

## اثرات کورکومین بر کبد رت‌های ویستار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القاء شده با استرادیول والرات

محمد نبیونی<sup>۱\*</sup>، ویدا حجتی<sup>۲</sup>، آریتا قربانی<sup>۲</sup> و لطیفه کریم زاده باردئی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> تهران، دانشگاه خوارزمی (تربیت معلم)، دانشکده علوم زیستی، گروه سلولی و مولکولی

<sup>۲</sup> دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دامغان، گروه زیست‌شناسی

<sup>۳</sup> تهران، دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی و آزمایشگاه تحقیقاتی سلولی تکوینی

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۴/۶/۹

### چکیده

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) نارسایی اندوکروینی است که بافت کبدی را تحت تأثیر قرار داده و منجر به نکرور، فیروز و سیروز کبدی می‌شود. کورکومین ترکیب اصلی مشتق شده از ریشه گیاه زردچوبه (*Curcuma longa*) دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و اثرات محافظتی بر کبد است. در تحقیق حاضر پس از القاء سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS=Polycystic Ovary Syndrome) رت‌های بیمار تحت تیمار با کورکومین به‌عنوان یک عامل ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی قرار داده شدند. در این بررسی تجربی، تعداد ۹۰ سر رت بالغ ویستار به گروه کنترل (بدون هیچ تزریقی) و گروه PCOS (تحت تزریق زیرپوستی دو میلی‌گرم استرادیول والرات) تقسیم گردیدند. پس از ۶۰ روز و تأیید پلی‌کیستیک شدن این گروه به مدت ۱۴ روز متوالی تحت تزریق درون صفاقی غلظت ۳۰۰ mg/kgBW کورکومین قرار گرفتند و سپس بافت کبد و نمونه خون بمنظور مطالعات بافتی و تغییرات سطح پروتئین واکنشگر (CRP) P، استرادیول و تستوسترون برداشت شدند. داده‌ها با استفاده از روش تحلیل واریانس یک طرفه (one way ANOVA) در سطح  $P < 0.05$  و  $F > 3.567$  مقایسه شدند. نتایج حاصل از مطالعات سرمی و بافت‌های کبد رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین و اتوزین افزایش معنی‌داری در میزان شاخص‌های سرمی تحت بررسی و تعداد سلول‌های ایمنی کوپفر و هپاتوسیت‌های آسیب‌دیده در گروه مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نسبت به کنترل نشان داد. در حالیکه این علائم التهابی در گروه کورکومین بصورت معنی‌داری تقلیل یافت. افزایش میزان لیوپروتئین‌های با چگالی کم و تری‌گلیسرید در نمونه‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و کاهش میزان آنها در نمونه‌های تحت تیمار با کورکومین دیده شد. در مجموع نتایج نشان داد کورکومین از طریق خواص ضدالتهابی خود دارای اثرات مفیدی بر روی علائم التهابی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در کبد می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: کبد، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، کورکومین، رت.

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۶-۳۴۵۷۹۶۰۰، پست الکترونیکی: devbiokharazmi@gmail.com

### مقدمه

کورکومین یک ترکیب فنولی هیدروفوب مشتق شده از ریشه گیاه علفی زردچوبه (*Curcuma longa*) است و طیف وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی و فارماکولوژیکی را سبب می‌شود (۲). کورکومین تجاری محتوی حدود ۷۷ درصد Difeuloylmethane، ۱۷ درصد Demethoxy curcumin و ۶ درصد Bisdemethoxy curcumin است که به‌طورکلی به این ترکیبات کورکومینوئیدها گفته می‌شود. کورکومین به‌عنوان ماده اصلی گیاه زردچوبه شناسایی شده

بر کبد اعمال می‌کند. بدین ترتیب از این گیاه به‌عنوان محافظ کبدی نام برده می‌شود (۲، ۲۴).

به دلیل نقش مهم کبد در مسیرهای متابولیکی بدن، هرگونه اختلال در عملکرد کبد در گروه سندرم متابولیک (metabolic syndrome) دسته‌بندی می‌شود. سندرم متابولیک نیز با دارا بودن علائمی همچون مقاومت به انسولین و استروژن و سیتوکین‌های التهابی افزایش‌یافته، افزایش تعداد و فعالیت سلول‌های چربی همبستگی زیادی را با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نشان می‌دهد. گرچه مطالعات حیوانی در زمینه‌ی این همبستگی اندک است اما جوامع مورد مطالعه در ژاپن و امریکا نشان از بروز علائم سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS: Polycystic Ovary Syndrome) در زنان مبتلا به اختلالات متابولیکی و نیز تقلیل علائم متابولیکی و تولیدمثلی در این زنان توسط متفورمین به‌عنوان موثرترین و رایج‌ترین روش درمان دیابت نوع دو دارد. طیف وسیعی از اختلالات کبدی، سرطان کبد و از رده خارج شدن این بافت در هر دو سندرم قابل مشاهده است (۲۳).

PCOS شایع‌ترین علت ناباروری است (۲۰٪ علل ناباروری زوجین). ۶-۸٪ زنان سنین باروری مبتلا به این اختلال اندوکرینی‌اند (۴). افزایش مقاومت به انسولین در این سندرم نیز دیده شده است که خود انسولین باعث افزایش غیرطبیعی آندروژن می‌شود (۱۲). مبتلایان علائمی نظیر اختلالات قاعدگی و عدم تخمک‌گذاری، دیابت، چاقی، فشارخون بالا، افزایش سطح پروتئین واکنشگر C (شاخص بیماری‌های قلبی و التهابی)، افزایش آندروژن و هورمون‌های مردانه (تستوسترون، آندروستندیون و دهیدرواپی‌آندروستندیون) را احساس کنند (۹، ۱۱). زنان مبتلا به PCOS ویژگی‌های مشابه زیادی را به‌طور خاص با سندرم متابولیک از جمله اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان "هیپرانسولینمی" افزایش سیتوکین‌ها و فاکتورهای مشتق از چربی و دیس لیپیدمی دارند. دیس

و خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضد میکروبی و ضد سرطان‌زایی را نشان داده است. همچنین اثرات محافظی بر کبد و کلیه دارد و مهارکننده انعقاد خون است و مانع از حمله انفارکتوس میوکاردیک می‌شود. گیاه زردچوبه به‌طور سنتی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها به کار می‌رود. به‌ویژه به‌عنوان یک ماده که دارای اثر ضدالتهابی است. همچنین کورکومین باعث افزایش کارایی سیستم ایمنی، افزایش حفاظت سیستم قلبی-عروقی و سیستم عصبی می‌شود. دی‌فرولویل‌متان (Diferuloylmethan) که ۵-۲٪ زردچوبه را تشکیل می‌دهد، مشتقی از متان است که به‌وسیله‌ی دو بنیان اسیدفرولیک استخلاف شده است. این ترکیب در سال ۱۸۱۵ از زردچوبه استخراج‌شده و در سال ۱۹۱۰ ساختار آن تحت عنوان diferuloylmethan شناسایی شد. کورکومین ترکیبی است با فرمول  $C_{21}H_{20}O_6$  و با وزن مولکولی  $368/39$  گرم بر مولار که دمای ذوب آن  $183$  درجه سانتی‌گراد است. کورکومین در آب و اتر نامحلول ولی در الکل، اسیداستیک، استون، DMSO (دی‌متیل سولفواکسید) و در برخی روغن‌ها قابل حل می‌باشد (۱۹). بسیاری از مدل‌های انسانی و حیوانی مطالعه شده نشان داده‌اند که کورکومین حتی در دوزهای بسیار زیاد کاملاً بی‌خطر است. زردچوبه از قرن‌ها پیش برای درمان بیماری‌هایی نظیر بیماری‌های کبدی، پوستی و ویروسی مورد استفاده بوده است. خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی، ضدویروسی، ضدروماتیسمی و ضدالتهابی کورکومین را اثبات نموده‌اند. همچنین اثرات حفاظتی این ترکیب بر ضد بیماری‌های کبدی، پوستی و کلیوی اثبات شده است. کورکومین از نظر ساختمان شیمیایی پلی-فنول (diferuloylmethane) است. بدین جهت توان آنتی-اکسیدانی بالایی دارد و در شرایط استرس اکسیداتیو اثر محافظتی خود را از طریق پراکسیداسیون لیپیدی و جمع-آوری رادیکال‌های آزاد اکسیژن و افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیون اس ترانسفراز و در نتیجه گلوتاتیون داخل سلولی

لیپیدی در PCOS با افزایش تری‌گلیسیریدها و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا و کلسترول مشخص می‌شود. شاخص کلاسیک لیپوپروتئین آتروژنیک با افزایش تری‌گلیسیرید، کاهش سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا و نسبت بالای لیپوپروتئین با چگالی پایین به لیپوپروتئین با چگالی بالا که مشخصه زنان مبتلا به PCOS چاق می‌باشد مشخص می‌شود (۱۴).

با توجه به مصرف مداوم کورکومین به‌عنوان چاشنی غذایی و نیز با تکیه بر خواص ضدالتهابی این محصول گیاهی، در این مطالعه تلاش شد اثرات حمایتی کورکومین بر بافت کبد رت که درجاتی از آسیب بافتی را تحت تأثیر علائم متابولیسی PCOS نشان داد مورد بررسی قرارگیرد. بنابراین در این تحقیق فرض بر این است که این ترکیب بتواند موجب بهبود عوارض کبدی علائم سندرم تخمدان پلی-کیستیک گردد. هدف این تحقیق بررسی اثرات محافظتی کورکومین بر بافت کبد رت‌های ویستار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد.

## مواد و روشها

در این مطالعه ۹۰ سر موش آزمایشگاهی بزرگ (رت) نژاد ویستار ماده با وزن  $170 \pm 20$  گرم استفاده شد که در قفس‌های مخصوص با فضای استاندارد و تحت شرایط محیطی مناسب و درجه حرارت مطلوب ۲۴-۲۰ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته در مرکز تکنیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه خوارزمی نگهداری شدند. رت‌هایی که دارای دو الی سه دوره استروس منظم در طی دوازده الی چهارده روز مشاهده‌ی اسمیر واژینال بوده و در مرحله‌ی استروس سیکل تولیدمثلی خود قرار دارند انتخاب شدند. رت‌های در سه گروه دسته‌بندی شدند. گروه کنترل که هیچ ماده‌ای دریافت نکرد، گروه PCOS که القای این سندرم در آنها بواسطه‌ی تزریق تک‌مرحله‌ای زیرپوستی ۲ میلی‌گرم استرادیول والرات که در روغن کنجد حل شده بود، به رت‌های انتخاب شده با

معیارهای مذکور صورت گرفت و گروه شم که به همان میزان روغن کنجد به‌عنوان حلال استرادیول دریافت کردند. گروه کنترل، گروه شم و گروه PCOS به مدت ۶۰ روز پس از تزریق روغن کنجد و استرادیول والرات تحت بررسی‌های اسمیر واژینال قرارگرفتند (۱). این کار در اوایل روز صورت گرفت و به‌وسیله یک سوآپ پنبه‌ای که با آب یا سالین مرطوب و نرم شده به‌صورت دورانی از مخاط واژن رت‌ها نمونه‌گیری شد و بر روی یک لام تمیز قرارگرفت و بعد از فیکس کردن، نمونه روی لام را به وسیله متیلن بلو رنگ شد تا نامنظم شدن سیکل استروس که یکی از علائم PCOS است، بررسی و مشاهده شود. علاوه بر این به‌منظور تأیید نهایی القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، سه سر از رت‌ها را کشته و تخمدان‌های پلی-کیستیک مشاهده شد. رویت کیست‌های سفید در تخمدان آنها به‌صورت ماکروسکوپی و همچنین بررسی مقاطع بافتی رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین-اِئوزین به صورت میکروسکوپی، مشاهداتی دال بر القای PCOS در این گروه بود. به دلیل عدم وجود تفاوت معنی‌دار در مشاهدات و داده‌های مربوط به گروه شم، این گروه به قرینه گروه کنترل، حذف گردید. بدین ترتیب که از داده‌های گروه شم صرف‌نظر شد و تنها داده‌های مربوط به گروه کنترل لحاظ شد.

پس از بررسی تخمدان‌های سه سر رت از نظر مورفولوژی و حصول اطمینان از القای سندرم پلی‌کیستیک، تعدادی از رت‌های PCOS خود به دو گروه شم و تیمار شده با کورکومین تقسیم شدند. رت‌های گروه شم، حلال کورکومین دی متیل سولفوکسید (DMSO) دریافت کردند. به رت‌های گروه تیمار شده با کورکومین نیز با توجه به دوز مجاز کورکومین برای رت که ۱۰۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت گزارش شده است، میزان ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت‌ها کورکومین حل‌شده در DMSO به مدت ۱۴ روز به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد (۱۶). بنابراین گروه‌های مورد

جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌های حاصل از آزمایشات سرولوژیک و داده‌های حاصل از شمارش سلولی و مقایسه میانگین‌ها از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و نرم‌افزار Instat3 و آزمون آماری توکی در سطح  $P < 0.05$  و  $F > 3.567$  استفاده شد. تمامی آزمایش‌ها با حداقل سه تکرار انجام شده و نمودارها از طریق نرم‌افزار EXCEL رسم شدند.

