



مطالعه تغییرات وزن بدن و شاخص‌های هیستومورفومتری اندومتر رحم در سندرم تخمدان پلی کیستیک القا شده به وسیله دهیدرواپی اندروسترون در مدل موش سوری و درمان شده با لوتئین

اسماعیل بندریان^۱، اصغر مقیسه^۱، عباس احمدی^۲

^۱ گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، فارس، ایران
^۲ گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، آذربایجان غربی، ایران

تاریخ دریافت: ۲۴ اسفند ۱۳۹۹، تاریخ پذیرش: ۳۱ فروردین ۱۴۰۰

doi 10.22059/jvr.2020.297748.3023

<https://dorl.net/dor/20.1001.1.20082525.1400.76.2.11.1>

چکیده

زمینه مطالعه: استرس اکسیداتیو از عوامل دخیل در ایجاد سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) و افزایش وزن بدن است. لوتئین یکی از ترکیبات گیاهی است که خاصیت آنتی اکسیدانتی دارد.

هدف: مطالعه حاضر به منظور ارزیابی اثر لوتئین بر هیستومورفومتری اندومتر رحم و تغییرات وزن بدن در موش‌های سوری مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک تجربی القا شده توسط دهیدرواپی اندروسترون (DHEA) انجام شد.

روش کار: ۲۴ قطعه موش سوری نژاد NMRI با سن ۲۰ روز و وزن تقریبی ۱۷-۱۴ گرم، به صورت تصادفی در ۴ گروه مساوی کنترل، PCOS تجربی و گروه‌های PCOS تجربی و تیمار شده با ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم لوتئین تقسیم شدند. دوره القاء سندرم پلی کیستیک ۲۱ روز با تجویز (DHEA) Dehydroepiandrosterone به میزان ۶ میلی گرم به ازاء ۱۰۰ گرم وزن بدن در هر روز و دوره درمان با لوتئین به دنبال دوره القاء به مدت ۲۸ روز انجام شد. میانگین وزن گروه‌ها در روز صفر، انتهای هفته سوم (پایان تیمار DHEA) و انتهای هفته هفتم (پایان دوره تیمار لوتئین) بررسی شد. قطر متوسط دیواره رحم، ضخامت متوسط کل دیواره رحم، ضخامت متوسط اندومتر، میومتر و اپیتلیوم رحم به همراه تعداد انشعابات غدد اندومتر به کمک میکروسکوپ نوری مورد ارزیابی و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: وزن بدن در گروه PCOS در مقایسه با گروه کنترل در روزهای ۲۱ و ۴۹ بصورت معنی‌داری افزایش یافته بود. تیمار با ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم لوتئین، وزن بدن را در گروه‌های تیمار شده با لوتئین نسبت به گروه PCOS کاهش داد ($P < 0.01$) قطر متوسط دیواره رحم، ضخامت متوسط کل دیواره رحم، ضخامت متوسط اندومتر، میومتر و اپیتلیوم رحم به همراه تعداد انشعابات غدد اندومتر رحم در گروه کنترل در مقایسه با گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک به طور معنی‌داری پایین تر بود. استفاده از دوزهای مختلف لوتئین سبب بهبود معنی‌دار شاخص‌های هیستوپاتولوژی رحم بخصوص قطر متوسط دیواره رحم ($P = 0.001$) نسبت به گروه PCOS شد.

نتیجه‌گیری نهایی: لوتئین توانست اثرات مضر سندرم تخمدان پلی کیستیک را بر وزن بدن و شاخص‌های مورفومتری رحمی کاهش دهد.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، لوتئین، هیستوپاتولوژی رحم، وزن بدن، موش سوری

کپی‌رایت © تحقیقات دامپزشکی: دسترسی آزاد؛ کپی‌برداری، توزیع و نشر برای استفاده کامل با ذکر منبع آزاد است.

نویسنده مسئول: اصغر مقیسه، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، فارس، ایران

پست الکترونیکی: zendedel@ut.ac.ir

مقدمه

هیپرآندروژنیسم، اختلالات قاعدگی، ناباروری و پرمویی بروز می‌کند (۳۴). علاوه بر اصطلاح PCOS، این اختلال به نام‌های

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال هورمونی چند بعدی است که با نشانه‌های بالینی ناهمگن همانند

میر ناشی از آلزایمر می شود (۲۰). لوتئین به دلیل اصلاح عملکرد نامناسب میتوکندری ناشی از 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) و مقابله با آپوپتوز سلول و همچنین استرس اکسیداتیو جهت درمان پارکینسون توصیه شده است (۲۴). گمان می رود تأثیر احتمالی لوتئین در درمان این سندرم به وسیله کنترل میزان ROS (Reactive oxygen species) باشد چرا که میزان بالای ROS رابطه مستقیم با اثرات منفی بر فولیکولوزن، بلوغ تخمک‌ها، استروئیدوزن، عملکرد جسم زرد و لوتئولیز دارد (۱). سندرم تخمدان پلی کیستیک در اکثر موارد همراه با چاقی است و حدود نیمی از زنان مبتلا به این سندرم دارای اضافه وزن با شاخص توده بدنی ۲۵ تا ۳۵ کیلوگرم بر مترمربع می باشند (۱۴). بسیاری از مطالعات بیانگر افزایش میزان استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به این سندرم است و از سوی دیگر همبستگی معنی داری بین سطح استرس اکسیداتیو با چاقی، مقاومت به انسولین، هایپراندروزنی و التهاب مزمن مشاهده شده است (۱۰، ۲۳، ۳۱). بنابراین استرس اکسیداتیو از عوامل مستعد کننده ایجاد سندرم تخمدان پلی کیستیک در نظر گرفته می شود (۲۱). انتظار می رود بیماران چاق، دارای استرس اکسیداتیو شدیدتری باشند (۱۵). از سوی دیگر چاقی به صورت مستقیم با استرس اکسیداتیو در ارتباط است که منجر به افزایش سطح استرس اکسیداتیو در سندرم تخمدان پلی کیستیک می شود (۱۷). با توجه به اثرات گسترده بیولوژیکی و درمانی لوتئین و نیز نقش آن در تعدیل سیستم آنتی اکسیدانی، مطالعه حاضر جهت ارزیابی اثر لوتئین بر تغییرات وزن بدن و هیستومورفومتری رحم در موش‌های سوری مدل سندرم تخمدان پلی کیستیک القاء شده به وسیله دهیدرواپی اندروسترون انجام شد.

