظر می‌رسد سازوکار پاتوفیزیولوژیک شایع، که در هر دو این اختلالات به چشم می‌خورد، مقاومت به انسولین است (1983 ,Chang *et al*.). سیتوکین‌ها مولکول‌های محلولی هستند که توسط انواع مختلفی از سلول‌ها از جمله سلول‌های کبدی ترشح می‌شوند (Tracey *et al*., 1993). سیتوکین‌ها از چندین زیرخانواده تشکیل شده‌اند که شامل اینترلوکین‌ها، فاکتورهای نکروز توموری (TNF)، اینترفرون‌ها و غیره هستند. سیتوکین‌ها که IL-6 یکی از انواع آنها است چندین فرایند بیولوژیکی اساسی را در بدن میانجی‌گری می‌کنند که از جمله آنها التهاب است (Miller *et al*., 2011). IL-6 آثار مختلفی در بخش‌های گوناگون بدن دارد، ولی بیشترین تأثیر خود را از طریق اثر بر حساسیت به انسولین اعمال می کند (Klover *et al*., 2005). از آنجایی که مقاومت به انسولین از اصلی‌ترین علل بروز PCOS و در نتیجه آن ایجاد NAFLD است، استفاده از ترکیباتی که دارای خواص ضد التهابی است و در نتیجه موجب کاهش سطوح IL-6 در بدن می شوند می تواند در تخفیف علائم مربوط به NAFLD مؤثر واقع شود.

گزنه گیاهی علفی، چندساله و دارای ساقه‌های راست به ارتفاع ۵/. تا یک متر است. در بین واریته‌های مختلف گیاه گزنه، *Urtica dioica* و *Urtica urens* به‌منزلهٔ گیاهان دارویی از زمان‌های بسیار دور درکانون توجه قرار داشته‌اند (Janbakhsh *et al*., 2013). عصارهٔ گزنه دارای ترکیباتی از قبیل اسیدهای چرب از جمله اسیدآلفالینولئیک و همچنین کاروتنوئیدها مثل ایزومرهای لوتئین و ایزومرهای بتاکاروتن و لیکوپن، فنول‌ها مثل اسید فرولیک، اسیدگالیک، اسیدسینرژیک، فلاونوئیدها مثل کاتچین و اپی کاتچین و ترکیبات دیگر شامل نئوگزاتین و ویلوگزانتین است (Monfared *et al*., 2013). این گیاه دارای ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، اتساع رگی، کاهش‌دهندهٔ چربی خون وکاهش‌دهندهٔ قند خون است (James, 2008). با توجه به ترکیبات و خواص این گیاه انتظار می‌رود که استفاده از آن تأثیراتی در کاهش سطوح فاکتورهای التهابی و در نتیجه کاهش آثار حاصل از این عوامل از جمله مقاومت به انسولین داشته باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۳ در دانشگاه خوارزمی تهران انجام شد از ۱۲۰ سر موش ماده نژاد ویستار با وزن تقریبی۲۰ ± ۱۸۰ گرم استفاده شد که در قفس‌های مخصوص از جنس پلی-

کربنات با فضای استاندارد و در محیط مناسب (درجه حرارت ۲۴-۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته) و دسترسی آزادانه به غذا (شرکت خوراک دام بهپرور- تهران) و آب در مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه خوارزمی نگه‌داری شدند. به‌منظور القای صحیح سندرم تخمدان پلی‌کیستیک موش‌ها تحت بررسی اسمیر واژینال قرار گرفتند و موش‌هایی انتخاب شدند که دارای دو تا سه دورهٔ استروس منظم در طی دوازده تا چهارده روز مشاهده اسمیر واژینال بودند و در مرحله استروس سیکل تولید مثلی خود قرار داشتند. در این تحقیق از تزریق تک مرحله‌ای و زیر پوستی ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن استرادیول والرات (داروسازی ابوریحان- ایران) (n=32) استفاده شد (Walters *et al*., 2012). القای کامل سندرم در طول مدت هشت هفته به‌واسطهٔ نامنظم شدن سیکل استروس و وقوع فاز اسمیر واژینال شاخی پایدار (PVC) در اسمیرهای واژینالی، که در این مدت از حیوانات دو گروه PCOS و کنترل تهیه شده بود، اثبات شد. پس‌از اطمینان از القای کامل سندرم با کمک مطالعهٔ اسمیرهای واژینال، مقادیر LD50 برای عصارهٔ برگ گزنه، که به‌صورت داخل وریدی به موش‌ها تزریق شده بود، ۱۰۰۰ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان محاسبه شد.