### نتایج

**سنجش تری گلیسیرید:** میزان تری گلیسیرید سرم خون در گروه کنترل و شم تفاوت معنی‌داری نداشت و در محدوده طبیعی بود ولی در گروه PCOS میزان تری گلیسیرید نسبت به گروه کنترل و شم بالاتر بود و بررسی‌های مورفولوژیک در هنگام باز کردن بدن رت‌ها حاکی از وجود چربی‌های شکمی در بدن بخصوص اطراف تخمدان‌ها بود که خود تأییدی برافزایش کاملاً معنی‌دار سطح تری گلیسیرید خون در این گروه است. در واقع شیوع چاقی و دیس لیپیدی در رت‌های مبتلا به سندرم بیشتر از رت‌های کنترل و شم می‌باشد ولی میزان تری گلیسیرید در گروه تیمار شده با کورکومین بصورت معنی‌داری نسبت به گروه PCOS کاهش یافت (شکل ۱).

**سنجش HDL:** بررسی میزان HDL در سرم خون گروه‌های کنترل، شم، PCOS و تیمار شده با کورکومین نشان داد لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) در گروه PCOS نسبت به گروه کنترل و شم کاهش چشمگیری داشت در حالیکه میزان این فاکتور لیپوپروتئینی در سرم خون گروه تیمار شده با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین نسبت به گروه PCOS تقریباً حالت طبیعی و نزدیک به سطح آن در گروه کنترل و شم بود (شکل ۲).

**سنجش LDL:** میزان LDL نتایج مشابه با تغییرات تری-گلیسیرید نشان داد، بدین معنا که در گروه PCOS میزان سرمی LDL نسبت به گروه کنترل و شم افزایش ولی با

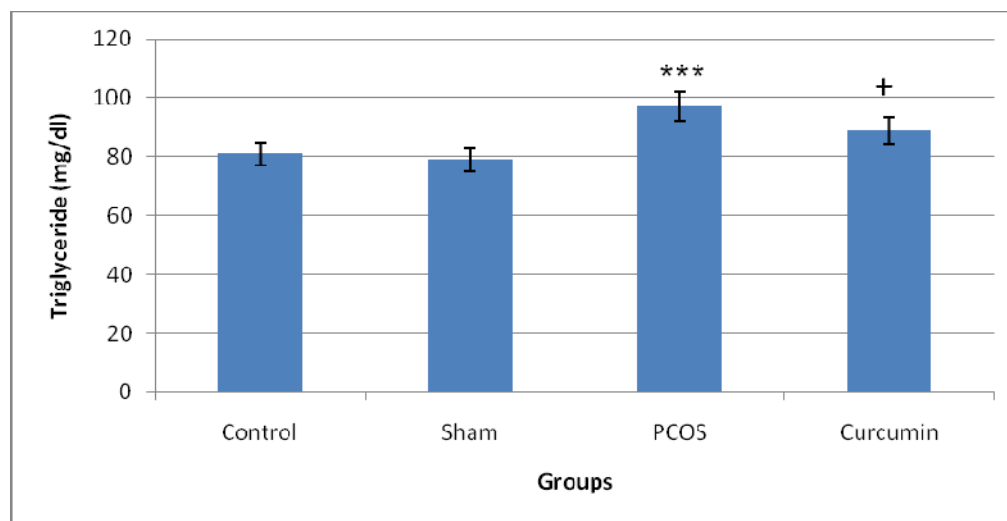
بررسی شامل گروه کنترل، گروه شم (DMSO)، گروه PCOS و گروه تیمار شده با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن کورکومین بودند. قسمت شکمی حیوان با الکل ۷۰ درصد استریل شد و حیوان را سرپایین نگه‌داشته طوری که احشاء به سمت پایین باشد و سرنگ انسولین حاوی محلول کورکومین به آرامی از بین کشاله ران و شکم وارد بدن رت شد. برای اطمینان از این‌که سوزن سرنگ انسولین وارد صفاق شده باشد ابتدا آسپیره کرده و در صورت عدم مشاهده مایع سبز یا زرد رنگ در سرنگ، تزریق انجام شد. پس از کشتن رت‌ها در اثر استنشاق کلروفرم، با استفاده از سرنگ ۵ سی‌سی خون‌گیری از قلب حیوانات انجام شد. سپس با استفاده از سانتریفیوژ ۳ هزار دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سرم نمونه‌های خونی را جدا کرده و به‌منظور بررسی تغییرات میزان سرمی پروفایل چربی به روش آنزیمی کالریمتری کمی GPO-PAP /CHOD-PAP/endpoint و با استفاده از معرف‌های تهیه‌شده توسط کمپانی زیست‌شیمی، تستوسترون و استرادیول به روش الیزا با استفاده از کیت Cosmo Bio Co. Ltd. Japan کشور ژاپن و میزان CRP به روش الیزا با استفاده از کیت Millipore's MILLIPLEX® MAP Rat/Mouse CRP Single Plex USA کشور آمریکا در هر چهار گروه کنترل، شم، PCOS و تیمار شده با کورکومین آزمایش‌های سرولوژیک انجام شد.

همچنین بافت کبدی از هر چهار گروه برداشت شده و در فیکساتیو بوئن قرارداد شد تا مطالعه بافت‌شناختی آن جهت بررسی اختلالات کبدی ناشی از القای PCOS و همچنین بررسی اثرات درمانی کورکومین بر این بافت صورت گیرد. جهت مقایسه بافت کبدی در چهار گروه تحت آزمایش و بررسی بروز نکروز کبدی در گروه بیمار و بهبود آن در گروه‌های تیمار شده با کورکومین از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین استفاده شد.

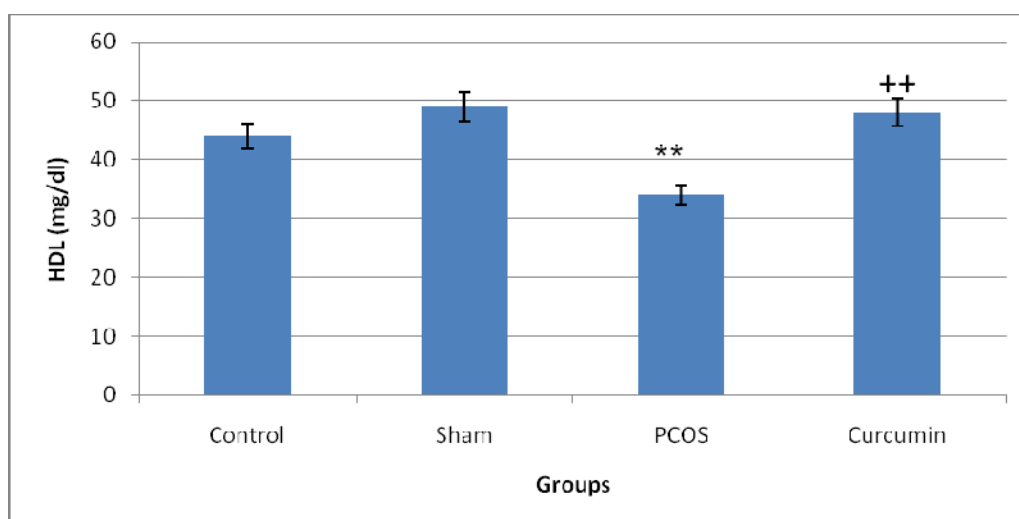
۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین میزان کلسترول در گروه تیمار یافته نسبت به گروه PCOS افزایش یافت (شکل ۴).

