مجله علمی ـ پژوهشی زیست‌شناسی جانوری تجربی
سال هفتم، شماره سوم، پیاپی بیست و هفتم، زمستان ۱۳۹۷ (۷۸-۷۱)

بررسی امکان ایجاد مدل اختلال سندروم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده با ژله رویال در موش‌های صحرایی

رضا خادمیان راد[۱]، سید ابراهیم حسینی[۲*]
۱. کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
۲. دانشیار، گروه زیست‌شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۰/۱۰ - تاریخ تصویب: ۱۳۹۷/۱۰/۸)

چکیده
مطالعات انسانی برای درک پاتوژنز سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) به دلیل محدودیت‌های اخلاقی و عملی با چالش‌های فراوانی روبرو می‌باشد بنابراین استفاده از مدل‌های حیوانی در مطالعات مربوط به این سندروم از ارزش بالایی برخوردارند. لذا با توجه به خواص استروژنیک ژله رویال، این پژوهش با هدف بررسی امکان ایجاد مدل اختلالPCOSالقا شده با ژله رویال در رت‌انجام گردید. در این مطالعه تجربی، از ٤٠ سر رَت ماده بالغ با وزن ۲۰±۱۸۰ گرم استفاده گردید که به ۵ گروه ۸تایی شامل گروه‌های کنترل (بدون تیمار)، شاهد (نرمال سالین) و ۳ دسته تجربی دریافت‌کننده مقادیر ۱۰۰۰mg/kgBW، ۵۰۰، ۲۵۰ تقسیم شدند. در این مطالعه کلیه تجویزها به‌صورت تزریق درون‌صفاقی و برای مدت ۲۱ روز انجام گردید. در پایان دوره با خون‌گیری از قلب حیوانات، غلظت سرمی هورمون‌های استرادیول، پروژسترون، تستوسترون، LH و FSH اندازه‌گیری با جداسازی تخمدان‌ها و تهیه مقاطع بافتی تعداد فولیکول‌های تخمدانی شمارش گردیدند. داده‌ها با کمک آزمون‌های ANOVA و توکی مورد آنالیز قرار گرفتند و سطح معنی‌داری اختلاف داده‌ها p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. نتایج این مطالعه نشان داد که غلظت سرمی هورمون استرادیول و تعداد فولیکول‌های پریموردیال در گروه دریافت کننده دوز ۲۵۰mg/kgBW نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است (p<۰/۰۵)؛ همچنین در بررسی هیستوپاتولوژیک بافت تخمدان‌ها نیزکیست‌های تخمدانی مشاهده نگردید. ژل رویال غلظت سرمی هورمون استرادیول و تعداد فولیکول‌های پریموردیال را در دوز ۲۵۰mg/kgBW افزایش داده ولی با افزایش دوز تغییری در غلظت سرمی هورمون‌های جنسی، بافت و عملکرد تخمدان ایجاد نمی‌نماید.

واژه‌های کلیدی: ژله رویال، سندروم تخمدان پلی‌کیستیک، **مدل حیوانی**.

Investigation of Establishment Possibility of Royal Jelly-induced Polycystic Ovary Syndrome Disorder Model in Rat

Reza Khademian Raad[1], Seyed Ebrahimi Hosseini[2*]
1. Department of Biology Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
2. Department of Biology Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran
(Received: Dec. 31, 2017 - Accepted: Dec. 29, 2018)

Abstract
Human studies have great challenges in understanding the pathogenesis of polycystic ovary syndrome due to ethical and practical limitations and animal models have high value in the study of this syndrome. Regarding estrogenic properties of royal jelly, the aim of this study was to investigation of establishment possibility of royal jelly-induced polycystic ovary syndrome disorder model in rat. In this experimental study,40 adult virgin female rats strain weighing 180±20grwere divided in 5 groups of 8. control group without treatment, sham group received normal saline as treatment solvent and 3 experimental groups respectively intraperitoneally injection received 250, 500 and 1000mg/kgBW of royal jelly for 21 days.At the end of the treatment period the blood samples were taken from all groups, serum concentration of sex hormones were measured and the follicles were counted by isolating the ovaries and preparing the tissue sections. The data were analyzed using one-way ANOVA. The results of this study showed that the serum concentration estradiolhormone and the number of primordial follicles in the 250mg/kgBW recipient group were significantly increase than control group (p<0.05); Also ovarian cysts were not observed in histopathologic examination of ovarian tissue. Royal jelly increases serum concentration estradiol hormone and the number of primordial follicles at a minimal dosage but with increasing does not changes in serum concentration of sex hormones also tissue and ovarian function.