روش تهیهٔ عصارهٔ گزنه

برای تهیه عصارهٔ گیاه گزنه پس‌از جمع‌آوری گیاه و تمیز کردن آن، به‌مدت دو هفته در سایه خشک شد. سپس به کمک آسیاب برقی پودر شد. ۹۰۰ گرم پودر از این گیاه، در ظرف شیشه‌ای درب داری ریخته و به میزان مساوی اتانول ۹۶ درصد و آب‌مقطر اضافه شد و به‌مدت چهار روز خیسانده شد. طی این مدت به‌طور متناوب محتویات ظرف با استفاده از همزن هم زده شد تا عصاره در الکل به طور کامل حل شود. سپس محلول صاف شد و عصارهٔ هیدروالکلی توسط دستگاه سانتریفیوژ با دور ۲۰۰۰ در دقیقه به‌مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع حاصل در ظروف درباز قرار داده شد تا الکل آن تبخیر شود. سرانجام شیرهٔ سبز رنگ غلیظی به‌دست آمد که برای تغلیظ بیشتر، عصاره در درجهٔ حرارت ۵۰-۴۰ درجهٔ سانتی‌گراد در آون قرار گرفت. در مرحله بعد مقادیر مورد نظر در آب‌مقطر حل شد تا اینکه غلظت‌های مختلف به دست آمد (Parvizpur *et al*., 2001).

سه گروه از موش‌های PCOS به ترتیب تحت تزریق درون-صفاقی، ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (n=8)، ۲۵۰ میلی-گرم بر کیلوگرم وزن بدن (n=8)، ۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (n=8) گزنه حل‌شده در دی متیل سولفوکساید (Sigma) قرار گرفتند. به منظور بررسی اثر حلال گزنه یک گروه نیز با عنوان گروه شاهد تحت تزریق حجم مشابهی از دی‌متیل سولفوکساید (n=8) قرار گرفتند. پس‌از ۲۱ روز متوالی تیمار با گزنه موش‌ها با تنفس کلروفرم کشته شدند و بخشی از لوب راست کبد آنها برداشته شد و در محلول بوئن الکلی فیکس شد. نمونه-های بافتی توسط محلول اتانول صعودی آبگیری شد و پس‌از قالب‌گیری، به‌صورت سریالی و با ضخامت ۷-۶ میکرومتر برش داده شد و روی لام‌های پوشیده‌شده با ژلاتین قرار گرفت. به منظور بررسی هیستومورفومتریک، برش‌ها پس از پارافین‌زدایی و آب‌دهی توسط محلول‌های الکل با درجات نزولی، با روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند و با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند. جمعاً تعداد ۲۰ مقطع از مقاطع تهیه‌شده از بافت کبد در هر گروه تحت مطالعه قرار گرفت. بدین ترتیب که در هر مقطع با استفاده از میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی ۲۵۰× در گروه‌های کنترل و مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تغییرات ایجاد شده در بافت کبد به منظور تأیید ایجاد آسیب کبدی تحت مطالعه قرار گرفت. علاوه بر بررسی‌های بافت کبد، خون موش‌ها نیز به‌منظور مطالعات سرولوژیک برداشت شد. برای این کار با استفاده از سرنگ دو میلی‌لیتر خون‌گیری از قلب حیوانات انجام شد. لوله‌های حاوی نمونهٔ خون در بن‌ماری دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد قرار گرفت. پس‌از بسته‌شدن رشته‌های فیبرین موجود در خون، با استفاده از سانتریفیوژ سه هزار دور در دقیقه به مدت ده دقیقه سرم نمونه‌های خونی جدا شد و تا زمان انجام آزمایش‌های سرولوژیک به منظور بررسی C-Reactive Protein (CPR) با استفاده از کیت آگلوتیناسیون اسلایدی ساخت شرکت ایرانی انیسان و همچنین اندازه گیری سطوح IL-6 به روش الیزا با استفاده از کیت الیزا (Bender Medsystems, Austria)، در دمای ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. برای تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات از نرم‌افزار INSTATE استفاده شد. *p*Value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد و نمودارهای مرتبط از طریق برنامه EXCEL رسم شد. اطلاعات ارائه شده بر حسب

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.10.3]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.181]

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.10.3]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.181]

Mean ±SEM است.