مواد و روش کار

مواد و آماده سازی داروها: دهیدرواپی اندروسترون (D4000) و لوتئین (SKU: FL1032) از شرکت BOSCOGEN آمریکا خریداری شد. از روغن کنجد خوراکی (حلال لوتئین) رایج در بازار به منظور ایجاد شرایط مشابه گروه درمان و کنترل استفاده شد.

گروه بندی حیوانات و تیمار: در مطالعه حاضر، ۲۴ قطعه موش سوری نژاد NMRI با سن ۲۰ روز و وزن تقریبی ۱۷-۱۴ گرم خریداری شد از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات

تخمدان اسکلووتیک و سندرم عدم تخمک گذاری همراه با افزایش آندروژن و مقاومت به انسولین نیز شناخته می شود. اثرات منفی و گسترده این سندرم بر فیزیولوژی و متابولیسم بدن باعث شناخت آن به عنوان یک اختلال متابولیک همراه با ناهنجاری‌های قابل مشاهده از قبیل انسولین بالای خون، مقاومت به انسولین، چاقی شکمی و اختلالات مربوط به چربی خون شده است که با ادامه یافتن بیماری، میزان شیوع این اختلالات افزایش می یابد (۲). خطر بروز هایپرپلازی اندومتر رحم و سرطان اندومتر در افراد مبتلا به PCOS بسیار بالاتر است (۲۶)، چنان که بیش از ۳۵ درصد زنان مبتلا به این سندرم دارای هایپرپلازی اندومتر می باشند (۴). مدیریت سندرم تخمدان پلی کیستیک، چالش بالینی بزرگی در علم پزشکی است (۳۵). افزایش حساسیت به آندروژن‌ها و افزایش ۷۰ درصدی آندروژن‌ها در بیماران مبتلا به PCOS گزارش شده است (۶). هایپرآندروژنیسم ممکن است با کاهش تولید انسولین و افزایش گیرنده‌های انسولینی در موارد هایپرانسولینمی تداخل ایجاد کند (۲۸). در بیماران PCOS، انسولین تولید تخمدانی آندروژن‌ها را از طریق گیرنده‌ی هومولوگ آن و افزایش حساسیت تخمدان تحریک می کند (۲۵). در حقیقت سندرم تخمدان پلی کیستیک سبب افزایش ترشح LH در زنان مبتلا می شود. زمانی که غلظت هورمون LH در مقایسه با FSH بالاتر می رود سبب افزایش ترشح آندروژن‌ها از تخمدان می شود. در نتیجه به دنبال عدم تخمک گذاری در این سندرم، اندومتر رحم مدت طولانی تحت تأثیر هورمون استروژن در غیاب پروژسترون قرار می گیرد که زمینه ساز وقوع هایپرپلازی و تغییرات ساختاری اندومتر می شود (۴، ۱۱). نقش DHEA در ایجاد مدل تجربی PCOS و تغییرات متعاقب آن در رحم در مدل رت با همین مکانیسم تشریح شده است (۸).

امروزه به دلیل عوارض جانبی داروهای شیمیایی، مطالعه و مصرف داروهای گیاهی در اولویت قرار گرفته است. بسیاری از این گیاهان به دلیل داشتن منابع غنی از آنتی اکسیدان می توانند آثار استرس اکسیداتیو و برخی عوارض ناشی از بیماری‌ها را کاهش دهند. لوتئین عضوی از خانواده کاروتنوئیدها است. کاروتنوئیدها تقریباً در تمام بافت‌ها و اندام‌های بدن مانند مغز، چشم، پوست، قلب و غیره حضور دارد و حتی سبب افزایش عملکرد سیستم ایمنی می شود (۱۶). دارای خاصیت آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی است که از طریق کاهش sTNF-alpha و IL-6 این اثرات را اعمال می کند (۵) و سبب کاهش مرگ و

آزمون ANOVA یک طرفه و تست تعقیبی Tukey استفاده شد. در تمام موارد $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی داری مقایسه میانگین‌ها در نظر گرفته شد.

نتایج

تغییرات وزن: نتایج نشان داد در روز صفر از نظر وزن بدن اختلاف معنی داری بین گروه‌ها وجود نداشت ($P > 0/05$). وزن بدن موش‌های سوری در گروه PCOS در مقایسه با گروه کنترل در روزهای ۲۱ و ۴۹ به طور معنی داری بیشتر بود ($P < 0/01$: نمودار ۱). با این حال، تیمار با ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم لوتئین، وزن بدن را در گروه تیمار شده با لوتئین نسبت به گروه PCOS کاهش داد ($P < 0/01$) و بین گروه ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم لوتئین، اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P > 0/05$).

