



Original Research Paper

Synergistic effects of Trans-anethole and L-dopa on serum concentration of adiponectin in rat model of PCOS

Elmira Shirzadeh ¹, Fariba Mahmoudi ^{1*}, Homayoun Khazali ², Asadollah Asadi ¹

¹ Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

² Department of Animal Science and Biotechnology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Key Words

Trans- anethole
L-dopa
Adiponectin
Polycystic ovary syndrome
Sulpride
SCH23390

Abstract

Introduction: Trans-anethole is a steroidogenic plant derivative. Adiponectin secretion and dopamine release is lower in patients suffer from polycystic ovary syndrome (PCOS). In the present study the effects of interaction of trans-anethole and L-dopa were investigated on serum concentration of adiponectin in PCOS model rats.

Material & methods: Following estradiol valerate- induced PCOS, forty-five PCOS rats in 9 groups received saline, trans-anethole (50 mg/kg), L-dopa (100 mg/kg), sulpride (10 mg/kg), SCH23390 hydrochloride (1 mg/kg) or simultaneous injections of these drugs via intraperitoneal injection. Five intact rats received saline. Blood samples were collected via tail vein. Serum concentration of adiponectin was determined by ELISA.

Results: Mean serum concentration of adiponectin significantly decreased in PCOs rats compared to intact group. Adiponectin concentration in PCOS rats receiving trans- anethole or L-dopa significantly increased compared to PCOS group. Simultaneous injections SCH23390 hydrochloride and sulpride inhibit the stimulatory effects of L-dopa on serum concentration of adiponectin via exerting synergistic effects. Simultaneous injections of trans- anethole and L-dopa synergistically caused a significant increase in serum concentration of adiponectin compared to PCOS group.

Conclusion: Trans-anethole as a steroidogenic plant derivative, may be an effective agent for increasing the activity of dopaminergic neurons and controlling the metabolic complication derived of decreased levels of adiponectin secretion in PCOS.

* Corresponding Author's email: f.mahmoudi@uma.ac.ir

Received: 10 February 2022; Reviewed: 16 March 2022; Revised: 18 May 2022; Accepted: 20 June 2022

(DOI): [10.22034/AEJ.2022.343309.2811](https://doi.org/10.22034/AEJ.2022.343309.2811)

مقاله پژوهشی

اثرات هم‌افزایی ترانس آنتول و ال‌دوپا بر غلظت سرمی آدیپونکتین در موش‌های صحرایی مدل PCOS

المیرا شیرزاده^۱، فریبا محمودی^{۱*}، همایون خزعلی^۲، اسداله اسدی^۱

^۱ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^۲ گروه علوم جانوری و زیست دریا، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

کلمات کلیدی

مقدمه: ترانس آنتول مشتق گیاهی استروئیدوژنیک است. ترشح آدیپونکتین و آزادسازی دوپامین در افراد مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) پایین‌تر است. در تحقیق حاضر اثرات برهم کنش ترانس آنتول و ال‌دوپا بر غلظت سرمی آدیپونکتین در مدل موش‌های صحرایی PCOS بررسی شد.

ترانس آنتول
ال‌دوپا
آدیپونکتین
سندروم تخمدان پلی کیستیک
سولپرید
SCH23390

مواد و روش‌ها: بعد از ایجاد PCOS با تزریق استرادیول والرات، موش‌های صحرایی PCOS در ۷ گروه ۵ تایی تزریق داخل صفاقی سالین، ۱۰۰ میلی‌گرم بر وزن بدن ال‌دوپا، تزریق هم‌زمان ال‌دوپا و ۱۰ میلی‌گرم بر وزن بدن سولپرید، تزریق هم‌زمان ال‌دوپا و ۱ میلی‌گرم بر وزن بدن SCH23390، تزریق هم‌زمان ال‌دوپا، سولپرید و SCH23390، ۵۰ میلی‌گرم بر وزن بدن ترانس آنتول، یا تزریق هم‌زمان ال‌دوپا و ترانس آنتول را به‌طور داخل صفاقی دریافت کردند. پنج موش صحرایی سالم سالین را دریافت کردند. نمونه‌های خونی از طریق ورید دم جمع‌آوری شدند. میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین با روش الایزا اندازه‌گیری شد.

نتایج: میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین در گروه PCOS در مقایسه با گروه سالم از نظر آماری به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. غلظت آدیپونکتین در گروه PCOS دریافت‌کننده ترانس آنتول یا ال‌دوپا در مقایسه با گروه PCOS افزایش معنی‌دار پیدا کرد. تزریق هم‌زمان SCH23390 و سولپرید با اعمال اثرات هم‌افزایی سبب مهار اثرات تحریکی ال‌دوپا بر غلظت آدیپونکتین شد. تزریق هم‌زمان ترانس آنتول و ال‌دوپا با اعمال اثرات هم‌افزایی سبب افزایش معنی‌دار غلظت آدیپونکتین در مقایسه با گروه PCOS شد.