نتایج

نتایج مورفومتریک رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین

این تکنیک برای بررسی بافت کبد در گروه مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مقایسه با گروه کنترل به منظور اطمینان از وقوع آسیب کبدی انجام شد (شکل ۱). در این مطالعه پارامترهای مربوط به کبد موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک تحت بررسی قرار گرفت که برای این منظور، فاکتور التهابی IL-6 به روش الایزا و همچنین سطوح خونی فاکتور CRP بررسی شد.

بررسی تغییرات بیان IL-6 به روش الایزا

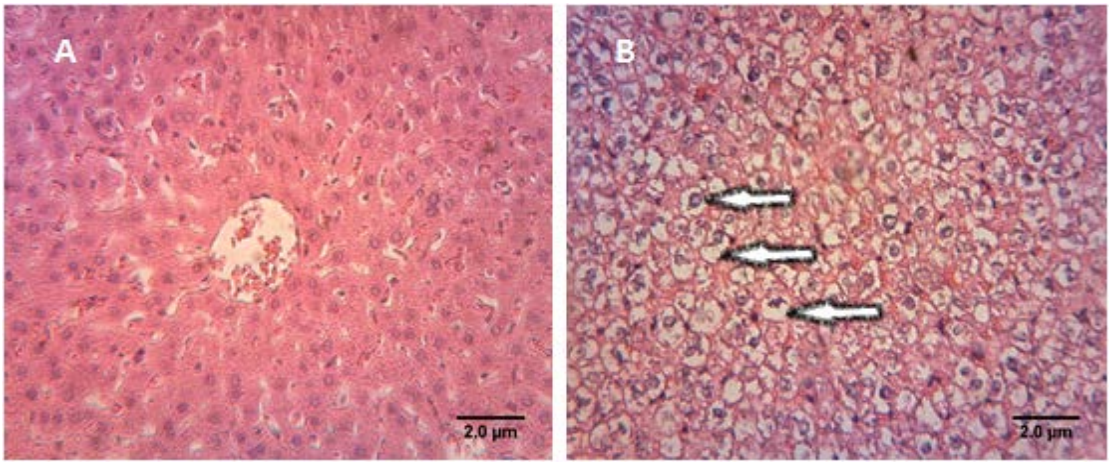
بررسی ما حاکی از این بود که عصارهٔ گزنه سبب کاهش میزان IL-6 در گروه‌های تیمار نسبت به گروه کنترل می شود و همچنین نشان‌دهندهٔ آن بود که گزنه در دوز ۲۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن نسبت به دوزهای دیگر مؤثرتر بوده است و این تأثیرگذاری بیشتر نسبت به دوزهای ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و ۴۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن معنی‌دار است (شکل ۲).

بررسی تغییرات CRP

در این مطالعه، مجموعاً ۱۲۰ نمونه سرم موش‌ها تحت بررسی قرار گرفت. براساس نتایج به‌دست‌آمده مشخص شد که میانگین نتایج حاصل از کیت آگلوتیناسیون اسلایدی انیسان در دو گروه موش‌های PCOS تیمار شده با غلظت های ۱۵۰ میلی‌گرم گزنه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان و ۲۵۰ میلی‌گرم گزنه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان مشابه با میانگین حاصل از گروه کنترل دارای پاسخ منفی بود که این پاسخ نشان‌دهندهٔ تأثیر مثبت عصارهٔ هیدروالکلی گیاه گزنه بر کاهش میزان CRP در خون این موش‌ها است. در مقابل، در گروه موش های PCOS تیمار شده با غلظت ۴۵۰ میلی‌گرم گزنه به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان، میانگین نتایج حاصل از آزمایش مشابه نتایج حاصل از گروه موش‌های PCOS مثبت بود و می‌توان این‌طور نتیجه‌گیری کرد که عصارهٔ گیاه گزنه در این غلظت تأثیر چندانی در کاهش سطح سرمی این فاکتور اعمال نکرده است.

