IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۱، دوره ٦، پیاپی ١٦، صفحه ۲۱۹-۲۱۱

مقاله پژوهشی

اثر آگونیست هورمون دوپامین در بیان ژن آنزیم آروماتاز در موش صحرایی نژاد ویستار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده با استرادیول والرات

مهرداد شمس مولوی[۱]، همایون خزعلی[۱*]، حمید رستگار موحد[۱]، مونا رجایی فر[۱]، چکامه جابری[۲]

۱. گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، تهران، ایران

دریافت: ۱۰ آبان ۱۴۰۱ پذیرش: ۱۲ آذر ۱۴۰۱

چکیده

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) از شایع‌ترین اختلالات غدد درون ریز در زنان است که یکی از علل آن افزایش تستسترون می‌باشد. آنزیم آروماتاز موجب کاهش تستسترون می‌گردد. در مطالعه حاضر اثر داروی پرامی‌پکسول به‌عنوان آگونیست دوپامین در سه دوز و دو زمان متفاوت بر بیان ژن آروماتاز تخمدان در موش صحرایی ویستار بررسی گردید.

روش کار: ۳۰ سر موش به دو گروه مطالعه ۱۵تایی شامل ۳ سر در زیرگروه‌های حلال، پلی‌کیستیک (تزریق ۲ میلی‌گرم استرادیول والرات)، دریافت‌کننده‌های دارو (۱، ۲ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم، هر کدام سه موش) تقسیم شد. گروه اول ۱۵ روز و گروه دوم ۳۰ روز پس از القاء PCOS، دارو را به مدت ۱۴ روز دریافت نمودند. سپس بیان ژن آروماتاز اندازه‌گیری و با آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی آنالیز گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان‌دهنده افزایش بیان ژن آروماتاز در زیرگروه‌های دریافت‌کننده دارو ($p <$ ۰/۰۵، $p <$ ۰/۰۱، $p <$ ۰/۰۰۱) در هر یک از دو گروه مطالعه بود. بین دو گروه مطالعه، زیرگروه‌های دریافت‌کننده دارو (۲ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) اختلاف معنی‌دار ($p <$ ۰/۰۱، $p <$ ۰/۰۵) داشتند.

نتیجه‌گیری: داروی پرامی‌پکسول در دوزهای ۱، ۲، ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب افزایش بیان ژن آروماتاز تخمدان در PCOS گردید و این اثر افزایشی وابسته به دوز و زمان دریافت دارو بود به‌طوری‌که تزریق دوز ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۱۵ روز پس از القاء PCOS موجب بیشترین افزایش بیان ژن آروماتاز گردید و می‌تواند برای بهبود PCOS پیشنهاد گردد.

واژه‌های کلیدی: آروماتاز، دوپامین، تخمدان پلی‌کیستیک

مقدمه

PCOS[1] از شایع‌ترین بیماری‌های اندوکرینی و ناباروری می‌باشد که تا ۲۰ درصد از جمعیت زنان دنیا در سن باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱]. بطور طبیعی فرایند تولید و تبدیل فولیکول نابالغ به فولیکول بالغ یا گراف[2] در تخمدان از طریق محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–تخمدان و تعامل بین هورمون‌ها منجمله هورمون رهاکننده گنادوتروپین (GnRH)[3]، هورمون لوتئینی(LH)[4]، هورمون محرک فولیکول(FSH)[5] و هورمون‌های استروئیدی مانند تستسترون[6]، استروژن[7]، مراحل تکوین را طی و تخمک‌گذاری نرمال انجام می‌پذیرد، بطور طبیعی فولیکول در مراحل ابتدایی تکوین دارای گیرنده‌های هورمون‌های آندروژن می‌گردد که می‌توانند مراحل تکوین فولیکول را تحت تاثیر قرار دهند [۳، ۲].