بحث و نتیجه‌گیری: ترانس آنتول ممکن است به‌عنوان یک مشتق گیاهی استروئیدوژنیک با افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک در کنترل عوارض متابولیکی ناشی از کاهش ترشح آدیپونکتین در بیماران PCOS موثر واقع شود.

مقدمه

ثابت کرده است که تزریق داخل صفاقی ترانس آنتول سبب کاهش فاکتورهای التهابی می‌گردد (۱۲). هم‌چنین نشان داده شده است که ترانس آنتول دارای اثرات ضدافسردگی معادل فلوکستین و ایمی پرامین می‌باشد (۱۳). آدیپونکتین پروتئین ۲۴۴ آمینواسیدی است که علاوه بر بافت چربی در بافت‌های محیطی دیگر از جمله هیپوتالاموس و تخمدان‌ها بیان می‌شود (۱۴). میزان ترشح آدیپونکتین در چاقی کاهش می‌یابد و آن ارتباط معکوسی با غلظت انسولین و گلوکز خون دارد. به طوری که نقص در تولید آدیپونکتین منجر به ایجاد مقاومت به انسولین شده و کاهش سطوح آن افراد را مستعد ابتلا به مقاومت به انسولین و دیابت نوع ۲ می‌کند (۱۴). هم‌چنین مطالعات نشان داده است که سطوح سرمی و بیان ژن آدیپونکتین در افراد PCOS و دیابتی پایین‌تر از زنان سالم است و پیشنهاد می‌کنند که دیابت نوع ۲ افراد PCOS ارتباط مستقیمی با کاهش آدیپونکتین دارد (۱۵، ۱۶). از طرفی در زنان PCOS نشان داده شده است که آزادسازی میزان دوپامین کاهش می‌یابد (۱۷). به دلیل نقش چشمگیری هورمون آدیپونکتین در تنظیم تغذیه، هومئوستازی انرژی و جلوگیری از ایجاد بیماری‌هایی مختلف از جمله دیابت، مقاومت به انسولین، PCOS و بیماری‌های قلبی عروقی، این هورمون مورد توجه بسیاری از تحقیقات فیزیولوژیکی می‌باشد. از این رو برای شناخت مکانیسم‌های هورمونی و نوروترانسمیتری دخیل در کنترل ترشح آدیپونکتین در افراد PCOS، در تحقیق حاضر، اثرات برهم‌کنش ترانس آنتول وال دوپا بر غلظت سرمی هورمون آدیپونکتین در موش‌های صحرایی مبتلا به PCOS بررسی شد.

مواد و روش‌ها

واحدهای آزمایشی: برای انجام این تحقیق، ۵۰ موش صحرایی ماده نژاد ویستار به وزن ۱۸۰-۲۲۰ گرم خریداری شده از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی استفاده شد. در تمامی مدت آزمایش، آب و غذای مخصوص موش صحرایی آزادانه در اختیار حیوانات قرار گرفت. دمای محل نگهداری حیوان در حد 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد بود و حیوانات همواره تحت شرایط آزمایشگاهی ۱۲ ساعت روشنایی ۱۲ ساعت تاریکی بودند. تمام مراحل آزمایش با تایید کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه محقق اردبیلی انجام شده است. کد اخلاقی مطالعه حاضر IR.UMA.REC.1400.052 می‌باشد.

بررسی واژیناسیون و القای سندروم تخمدان پلی کیستیک:

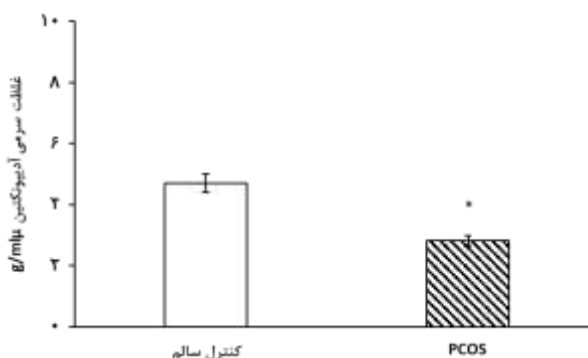
ابتدا موش‌ها به مدت دو هفته جهت خو گرفتن به شرایط آزمایشگاه در قفس‌ها با آب و غذای کافی و دمای مناسب نگهداری شدند. سپس سیکل استروس آن‌ها به مدت دو هفته جهت بررسی منظم بودن سیکل

سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) با اختلالات اندوکرینی و متابولیسی از جمله مقاومت به انسولین، دیابت نوع ۲، اختلالات متابولیسم لیپیدها و بیماری‌های قلبی-عروقی رابطه مستقیم دارد (۱، ۲). دوپامین یکی از مهم‌ترین نوروترانسمیترهای کاتاکول آمینی مغز است که از اسید آمینه تیروزین توسط آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز و دوپاکربوکسیلاز سنتز می‌شود. نورون‌های دوپامینرژیک در نواحی مختلف مغز قرار گرفته‌اند و اثرات فیزیولوژیکی دوپامین بر فرایندهای فیزیولوژیکی مختلف از طریق ۵ گیرنده طبقه‌بندی شده در دو گروه D1-like شامل D1 و D5 و گروه D2-like شامل D2، D3 و D4 میانجیگری می‌گردد. نشان داده شده است که در برخی از محورهای نورواندوکرینی اثرات دوپامین از طریق یک گروه گیرنده می‌تواند میانجیگری شود در حالی که در برخی دیگر از محورها از طریق هر دو گروه گیرنده اثرات تحریکی یا مهارتی دوپامین میانجیگری می‌گردد و بنابراین نیاز به بلوک کردن هر دو گروه گیرنده دوپامینرژیک می‌باشد تا بتواند اثرات کامل دوپامین را در آن محور بلوک کند (۳، ۴). آنتاگونیست‌های متفاوتی برای گیرنده‌های دوپامینرژیک شناخته شده است که از بین انواع معمول آن‌ها می‌توان به SCH23390 هیدروکلراید به عنوان آنتاگونیست گیرنده گروه D1-like و سولپرید به عنوان آنتاگونیست گیرنده گروه D2-like اشاره کرد. از این آنتاگونیست‌ها به عنوان آنتاگونیست انتخابی برای بلوک کردن اثرات تحریکی یا مهارتی دوپامین بر عملکردهای فیزیولوژیکی مختلف استفاده می‌گردد (۴، ۵). ال دوپا پیش‌ساز سنتز دوپامین، است که از اسید آمینه L-تیروزین توسط تیروزین هیدروکسیلاز ایجاد می‌شود. از نظر کلینیکی، ال دوپا به دلیل توانایی عبور از سد خونی-مغزی در درمان بیماری‌های مرتبط با کاهش آزادسازی دوپامین استفاده می‌گردد (۶). دوپامین و آگونیست‌های گیرنده‌های آن سبب مهار فعالیت هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادها (HPG) و کاهش آزادسازی GnRH/LH می‌شوند (۷). هم‌چنین گیرنده‌های دوپامین و آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز در تخمدان گونه‌های مختلف جانوری بیان می‌شود (۸). انیسون و رازیانه از گیاهان دارویی موثر در درمان PCOS می‌باشند. ترانس آنتول با نام علمی ترانس ۱-متوکسی (۱-پروپنیل) بنزن (یا ۴ پروپنیل انیسول) بخش عمده روغن گیاهانی نظیر انیسون و رازیانه را تشکیل می‌دهد و در اثرات درمانی انیسون و رازیانه بر اختلالات اندوکرینی نقش اصلی را دارد (۹، ۱۰، ۱۱). ترانس آنتول ترکیبی معطر با کاربردهای تجاری فراوان در صنایع غذایی، دارویی و عطرسازی است. از آن به عنوان طعم‌دهنده، یا در تهیه فرآورده‌های بهداشتی نظیر خمیردندان، دهن‌شوی‌ها و صابون استفاده می‌شود. مطالعات

تجزیه و تحلیل آماری: داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون t-تست جفت نشده و آزمون واریانس یک‌طرفه آنالیز شدند. مقایسه میانگین داده‌ها توسط آزمون تعقیبی توکی انجام شد. نتایج حاصل به صورت میانگین \pm انحراف معیار میانگین ارائه شدند. در تمام آنالیزهای آماری نتایج با $P \leq 0.05$ معنی‌دار گزارش شدند.

نتایج

میانگین غلظت سرمی هورمون آدیپونکتین در گروه PCOS در مقایسه با گروه سالم کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنی‌دار بود ($P = 0.002$) (شکل ۱).



شکل ۱: میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین در موش‌های صحرایی PCOS در مقایسه با گروه کنترل سالم.

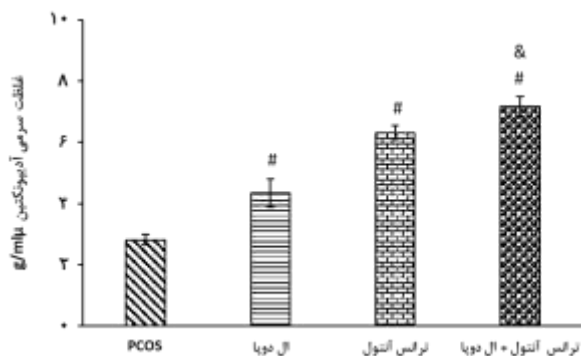
داده‌ها با استفاده از آزمون t-تست جفت نشده آنالیز شدند. نتایج به صورت میانگین \pm SEM ارائه شده‌اند. * در مقایسه با کنترل سالم.