Keywords: Animal modeling, Polycystic ovary syndrome, Royal Jelly.

* نویسنده مسئول: E-mail: ebrahim.hossini@yahoo.com

مقدمه

سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)[1] یک اختلال هتروژن تخمدان‌ها است (Wang *et al*., 2017). PCOS با نشانه‌های هیپرآندروژنیسم نظیر هیرسوتیسم، آکنه و طاسی با الگوی مردانه یا آلوپسی آندوژنیک،کیست‌های تخمدانی مشخص در سونوگرافی، اضطراب و افسردگی،چاقی، دردهای لگنی و اختلال در متابولیسم گلوکز و چربی معرفی می‌گردد (Lindheim *et al*., 2017). بیش از ده درصد از زنان در سنین باروری از اختلال PCOS با عدم تخمک‌گذاری و دیگر نشانه‌های بالینی و بیوشیمیایی این اختلال مانند هیپرآندروژنیسم رنج می‌برند (Glintborg *et al*., 2017). در رابطه با خاستگاه و دلایل ایجاد این بیماری و پاتوفیزیولوژی دقیق آن ناشناخته‌های زیادی وجود دارد و تاکنون دلایل مختلفی از قبیل افزایش غلظت هورمون‌های LH، FSH و هورمون آنتی‌مولرین[2] (Garg *et al*., 2016)، التهاب و استرس اکسیداتیو (Victor *et al*., 2016)، اختلال در نظم فاکتورهای رگ‌زایی، نقص در مکانیسم‌های کنترل سلولی اولیه و عوامل ژنتیکی (Sørensen *et al*., 2016) را در پاتوژنز PCOS مؤثر دانسته‌اند. اختلالPCOS با افزایش تعداد فولیکول‌های آنترال و حجم استروما توصیف می‌گردد (Boots *et al*. ,2015). یکی از نشانه‌های مهم PCOS حضور ۱۰ کیست کوچک با قطر بین ۲ تا ۹ میلی‌متر در یک یا هر دو تخمدان می‌باشد (El Hayek *et al*., 2016). با توجه به محدودیت‌های اخلاقی و عملی مطالعات PCOS در انسان به‌کارگیری مدل‌های حیوانی برای بررسی مکانیسم‌های زیربنایی این اختلال از ارزش بالایی برخوردار می‌باشند و در بین مدل‌های حیوانی برای مطالعات سبب‌شناسی PCOS، نمونه‌های حیوانی، موش‌های صحرایی، گوسفند و میمون رزوس بیشتر از سایر حیوانات مورد بررسی قرار گرفته‌اند و اغلب به‌عنوان مدل‌های آندروژنیزه[3] نامیده می‌شوند (Padmanabhan *et al*., 2013). در مدل‌های حیوانی اختلال PCOS را با افزایش میزان هورمون‌های آندروژنیک ایجاد می‌نماید (Walters *et al*., 2016). در جوندگان برای ایجاد اختلال PCOS از روش‌هایی نظیر تجویز آنتی‌پروژستین‌ها، دست‌کاری‌های ژنتیکی (Kauffman *et al*., 2015) و تغییرات ریتم‌های نوری استفاده می‌کنند (Kangm *et al*., 2015). فیتواستروژن‌ها ترکیبات پلی‌فنولیک مشتق‌شده از گیاهان با ساختاری شبیه ۱۷بتا-استرادیول بوده که تحت عنوان مولکول‌های استروژن غیراستروئیدی و یا شبه استروژن[4] نیز نامیده می‌شوند (Poluzzi *et al*., 2014).