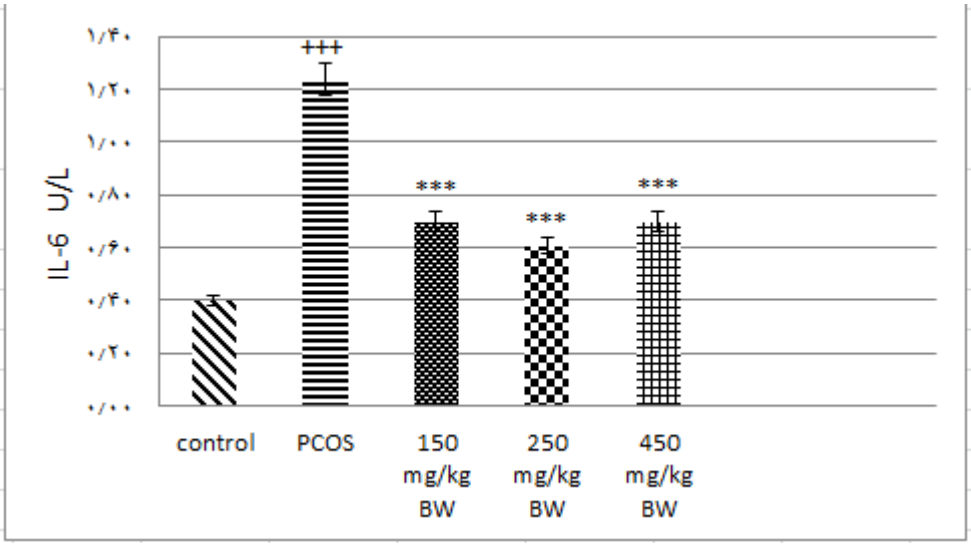
بحث

سیتوکین‌ها علاوه بر ایجاد التهاب، در ایجاد اختلالاتی ازجمله آترواسکلروزیس، آرتریت روماتوئید و ازجمله در ایجاد کبد چرب غیرالکلی دخیل هستند(Miller *et al*., 2011; Tilg *et al*., 2000). اینترلوکین-6 سلول‌های مختلفی ازجمله سلول‌های ایمنی، هپاتوسیت‌ها، سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک و استئو-کلاست‌ها را فعال می‌کند. همچنین، اینترلوکین-6 دارای دامنهٔ وسیعی از عملکردهای مختلف شامل تحریک التهاب، تحریک پاسخ ایمنی و غیره است. باوجوداین، اینترلوکین-6 یک فاکتور کلیدی در پاسخ مرحلهٔ حاد است، که ازطریق دخالت در سنتز چندین پروتئین دخیل در فاز حاد مانند CRP و آمیلوئید A سرمی عمل می‌کند (Yudkin *et al*., 2000). IL-6 بیشترین اثر خود را از طریق تأثیر بر حساسیت به انسولین اعمال می‌کند. نشان داده شده است که سطوح سرمی IL-6 در مدل‌های حیوانی مبتلا به کبد چرب غیرالکلی بالاتر است (Haukeland *et al*., 2006). Wieckowska و همکاران (2008) نشان دادند که در انسان‌های مبتلا به NASH، رابطه مثبتی بین بیان IL-6 در هپاتوسیت‌ها و شدت کبد چرب غیرالکلی وجود دارد (Wieckowska *et al*., 2008). IL-6 نقش‌های متضادی در کبد چرب ایفا می‌کند. برای مثال، علاوه براینکه IL-6 می‌تواند باعث بهبود آسیب کبدی شود، ممکن است باعث افزایش حساسیت کبد به آسیب، تحریک آپوپتوز در هپاتوسیت‌ها، تحریک مقاومت به انسولین و مشارکت در پیشرفت NASH شود (Yamaguchi *et al*., 2010). در بیماران PCOS معمولاً چاقی، مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمیا و دیابت نوع ۲ دیده می‌شود (Sathyapalan *et al*., 2010) که به نظر می‌رسد با استدلالات زیر نقش مهمی در ایجاد و تشدید علایم PCOS بازی می‌کنند. CRP یکی از پروتئین‌های مهم التهاب است که در واکنش به افزایش سطوح سایتوکین‌های التهابی مانند IL-6، IL18 و IL1β توسط کبد ترشح می‌شود. غلظت بالای CRP که با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی نیز مرتبط است، در زنان مبتلا به PCOS مشاهده می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که میزان این پروتئین در موش‌های پلی-کیستیک القاشده با استرادیول به‌صورت معنی‌داری بالا بوده است (Franks *et al*., 1995). افزایش بیان فاکتور c-174g که درون