تیمار رت‌های متلاشه سندرم با کورکومین میزان این فاکتور کاهش معنی‌داری نسبت به گروه PCOS یافت (شکل ۳).

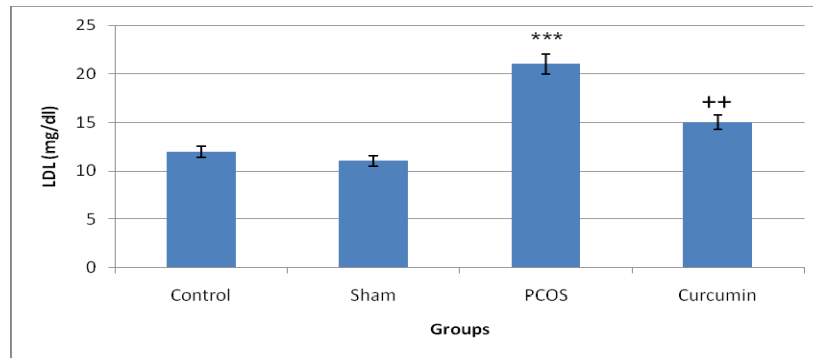
سنجش سطح سرمی کلسترول: سطح سرمی کلسترول پس از القاء PCOS در این گروه نسبت به گروه کنترل و شم کاهش یافت. درحالی‌که پس از تیمار رت‌ها با دوز



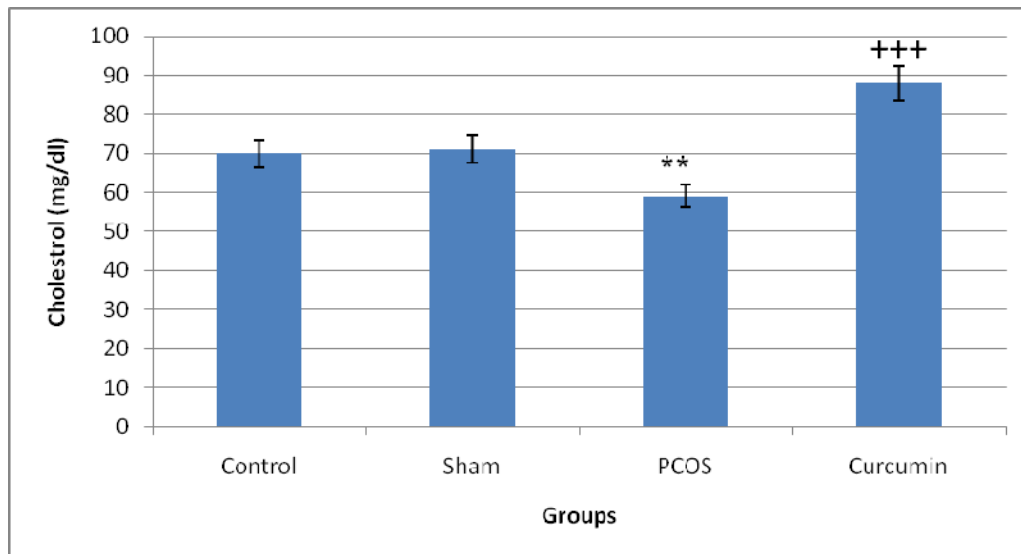
شکل ۱- تغییرات میزان تری‌گلیسیرید در گروه‌های کنترل، شم، PCOS و رت‌های PCOS تیمار شده با ۳۰۰ میلی‌گرم کورکومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان. علامت ستاره (\*) روی گروه PCOS نشان‌دهنده تغییرات معنی‌دار این گروه نسبت به گروه کنترل و شم می‌باشد و علامت بعلاوه (+) روی گروه رت‌های PCOS تیمار شده با کورکومین نشانگر تغییرات معنی‌دار این گروه نسبت به گروه PCOS است. (n=10، میانگین ± انحراف معیار)، \*P<0.05، \*\*\*P<0.001



شکل ۲- تغییرات میزان HDL در گروه‌های کنترل، شم، PCOS و رت‌های PCOS تیمار شده با ۳۰۰ میلی‌گرم کورکومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان. علامت ستاره (\*) روی گروه PCOS نشان‌دهنده تغییرات معنی‌دار این گروه نسبت به گروه کنترل و شم می‌باشد و علامت بعلاوه (+) روی گروه رت‌های PCOS تیمار شده با کورکومین نشانگر تغییرات معنی‌دار این گروه نسبت به گروه PCOS است. (n=10، میانگین ± انحراف معیار)، \*P<0.05، \*\*P<0.01



شکل ۳- تغییرات میزان LDL در گروه‌های کنترل، شم، PCOS و رت‌های PCOS تیمار شده با ۳۰۰ میلی‌گرم کورکومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان. علامت ستاره (\*) روی گروه PCOS نشان‌دهنده تغییرات معنی‌دار این گروه نسبت به گروه کنترل و شم می‌باشد و علامت بعلاوه (+) روی گروه رت‌های PCOS تیمار شده با کورکومین نشانگر تغییرات معنی‌دار این گروه نسبت به گروه PCOS است. (n=10، میانگین  $\pm$  انحراف معیار)  $P < 0.01$  \*\*



شکل ۴- تغییرات میزان کلسترول تام در گروه‌های کنترل، شم، PCOS و رت‌های PCOS تیمار شده با ۳۰۰ میلی‌گرم کورکومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان. علامت ستاره (\*) روی گروه PCOS نشان‌دهنده تغییرات معنی‌دار این گروه نسبت به گروه کنترل و شم می‌باشد و علامت بعلاوه (+) روی گروه رت‌های PCOS تیمار شده با کورکومین نشانگر تغییرات معنی‌دار این گروه نسبت به گروه PCOS است. (n=10، میانگین  $\pm$  انحراف معیار)،  $P < 0.01$  \*\*  $P < 0.001$  \*\*\*

رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین: در نمونه‌های کنترل هیپاتوسیت‌های کبدی، لوبول‌های کبدی و همچنین فضای ۳ گانه پورت همگی طبیعی بودند (شکل a-۵ و a-۶). این در حالی بود که در نمونه‌های مربوط به رت‌های دچار این سندرم، نکروزبافتی و پرخونی مشاهده شد (شکل b-۵ و b-۶) و در نمونه‌های تیمار شده با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم پورت‌ها نکروزبافتی و قطعه‌قطعه شدن و مچاله شدن هسته مشاهده نشد.