شواهدی در دست می‌باشد که فیتواستروژن‌های موجود در رژیم غذایی می‌توانند اثرات مخربی بر عملکرد تولیدمثلی در زنان بالغ برجای گذارند (Wocławek-Potocka *et al*., 2013). زنبور عسل یکی از موجودات شگفت‌انگیز در طبیعت می‌باشد که ترکیبات فیتواستروژن با خواص بیولوژیکی معجزه‌آسایی نظیر ژله رویال[5] تولید می‌نماید که از آن برای اهداف درمانی استفاده می‌شود (Lee *et al*., 2015). ژله رویال یک ماده چسبناک اسیدی و شیری رنگ با بو و مزه کمی تند می‌باشد، که از غدد هیپوفارینژیال[6] و ماندیبولار[7] زنبورهای کارگر ترشح می‌شود و یک ماده غذایی ضروری برای لاروها (تا سه روزگی) و ملکه (تا آخر عمر) می‌باشد (Chen *et al*., 2016). ژله رویال حاوی آب، پروتئین، کربوهیدرات، چربی، نمک‌های معدنی، ویتامین‌های

1. Polycystic Ovary Syndrome
2. Anti-Mullerian Hormone
3. Androgenized Models
4. Estrogen-like
5. Royal Jelly
6. Hypopharyngeal Glands
7. Mandibular Gland

مختلف، هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون، پرولاکتین و استرادیول، مواد معدنی، اسیدهای آمینه آزاد، اسیدهای چرب و مواد فعال زیستی می‌باشد (Pasupuleti *et al*., 2016). از جمله خواص مهم دارویی و بیولوژیکی ژله رویال در انسان شامل فعالیت‌های استروژنیک، آندروژنیک و تعدیل‌کننده میزان هورمون‌های جنسی می‌باشد (Chen *et al*., 2016). ژله رویال عملکردی شبیه به ۱۷بتا- استرادیول دارد و اثرات شبه- استروژنیک آن در شرایط *in vitro* و *in vivo* اثبات گردیده است و این اثرات بیشترمربوط به اسیدهای چرب موجود در آن می‌باشد (Nascimento *et al*., 2015). اصطلاح مدل حیوانی اشاره برای یک حیوان با بیشترین شباهت به گروه هدف انسانی و مدلی تأیید شده است که الزاما نیازی به این که دقیقاً شبیه به انسان باشد، نداشته و در واقع مدل بهینه مدلی است که به سادگی با هزینه‌های نگهداری پایین و مسئولیت رسیدگی آسان در دسترس باشد (Yee *et al*., 2017). در همین راستا جوندگانی مانند موش و رت به عنوان گسترده‌ترین مدل‌های حیوانی مورد استفاده در تحقیقات معرفی گردیده‌اند (Zhang *et al*., 2015). لذا با توجه به شیوع نسبتاً زیاد بیماری تخمدان پلی‌کیستیک در بین زنان در جوامع مختلف و عوارض بسیار بالای این اختلال برای این گروه از بیماران که یکی از آن‌ها از دست رفتن قدرت باروری و نازایی است، مطالعه در رابطه با دلایل ایجاد این بیماری و همچنین در ارتباط با روش‌های درمان آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در همین راستا این مطالعه در جهت بررسی توانایی ژله رویال در القای سندروم تخمدان پلی‌کیستیک در موش‌های صحرایی ماده بالغ با هدف امکان ایجاد مدل حیوانی و معرفی یک روش نوین در القای سندروم تخمدان پلی‌کیستیک به منظور مطالعات درمانی و تحقیقاتی این سندروم انجام گردید.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی ماده بالغ با محدوده سنی ۶۰ تا ۷۰ روز و میانگین وزنی ۲۰±۱۸۰ گرم استفاده گردید. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه با کد IR.miau139632441 به تصویب رسید. در این مطالعه حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و قفس‌های استاندارد نگهداری شدند و به آب شیرین شهری و غذای مخصوص رت تهیه‌شده از شرکت خوراک دام به‌پرور دسترسی یکسان و آزادانه داشتند. در این بررسی پس از هم‌سیکل‌سازی حیوانات (Hosseini *et al*.,2013) نمونه‌ها به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۸تایی شامل گروه‌های کنترل (فاقد تیمار)، شاهد (تحت تیمار با نرمال سالین به‌عنوان حلال دارو) و سه گروه آزمایشی دریافت‌کننده دوزهای و mg/kgBW ۲۵۰، ۵۰۰ و۱۰۰۰ تقسیم گردیدند. در این مطالعه ژله رویال (RJ) از شرکت پارس عسل شیراز به‌صورت تازه و منجمد تهیه و در کل دوره در دمای ۲±۱۸- درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید. در این بررسی برای محلول‌سازی ژله رویال از همزن مغناطیسی مدل RH Basic-2 ساخت شرکت IKA کشور آلمان استفاده گردید. همچنین کلیه تجویزها به‌صورت درون‌صفاقی و برای مدت ۲۱ روز صورت گرفت (Hosseini *et al*., 2013). در پایان دوره آزمایش و بعد از بی‌هوش نمودن حیوانات باترکیب کتامین/زایلازین تهیه‌شده از شرکت Alfasan کشور هلند، از قلب حیوانات توسط سرنگ ۵ میلی‌لیتری خونگیری به‌عمل آمد و با استفاده ازدستگاه سانتریفیوژ مدل EBA20 شرکت HETTICH کشور آلمان اقدام به جداسازی سرم مورد نیاز گردید. در این بررسی جهت اندازه‌گیری غلظت سرمی هورمون‌های استرادیول و پروژسترونا‌ز کیت‌های Monobind (4825-300A و 4925-300A) ساخت آمریکا، هورمون تستوسترون از کیت IBL (RE52151) ساخت کشور آلمان و