شکل ۱- فتومیکروگراف برش بافتی کبد رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین در گروه سالم و مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) (n=8). **A:** کبد سالم. هپاتوسیت‌ها در حالت طبیعی هستند؛ **B:** کبد PCOS. پیکان‌های سفید نشان‌دهندهٔ هپاتوسیت‌های با سیتوپلاسم متورم و دجنره شده و از بین رفتن نظم هپاتوسیت‌ها هستند (X۲۵۰).

Fig. 1. Photomicrograph of healthy liver tissue slices in control and PCOS groups (n= 8). **A:** Control liver, hepatocytes are normally. **B:** PCOS liver. White arrows indicate degenerated hepatocytes with swollen cytoplasm compared to control groups. Hematoxylin and eosin staining (X250).



شکل ۲- سطح سرمی IL-6 در گروه سالم، PCOS (مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک) و گروه‌های PCOS تیمار شده با غلظت‌های مختلف گزنه (n=8). میزان IL-6 درگروه PCOS نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری را نشان می دهد در حالی‌که در تیمار با غلظت ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان به مدت ۲۱ روز متوالی کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه PCOS نشان داد. +: تفاوت گروه PCOS نسبت به گروه کنترل، *: تفاوت گروه PCOS تیمار شده با عصارهٔ گزنه نسبت به گروه PCOS، (میانگین ± انحراف معیار).

Fig. 2. Serum IL-6 concentration in control, PCOS and UD extract-treated PCOS groups (n= 8). Significant increases were observed in IL-6 in PCOS group compared with control group; While PCOS group treated with nettle extract at a concentration of 250 mg per kg of body weight for 21 consecutive days, compared with PCOS and showed a significant decrease. +Differences PCOS group versus control group; *Differences PCOS group versus UD extract-treated PCOS groups; (Mean ± SD); +++p<0.001; ***P<0.001; PCOS.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.10.3]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.181]

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.10.3]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.181]