میانگین غلظت سرمی هورمون آدیپونکتین در گروه PCOS دریافت‌کننده ال‌دوپا در مقایسه با گروه PCOS افزایش یافت که این میزان افزایش از نظر آماری معنی‌دار بود ($P = 0.027$) (شکل ۲). برای اطمینان از نقش موثر تزریق ال‌دوپا بر افزایش غلظت سرمی آدیپونکتین در موش‌های صحرایی PCOS، تزریق آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی انجام شد. به این ترتیب که به موش‌های صحرایی PCOS در ابتدا آنتاگونیست‌ها و سپس ال‌دوپا تزریق شد. با توجه به این‌که دوپامین از هر دو گروه گیرنده نوع D1-like و D2-like در اعمال اثرات خود می‌تواند استفاده کند به همین دلیل از تزریق آنتاگونیست هر دو نوع گیرنده استفاده شد. تزریق هم‌زمان SCH23390 هیدروکلراید و ال‌دوپا یا تزریق هم‌زمان سولپرید و ال‌دوپا میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین را نسبت به گروه دریافت‌کننده ال‌دوپا به تنهایی کاهش داد که این میزان کاهش در هر دو گروه در مقایسه با گروه ال‌دوپا از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P = 0.342$ و $P = 0.723$) (شکل ۲). ولی تزریق هم‌زمان SCH23390 هیدروکلراید، سولپرید و ال‌دوپا میانگین

زیر نظر گرفته شد. پس از مشاهده دو دور سیکل استروس مرتب (به ترتیب پرو استروس، استروس، مت استروس و دی استروس) موش‌های صحرایی جهت شروع آزمایش آماده شدند. برای القای PCOS، هر موش صحرایی تزریق عضلانی استرادیول والرات (پودر تهیه شده از شرکت ابوریحان، ایران) با دوز ۲ میلی‌گرم در ۰/۲ میلی‌لیتر روغن کنجد (شرکت باریج اسانس، ایران) را در مرحله استروس دریافت کرد. موش‌ها به مدت ۶۰ روز در شرایط آزمایشگاهی با آب و غذای کافی قرار گرفتند. واژیناسیون در روزهای ۷، ۱۵، ۳۰ و ۶۰ جهت بررسی القای PCOS صورت گرفت. از روز ۳۰ تثبیت استروس اتفاق افتاد. براساس بررسی‌های واژیناسیون و مشاهده مرحله استروس پایدار القای PCOS مورد تایید قرار گرفت (۱۸، ۱۹).

تزریق داروها: برای انجام این آزمایش ۳۵ موش صحرایی PCOS در ۷ گروه (۵ موش صحرایی در هر گروه) به ترتیب تزریق داخل صفاقی سالین، ال‌دوپا (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، تزریق هم‌زمان SCH23390 هیدروکلراید (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و ال‌دوپا (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، تزریق هم‌زمان سولپرید (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و ال‌دوپا (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، تزریق هم‌زمان سولپرید (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، SCH23390 هیدروکلراید (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و ال‌دوپا (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن)، تزریق ترانس‌آنتول (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) یا تزریق هم‌زمان ال‌دوپا (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و ترانس‌آنتول (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) را در حجم ۰/۵ میلی‌لیتر در ساعت ۹:۳۰-۹:۰۰ صبح به مدت دو هفته دریافت کردند. ۵ موش صحرایی سالم به عنوان گروه شاهد سالم تزریق داخل صفاقی سالین را به مدت دو هفته دریافت کردند. قابل ذکر است که مقدار ترانس‌آنتول (۱۲، ۲۰) و مقادیر ال‌دوپا و آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی (۱۸، ۱۹) براساس تحقیقات پیشین انتخاب شد و در گروه‌های دریافت‌کننده آنتاگونیست و ال‌دوپا، آنتاگونیست‌ها ۱۰ دقیقه قبل از ال‌دوپا تزریق گردید (۱۸، ۱۹).

سنجش نمونه‌های سرمی: نمونه‌های خونی در حجم ۰/۵ میلی‌لیتر جمع‌آوری شدند. سرم نمونه‌های خونی با استفاده از سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۳۰۰۰ rpm جداسازی گردید. سرم‌ها تا هنگام اندازه‌گیری هورمونی در دستگاه فریزر در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین با استفاده از دستگاه خواننده الیزا و برنامه Gen51/06 با خوانش در طول موج ۴۵۰ نانومتر بر طبق دستورالعمل کیت سنجش هورمون آدیپونکتین ویژه موش صحرایی (East Biopharm Co., China) اندازه‌گیری شد.