هورمون‌های LH و FSH از کیت‌های شرکت تولیدی dhtj استفاده شد.

نتایج حاصل از آنالیز داده‌های این مطالعه نشان داد که تنها در گروه تجربی تحت تیمار با دوز ۲۵۰mg/kgBW میزان سرمی هورمون استرادیول افزایش معنی‌داری در سطح p<۰/۰۵ نسبت به گروه کنترلدارد، در حالی که در میانگین سرمی هورمون‌های پروژسترون، تستوسترون، FSH و LH در گروه‌های تجربی دریافت‌کننده ۲۵۰ mg/kgBW، ۵۰۰ و۱۰۰۰ ژله رویال، تفاوت معنی‌داری نسبت به کنترل شاهد مشاهده نگردید (جدول ۱).

همچنین بر اساس نتایج حاصل از مقایسه میانگین فولیکول‌های اولیه، ثانویه،گراف و اجسام زرد تنها در میانگین فولیکول‌های پریموردیال در حیوانات تحت تیمار با دوز ۲۵۰mg/kg افزایش معنی‌داری در سطح p<۰/۰۵ مشاهده گردید (جدول ۲).

به‌علاوه بررسی‌های هیستوپاتولوژیک بافت تخمدان در گروه‌های آزمایشی مختلف، نشان داد که در تمام گروه‌های تجربی فولیکول‌های تخمدانی در مراحل مختلف رشد و نمو وجود دارند که نشان‌دهنده تخمک‌گذاری طبیعی می‌باشد، نکته قابل توجه این‌که در گروه‌های آزمایشی تحت تیمار با دوزهای مختلف ژله رویال هیچگونه فولیکول کیستیک مشاهده نگردید (شکل ۱).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که ژل رویال در دوز ۲۵۰mg/kg باعث افزایش میزان غلظت سرمی هورمون استرادیول و تعداد فولیکول‌های پریموردیال می‌شود و در رشدونمو فولیکول‌های تخمدانی و ایجاد کیست‌های تخمدانی تاثیر معناداری ندارد. در میان مدل‌های حیوانی برای مطالعه سبب‌شناسی PCOS مدل موش، موش‌های صحرایی، گوسفند و میمون رزوس بیشترین گروه‌های مطالعاتی را شامل می‌شوند (Padmanabhan *et al*., 2013) با این‌حال برخی دانشمندان اعتقاد دارند با وجود انواع جوندگان مدل PCOS هیچ استاندارد طلایی برای آشکارسازی طیف کاملی از اختلالات زنان مبتلا به PCOS در مدل‌های حیوانی مشاهده نمی‌شود (Maliqueo *et al*., 2014).