تغییرات هیستومورفومتری رحم و وضعیت اندومتر:

تصویر ۱، تصاویر میکروسکوپی مقاطع شاخ رحم در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. در مقایسه کیفی تغییرات هیستولوژیک این مقاطع، افزایش معنی دار قطر شاخ رحم ($P = 0/025$) و افزایش ضخامت اندومتر ($P = 0/049$) و هایپرپلازی بافت اندومتر و غدد اندومتر در گروه PCOS در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد.

تأثیر مقادیر مختلف لوتئین بر شاخص‌های مرتبط با هیستولوژی رحم در موش‌های با سندرم تخمدان پلی کیستیک در **جدول ۱** نشان داده شده است. بر اساس نتایج، قطر دیواره رحم، ضخامت دیواره رحم، ضخامت اندومتر، ضخامت میومتر، ضخامت اپیتلیوم و تعداد انشعابات اندومتر در گروه کنترل در مقایسه با گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک به طور معنی داری پایین تر بود ($P < 0/05$).

مقایسه متوسط قطر کل رحم در بین گروه‌های مختلف:

در بین گروه‌های دریافت کننده دوزهای مختلف لوتئین کاهش قطر کل رحم نسبت به یکدیگر معنی داری نبود ($P > 0/05$). ولی استفاده از دوزهای مختلف لوتئین سبب کاهش معنی دار قطر متوسط دیواره رحم ($P = 0/025$) در مقایسه با گروه PCOS شد.

مقایسه ضخامت متوسط کل دیواره رحم در بین

گروه‌های مختلف: ضخامت متوسط دیواره رحم در گروه‌های دریافت کننده لوتئین در مقایسه با گروه PCOS به صورت معنی داری کمتر بود ($P = 0/0001$).

آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه مورد مطالعه قرار گرفت. غذا و آب در طول مطالعه به صورت آزادانه در اختیار حیوانات قرار گرفت. سیکل نوری به صورت ۱۴ ساعت روشنایی و ۱۰ ساعت تاریکی، دمای محیطی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۳۵-۴۰ درصد در نظر گرفته شد. از قفس‌های شفاف پلی کربنات (شرکت رازی راد، تهران، ایران) جهت نگهداری موش‌ها استفاده شد. پس از سازش حیوانات با شرایط محیطی، در سن ۲۷ روزگی تحت تیمار قرار گرفتند. حیوانات به صورت تصادفی در ۴ گروه مساوی کنترل، PCOS تجربی و گروه‌های تیمار تقسیم شدند: گروه کنترل (شم) حلال دارو را از طریق تزریق داخل صفاقی و روغن کنجد را از طریق گاوژ دریافت کردند. گروه PCOS تجربی، که سندرم تخمدان پلی کیستیک با تجویز Dehydroepiandrosterone (DHEA) به میزان ۶ میلی‌گرم به ازاء ۱۰۰ گرم وزن بدن در هر روز در ۰/۱ میلی لیتر روغن کنجد به مدت ۲۱ روز به صورت خوراکی القاء شد (۷). گروه تیمار ۱ که بعد از القاء PCOS تجربی، لوتئین را با دوز ۱۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی از طریق گاوژ به مدت ۲۸ روز دریافت کردند. گروه تیمار ۲ که بعد از القاء PCOS تجربی، لوتئین را با دوز ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی از طریق گاوژ به مدت ۲۸ روز دریافت کردند (۱۳).

اندازه‌گیری وزن بدن و نمونه برداری هیستوپاتولوژی:

میانگین وزن گروه‌ها در انتهای هفته سوم (پایان القاء به وسیله DHEA) و انتهای هفته هفتم (پایان دوره تیمار با لوتئین) اندازه‌گیری و مقایسه شد. در انتهای دوره تیمار، حیوانات با القاء بیهوشی توسط داروی کتامین و زایلازین به طریق انسانی، آسان کشی شدند. رحم هر موش جهت مطالعات بافت شناختی در فرمالین بافر ۱۰ درصد تثبیت شد. جهت انجام بررسی‌های هیستومورفومتری رحم، رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) به روش معمول انجام شد. قطر متوسط دیواره رحم، ضخامت متوسط کل دیواره رحم، ضخامت متوسط اندومتر، ضخامت میومتر و اپیتلیوم رحم به همراه تعداد انشعابات غدد اندومتر به کمک میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۱۰۰ برابر مورد ارزیابی و تحلیل قرار گرفت.

بررسی آماری: از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ جهت آنالیز

آماری استفاده شد و نتایج به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد نشان داده شدند. برای مقایسه میانگین داده‌ها بین گروه‌ها از

جدول ۱. تأثیر مقادیر مختلف لوتئین بر فراسنجه‌های مرتبط با هیستولوژی رحم در موش‌های با سندرم تخمدان پلی کیستیک در روز ۴۹ مطالعه.