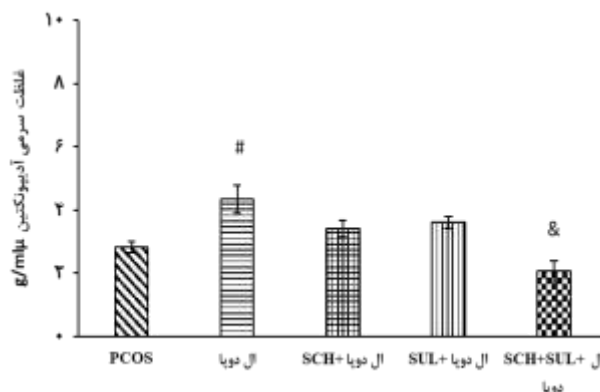


شکل ۳: اثرات تزریق ال دوپا، ترانس آنتول یا تزریق همزمان آن‌ها بر میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین در موش‌های صحرایی مدل PCOS داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه آنالیز شدند. مقایسه میانگین داده‌ها توسط آزمون تعقیبی توکی انجام شد. نتایج به صورت میانگین \pm SEM ارائه شده‌اند. # در مقایسه با PCOS &: در مقایسه با گروه ال دوپا.

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که در موش‌های صحرایی PCOS غلظت سرمی آدیپونکتین در مقایسه با موش‌های صحرایی سالم از نظر آماری به طور معنی داری کاهش یافت. نتایج حاصل منطبق بر تحقیقات پیشین است که کاهش ترشح آدیپونکتین را در افراد PCOS گزارش دادند (۱۶، ۱۷). در این تحقیق برای اولین بار اثرات تزریق ال دوپا و آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی بر ترشح آدیپونکتین در موش‌های صحرایی PCOS القایی با استرادیول والرات بررسی شد. نتایج حاصل نشان داد که تزریق ال دوپا سبب افزایش معنی دار غلظت سرمی در گروه PCOS در مقایسه با موش‌های صحرایی سالم شد. نتایج حاصل منطبق بر تنها تحقیق موجود در مورد اثرات دوپامین بر ترشح آدیپونکتین است که در آن محققان اثرات دوپامین بر سلول‌های آدیپوسیت انکوبه شده در محیط کشت در شرایط *in vitro* را بررسی کردند و در نتیجه اثرات تحریکی دوپامین بر ترشح آدیپونکتین از این سلول‌ها را گزارش کردند (۱۷). نتایج حاضر نشان داد که تزریق همزمان هر دو نوع آنتاگونیست SCH23390 هیدروکلراید و سولپرید به صورت هم‌افزایی عمل کرده و منجر به بلوکه کردن اثرات تحریکی ال دوپا بر میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین در موش‌های صحرایی مبتلا به PCOS می‌گردد. در مورد نقش مسیر دوپامینرژیک بر فعالیت مسیر عصبی آدیپونکتین اطلاعات زیادی در دسترس نیست و یافتن دقیق این مسیرها نیاز به تحقیقات آتی بیشتر دارد ولی می‌توان براساس تحقیقات پیشین و در نظر گرفتن فاکتورهای اصلی دخیل در پاتوژنز PCOS برخی از مسیرهای عصبی واسطه‌ای را در اعمال اثرات تحریکی ال دوپا بر ترشح آدیپونکتین مطرح کرد. از

غلظت سرمی آدیپونکتین را نسبت به گروه PCOS دریافت‌کننده ال دوپا به تنهایی کاهش داد که این میزان کاهش از لحاظ آماری معنی دار بود ($P=0/001$) (شکل ۲). به عبارت دیگر تزریق همزمان هر دو آنتاگونیست به موش‌های صحرایی PCOS توانست اثرات تحریکی ال دوپا بر میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین را بلوکه کند.



شکل ۲: اثرات تزریق ال دوپا یا تزریق همزمان آن‌ها بر میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین در موش‌های صحرایی مدل PCOS. به عنوان آنتاگونیست گیرنده گروه D1-like و سولپرید (SUL) به عنوان آنتاگونیست گیرنده گروه D2-like و ال دوپا بر میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین در موش‌های صحرایی مدل PCOS.