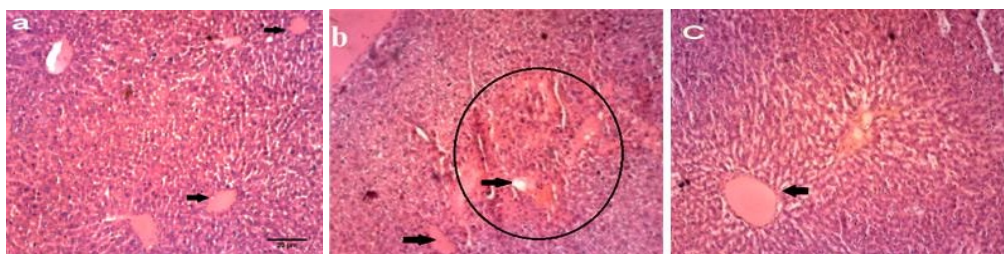
سنجش سطح سرمی CRP، استرادیول و تستسترون: افزایش معنی‌داری در سطح سرمی هورمون‌های استرادیول و تستوسترون و نیز فاکتور التهابی CRP در گروه PCOS نسبت به گروه کنترل و شم مشاهده شد. این افزایش بواسطه تیمار حیوانات با کورکومین به سطح طبیعی در نمونه‌های کنترل و شم تقلیل یافت و این کاهش نسبت به گروه PCOS معنی‌دار بود (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه تعداد هپاتوسیت‌های آسیب‌دیده و سلول‌های کوپفر و سطح سرمی CRP، استرادیول و تستسترون در گروه‌های کنترل، شم، PCOS و رت‌های PCOS تیمار شده با ۳۰۰ میلی‌گرم کورکومین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان.  $\bar{X} \pm SD$ ، \*  $P > 0.05$ ، \*\*  $P > 0.01$ ، \*\*\*  $P > 0.001$ .

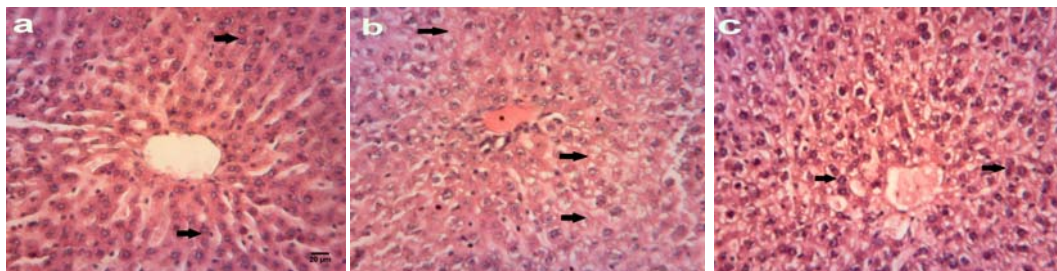
گروه‌ها/ سلول‌ها	کنترل	شم	PCOS	PCOS تیمار شده با کورکومین	PCOS نسبت به کنترل	PCOS تیمار شده با کورکومین نسبت به PCOS
هپاتوسیت‌های آسیب‌دیده	۲۴	۲۶	۹۰	۷۱	***	++
کوپفر	۱۶	۱۵	۳۴	۲۴	***	+
(CRP(ng/ml)	۰/۱۷۵±۰/۰۱	۰/۱۸۰±۰/۰۱	۰/۳۲۵±۰/۰۵	۰/۰۸۶±۰/۰۴	***	+++
(E2(ng/ml)	۰/۲۷±۰/۰۱	۰/۳۰±۰/۰۵	۰/۶۲±۰/۰۵	۰/۳۲±۰/۰۱	***	+++
(T(ng/ml)	۰/۷۳±۰/۰۳	۰/۷۱±۰/۰۶	۱/۴۱±۰/۰۳	۰/۸۲±۰/۰۲	***	+++

بافت‌شناسی بر روی بافت‌های کبدی حاصل از رت‌های دچار سندرم اعمال کرد.

یکدست بودن طناب‌های هپاتوسیت و مشخص بودن مرزهای سلولی مشاهده شد (شکل ۵- c و ۶- c). در کل می‌توان نتیجه گرفت که دوز ۳۰۰ اثرات مفیدی را از نظر



شکل ۵- فوتومیکروگراف حاصل از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و انوزین کبد رت سالم (a)، کبد رت PCOS (b) و کبد رت‌های PCOS تیمار شده با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان کورکومین (c): a: کبد سالم که در آن هپاتوسیت‌های کبدی، لویول‌های کبدی و همچنین پورت‌های کبدی (پیکان‌ها) طبیعی هستند. b: کبد نمونه PCOS که در آن ساختار پورت به هم‌ریخته (پیکان‌ها)، نکروز بافتی (بدشکل شدن سلول‌های کبدی به صورت از بین رفتن حدود سیتوپلاسمی سلول‌های کبدی و تغییر در هسته سلول‌ها در محدوده‌ای که با دایره سیاه نمایش داده شده است) مشاهده می‌شود. c: در نمونه‌های تیمار شده با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان کورکومین، فضای پورت‌ها طبیعی به نظر می‌رسد (a,b,c x200).



شکل ۶- فوتو میکروگراف حاصل از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و انوزین کبد رت سالم (a)، کبد رت PCOS (b) و کبد رت‌های PCOS تیمار شده با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن حیوان کورکومین (c). تغییر در تمامیت هپاتوسیت‌ها، نکروز بافتی و قطعه‌قطعه شدن و میچاله شدن هسته، منظم بودن طناب‌های هپاتوسیت و مشخص بودن مرزهای سلولی (پیکان) در گروه‌های مورد بررسی مقایسه شده است (a,b,c x100).

منظور ترمیم اختلالات کبدی در رت‌های نر در سنین بالا (۱۲-۱۸ ماهه) استفاده شده است ولی با توجه به تحقیق براور (۱۹۷۸) که توانست این روش را بنیان گذارد استرادیول که در ابتدای بلوغ رت‌های جنس ماده ویستار (هشت هفتگی) و در مرحله استروس از سیکل استروس تزریق می‌شود، اثر متفاوتی نسبت به اثر آن در تحقیق همدن (۲۰۰۹) داشته و می‌تواند منجر به ایجاد چهره انتهایی PCOS گردد (۲۲، ۶). چراکه در جنس ماده محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-تخمدانی نقش مهمی را در تکوین تخمدان و سیستم هورمونی و متابولیکی دارد. استر و ویکتورین (۲۰۰۴) اثبات کرد که تزریق استرادیول ولرات در رت‌های ماده‌ای که در سنین ابتدایی بلوغ هستند، سبب افزایش فعالیت هسته‌های قوسی هیپوتالاموس رت-های ماده می‌شود. متعاقباً نورون‌های سمپاتیکی در تخمدان افزایش فعالیت نشان داده و تولید فاکتور رشد عصبی (Nerve growth factor: NGF) را بالا می‌برند. سطح بالای این فاکتور در ایجاد التهاب سیستمیک و اختلالات اتوایمن دخیل است (۵). از این‌رو در این مطالعه از میان روش‌های دیگر القای سندرم، از روش استرادیول ولرات هم به دلیل قرابت سندرم القا شده با مدل انسانی و هم به دلیل ایجاد وضعیت التهابی این سندرم در رت، استفاده شد.