ناحیهٔ پروموتور ژن IL-6 قرار دارد و فعالیت پروموتور را تعدیل می‌کند به‌واسطهٔ افزایش سطح IL-6 سبب تشدید مقاومت به انسولین، چاقی و هیپرآندروژنیسم می‌شود که علایم مشترک بین PCOS و سندرم متابولیک MBS هستند (Verma *et al*., 2006). IL-6 قابلیت تحریک سلول‌های آدرنال انسانی را دارد و استروئیدوژنز آدرنال راکه شامل آندروژن‌ها می‌شود بالا می‌برد. آندروژن‌ها به‌صورت غیر مستقیم سبب هایپرتروفی ادیپوسیت‌ها به‌واسطهٔ تأثیر بر بیان آنزیم‌ها و پروتئین درگیر در متابولیسم کربوهیدرات‌ها و چربی‌ها می‌شود و در استرس اکسیداتیو و تمایز پره ادیپوسیت‌ها به ادیپوسیت‌های بالغ دخیل است. به‌علاوه، آندروژن‌ها منجر به افزایش لیپولیز و آزادی میزان FFA می‌شود (Chan *et al*., 2004)، اسیدهای چرب آزاد لیگاندهای ابتدایی برای رسپتورهای TOLL-LIKE هستند که تنظیم‌کننده‌های مرکزی رسپتورهای ایمنی ذاتی هستند. آندروژن‌ها با افزایش فرایند لیپولیز و در نتیجه افزایش سطح اسیدهای چرب آزاد موجب ایجاد التهاب می‌شوند. بنابراین اسیدهای چرب آزاد به‌منزلهٔ رابط مستقیم بین هیپرآندروژنیسم (چهرهٔ نامدار PCOS) و التهاب (یکی از مشخصه‌های سندرم متابولیک) عمل می کنند (Villuendas *et al*., 2002). CRP عضوی از خانواده پنتراکسی‌هاست که به‌منزلهٔ حساس‌ترین شاخص التهابی نقش مهمی در پاسخ ایمنی دارد. این ماده در کبد و همچنین در لایه انتیمای عروق ساخته می‌شود. CRP جدا از نقش نشانگر التهابی، می‌تواند با روش‌های مختلفی، ازجمله کاهش تولید نیتریک اکساید (NO)، افزایش چسبندگی مولکول‌ها و تغییر جذب لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) توسط ماکروفاژها، باعث تخریب عروق شود. میزان آن عمدتاً توسط برخی سایتوکین‌ها به ویژه IL6 تنظیم می‌شود. CRP محصول واکنش فاز حاد هپاتوسیت‌ها تحت شرایط تحریک پیش التهابی سایتوکین‌هایی ازقبیل اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز توموری است. عصارهٔ گیاه گزنه تولید سایتوکین را متوقف می‌کند، اما نحوهٔ عملکرد آن مشخص نیست. تأثیرات ضدالتهابی عصارهٔ گزنه و اسیدمالئیک با توجه به پتانسیل بازدارندگی بیوسنتز متابولیت‌های اسید آراشیدونیک در آزمایشگاه بررسی شد. اسیدمالئیک کافئیک از اورتریکا فولیکا گرفته می‌شود. اسیدفنولیک ایزوله‌شده از سنتز لوکوترین B4 جلوگیری می‌کند. به تازگی از این گیاه در درمان بیماری‌های عفونی، کاهش علایم آرتریت و کاهش التهاب مفاصل استفاده شده است. در یک مطالعه *in vitro* در آلمان نشان داده شد که عصارهٔ گزنه موجب مهار شدید و وابسته به دوز ترشح TNF- α و IL-6 می‌شود. همچنین نتایج بررسی‌های دیگر نشان داد کافئیک مالیک که عمده‌ترین جزء فنولی گیاه گزنه است سنتز سیکلواکسیژنازها را به صورت وابسته به دوز مهار می‌کند. سازوکار پیشنهادی دیگر در این مطالعه، مهار تولید سیتوکین‌ها ازطریق مهار NFκ-B است. NFκ-B در حالت باند شده با زیر واحد مهاری IKB به شکل کمپلکس غیر فعال در سیتوپلاسم وجود دارد و فسفریلاسیون این زیر واحد مهاری موجب تغییر شکل فضایی آن و جداشدن از کمپلکس و فعال شدن NFκ-B می‌شود (Boulman *et al*., 2004). در مطالعهٔ دیگری عنوان شد که عصارهٔ گیاه گزنه قادر است التهاب ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوانات را از طریق آزاد کردن واسطه‌های التهابی محیطی به طور مشخص کاهش دهد. در تأیید این مطلب، مهار آزادسازی سیتوکین‌ها، TNF و VIP، که به‌مثابهٔ مهم‌ترین واسطه-های التهابی معرفی شده‌اند، توسط عصارهٔ گیاه گزنه گزارش شده است (Onal *et al*., 2005). Teucher و همکاران (1996) در یک پژوهش نشان دادند که عصارهٔ گزنه موجب مهار شدید و وابسته به دوز ترشح فاکتور نکروز تومور و اینترلوکین ۶ می‌شود (Teucher *et al*., 1996). نتایج ما در این مطالعه نیز هم‌سو با نتایج حاصل از مطالعات ذکر شده بود و کاهش فاکتور IL-6 با استفاده از آزمون الایزا، همچنین کاهش در سطوح CRP در گروه‌های تیمار شده با عصارهٔ گزنه در مقایسه با گروه PCOS مشاهده شد.