در PCOS اندازه تخمدان از سایز عادی بزرگتر بوده و دارای کیست‌های متعدد کوچک مجاور یکدیگر و گاهی تعدادی کیست بزرگ با دیواره ضخیم فولیکولار و ترشح بیش

[1] Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)
[2] Graafian follicle
[3] Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)
[4] Luteinizing Hormone (LH)
[5] Follicle Stimulating Hormone (FSH)
[6] Testosterone
[7] Estrogene

* نویسندگان مسئول مکاتبات: h_khazali@sbu.ac.ir (ORCID ID 0000-0003-0155-2192)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

از حد هورمون‌های آندروژن[8] می‌باشد [۴]. در این بیماری تخمک‌گذاری انجام نمی‌گیرد که یکی از عوامل آن برهم خوردن تعادل هورمون‌های استروییدی جنسی بوده و دارای نشانه‌های بالینی مانند پرمویی و آکنه در صورت و چاقی مفرط و اختلالات متابولیکی مانند مقاومت به هورمون انسولین[9] و دیابت نوع دو، افزایش چربی خون و اختلالات هورمون‌های درون ریز و افزایش پرولاکتین[10] و ناباروری در اثر عدم تخمک‌گذاری است [۵].

آنزیم آروماتاز[11] که توسط ژن *Cyp19a1* در اندام‌های مختلف منجمله تخمدان، بیضه، مغز، کبد، هیپوتالاموس، استخوان و غیره ساخته می‌شود باعث جلوگیری از افزایش هورمون تستسترون از طریق تبدیل آن به استروژن در سلول‌های گرانولوزای[12] تخمدان می‌گردد [۷، ۶]. در PCOS میزان بیان ژن آروماتاز کاهش یافته و در نتیجه غلظت سرمی آندروژن بالا می‌رود [۸]. طبق مطالعات، میزان بیان ژن آروماتاز در افراد مبتلا به PCOS حدود ۳۰ درصد میزان آن در افراد سالم می‌باشد، هورمون FSH نقش تحریک کنندگی در تولید آروماتاز در فولیکول‌ها دارد و در PCOS تکوین فولیکول‌ها دچار اختلال شده و دیگر قادر به پاسخ‌دهی کافی به تحریک FSH در تولید آروماتاز نیستند لذا آروماتاز کاهش یافته و میزان تستسترون از حد نرمال بالاتر رفته و باعث اخلال در روند تخمک‌گذاری و در نهایت ایجاد کیست می‌گردد [۹]. وجود اختلال در سنتز آنزیم آروماتاز موجب ترشحات غیر عادی هورمون‌های گنادوتروپین و اختلال در محور هیپوتالاموس–هیپوفیز–تخمدان می‌گردد [۱۰] بطوریکه در PCOS ترشح هورمون LH از غده هیپوفیز از حد نرمال بالاتر رفته و باعث ترشح بیش از حد آندروژن در سلول‌های گرانولوزا تخمدان می‌گردد [۱۱] و طبق تحقیقات افزایش LH دو تا سه برابر حد نرمال در حدود ۷۰ درصد بیماران PCOS مشاهده گردیده است [۱۲].