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اغلب با انواع الگوهای دیس لیپیدی از جمله کاهش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)، سطح بالای تری‌گلیسیرید (TG)، کلسترول کل (TC) و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C) مرتبط است (۷). در این تحقیق هم پس از القاء PCOS نتایجی همسو با مطالعه فوق به دست آمد. سطح تری‌گلیسیرید، کلسترول، LDL و HDL در هر چهار گروه کنترل، شم، سندرم پلی‌کیستیک و تیمار شده با کورکومین بررسی شد. میزان تری‌گلیسیرید و LDL در نمونه‌های بیمار نسبت به کنترل افزایش و در نمونه‌های تیمار شده با کورکومین کاهش را نشان داد. برعکس میزان کلسترول و HDL در نمونه‌های بیمار نسبت به کنترل کاهش یافت که در

شمارش سلولی: میانگین تعداد هپاتوسیت‌های آسیب‌دیده (دارای هسته پیکنوز و سیتوپلاسم آسیب‌دیده) در سطحی برابر با ۱۰۰۰ میکرومترمربع در گروه کنترل ۲۴ عدد شمارش گردید درحالی‌که با القاء سندرم به ۹۰ عدد رسید که این افزایش از نظر آماری نسبت به گروه کنترل و شم معنی‌دار بود ( $P < 0,001$ ). درحالی‌که کاربرد دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از این ترکیب منجر به کاهش تعداد سلول‌های آسیب‌دیده تا ۷۱ عدد شد. میانگین تعداد سلول‌های کوپفر در گروه کنترل ۱۶ عدد شمارش گردید درحالی‌که با القاء سندرم پلی‌کیستیک به ۳۴ عدد رسید که این افزایش از نظر آماری نسبت به گروه کنترل و شم معنی‌دار بود ( $P < 0,001$ ). درحالی‌که کاربرد دوز ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن از این ترکیب منجر به کاهش تعداد سلول‌های آسیب‌دیده و کوپفر شد که نسبت به گروه PCOS به ترتیب با ( $P < 0,01$ ) و ( $P < 0,05$ ) معنی‌دار بود (جدول ۱).

## بحث

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به‌عنوان یک اختلال پیچیده هورمونی و متابولیکی، بافت کبد را نیز درگیر می‌کند (۲۴). از تظاهرات بالینی مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، بیماری‌های کبدی شامل بروز نکروز، فیروز و در مراحل پیشرفته بیماری بروز سیروز کبدی می‌باشد (۷). این سندرم در صورت عدم تشخیص زودرس و درمان مناسب، به دلیل تخریب پیش‌رونده سلول‌های کبدی می‌تواند منجر به بیماری پیشرفته و غیرقابل برگشتی به نام «سیروز کبدی» شود. به‌عبارتی دیگر بیماری کبد چرب شامل طیفی از اختلالات کبدی است که از تجمع چربی در سلول‌های کبدی آغاز شده و به التهاب، تخریب سلول کبدی و در نهایت بیماری مزمن و غیرقابل برگشت سیروز کبدی منتهی می‌شود (۲). در این بررسی به‌منظور القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک از روش تزریق زیرپوستی استرادیول ولرات استفاده شد. در مطالعه همدن (۲۰۰۹) از این هورمون به



ترتیب اختلالی که در کبد رخ داده است وابستگی نزدیکی با وضعیت بافتی تخمدان پلی‌کیستیک دارد و تحت تأثیر محصولات هورمونی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان است. بدین معنا که افزایش میزان CRP و کاهش میزان SHBG و متعاقباً تغییرات پروفایل لیپیدی در گروه PCOS در این تحقیق نسبت به دیگر اختلالات کبدی که مستقل از این محور به وجود می‌آیند، متفاوت است و نیازمند راهکارهایی است که با تأثیر بر منشأ این تغییرات (تخمدان)، وضعیت التهابی و بافتی کبد را به سمت حالت طبیعی سوق داده و بهبود بخشیده است. با توجه به کاهش میزان تستوسترون در این بررسی در گروه‌های تیمار شده با کورکومین می‌توان بیان داشت با نظر به تحقیق تسوی در سال ۲۰۰۸ مبنی بر احتمال کاهش سطح تستوسترون در گروه‌های تیمار شده با کورکومین به دلیل اعمال اثرات این ماده در طول مدت ۱۴ روز بوده است (۴).

مطالعه ترکیبات با منشأ گیاهی شاخه‌ای بسیار جالب در علوم پزشکی می‌باشد. بسیاری از این ترکیبات دارای اثرات پیشگیری‌کننده بوده و می‌توانند در برخی جوامع با احتمال زیاد در مهار بیماری‌های خاص مورد استفاده قرارگیرند (۱۸). زردچوبه از قرن‌ها پیش برای درمان بیماری‌هایی نظیر بیماری‌های کبدی، پوستی و ویروسی مورد استفاده بوده است. در طب سنتی از زردچوبه به‌عنوان گیاه محافظ کبدی نام‌برده شده است. اثرات حفاظتی این ترکیب بر ضد بیماری‌های کبدی، پوستی و کلیوی اثبات شده است (۲۱). در عصر حاضر با توجه به اثرات درمانی و تأثیرات قابل‌توجه گیاهان دارویی نسبت به داروهای شیمیایی بررسی اثر این گیاهان در دستور کار محققین قرار گرفته است (۲۰).

مروتی و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که کورکومین تغییرات بافت کبدی موش که در اثر آدرنالکتومی ایجاد شده بود را کاهش می‌دهد. در موش‌های آدرنالکتومی تیمار شده با کورکومین میزان سلول‌های تغییر شکل یافته که

نمونه‌های تیمار شده با کورکومین افزایش را نشان داد. بدین ترتیب می‌توان نتیجه گرفت که کورکومین می‌تواند در تعدیل دیس لیپیدمی به‌عنوان یکی از علائم التهابی حاصل از PCOS در این بررسی نیز مؤثر بوده باشد. از علائم التهابی بررسی شده در این تحقیق پروتئین واکنشگر C است. این پروتئین که توسط آدیپوسیت‌های کبد ترشح می‌شود در طی التهاب میزان تا ۵۰ هزار برابر به‌واسطه‌ی افزایش غلظت پلاسمایی اینترکولین ۶ بالا می‌رود. با کاهش میزان سرمی این فاکتور در نمونه‌های تیمار شده با کورکومین در این بررسی می‌توان دریافت که احتمالاً کورکومین فعالیت‌های محافظتی خود را بر بافت کبد از طریق کاهش شاخص‌های مهم التهابی اثر می‌دهد. چنانچه جورنکا در مطالعات خود در سال ۲۰۰۹ هم ادعا کرد که کورکومین از طریق مسیر NF-KB که مهم‌ترین مسیر سیگنالینگ در التهاب سیستمیک محسوب می‌شود، می‌تواند دیگر اثرات خود را (آنتی‌اکسیدانی و ضد سرطان‌زایی و...) اعمال نماید. NF-KB به‌وضوح یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های بیان ژن پیش التهابی است و سنتز سایتوکاین‌هایی مانند IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  را میانجی‌گری می‌کند (۱۴، ۱۵). از سوی دیگر تعیین و مقایسه سطح سرمی استرادیول و تستوسترون می‌تواند میزان عملکرد بافت کبد را نمایان سازد. SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) پروتئین حامل تستوسترون و استرادیول است که از کبد تولید می‌شود و میزان آن با میزان استرادیول و تستوسترون که توسط بافت تخمدان تولید می‌گردند، تنظیم می‌شود و میزان آن در مبتلایان به PCOS کاهش می‌یابد. علی‌رغم اینکه در این بررسی میزان SHBG اندازه‌گیری نشد ولی با تکیه بر بررسی Hamden می‌توان گفت در این سندرم احتمالاً افزایش میزان استرادیول و تستوسترون که در تخمدان تولید می‌گردند، شواهدی دال بر کاهش SHBG می‌باشد (۱۳). بعلاوه باتایل در تحقیق در سال ۲۰۰۵ خود نشان داد که کاهش SHBG با تغییرات پروفایل لیپیدی مرتبط است (۸). بدین