نتیجه‌گیری

باتوجه به تأثیر عصارهٔ گیاه گزنه بر کاهش فاکتورهای التهابی و در نتیجه افزایش حساسیت به انسولین به‌منزلهٔ عوامل به‌وجود آورنده مجموعه اختلالات سندرم متابولیک، و با توجه به اینکه سندرم متابولیک مهم‌ترین عامل ارتباط بین دو اختلال کبد چرب غیرالکلی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است می‌توان نتیجه گرفت که عصارهٔ گزنه در کاهش علائم مربوط به کبد چرب غیر الکلی در موش‌های PCOS تیمار شده با عصارهٔ گزنه مؤثر بوده است.

سپاسگزاری

این تحقیق در مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه خوارزمی انجام‌شده و از حمایت دانشکدهٔ علوم‌زیستی این دانشگاه برخوردار بوده است. بدین‌وسیله از رئیس محترم دانشکدهٔ علوم‌زیستی تقدیر و تشکر می‌گردد.

REFERENCES

Apridonidze, T., Essah, P.A., Iuorno, M.J. and Nestler, J.E. 20005. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. – J. Clin. Endocrinol. Metabol. 90: 1929-1935.

Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H.F. and Futterweit, W. 2006. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. – J. Clin. Endocrinol. Metabol. 91: 4237-4245.

Azziz, R., Woods, K.S., Reyna, R., Key, T.J., Knochenhauer, E.S. and Yildiz, B.O. 2004. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. – J. Clin. Endocrinol. Metabol. 89: 2745-2749.

Boulman, N., Levy, Y., Leiba, R., Shachar, S., Linn, R. and Zinder, O. 2004. Increased C - reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. – J. Clin. Endocrinol. Metab. 89: 2160-2165.

Brzozowska, M.M., Ostapowicz, G. and Weltman, M.D. 2009. An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. – J. Gastroenterol. Hepatol. 24: 243-247.

Cai, D., Yuan, M., Frantz, D.F., Melendez, P.A., Hansen, L., Lee, J. and Shoelson, S.E. 2005. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. – Nat. Med. 11: 183-190.

Carmina, E., Napoli, N., Longo, R.A., Rini, G.B. and Lobo, R.A. 2006. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of the criteria for the diagnosis of PCOS. – Eur. J. Endocrinol. 154: 141-145.

Chan, D.F., Li, A.M., Chu, W.C., Chan, M.H., Wong, E.M., Liu, E.K., Chan, I.H., Yin, J., Lam, C.W., Fok, T.F. and Nelson, E.A. 2004. Hepatic steatosis in obese Chinese children. – Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 28: 1257-1263.

Chang, R.J., Nakamura, R.M. and Judd, H.L. 1983. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. – J. Clin. Endocrinol. Metab. 57: 356-359.

Dokras, A., Bochner, M., Hollinrake, E., Marklam, S., VanVoorhis, B. and Jagasia, D.H. 2005. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. – Obstet. Gynecol. 106: 131-137.

Edmison, J. and McCullough, A.J. 2007. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data. – Clin. Liver Dis. 11: 75-104

Franks, S. 1995. Polycystic ovary syndrome. – N. Engl. J. Med. 333: 853-861.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.10.3]

[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.181]

Haukeland, J.W., Damås, J.K., Konopski, Z., Løberg, E.M., Haaland, T., Goverud, I., Torjesen, P.A., Birkeland, K., Bjøro, K. and Aukrust, P. 2006. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2. – J. Hepatol. 44: 1167-1174.

James, A. and Duke. 2008. Phytochemical Databases, Beltsvilla Argriculture Research Center. – Green Farmacy Garden.

Janbakhsh, A., Mansouri, F., Vaziri, S., Sayad, B., Afsharian, M. and Rahimi, M. 2013. Effect of selenium on immune response against hepatitis B vaccine with accelerated method in insulin-dependent diabetes mellitus patients. – Caspian J. Intern Med. 4: 603-606.

Klover, P.J., Clementi, A.H. and Mooney, R.A. 2005. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. – Endocrinology. 146: 3417-3427.

Legro, R.S., Kunselman, A.R., Dodson, W.C. and Dunaif, A. 1999. 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. Metabol. 84: 165-169.