جدول ۱. مقایسه میانگین غلظت سرمی هورمون‌های جنسی درگروه‌های آزمایشی (میانگین±SEM)

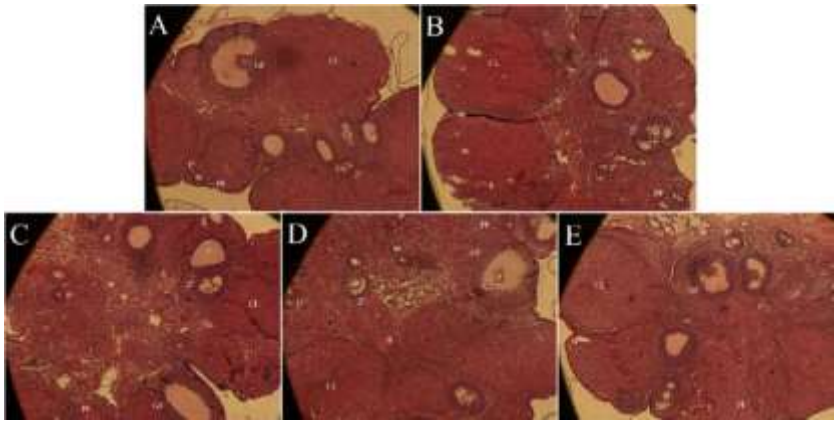
هورمون‌ها / گروه‌ها	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	تستوسترون (ng/ml)	استرادیول (pg/ml)	پروژسترون (ng/ml)
کنترل	۰/۴۸±۰/۰۲	۰/۳۵±۰/۰۳	۱/۵۹±۰/۲۴	۶۵/۷۳±۱۲/۵۴	۲۰/۵۲±۲/۱۶
شاهد	۰/۵۵±۰/۰۶	۰/۴۳±۰/۰۳۴	۱/۵۸±۰/۱۸	۷۷/۲۹±۱۱/۶	۱۷/۲±۱/۳۶
تجربی ۱ (ژل رویال ۲۵۰mg/kg)	۰/۵۴±۰/۰۲	۰/۳۸±۰/۰۴۲	۱/۳۹±۰/۲۴	۱۳۶/۱۲±۲۲/۰۳*	۲۰/۷۵±۳/۸۳
تجربی ۲ (ژل رویال ۵۰۰mg/kg)	۰/۵۶±۰/۰۳	۰/۴±۰/۰۵	۱/۵۳±۰/۲	۹۹/۰۹±۹/۳۲	۲۰/۷۷±۵/۳۳
تجربی ۳ (ژل رویال ۱۰۰۰mg/kg)	۰/۴۹±۰/۰۳	۰/۴۳±۰/۰۵۲	۱/۷۹±۰/۲	۹۸/۲۵±۱۳/۲	۱۸/۷±۲/۷۴

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل در سطح p<۰/۰۵.

جدول ۲. مقایسه تعداد فولیکول های تخمدانی در گروه‌های تیمار شده با ژل رویال نسبت به گروه کنترل (خطای معیار میانگین± میانگین)

دودمان سلولی / گروه‌ها	فولیکول پریموردیال	فولیکول اولیه	فولیکول ثانویه	فولیکول گرآف	جسم زرد
کنترل	۳/۵۷±۰/۳۷	۳/۶۶±۰/۹۲	۳/۲±۰/۳۸	۳/۵۷±۰/۴۳	۳/۴۳±۰/۳۷
شاهد	۳/۵±۰/۶۵	۴/۱۲±۰/۴۴	۳/۸±۰/۴۹	۲/۸۴±۰/۴	۳/۲۵±۰/۲۵
تجربی ۱ (ژل رویال ۲۵۰mg/kg)	۶/۵±۰/۸۷*	۴/۸۷±۰/۳	۳/۵±۰/۲۷	۳/۳۷±۰/۲۶	۳/۳۷±۰/۴۲
تجربی ۲ (ژل رویال ۵۰۰mg/kg)	۴/۲±۰/۲	۴/۳۷±۰/۵	۴/۵±۰/۷۶	۳/۲۹±۰/۴۶	۴/۱۵±۰/۴
تجربی ۳ (ژل رویال ۱۰۰۰mg/kg)	۴/۵۷±۰/۳	۴/۵±۰/۴۶	۴±۰/۵۳	۳/۱۴±۰/۴۲	۴/۳۳±۰/۲۱

* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح p≤۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل.