نیز کمتر از گروه PCOS شد. بنابراین نتایج این بررسی مؤکد بررسی‌های مروتی و فرزانی و همکاران بوده است. اثرات درمانی کورکومین بر کبد در چند مسیر دیگر نیز به اثبات رسیده است. مطالعات گسترده‌ای که در ارتباط با نقش کورکومین در مهار سرطان انجام شده است و نشان داده‌اند که این ترکیب مهارکننده مراحل مختلف شبکه رونویسی بوده و بدین ترتیب از تکثیر سلولی جلوگیری می‌کند (۳).

ترکیبات موجود در زردچوبه مثل کورکومین باعث حذف رادیکال‌های آزاد اکسیژن و افزایش غلظت گلوکاتینون به‌عنوان یک ترکیب مقابله‌کننده با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و نیز تغییرات شیمیایی اکسیداتیو لیپیدها، اسیدهای نوکلئوتیک و پروتئین‌ها می‌شود. کورکومین فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی را به شیوه مستقیم و غیرمستقیم توسط مهار اکسیژن‌واکنشی و القاء پاسخ آنتی‌اکسیدانی انجام می‌دهد (۱۷). بر پایه این اطلاعات احتمال می‌رود کورکومین به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدان قوی، احتمالاً توانسته است علائم دیس‌لیپیدی و التهاب PCOS را کاهش دهد و بازسازی سلول‌های آسیب‌دیده کبدی را موجب شود.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر نتایج نشان داد که تزریق روزانه کورکومین به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۴ روز دارای اثرات درمانی بر بافت کبد بوده است. به‌گونه‌ای که تعداد سلول‌های بدشکل شده و همچنین تعداد سلول‌های کوپفر و میزان پرخونی سینوزوئیدها در بافت کبد و همچنین سطح سرمی شاخص التهاب (CRP) در رت‌های دچار سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پس از تزریق کورکومین به‌طور معنی‌داری از لحاظ آماری نسبت به گروه PCOS کاهش پیدا کرد و بهبود عوارض کبدی ناشی از بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مشاهده شد.

دارای هسته پیکنوزه و سیتوپلاسم چروکیده هستند، به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد. همچنین تعداد سلول‌های کوپفر کبدی که پس از برداشت غده آدرنال افزایش یافته بودند با مصرف کورکومین به میزان قابل‌توجهی کاهش یافت (۱۲). فرزانی و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که در موش‌هایی که در معرض مسمومیت با سرب قرار گرفته‌اند، تمرینات ورزشی و مصرف مکمل کورکومین منجر به کاهش آسیب بافت کبدی در این حیوانات می‌شود (۱۰). در راستای بررسی این دو محقق، در مطالعه حاضر، پرخونی سینوزوئیدهای کبدی در گروه PCOS مشاهده شد، سلول‌های التهابی (کوپفر) در اطراف ورید مرکزی افزایش یافته‌اند و همچنین سلول‌های لنفوییدی به داخل فضای پورت نفوذ یافته‌اند. با شمارش سلول‌های کوپفر مشاهده شد که تعداد این سلول‌ها در پاسخ به آسیب بافتی، در گروه بیمار مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است. از طرف دیگر بدشکل شدن سلول‌های کبدی به‌صورت از بین رفتن حدود سیتوپلاسمی سلول‌های کبدی و تغییر در هسته سلول‌ها نظیر (لیزیدگی، قطعه‌قطعه شدن و مچاله شدن هسته) در مقایسه با گروه کنترل نیز افزایش پیدا کرده بود. همچنین تعداد سلول‌هایی که دچار بدشکلی شده بودند نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود. در مطالعه حاضر نتایج نشان داد که تزریق روزانه کورکومین به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۱۴ روز دارای اثرات درمانی بر بافت کبد بوده است. به‌گونه‌ای که تعداد سلول‌های تغییر شکل یافته و همچنین تعداد سلول‌های کوپفر در بافت کبد رت‌های دچار سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پس از تزریق کورکومین به‌طور معنی‌داری از لحاظ آماری نسبت به گروه بیمار کاهش پیدا کرد. بررسی حاضر همچنین نشان داد که افزایش معنی‌داری که در تعداد سلول‌های کوپفر گروه PCOS مشاهده شد، در تیمار با کورکومین کاهش یافت. به‌بیان‌دیگر رت‌های تیمار شده با ۳۰۰ کورکومین کاهش معنی‌داری نسبت به گروه PCOS از خود نشان دادند. همچنین میزان پرخونی سینوزوئیدها