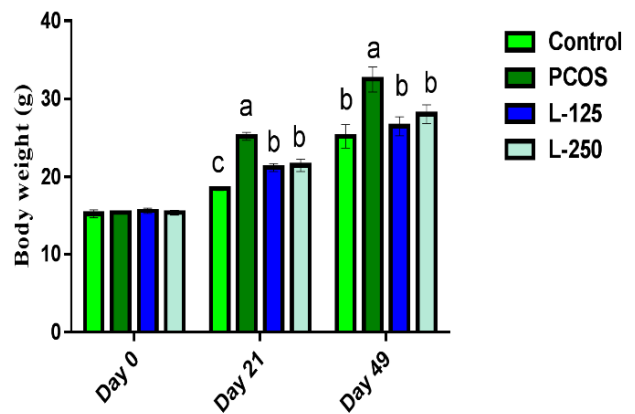
گروه‌ها	میانگین قطر دیواره رحم (میکرومتر)	میانگین ضخامت دیواره رحم (میکرومتر)	میانگین ضخامت اندومتر رحم (میکرومتر)	میانگین ضخامت میومتر رحم (میکرومتر)	میانگین ضخامت اپیتلیوم رحم (میکرومتر)	تعداد شاخه‌های غدد اندومتر رحم
شاهد	۵۷۹/۹±۶۰/۰۲ ^c	۱۸۸/۱۰±۰۰/۰۰ ^c	۱۰۶/۵±۳۷/۵۹ ^b	۶۲/۶۶±۱۴/۴۷ ^c	۱۸/۵۲±۰/۷ ^b	۵/۴±۲ ^b
تخمدان پلی کیستیک	۱۱۱۰±۸۹/۱ ^a	۴۱۰/۶±۱۸/۸۱ ^a	۱۹۴/۲±۴۲/۸ ^a	۱۴۷/۹±۳۱/۸۳ ^a	۲۱/۷۹±۱/۲۶ ^a	۸/۳±۳/۲ ^a
لوتئین ۱۲۵	۸۹۳/۳±۸۰/۱ ^b	۲۰۳/۷±۳۱/۳۵ ^b	۱۰۰/۳±۰/۰ ^b	۱۱۲/۸±۱۷/۹۹ ^b	۲۱/۱۸±۰/۴۳ ^a	۶/۲±۲/۵۴ ^b
لوتئین ۲۵۰	۹۵۶±۵۹/۷ ^b	۲۵۳/۹±۵۶/۴۲ ^b	۱۱۲/۸±۱۵/۹ ^b	۱۰۵/۳±۲۵/۰۶ ^b	۲۰/۹۳±۱/۱ ^a	۵/۴±۲/۵۷ ^b
سطح معنی‌داری	۰/۰۲۵	۰/۰۰۰۱	۰/۰۴۹	۰/۰۴۳	۰/۰۰۲	۰/۰۰۱

^{abc} حروف نامشابه در بالای اعداد نشانگر تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها در هر ستون است.

شد ($P=0/002$)، بین گروه‌های درمان شده با لوتئین و گروه PCOS تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P>0/05$).

مقایسه تعداد انشعابات غدد اندومتر در بین گروه‌های

مختلف: تعداد انشعابات غدد اندومتر بین گروه‌های دریافت‌کننده لوتئین با دوز ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و گروه مبتلا به PCOS نتایج تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P=0/001$). یعنی استفاده از لوتئین نتایج تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P=0/001$). یعنی استفاده از لوتئین نتایج تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P=0/001$). یعنی استفاده از لوتئین نتایج تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P=0/001$). یعنی استفاده از لوتئین نتایج تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P=0/001$). یعنی استفاده از لوتئین نتایج تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P=0/001$).



نمودار ۱. تأثیر مقادیر مختلف لوتئین بر میانگین وزن بدن (گرم) در موش‌های سوری با سندرم تخمدان پلی کیستیک در روزهای شروع مطالعه (روز صفر)، پایان دوره القاء سندرم پلی کیستیک (روز ۲۱) و پایان دوره درمان با دوزهای مختلف لوتئین (روز ۴۹)؛ اعداد با حروف غیر یکسان در هر ستون دارای اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشد ($P<0/05$).