داده‌ها با استفاده از آزمون واریانس یک‌طرفه آنالیز شدند. مقایسه میانگین داده‌ها توسط آزمون تعقیبی توکی انجام شد. نتایج به صورت میانگین \pm SEM ارائه شده‌اند. # در مقایسه با گروه PCOS &: در مقایسه با گروه ال دوپا

میانگین غلظت سرمی هورمون آدیپونکتین در گروه PCOS دریافت‌کننده ال دوپا در مقایسه با گروه PCOS افزایش یافت که این میزان افزایش از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/027$) (شکل ۳). میانگین غلظت سرمی هورمون آدیپونکتین در گروه PCOS دریافت‌کننده ترانس آنتول در مقایسه با گروه PCOS افزایش یافت که این میزان افزایش از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/000$) (شکل ۳). میانگین غلظت سرمی هورمون آدیپونکتین در گروه PCOS دریافت‌کننده ترانس آنتول در مقایسه با گروه PCOS افزایش یافت که این میزان افزایش از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/000$) (شکل ۳). میانگین غلظت سرمی هورمون آدیپونکتین در گروه PCOS دریافت‌کننده ترانس آنتول در مقایسه با گروه PCOS افزایش یافت که این میزان افزایش از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/000$) (شکل ۳). یافته‌ها نشان‌دهنده اثرات هم‌افزایی تحریکی ترانس آنتول و ال دوپا بر میانگین غلظت سرمی هورمون آدیپونکتین در مقایسه با گروه ال دوپا به تنهایی می‌باشد.

ترانس‌آنتول نقش مهمی ایفا کرده و منجر به تقویت اثرات دوپامین بر تحریک ترشح آدیپونکتین شده باشد. بر اساس تحقیقات پیشین نشان داده شده است که استروژن سبب تحریک بیان ژن آدیپونکتین شده (۲۷) و استروژن نقش مهمی در تحریک آزادسازی دوپامین از نواحی مختلف مغز دارد. به طوری که استروژن سبب افزایش سنتز دوپامین، کاهش تجزیه دوپامین و تنظیم افزایشی گیرنده‌های دوپامینی می‌گردد (۲۸). به طور خلاصه نتایج تحقیق حاضر نشان داد القای سندروم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) با استرادیول والرات سبب کاهش میانگین غلظت سرمی هورمون آدیپونکتین می‌گردد. ال دوپا و ترانس‌آنتول اثرات تحریکی و هم‌افزایی بر میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین در شرایط PCOS اعمال می‌کنند. ترانس‌آنتول با افزایش فعالیت مسیر دوپامینرژیک احتمال دارد که در کنترل اختلالات اندوکرینی و متابولیکی ناشی از کاهش ترشح آدیپونکتین در بیماران PCOS موثر واقع شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت‌های مالی و معنوی معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه محقق اردبیلی در انجام این پژوهش سپاسگزاری می‌کنند.

منابع

1. El Hayek, S., Bitar, L., Hamdar, L.H., Mirza, F.G. and Daoud, G., 2016. Polycystic ovarian syndrome: An updated Overview. *Front Physiol*. 7: 1-15. doi: 10.3389/fphys.2016.00124.
2. Kohzadi, R., Nejati, V., Razi, M. and Najafi, G., 2017. Effects Hydro-alcoholic extract of (*Nigella sativa* L.) on the level of malondialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity (TAC) of the ovary tissue in a rat model of PCOS. *Journal of Animal Environment*. 9(3): 85-92. doi: 20.1001.1.27171388.1396.9.3.12.2 (in Persian).
3. Bjorklund, A. and Dunnett, S.B., 2007. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci*. 30(5): 194-202. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.006.
4. Vallone, D., Picetti, R. and Borrelli, E., 2000. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev*. 24(1): 125-132. doi: 10.1152/physrev.1998.78.1.189.
5. Bourne, J.A., 2001. SCH 23390: the first selective dopamine D1-like receptor antagonist. *CNS Drug Rev*. 7(4): 399-414. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00207.x
6. Pardridge, W.M., 2012. Drug transport across the blood brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*. 32(11):1959-1972. doi: 10.1038/jcbfm.2012.126.
7. Lui, X. and Herbison, A.E., 2013. Dopamine regulation of gonadotropin-releasing hormone neuron excitability in male and female mice. *Endocrinology*. 154(1): 340-350. doi.org/10.1210/en.2012-1602.