دوپامین[13] یکی از مهمترین نوروهورمون‌ها است که توسط اسیدآمینه تیروزین[14] وآنزیم تیروزین هیدروکسیلاز[15] در اندامهایی همچون سیستم عصبی مرکزی، دستگاه گوارش، کلیه، پانکراس و غیره ساخته می‌شود [۱۳]. دوپامین دارای دو نوع گیرنده D1,D2 می‌باشد که در تخمدان نیز وجود دارند و در تکوین فولیکول و آزادسازی تخمک موثر می‌باشند و همچنین در افراد مبتلا به PCOS تعداد گیرنده‌های دوپامین کاهش می‌یابند [۱۴]، آزمایشات نشان داده‌اند که دوپامین اثر تحریک‌کنندگی روی بیان ژن آروماتاز دارد [۱۵]. هدف از انجام آزمایش حاضر برای اولین بار، بررسی تاثیر تزریق دارو پرامی‌پکسول بعنوان آگونیست دوپامین با سه دوز در دو زمان مختلف در میزان بیان ژن آروماتاز تخمدان در PCOS بود، از این رو میزان بیان ژن آروماتاز تخمدان قبل و بعد از تزریق دارو در موش‌های PCSO مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این آزمایش ۳۰ سر موش صحرایی ماده سالم و بالغ نژاد ویستار به وزن ۱۸۰–۲۰۰ گرم (تهیه شده از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه شهید بهشتی) استفاده گردید، این آزمایش مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه شهید بهشتی تهران با شناسه IR.SBU.RED۱۴۰۱,۰۹۶ می‌باشد. موش‌ها در قفس‌های مناسب با شرایط استاندارد و درجه حرارت ۲ ± ۲۵ سانتی‌گراد در معرض ۱۴ ساعت روشنایی شروع از ۷ صبح در مرکز نگهداری و پرورش حیوانات آزمایشگاهی نگهداری شدند. موش‌هایی که حداقل دو دوره سیکل استروس منظم طی ۱۴ روز مشاهده اسمیر واژینال بودند انتخاب شده و جهت القاء PCOS، به ۲۷ عدد از موش‌ها به میزان ۲ میلی‌گرم استرادیول والرات[16] (تهیه شده از شرکت ابوریحان–ایران) محلول در روغن روغن کنجد [۱۶] پس از بی حسی عضلانی در ناحیه کشاله ران در سطح شکمی بصورت تک مرحله‌ای تزریق گردید و به سه عدد موش باقیمانده صرفا روغن کنجد به همان میزان و روش تزریق گردید، سپس طی ۶۰ روز تحت بررسی اسمیر واژینال قرار گرفتند که این روند در اوایل روز توسط یک سواب پنبه‌ای مرطوب با آب و بصورت دورانی از مخاط واژینال و سپس تثبیت روی لام و رنگ آمیزی توسط متیلن بلو[17] و بررسی با میکروسکوپ انجام گردید و وجود تعداد زیاد سلول‌های شاخی و همچنین نامنظم شدن سیکل استروس[18]

[8] Androgen Hormones
[9] Insulin Hormone
[10] Prolactin Hormone
[11] Aromatase
[12] Granulosa Cells
[13] Dopamine
[14] Tyrosine
[15] Tyrosine Hydroxylase
[16] Estradiol valerate
[17] Metylene Blue
[18] Estrous

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

که از نشانه‌های PCOS است مشاهده گردید، همچنین جهت اطمینان از القاء PCOS، سه عدد از موش‌ها راحت‌کشی (یوتانازی)[19] شده و کیست‌های سفید رنگ در تخمدان بصورت ماکروسکوپی نیز مشاهده شده و مقاطع بافتی از تخمدان تهیه و پس از تثبیت و رنگ‌آمیزی توسط هماتوکسیلین- ائوزین[20]، کیست‌ها بصورت میکروسکوپی نیز مشاهده گردیدند، همچنین بافت تخمدان موش‌ها که صرفا روغن کنجد دریافت کرده بودند به همان روش بررسی گشته و کیست مشاهده نگردید. سپس ۲۴ عدد موش PCOS شده باقیمانده به دو گروه ۱۲ عددی مطالعه ۱ و مطالعه ۲ تقسیم شده، در گروه مطالعه ۱، ۱۵ روز پس از احراز القاء PCOS، سه گروه سه عددی موش داروی پرامی پکسول[21] (شرکت داروسازی عبیدی، ایران) به ترتیب با دوزهای ۱، ۲، ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و هشت روز متوالی بصورت تزریق صفاقی دریافت کردند [۱۷] و به سه عدد موش باقی‌مانده صرفا سالین[22] (شرکت رها، ایران) به همان روش تزریق گردید و بعد از یک هفته از آخرین تزریق، موش‌ها توسط گاز دی‌اکسیدکربن یوتانازی و بافت تخمدان جدا و از آن نمونه تهیه گردید و میزان بیان ژن آروماتاز *Cyp19a1* از طریق Real-time PCR[23] بررسی شد و همچنین از طریق رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین وضعیت آسیب‌شناسی نمونه‌ها نیز بررسی گردید، همچنین میزان بیان ژن آروماتاز و وضعیت آسیب شناسی در نمونه‌های بافت تخمدان موش‌هایی که صرفا روغن کنجد دریافت کرده بودند به همان روش بررسی گردید.