مقایسه ضخامت متوسط اندومتر و میومتر در بین

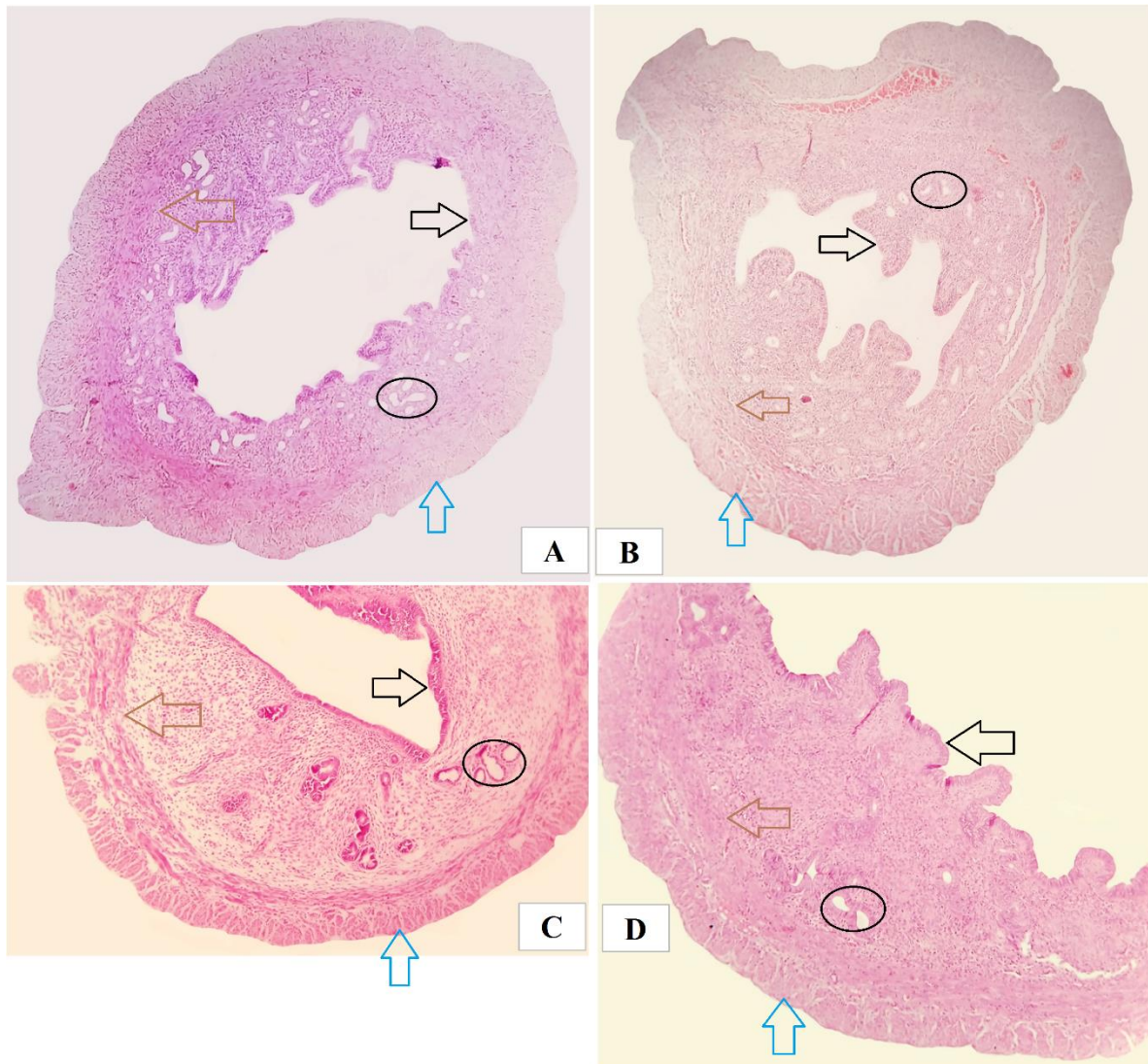
گروه‌های مختلف: در مورد ارزیابی شاخص‌های مربوط به ضخامت اندومتر و میومتر نیز هر دو دوز لوتئین (۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) سبب کاهش معنی‌دار این شاخص‌ها، در مقایسه با گروه مبتلا به PCOS شد ($P=0/049$). ولی نتایج بیانگر غیر معنی‌دار بودن تفاوت ضخامت اندومتر بین گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده لوتئین بود ($P>0/05$).

مقایسه ضخامت متوسط اپیتلیوم رحم در بین گروه‌های

مختلف: در مورد ضخامت متوسط اپیتلیوم رحم، نتایج معنی‌دار بین گروه دوزهای مختلف لوتئین، گروه PCOS و گروه کنترل مشاهده

بحث

نتایج نشان داد که وزن بدن در گروه PCOS در مقایسه با گروه کنترل در روزهای ۲۱ و ۴۹ به طور معنی‌داری بیشتر بود. همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، دیگر مطالعات نیز نشان داده‌اند که تزریق استرادیول والرات برای ۴ هفته جهت القاء PCOS، وزن بدن و وزن تخمدان را افزایش می‌دهد (۲۲،۲۹). چاقی یکی از اختلالات معمول در افراد مبتلا به PCOS است (۱۹). Zawadzki و همکاران در سال ۱۹۹۲ نشان داده‌اند که افزایش وزن بدن در بیماران PCOS به علت افزایش بافت چربی احشایی است (۳۶). Slayden و همکاران در سال ۲۰۰۱ بیان کردند که مقاومت به انسولین و افزایش آندروژن‌ها دارای اثر سینرژیستی بر افزایش توزیع چربی بدن در افراد مبتلا به PCOS می‌باشند و اختلالات متابولیکی و اندوکرینولوژیک مؤثرترین فاکتورها در افزایش شاخص توده‌ی بدنی در زنان مبتلا به PCOS می‌باشند (۳۲). Urakawa و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان داده‌اند که چاقی با افزایش تنش اکسیداتیو مرتبط است به طوری که باعث مقاومت به انسولین می‌شود، و افراد چاق معمولاً مقاومت به انسولین دارند (۳۳).



تصویر ۱. تصاویر میکروسکوپی مقاطع شاخ رحم در گروه‌های A (کنترل)، B (PCOS)، C (لوتین ۱۲۵) و D (لوتین ۲۵۰)؛ در روز ۴۹ مطالعه. پیکان سیاه: اندومتر، پیکان قهوه‌ای: میومتر، پیکان آبی: سروز، دایره سیاه: انشعابات غدد اندومتر (رنگ آمیزی H&E بزرگمایی ۱۰ برابر).

(ROS) در افراد مبتلا به PCOS است (۲۷)، که توسط خاصیت آنتی‌اکسیدانی لوتین پاک‌سازی می‌شوند.

نبود تخمک‌گذاری در این سندرم سبب تحریک طولانی مدت استروژنی بر اندومتر در غیاب اثرات حفاظتی پروژسترون می‌شود. Kurman و همکاران در سال ۱۹۸۵ نشان دادند که ۱/۶ درصد از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، رخداد کارسینوم در آن‌ها پیشرفت داشته است (۱۸). در مطالعه دیگری بررسی ارتباط بین هیپرپلازی اندومتر، سن و چاقی نشان داد که در زنان مسن‌تر از ۳۵ سال و شاخص توده بدنی بالاتر از ۳۰ سال، احتمال بروز هایپرپلازی اندومتر رحم به دلیل تماس طولانی با استروژن بالا،