## منابع

- Aggarwal, B.B., Surh, Y.J., and Shishodia, S.H., 2007. The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. Springer Science Business Media, 587, PP: 197-213.
- Anand, P., Thomas, S.G., Kunnumakkara, A.B., Sundaram, C., Harikumar, K.B., Sung, B., and et al., 2008. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochemistry and Pharmacology*, 76, PP: 1590-1611.
- Balasubramanyam, M., Koteswari, A., Kumar, R.S., Monickaraj, S.F., Maheswari, J.U., Mohan, V. 2003. Curcumin-induced inhibition of cellular reactive oxygen species generation: Novel therapeutic implications, *Journal of Bioscience*, 28, PP: 715-721.
- Basnet, P., and Skalko-Basnet, N., 2011. Curcumin: An Anti-Inflammatory Molecule from a Curry Spice on the Path to Cancer Treatment. *Molecules*, 16, PP: 4567-4598.
- Bataille, V., Perret, B., Evans, A., Amouyel, P., Arveiler, D., Ducimetiere, P., Bard, J.M., and Ferrieres, J., 2005. Sex hormone-binding globulin is a major determinant of the lipid profile: the PRIME study. *Atherosclerosis*, 179, PP: 369-373.
- Brawer, J.R., Naftolin, F., Martin, J., and Sonnenschein, C., 1978. Effects of a Single Injection of Estradiol Valerate on the Hypothalamic Arcuate Nucleus and on Reproductive Function in the Female Rat. *Endocrinology*, 103(2), PP: 501-12.
- Chen, M.J., Yang, W.S., Yang, J.H., Hsiao, C.K., Yang, Y.S., and Ho, H.N., 2006. Low sex hormone-binding globulin is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in women with PCOS. *Human Reproduction*, 21(9), PP: 2266-2271.
- Chitturi, S., Abeygunasekera, S., Farrell, G.C., Holmes-Walker, J., Hui, J.M., Fung, C., Karim, R., Lin, R., Samarasinghe, D., Liddle, C., Weltman, M., and George, J., 2002. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*, 35, PP: 373-379.
- Escobar-Morreale, H.F., Luque-Ramírez, M., San Millán, J.L., 2005. The molecular- Genetic Basis of Functional Hyperandrogenism and the polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*, 26(2), PP: 251-282.
- Farzanegi, P., Habibian, M., and Salehi, M., 2013. Interactive effect of endurance training and Curcumin supplementation on some indices of liver damage in rats exposed to heavy metal lead. *Daneshvar (medicine) shahed University*, 20 (102), PP :63-70
- Ghafurniyan, H., Nabiuni, M., and Karimzadeh, L., 2014. The Effect of Green Tea on IL-6 and CRP level in Model of Polycystic Ovary Syndrome as an Inflammation State. *International, Journal of Cellular & Molecular Biotechnology*, PP: 1-12.
- Gonzalez, F., Minium, J., Kirwan, J., 2006. Increased Activation of Nuclear Factor Triggers Inflammation and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(4), PP: 1508-1512.
- Hamden, K., Carreau, S., Ayadi, F., Masmoudi, H., and Feki, A.E., 2009. Inhibitory effect of estrogens, phytoestrogens, and caloric restriction on oxidative stress and hepatotoxicity in aged rats. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22(5), PP: 381-7.
- Jurenka, J.S., 2009. Anti-inflammatory Properties of Curcumin, a Major Constituent of Curcuma longa: A Review of Preclinical and Clinical Research. *Alternative Medicine Review*, 14(2), PP: 141-153.
- Karimzadeh, L., Nabiuni, M., Mohseni Kouchesfehiani, H., Adham, H., Bagheri, A., and Sheikholeslami, A., 2013. Effect of bee venom on IL-6, COX-2 and VEGF levels in polycystic ovarian syndrome induced in Wistar rats by estradiol valerate, *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, 19, 32 p.
- Kohli, K., Ali, J., Ansari, M.J., and Raheman, Z., 2005. Curcumin: A natural antiinflammatory agent. *Indian journal of pharmacology*, 37 (3), PP: 141-147.
- Liu, K.E., Tataryn, I.V., and Sagle, M., 2006. Use of metformin for ovulation induction in women who have polycystic ovary syndrome with or without evidence of insulin resistance. *Gynaecology*, 150, PP: 495-599.
- Madani, H., Asgari, S., Naderi, G.H.A., and Taleb Al Hosseini, M., 2006. Hepatoprotective effects of silybum marianum and callendula

- officinalis polyphenolic extracts in rat. Iranian journal of biology, 19(2), PP: 157-163.
19. Morovvati, H., Najafzadeh, H., and Azizian, H., 2013. Evaluation of effect of curcumin on changes of liver in adrenalectomised rats. Journal of Babol University of Medical Science, 15(3), PP: 59-64.
20. Nasimi, M., Heydari, Nasrabad, M., and Shiravi, A., 2012. The effects of an alcoholic extract of *Physalis alkekengi* fruit on reproduction and fetus in wistar rats. Iranian journal of biology, 25(2), PP: 276-285.
21. Stener-Victorin, E., and Lindholm, C., 2004. Immunity and b-Endorphin Concentrations in Hypothalamus and Plasma in Rats with Steroid-Induced Polycystic Ovaries. Biology of reproduction, 70, PP: 329-333.
22. Swetha, R., Ravi, B.V., and Nalini, K.S., 2015. Study of Serum Lipoprotein (a) and Lipid Profile in Polycystic Ovarian Syndrome. Journal of Clinical Science Research, 4, PP: 2-6.
23. Tohda, C., Nakayama, N., Hatanaka, F., and Komatsu, K., 2006. Comparison of anti-inflammatory activities of six curcuma rhizomes: A possible curcuminoid-independent pathway mediated by *Curcuma phaeocaulis* extract. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 3, PP: 255-260.
24. Tsui, K.H., Feng, T.H., Lin, C.M., Chang, P.L., and Juang, H.H., 2008. Curcumin blocks the activation of androgen and interleukin-6 on prostate-specific antigen expression in human prostatic carcinoma cells, *Journal of andrology*, 29(6), PP: 661-8.

## The Effect of Curcumin on Liver of Estradiol Valerate -induced Polycystic Ovarian Syndrome Wistar Rat

Nabiuni M.<sup>1</sup>, Hojati V.<sup>2</sup> Ghorbani A.<sup>2</sup> and Karimzadeh Bardei L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Cell and Molecular Biology Dept., Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, I.R. of Iran

<sup>2</sup> Biology Dept., Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, I.R. of Iran

<sup>3</sup> Laboratory's Animal Center & Cellular And Molecular Research Laboratory, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, I.R. of Iran

### Abstract

Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is endocrine insufficiency that affects liver structure in many cases and finally leads to liver necrosis, fibrosis and Cirrhosis. Curcumin, the major constituent in the rhizome of *Curcuma longa*, has anti-oxidant effects and protects liver tissue. In this experimental study we aimed to evaluate the effects of curcumin on liver dysfunction of PCOS induced rat as an anti-inflammatory therapeutic agent. For this purpose, 90 mature female Wistar rats were divided into control (no injection) and PCOS groups (exposed to subcutaneously administration of 2 mg estradiol valerate for PCOS induction). PCOS rats were divided into control and experimental groups received 14 days intraperitoneal injection curcumin (300 mg/kg BW). Animals were killed and Liver and serum were taken for histomorphometric examination and serum CRP, estradiol and testosterone level. The data were analyzed using One-Way ANOVA with  $P < 0.05$  and  $F > 3.567$  significance level. Serological assays and Hematoxylin & eosin-stained liver showed that the serum CRP, estradiol and testosterone level and also number of Kupffer and damaged or necrotic hepatocytes significantly increased in PCOS compare to control. Whereas, the number of necrotic and kupffer cells decreed in Curcumin-treated groups compared to PCOS. Also, the levels of LDL, triglyceride increased in PCOS group compare to the control group but reduced in curcumin-treated group. Whereas, the levels of HDL and cholesterol decreased in PCOS group compare to the control group but increased in curcumin treatment group. In conclusion, we suggest that curcumin has beneficial effect on inflammatory features of PCOS in liver via anti-inflammatory effects.

**Key words:** Liver, Polycystic Ovarian Syndrome, Curcumin, Rat.