Miller, A.M. and McInnes, I.B. 2011. Cytokines as therapeutic targets to reduce cardiovascular risk in chronic inflammation. – Curr. Pharm. Des. 17: 1-8.

Monfared, M., Kamkar, A., Ghaffari-Khaligh, S., Jebelli- Javan, A., Asadi, F. and Akhundzadeh-Basti, A. 2011. Antioxidative effects of Iranian Urtica dioica L. extracts on the oxidation of sunflower oil. – J. Med. Plants Res. 5: 4438-4445.

Onal, S., Timur, S., Okutucu, B. and Zihnioğlu, F. 2005. Inhibition of alpha-glucosidase by aqueous extracts of some potent antidiabetic medicinal herbs. – Prep. Biochem. Biotechnol. 35: 29-36.

Parvizpur, A., Ahamadiani, A. and Kamalinejad, M. 2001. Probable role of purinergic system in antinociceptive effects of *Trigonella foenumraecum* leaves extract. – 14th International Congress of Geographic Medicine and 15th Iranian Congress of Physiology and Pharmacology. Shiraz- Iran. 5- 8: 346.

Sathyapalan, T. and A.S. 2010. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity. – Mediators of Inflammation. doi: 10.1155/2010/758656.

Srikanthan, P., Korenman, S. and Davis, S. 2006. Polyciystic ovarian syndrome: the next cardiovascular dilemma in women? – Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 35: 611-631.

Teucher, T., Obertreis, B., Ruttkowski, T. and Schmitz, H. 1996. Cytokine secretion in whole blood of healthy subjects following oral administration of *Urtica dioica* L. plant extract. – Arzneimittelfors-chung. 46: 906-910.

Tilg, H. and Diehl, A.M. 2000. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. – N. Engl. J. Med. 343: 1467-1476.

Tracey, K.J. and Cerami, A. 1993. Tumor necrosis factor, other cytokines and disease. – Annu. Rev. Cell. Biol. 9: 317-343.

Verma, S., Devaraj, S. and Jialal, I. 2006. C Reactive protein promotes atherothrombosis. – Circulation. 113: 2135–2150.

Villuendas, G., San Millan, J.L., Sancho, J. and Escobar-Morreale, H.F. 2002. The 2597 G ! A and 2174 G ! C polymorphisms in the promoter of the IL-6 gene are associated with hyperandrogenism. – J. Clin. Endocrinol. Metabol. 87: 1134–1141.

Walters, K.A., Allan, C.M. and Handelsman, D.J. 2012. Rodent models for human polycystic ovary syndrome. – Biol. Reprod. 86: 1-12.

Wieckowska, A., Papouchado, B.G., Li, Z., Lopez, R., Zein, N.N. and Feldstein, A.E. 2008. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. – Am. J. Gastroenterol. 103: 1372-1379.

Yamaguchi, K., Itoh, Y., Yokomizo, C., Nishimura, T., Niimi, T., Fujii, H., Okanoue, T. and Yosh-ikawa, T. 2010. Blockade of interleukin-6 signaling enhances hepatic steatosis but improves liver injury in methionine choline-deficient diet-fed mice. – Lab. Invest. 90: 1169-1178.

Yudkin, J.S., Kumari, M., Humphries, S.E. and Mohamed-Ali, V. 2000. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? – Atherosclerosis. 148: 209-214.

*****

How to cite this article:

Tayanloo, A., Zare, S., Karimzadeh-Bardei, L. and Hoseini, S. 2017. Effect of *Urtica dioica* hydroalcoholic extract on liver inflammatory factors in polycystic ovarian syndrome induced in Wistar rats by estradiol valerate. – Nova Biologica Rep. 4: 181-188.

تایانلو، ا.، زارع، ص.، کریم‌زاده باردئی، ل. و حسینی، س. ۱۳۹۶. بررسی تأثیرات عصارهٔ هیدروالکلی گیاه گزنه بر فاکتورهای التهابی کبدی رت‌های ویستار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القاشده با استرادیول والرات– یافته‌های نوین در علوم زیستی ۴: ۱۸۸-۱۸۱.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2026-11-04]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1396.4.2.10.3]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.4.2.181]