مکانیسم‌های احتمالی که می‌توان در برهم‌کنش مسیرهای دوپامینرژیک و آدیپونکتین بررسی کرد می‌توان به عملکرد واسطه‌گری گرلین اشاره کرد. گرلین پپتیدی است که در همه گونه‌های مهره‌داران به طور عمده در معده و مغز سنتز می‌شود. گرلین اثرات مهاری بر ترشح هورمون‌های جنسی اعمال می‌کند (۲۱). بر طبق نتایج تحقیقات پیشین اثرات تحریکی دوپامین بر ترشح گرلین نشان داده شده است (۲۲). از طرفی رابطه غلظت گرلین با وضعیت تغذیه باعث شده تا تأثیرات این پپتید بر ترشح هورمون‌های پانکراس بررسی شود و نتایج حاصل نشان داده که گرلین برای کنترل محرومیت غذایی باعث مهار ترشح انسولین می‌شود (۲۴). بنابراین، افزایش ترشح گرلین در هنگام تزریق دوپامین می‌تواند با مهار تولید انسولین باعث تحریک ترشح آدیپونکتین در شرایط PCOS شود. هم‌چنین نتایج حاصل از تحقیق حاضر اثرات تحریکی ترانس‌آنتول بر غلظت سرمی آدیپونکتین را نشان داد. مطالعات ثابت کرده است که ترانس‌آنتول ترکیبی بسیار آبریز بوده، از نظر فرمول شبیه به کاتاکول آمین‌ها (دوپامین، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین) است و اثرات استروئیدوژنیک قوی، ضدالتهای و ضدهیپرگلیسمی دارد (۲۵، ۲۰). هم‌چنین محققان با بررسی اثرات ترانس‌آنتول در موش‌های صحرایی PCOS نشان دادند که ترانس‌آنتول سطوح سرمی انسولین، آندوژن‌ها و چربی‌های خون را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد (۱۲). از آن‌جاکه نشان داده شده است که هیپرآندروژنیسم و چاقی در کاهش سطوح پلاسمایی آدیپونکتین و ایجاد مقاومت به انسولین در افراد PCOS نقش مهمی ایفا می‌کنند (۲۶). از این‌رو ممکن است ترانس‌آنتول با کاهش آندروژن‌ها و ایجاد حساسیت به انسولین در افزایش غلظت سرمی آدیپونکتین در شرایط PCOS نقش مهمی ایفا کند. در تحقیق حاضر، برای اولین بار اثرات هم‌افزایی ترانس‌آنتول و ال دوپا بر ترشح آدیپونکتین بررسی شد. با تزریق هم‌زمان ال دوپا و ترانس‌آنتول میانگین غلظت سرمی آدیپونکتین در مقایسه با تزریق ترانس‌آنتول به تنهایی یا گروه ال دوپا به تنهایی افزایش معنی‌داری را نشان داد. هر چند که در مورد برهم‌کنش مسیر دوپامینرژیک و ترانس‌آنتول بر ترشح آدیپونکتین تاکنون تحقیقی صورت نگرفته است ولی در عملکردهای دیگر نظیر کنترل افسردگی، برهم‌کنش ترانس‌آنتول و دوپامین ثابت شده است. به طوری که تحقیقات پیشین نشان دادند که ترانس‌آنتول اثرات ضدافسردگی خود را تا حدودی از طریق تعدیل عملکرد دوپامین از طریق گیرنده‌های D₁ و D₂ اعمال می‌کند. به طوری که با تزریق آنتاگونیست‌های SCH23390 و سولپرید اثرات ضد افسردگی ترانس‌آنتول بلوکه گردید (۱۳). در توجیه نتایج حاضر که ترانس‌آنتول و دوپامین بر ترشح آدیپونکتین در شرایط PCOS اثرات هم‌افزایی اعمال نمود ممکن است که اثرات استروئیدوژنیک