تاکنون مطالعه‌ای در مورد اثرات لوتین بر وزن بدن در آزمودنی‌های با PCOS انجام نشده است. با این حال، در مطالعه حاضر، تجویز ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم لوتین در گروه القاء شده، وزن بدن را کاهش داد که احتمالاً می‌تواند نشان دهنده کنترل عوارض PCOS در موش‌ها یعنی مقاومت به انسولین و تنش اکسیداتیو باشد. به نظر می‌رسد که لوتین از طریق سیستم آنتی‌اکسیدانی، تنش اکسیداتیو و به تبع آن مقاومت به انسولین را کاهش می‌دهد و در نتیجه سبب کاهش وزن بدن در گروه‌های ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم لوتین می‌شود. عامل دیگر که می‌تواند بر افزایش وزن بدن تأثیر داشته باشد، تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن

است از این طریق باعث کاهش شاخص مرتبط با تغییرات مورفولوژی رحم در گروه‌های درمان شده نسبت به گروه PCOS شود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که سندرم تخمدان پلی کیستیک القاء شده در موش سوری، وزن بدن آن‌ها را در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌دهد و همچنین تأثیر معنی‌داری بر افزایش قطر دیواره رحم، ضخامت دیواره رحم، ضخامت اندومتر، ضخامت میومتر، ضخامت اپیتلیوم و انشعابات غدد اندومتر داشت. ولی هر دو دوز تجویز شده لوتئین برای ۲۸ روز، اثرات سندرم تخمدان پلی کیستیک بر وزن و شاخص‌های مورفومتری رحم را کاهش داد. استفاده از لوتئین برای کمک به درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک به عنوان یک ترکیب طبیعی پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری

از دانشگاه شیراز برای تأمین مالی این پژوهش سپاسگزاری می‌شود. از همکاران آزمایشگاه بافت شناسی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه به سبب همکاری صمیمانه ایشان نهایت قدردانی را داریم.

تعارض منافع

بین نویسندگان تعارض در منافع گزارش نشده است.

محتمل‌تر است (۹،۳۰). این یافته‌ها نتایج مطالعه حاضر در مورد شدیدتر بودن هایپرپلازی اندومتر در موش‌های چاق را تأیید می‌کند.

در مطالعه حاضر افزایش معنی‌دار قطر و لایه‌های مختلف شاخ رحم و ضخامت اندومتر در گروه سندرم تخمدان پلی کیستیک نسبت به گروه کنترل مشاهده شد و با افزودن لوتئین تا حدی این تغییر کاهش یافت. افزایش ابعاد رحم و هایپرپلازی اندومتر در گروه پلی کیستیک می‌تواند از یک سو ناشی از اثرات طولانی مدت استروژن بدون اثر ممانعت‌کنندگی پروژسترون بر اندومتر و از سوی دیگر به دلیل نقش احتمالی هایپراندروژنی و افزایش بیان گیرنده‌های اندروژن در اندومتر و بروز اثرات استروژن در رحم باشد. تأثیر لوتئین در کاهش شاخص‌های ابعاد رحم و ضخامت اندومتر را شاید بتوان به اثرات آن در مهار گیرنده اندروژن مرتبط دانست.

بروز شرایط فیبروتیک در اندام‌های مختلف دارای سبب شناسی‌های متفاوتی است اما معمولاً، فیبروز به دلیل التهاب مزمن پایدار ایجاد می‌شود (۳). وجود التهاب از نشانه‌های بارز سندرم تخمدان پلی کیستیک است (۱۲). نتایج یک مطالعه بر روی موش‌های سوری ماده مبتلا به PCOS تجربی نیز نشان داد، DHEA می‌تواند روند فیبروز در بافت تخمدان و رحم را در فرایندی وابسته به التهاب افزایش دهد و سبب تغییرات مورفولوژیک گسترده در رحم شود (۳۷). لوتئین دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است که از طریق کاهش TNF-alpha و IL-6 این اثر اعمال می‌شود (۵) و ممکن

References

- Agarwal, A., Gupta, S., Sharma, R.K. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrin*, 3(28), 1-21. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-28>
- Ali, A.T. (2015). Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ceska Gynecol*, 80(4), 279-89. PMID: 26265416
- Bulut, G., Kurdoglu, Z., Donmez, Y.B., Kurdoglu, M., Erten, R. (2015). Effects of jnk inhibitor on inflammation and fibrosis in the ovary tissue of a rat model of polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Exp Pathol*, 8(8), 8774-85. PMID: 26464620
- Cheung, A.P. (2001). Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 98(2), 325-31. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(01\)01432-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01432-6)
- D'Adamo, C.R., Miller, R.R., Shardell, M.D., Orwig, D.L., Hochberg, M.C., Ferrucci, L., Semba, R.D., Yu-Yahiro, J.A., Magaziner, J., Hicks, G.E. (2012). Higher serum concentrations of dietary antioxidants are associated with lower levels of inflammatory biomarkers during the year after hip fracture. *Clin Nutr*, 31(5), 659-65. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.01.013>
- Desai, N.A., Patel, S.S. (2015). Increased insulin-like growth factor-1 in relation to cardiovascular function in polycystic ovary syndrome: friend or foe? *Gynecol Endocrinol*, 31(10), 801-7. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1075497>
- Elia, E., Sander, V., Luchetti, C.G., Solano, M.E., Di Girolamo, G., Gonzalez, C., Motta, A.B. (2006). The mechanisms involved in the action of metformin in regulating ovarian function in hyperandrogenized mice. *Mol Hum Reprod*, 12(8), 475-81. <https://doi.org/10.1093/molehr/gal057>
- Erazo, S., Rocco, G., Zaldivar, M., Delporte, C., Backhouse, N., Castro, C., Belmonte, E., Delle Monache, F., Garcia, R. (2008). Active metabolites from *Dunalia spinosa* resinous exudates. *Z Naturforsch C J Biosci*, 63(7-8), 492-6. <https://doi.org/10.1515/znc-2008-7-804>
- Farquhar, C.M., Lethaby, A., Sowter, M., Verry, J., Baranyai, J. (1999). An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*, 181(3), 525-9. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70487-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70487-4)
- Federico, A., Morgillo, F., Tuccillo, C., Ciardiello, F., Loguercio, C. (2007). Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*, 121(11), 2381-6. <https://doi.org/10.1002/ijc.23192>
- Goodarzi, M.O., Carmina, E., Azziz, R. (2015). DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 145(1), 213-25. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.06.003>
- Guzelmeric, K., Alkan, N., Pirimoglu, M., Unal, O., Turan, C. (2007). Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with

- polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 23(9), 505-10. <https://doi.org/10.1080/09513590701554306>
13. He, R.-R., Tsoi, B., Lan, F., Yao, N., Yao, X.-S., Kurihara, H. (2011). Antioxidant properties of lutein contribute to the protection against lipopolysaccharide-induced uveitis in mice. *Chinese Medicine*, 6(1), 38-. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-6-38>
 14. Hoeger, K.M. (2007). Obesity and lifestyle management in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol*, 50(1), 277-94. <https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e31802f54c8>
 15. Holguin, F., Fitzpatrick, A. (2010). Obesity, asthma, and oxidative stress. *J Appl Physiol*, 108(3), 754-9. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00702.2009>
 16. Johnson, E.J. (2014). Role of lutein and zeaxanthin in visual and cognitive function throughout the lifespan. *Nutr Rev*, 72(9), 605-12. <https://doi.org/10.1111/nure.12133>
 17. Kumanyika, S.K. (2007). The obesity epidemic: looking in the mirror. *Am J Epidemiol*, 166(3), 243-5. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm169>
 18. Kurman, R.J., Kaminski, P.F., Norris, H.J. (1985). The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*, 56(2), 403-12. [https://doi.org/10.1016/0090-8258\(85\)90152-0](https://doi.org/10.1016/0090-8258(85)90152-0)
 19. Luque-Ramirez, M., Alvarez-Blasco, F., Mendieta-Azcona, C., Botella-Carretero, J.I., Escobar-Morreale, H.F. (2007). Obesity is the major determinant of the abnormalities in blood pressure found in young women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(6), 2141-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0190>
 20. Min, J.Y., Min, K.B. (2014). Serum lycopene, lutein and zeaxanthin, and the risk of Alzheimer's disease mortality in older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 37(3-4), 246-56. <https://doi.org/10.1159/000356486>
 21. Murri, M., Luque-Ramirez, M., Insenser, M., Ojeda-Ojeda, M., Escobar-Morreale, H.F. (2013). Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 19(3), 268-88. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms059>
 22. Nabiuni, M., Ghafurniyan, H., Azarnia, M., Karimzadeh, L. (2015). The Effect of Green Tea Extract on Reproductive Improvement in Estradiol Valerate-Induced Polycystic Ovarian Syndrome in Rat. *Iran J Pharm Res*, 14(4), 1215-33. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2015.1728>
 23. Nasiri, N., Moini, A., Eftekhari-Yazdi, P., Karimian, L., Salman-Yazdi, R., Zolfaghari, Z., Arabipour, A. (2015). Abdominal obesity can induce both systemic and follicular fluid oxidative stress independent from polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 184(1), 112-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.008>
 24. Nataraj, J., Manivasagam, T., Thenmozhi, A.J., Essa, M.M. (2016). Lutein protects dopaminergic neurons against MPTP-induced apoptotic death and motor dysfunction by ameliorating mitochondrial disruption and oxidative stress. *Nutr Neurosci*, 19(6), 237-46. <https://doi.org/10.1179/1476830515y.0000000010>
 25. Nestler, J.E., Jakubowicz, D.J., de Vargas, A.F., Brik, C., Quintero, N., Medina, F. (1998). Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab*, 83(6), 2001-5. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.6.4886>
 26. Niwa, K., Imai, A., Hashimoto, M., Yokoyama, Y., Mori, H., Matsuda, Y., Tamaya, T. (2000). A case-control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep*, 7(1), 89-93. <https://doi.org/10.3892/or.7.1.89>
 27. Norman, R.J., Dewailly, D., Legro, R.S., Hickey, T.E. (2007). Polycystic ovary syndrome. *Lancet* (London, England), 370(9588), 685-97. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61345-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61345-2)
 28. Peiris, A.N., Mueller, R.A., Struve, M.F., Smith, G.A., Kissebah, A.H. (1987). Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 64(1), 162-9. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-1-162>
 29. Pourmaderi, P.S., Yaghmaei, P., Khodaei, H., Noormohammadi, Z., Hejazi, S.H. (2017). The effects of 6-Gingerol on reproductive improvement, liver functioning and Cyclooxygenase-2 gene expression in estradiol valerate - Induced polycystic ovary syndrome in Wistar rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 484(2), 461-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.057>
 30. Ricci, E., Moroni, S., Parazzini, F., Surace, M., Benzi, G., Salerio, B., Polverino, G., La Vecchia, C. (2002). Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case-control study. *Int J Gynecol Cancer*, 12(3), 257-60. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.2002.01105.x>
 31. Savic-Radojevic, A., Bozic Antic, I., Coric, V., Bjekic-Macut, J., Radic, T., Zarkovic, M., Djukic, T., Pljesa-Ercegovac, M., Panidis, D., Katsikis, I., Simic, T., Macut, D. (2015). Effect of hyperglycemia and hyperinsulinemia on glutathione peroxidase activity in non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Hormones*, 14(1), 101-8. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1525>
 32. Slayden, S.M., Moran, C., Sams, W.M., Jr., Boots, L.R., Azziz, R. (2001). Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril*, 75(5), 889-92. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(01\)01701-0](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(01)01701-0)
 33. Urakawa, H., Katsuki, A., Sumida, Y., Gabazza, E.C., Murashima, S., Morioka, K., Maruyama, N., Kitagawa, N., Tanaka, T., Hori, Y., Nakatani, K., Yano, Y., Adachi, Y. (2003). Oxidative stress is associated with adiposity and insulin resistance in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(10), 4673-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030202>
 34. Wang, Z., Zhai, D., Zhang, D., Bai, L., Yao, R., Yu, J., Cheng, W., Yu, C. (2017). Quercetin Decreases Insulin Resistance in a Polycystic Ovary Syndrome Rat Model by Improving Inflammatory Microenvironment. *Reprod Sci*, 24(5), 682-90. <https://doi.org/10.1177/1933719116667218>
 35. Weiss, J.M., Tauchert, S., Ludwig, A.K., Diedrich, K. (2005). Treatment strategies in PCOS patients. *Reprod BioMed Online*, 10(Suppl. 3), 67-74. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(11\)60393-3](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(11)60393-3)
 36. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*. Dunaif, A., Givens, J., Haseltine, F., Merriam, G. (eds.). Boston: Blackwell Scientific Publications. p. 377-84.
 37. Zhang, X., Zhang, C., Shen, S., Xia, Y., Yi, L., Gao, Q., Wang, Y. (2013). Dehydroepiandrosterone induces ovarian and uterine hyperfibrosis in female rats. *Hum Reprod*, 28(11), 3074-85. <https://doi.org/10.1093/humrep/det341>