شکل ۱. فتومیکروگراف بافت تخمدان در گروه‌های آزمایشی. بررسی هیستوپاتولوژیک فتومیکروگراف‌های حاصل ازبافت تخمدان در گروه کنترل بدون تیمار (A)، شاهد (B)، گروه آزمایشی تحت تیمار با ۲۵۰ mg/kg ژل رویال (C)، گروه آزمایشی تیمار با ۵۰۰mg/kg ژل رویال (D) و گروه آزمایشی تحت تیمار با ۱۰۰۰mg/kg ژل رویال (E). PF: فولیکول پریموردیال، °1: فولیکول اولیه، °2: فولیکول ثانویه، GF: فولیکول گراف و CL: جسم زرد (بزرگنمایی ۴X).

با توجه به آنکه ژل رویال باعث افزایش بیان نسبی ژن‌های سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز می‌شود. بنابراین این ترکیب موجب بهبود وضعیت اکسیداتیو محیط رشد تخمک و بلوغ هسته‌ای تخمک و رشدونمو آن می‌شود (Mohamadi *et al*., 2016). بنابراین در پژوهش حاضر نیز علی الرغم وجود ترکیبات استروئیدی در ژل رویال که در ایجاد تخمدان پلی‌کیستیک دخالت دارند اما احتمالاً به‌دلیل بهبود وضعیت اکسیداتیو محیط تخمدان مانع ایجاد تخمدان پلی‌کیستیک شده است.برخلاف نظر پژوهشگران که ایجاد مدل‌های حیوانی برای بررسی پاتوژنز PCOS را با افزایش میزان هورمون‌های جنسی و به‌کارگیری آندروژن‌ها مانند تستوسترون، تستوسترون پروپیونات[1]، آندروستندیون[2] همچنین استروژن‌ها مانند استرادیول والِرات[3] میسر می‌دانند و اعتقاد دارند این مدل‌ها فیزیوپاتولوژی شبیه به آنچه در زنان مبتلا به PCOS اتفاق می‌افتد را به نمایش می‌گذارند (Walters *et al*., 2016)، در پژوهش حاضر ژله رویال با وجود دارا بودن ترکیبات آندروژنیک و استروژنیک قادر به ایجاد اختلال PCOS در موش‌های صحرایی نگردید. همچنین نشان داده شده است که برای ایجاد موش‌های صحرایی مدل PCOS می‌توان از لترزول[4] که باعث افزایش میزان سرمی تستوسترون می‌شود استفاده نمودند (Dăneasă *et al*., 2016). با توجه به آن‌که ژله رویال باعث کاهش سطح سرمی هورمون‌های استروژن، کورتیزول و تستوسترون و افزایش میزان پروژسترون می‌شود (Nahavandi *et al*., 2014). لذا با عنایت به آن‌که افزایش سطح سرمی هورمون‌های آندروژنیک و استرادیول و کاهش پروژسترون باعث ایجاد تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود (Ferreira *et al*., 2013). لذا در پژوهش حاضر نیز احتمالاً ژل رویال با کاهش میزان هورمون‌های آندروژنیک و استرادیول و افزایش میزان هورمون پروژسترون موجب پیشگیری از تخمدان پلی‌کیستیک شده است. ژل رویال حاوی ویتامین‌های مختلفی نظیر اسید فولیک، بیوتین، ریبوفلاوین، اینوزیتول و پیرودوکسین است (Nascimento *et al*., 2015) و با توجه به آن که اسید فولیک باعث بهبود تخمگذاری