- dopaminergic and kisspeptin neural pathways on ghrelin secretion in rats. *J Paramed Sci.* 9(1): 29-35. doi.org/10.22037/jps.v9i1.17721.
23. Iwakura, H., Ariyasu, H., Hosoda, H., Yamada, G., Hosoda, K., Nakao, K., Kangawa, K. and Akamizu, T., 2011. Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro. *Endocrinology.* 152(7): 2619-2625. doi:10.1010.1210/en.2010.1455.
 24. Egido, E.M., Rodriguez-Gallardo, J., Silvestre, R.A. and Marco, J., 2002. Inhibitory effect of ghrelin on insulin and pancreatic somatostatin secretion. *Eur J Endocrinol.* 146(2): 241-244.
 25. Moradi Negahdari, F., Hadjzadeh, M.A.R., Gholamzadeh, Z., Samadi Noshahr, Z. and Keshavarzi, Z., 2021. A comparison between the effect of trans-anethole and metformin on biochemical parameters of polycystic ovary syndrome in rats. *Avicenna J Phytomed.* 11(5): 484-493. doi: 10.22038/AJP.2021.55679.2785.
 26. Escobar-Morreale, H.F., Villuendas, G., Botella Carretero, J.I., Alvarez-Blasco, F., Sanchon, R., Luque Ramirez, M. and San Millan, J.L., 2006. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod* 21(9): 2257-2265. doi: 10.1093/humrep/del146.
 27. Collonch-Amer, G., Sbert-Roig, M., Galmes-Pascual, B.M., Proenza, A.M., Liado, I., Gianotti, M. and Garcia Palmer, F.J., 2014. Estradiol stimulates mitochondrial biogenesis and adiponectin expression in skeletal muscle. *J Endocrinol.* 221(3): 391-403. doi: 10.1530/JOE-14-0008.
 28. Del Rio, J.P., Allende, M.I., Molina, N., Serrano, F.G., Molina, S. and Vigil, P., 2018. Steroid hormones and their action in women's brains: The importance of hormonal balance. *Front Public Health.* 6: 1-15. doi: 10.3389/fpubh.2018.00141
 8. Venegas-Meneses, B., Padilla, J.F., Juárez, C.E., Morán, J.L., Morán, C., Rosas-Murrieta, N.H., Handal, A. and Dominguez, R., 2015. Effects of ovarian dopaminergic receptors on ovulation. *Endocrine.* 50(3): 783-796. doi: 10.1007/s12020-015-0636
 9. Badgujar, S.B., Patel, V.V. and Bandivdekar, A.H., 2014. *Foeniculum vulgare* Mill: A Review of Its Botany, Phytochemistry, Pharmacology, Contemporary Application, and Toxicology. *Biomed Res Int.* 2014: 1-32. doi: 10.1155/2014/842674
 10. Mahboubi, M., 2019. *Foeniculum vulgare* as valuable plant in management of women's health. *J Menopausal Med.* 25(1): 1-14. doi: 10.6118/jmm.2019.25.1.1.
 11. Azin, F. and Khazali, H., 2022. Phytotherapy of polycystic ovary syndrome: A review. *Int J Reprod Biomed.* 20(1): 13-20. doi: 10.18502/ijrm.v20i1.10404.
 12. Moradi, J., Abbasipour, F., Zaringhalam, J., Maleki, B., Ziaee, N., Khodadoust, A. and Janahmadi, M., 2014. Anethole, a medicinal plant compound, decreases the production of pro-inflammatory TNF- α and IL-1 β in a rat model of LPS-induced periodontitis. *Iran J Pharm Res.* 13(4): 1319-1325.
 13. Hassanzadeh, S.A., Abbasi-Maleki, S. and Mousavi, Z., 2022. Anti-depressive-like effect of monoterpene trans anethole via monoaminergic pathways. *Saudi J Biol Sci.* 29(5): 3255-3261. doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.01.060.
 14. Lee, B. and Shao, J., 2014. Adiponectin and energy homeostasis. *Rev Endocr Metab Disord.* 15(2): 149-156. doi: 10.1007/s11154-013-9283-3.
 15. Groth, S.W., 2010. Adiponectin and polycystic ovary syndrome. *Biol Res Nurs.* 12(1): 62-72. doi: 10.1177/1099800410371824.
 16. Michalakakis, K.G. and Segars, J.H., 2010. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertil Steril.* 94(6): 1949-1957. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.010.
 17. Gómez, R., Ferrero, H., Delgado-Rosas, F., Gaytan, M., Morales, C., Zimmermann, R.C., Simon, C., Gaytan, F. and Pellicer, A., 2011. Evidences for the existence of a low dopaminergic tone in polycystic ovarian syndrome: implications for OHSS development and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(8): 2484-2492. doi: 10.1210/jc.2011.0075.
 18. Haghghat Gollo, Kh., Mahmoudi, F., Bayrami, A. and Zahri, S., 2020. Influences of L-DOPA and blocking dopamine receptors on aromatase gene expression and serum concentration of LH in rat model of polycystic ovary syndrome. *J FUMS.* 10(3):2448-2455.
 19. Neghaddadgar, L., Mahmoudi, F., Zahri, S. and Panahi, A., 2020. The relationship between the effects of sulpride, SCH23390, and L-dopa on the relative gene expression of neuropeptide Y and kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS) rat models. *J Anim Biol.* 12(3): 71-79 (in Persian).
 20. Sheikh, B.A., Pari, L., Rathinam, A. and Chandramohan, R., 2015. Trans-anethole, a terpenoid ameliorates hyperglycemia by regulating key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin induced diabetic rats. *Biochimie.* 112: 57-65. doi: 10.1016/j.biochi.2015.02.008.
 21. Alishah, Z., Salimi, M., Khazali, H. and Mahmoudi, F., 2017. Effects of third cerebral injection of ghrelin on aromatase gene expression in the hypothalamus of androgenized female rats. *Journal of Animal Environment.* 9(3): 73-78 (in Persian).
 22. Sadeghzadeh, A., Bayrami, A., Mahmoudi, F., Khazali, H. and Asadi, A., 2018. The effects of interaction of