Study of Body Weight and Histomorphometry of Uterus in Experimentally Polycystic Ovary Syndrome Induced by Dehydroepiandrosterone in Mouse Models Treated with Lutein

Esmacil Bandariyan¹, Asghar Mogheiseh¹, Abbas Ahmadi²

¹ Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Fars, Iran

² Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, West Azerbaijan, Iran

doi [10.22059/jvr.2020.297748.3023](https://doi.org/10.22059/jvr.2020.297748.3023)

Received: 14 March 2021, Accepted: 18 May 2021

Abstract

BACKGROUND: Oxidative stress is involved in pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Lutein is a herbal compounds with antioxidant properties.

OBJECTIVES: The current research aimed to evaluate the effect of lutein on body weight and histomorphometry of uterus in experimental PCOS induced with Dehydroepiandrosterone (DHEA) in mouse models.

METHODS: Twenty-four female NMRI mice aged 20 days and weighing 14-17 g were randomly assigned to four equal groups: control, experimental PCOS, and PCOS treated groups with 125 and 250 mg/kg lutein. The induction period of PCOS with oral administration of DHEA (6 mg/100 g, daily) was 21 days and lutein treatment was followed by the induction period of 28 days. The mean body weight of the groups was evaluated on day 0, day 21 (at the end of DHEA treatment), and day 49 (at the end of treatment period) with lutein. The mean diameter of the uterine wall, the mean overall thickness of the uterine wall, the average thickness of the endometrium, myometrium and uterine epithelium, along with the number of endometrial gland branches were measured utilizing light microscope.

RESULTS: The results revealed that body weight in the PCOS group was significantly higher than that in the control group on days 21 and 49. Treatment with 125 and 250 mg/kg of lutein reduced body weight in the lutein treated groups compared with PCOS ($P < 0.01$). The mean uterine wall diameter, mean total uterine wall thickness, mean thickness of endometrium, myometrium, and uterine epithelium with the number of uterine endometrial branching were significantly lower in the control and lutein treated groups compared to those in the PCOS group ($P < 0.05$). The use of both doses of lutein (125 and 250 mg / kg) significantly improved uterine histopathological indices, particularly the mean uterine wall diameter ($P = 0.0001$) compared to the PCOS group.

CONCLUSIONS: Lutein could improve the side effects of induced PCOS by DHEA on body weight and uterine parameters.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Lutein, Uterine histopathology, Body weight, Mice

Copyright © 2020. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution- 4.0 International License which permits Share, copy and redistribution of the material in any medium or format or adapt, remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially.

Corresponding author's email: mogheiseh@yahoo.com Tel/Fax: 071-36138824/071-32286940

How to cite this article:

Bandariyan, E., Mogheiseh, A., Ahmadi, A. (2021). Study of Body Weight and Histomorphometry of Uterus in Experimentally Polycystic Ovary Syndrome Induced by Dehydroepiandrosterone in Mouse Models Treated with Lutein. J Vet Res, 76(2), 242-249. <https://doi.org/10.22059/jvr.2020.297748.3023>

Figure Legends and Table Captions

Table 1. The effect of different dosages of lutein on histological parameters of uterus in the mouse models of PCOS on day 49; ^{abc} different superscript letters indicate a significant difference in each column.

Chart 1. The effect of different dosages of lutein on body weight of the mouse models of PCOS at the start of the study (day 0), after the induction of PCOS (day 21), and at the end of treatment with lutein (day 49). Different letters upon columns in each day indicate significant differences between the groups.

Figure 1. Microscopic sections of uterine horn in the control (A), PCOS (B), Lutein 125 (C), and Lutein 250 (D) groups on day 49. Black arrow: Endometrium, Brown arrow: Myometrium, Blue arrow: Serosa, Black circle: endometrial gland branches (H and E Staining, ×10).