1. Testosterone Propionate
2. Androstenedione
3. Estradiol Valerate
4. Letrozol

می‌شود (Urniawan *et al*., 2014) لذا در پژوهش حاضر نیز احتمالاً ژل رویال با داشتن اسید فولیک باعث بهبود عملکرد تخمدان شده است. استرس اکسیداتیو به اختلال در تعادل بین اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها اشاره دارد که موجب فراوانی اکسیدان‌ها می‌شود و حیوان برای حفظ تعادل اکسیداتیو، از دو سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیر آنزیمی استفاده می‌کنند و تا زمانی که این سیستم‌ها در حال برقراری تعادل اکسیداتیو هستند از آسیب به بافت‌ها و سلول‌ها جلوگیری به‌عمل می‌آید (Ghanbari *et al*., 2016). لذا با توجه به شواهد به‌دست‌آمده پلی‌فنول‌ها و فنول‌های موجود در ساختار اصلی ژله رویال باعث ایجاد خاصیت آنتی‌اکسیدانی در راستای اهداف درمانی به‌ویژه محافظت در برابر رادیکال‌های آزاد این ترکیب ارزشمند می‌گردد.

بر اساس یافته‌های این پژوهش، ژله رویال توانایی ایجاد سندروم تخمدان پلی‌کیستیک در موش‌های صحرایی بالغ و پیرو آن ایجاد مدل این سندروم را ندارد.

سپاسگزاری

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد آقای رضا خادمیان‌راد دانش آموخته دوره کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری دانشگاه آزاد اسلامی شیراز است، لذا نویسندگان از معاونت پژوهش دانشگاه به‌دلیل فراهم نمودن امکانات لازم جهت انجام این مطالعه، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

REFERENCES

Boots, CE.; Jungheim, ES.; (2015). Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics. SeminReprod Med; 33(4): 270-275.

Chen, YF.; Wang, K.; Zhang, YZ.; Zheng, YF.; Hu, FL.; (2016). In Vitro Anti-Inflammatory Effects of Three Fatty Acids from Royal Jelly. Mediators Inflamm; 3583684.

Dăneasă, A.; Cucolaş, C.; Lenghel, LM.; Olteanu, D.; Orăsan, R.; Filip, GA.; (2016). Letrozolevs estradiol valerate induced PCOS in rats: glycemic, oxidative and inflammatory status assessment. Reproduction; 151(4): 401-9.

El Hayek, S.; Bitar, L.; Hamdar, LH.; Mirza, FG.; Daoud, G.; (2016). Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. Front Physiol.; 7: 124.

Ferreira, D.; Rocha, HC.; LC Loro, VL.; Marqueze, A.; Koakoski, G.; (2013). Bee Products Prevent Agrichemical-Induced Oxidative Damage in Fish. PLoS ONE; 8(10), e74499.

Garg, D.; Tal, R.; (2016). The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome.Reprod Biomed Online; pii: S1472-6483(16)30070-0.

Ghanbari, E.; Nejati, V.; Khazaei, M.; (2016). Antioxidant and protective effects of Royal jelly on histopathological changes in testis of diabetic rats. Int J Reprod Biomed (Yazd); 14(8): 519-526.

Glintborg, D.; Andersen, M.; (2017). Managementof endocrine disease: Morbidity in polycystic ovary syndrome.Eur J Endocrinol; 176(2): R53-R65.

Hosseini, E.; Frozanfar, M.; Payehdar, A.; (2013). The effect of hydroalcoholic extract of purslane on serum concentration of esterogen, progesterone, prolactin and gonadotropins in mature female rats. J ShahrekordUniv Med Sci; 15(5): 12-21.

Kang, X.; Jia, L.; Shen, X.; (2015). Manifestation of Hyperandrogenism in the Continuous Light Exposure-Induced PCOS Rat Model. BioMed Res Int; 2015: 943694.

Kauffman, AS.; Thackray, VG.; Ryan, GE.; Tolson, KP.; Glidewell-Kenney, CA.; Semaan, SJ.; (2015). A Novel Letrozole Model Recapitulates Both the Reproductive and Metabolic

Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome in Female Mice. BiolReprod; 93(3): 69.

Lee, JA.; Kim, YM.; Hyun, PM.; Jeon, JW.; Park, JK.; Suh, GH.; (2015). Honeybee (*Apismellifera*) Venom Reinforces Viral Clearance during the Early Stage of Infection with Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus through the Up-Regulation of Th1-Specific Immune Responses. Toxins; 7(5): 1837-1853.

Lindheim, L.; Bashir, M.; Münzker, J.; Trummer, C.; Zachhuber, V.;, Leber, B.; (2017). Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. PLoS ONE; 12(1): e0168390.

Maliqueo, M.; Benrick, A;. Stener-Victorin, E.; (2014). Rodent models of polycystic ovary syndrome: phenotypic presentation, pathophysiology, and the effects of different interventions. SeminReprod Med; 32(3):183-93.

Mohamadi,S.; Deldar, H.; Ansary, Z.; Shoreh, B.; (2016). Effect of royal jelly on gene expression of antioxidant enzymes in in vitro maturation and embryo development of goat oocytes. Animal Production; 18(4): 867-876.

Nahavandi, F.; Nejati, V.; Najafi, G.; (2014). The Effect of Chronic Immobilization Stress and Royal Jelly on Level of Steroid Hormones, Cortisol and Histological Changes in Uterine Tissue in Female Mice. J MazandaranUniv Med Sci; 24(118): 60-70URL: http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-4579-fa.html

Nascimento, AP.; Moraes, LAR.; Ferreira, NU.; Moreno, GP.; Uahib, FGM.; Barizon, EA.; Berretta, AA.; (2015). The Lyophilization Process Maintains the Chemical and Biological Characteristics of Royal Jelly. Evid Based Complement Alternat Med; 2015: 825068.

Padmanabhan, V.; Veiga-Lopez, A.; (2013). Animal models of the polycystic ovary syndrome phenotype. Steroids; 78(8): 734-740.

Pasupuleti, VR.; Sammugam, L.; Ramesh, N.; Gan, SH.; (2017). Propoli and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. Oxid Med Cell Longev; 2017: 1259510.

Poluzzi, E.; Piccinni, C.; Raschi, E.; Rampa, A.; Recanatini, M.; Ponti, FD.; (2014). Phytoestrogens in Postmenopause: The State of the Art from a Chemical, Pharmacological and Regulatory Perspective. Curr Med Chem.; 21(4): 417-436.

Sørensen, AE.; Wissing, ML.; Englund, ALM.; Dalgaard, LT.; (2016). MicroRNA Species in Follicular Fluid Associating With Polycystic Ovary Syndrome and Related Intermediary Phenotypes. J ClinEndocrinolMetab; 101(4): 1579-1589.

Urniawan, E.; Djuwantono, T.; Sabarudin, U.; Krisnadi, SR.; Permadi, W.; Madjid, TH.; (2014). Difference of endometrial thickness and vascularity in women stimulated by clomiphene citrate with and without vitamin C and E. Am J of Research Communication; 2(10): 11-22.

Victor, VM.; Rovira-Llopis, S.; Bañuls, C.; Diaz-Morales, N.; Martinez de Marañon, A.; Rios-Navarro, C.; (2016). Insulin Resistance in PCOS Patients Enhances Oxidative Stress and Leukocyte Adhesion: Role of Myeloperoxidase. PLoS ONE; 11(3): e0151960.

Walters, KA.;(2016). Androgens in polycystic ovary syndrome: lessons from experimental models. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes; 23(3): 257-263.

Wang, L.; Qi, H.; Baker, P.N.; Zhen, Q.; Zeng, Q.; (2017). Altered Circulating

Inflammatory Cytokines Are Associated with Anovulatory Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Women Resistant to Clomiphene Citrate Treatment. Med SciMonit; 23: 1083-1089.

Wocławek-Potocka, I.; Mannelli, C.; Boruszewska, D.; Kowalczyk-Zieba, I.; Waśniewski, T.; Skarżyński, DJ.; (2013). Diverse Effects of Phytoestrogens on the Reproductive Performance: Cow as a Model. Int J Endocrinol; 650984.

Yee, T L.; Victoria, L.; Hiu, Y L.; Yin, W F.; Sophia, FS.; (2017). Animal models of atherosclerosis.Biomed Rep; 6(3): 259-266.

Zhang, N.; Li, D.; Shao, J.; Wang, X.; (2015). Animal models for bladder cancer: The model establishment and evaluation (Review). OncolLett; 9(4): 1515-1519.