در گروه مطالعه ۲، ۳۰ روز پس از احراز از القاء PCOS، سه گروه سه عددی موش داروی پرامی‌پکسول به ترتیب با دوزهای ۱، ۲، ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و هشت روز متوالی تزریق صفاقی گردید و به سه عدد موش باقی‌مانده صرفا سالین به همان روش تزریق گردیده و همانند گروه مطالعه ۱، بعد از یک هفته از آخرین تزریق، موش‌ها توسط گاز دی‌اکسیدکربن یوتانازی و بافت تخمدان جدا و از آن نمونه تهیه گردید و میزان بیان ژن *Cyp19a1* آروماتاز از طریق Real-time PCR بررسی و از طریق رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین وضعیت آسیب شناسی نمونه‌ها نیز بررسی گردید، همچنین میزان بیان ژن آروماتاز و وضعیت آسیب شناسی در نمونه‌ها بافت تخمدان موش‌ها که صرفا روغن کنجد دریافت کرده بودند به همان روش بررسی گردید (جدول ۱).

روش تهیه نمونه و آسیب شناسی بافت تخمدان

یک هفته پس از آخرین دوره تزریق دارو، ابتدا حیوان توسط گاز دی‌اکسیدکربن یوتانازی گردید و سپس محوطه شکم برش طولی داده شده و نمونه‌های تخمدان چپ و راست جدا گشته ودر فرمالین[24] ۱۰ درصد جهت تثبیت[25] قرار داده شدند و پس از آب‌گیری و شفاف‌سازی و قالب‌گیری نمونه ها به ضخامت شش میکرون تهیه و به محلول هماتوکسیلین ۲۰ درصد آغشته که موجب آبی رنگ شدن هسته سلول‌ها گردید و سپس نمونه به محلول ائوزین آغشته و باعث قرمز رنگ شدن سیتوپلاسم[26] سلول‌ها گردید و بعد از شستشوی نهایی، توسط چسب انتلان (مرک، آلمان) مونتاژ و بوسیله میکروسکوپ با بزرگنمایی ۴۰ برابر از نظر آسیب شناسی[27] بررسی گردیدند.

پروتکل Real-time PCR جهت اندازه‌گیری میزان بیان ژن آروماتاز *Cyp19a1*

بمنظور هموژن کردن نمونه‌های تخمدان، از دستگاه همگن‌ساز[28] و pureZol (بایوراد-آمریکا) استفاده گردید، RNA[29] نمونه‌ها با استفاده از کلروفرم (مرک، آلمان) و اتانول[30] ۷۵ درصد و ایزوپروپانول[31] (مرک، آلمان) طبق پروتوکل کیت pureZol استخراج گردید و جهت سنجش غلظت RNA از دستگاه نانودراپ (ترمو ساینتیفیک، آمریکا) استفاده شد سپس تک رشته cDNA[32] با استفاده یک میکروگرم RNA و یک میکرولیتر پرایمر الیگوتیمین[33] (میکرومول۴۰) و یک میکرولیتر مخلوط نوکلئوتید

[19] Euthanasia
[20] Hematoxylin & Eosin
[21] Pramipexole
[22] Saline
[23] Real-time Polymerase Chain Reaction

[24] Formalin
[25] Fixation
[26] Cytoplasm
[27] Pathology
[28] Homogenizer
[29] Ribonucleic acid
[30] Ethanol
[31] Isopropanol
[32] Complementary Deoxyribonucleic acid
[33] Oligo-thymine Primer

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

جدول ۱- گروه های و زیر گروه های مطالعه

روز پس از القاء PCOS	گروه دریافت‌کننده صرفا روغن کنجد	گروه PCOS شده و دریافت سالین	دوز داروی پرامی‌پکسول میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن	گروه دریافت‌کننده داروی پرامی‌پکسول
مطالعه ۱				
۱۵	حلال	پلی‌کیستیک ۱۵ روزه	۱	پکسول ۱-۱
۱۵	حلال	پلی‌کیستیک ۱۵ روزه	۲	پکسول ۲-۱
۱۵	حلال	پلی‌کیستیک ۱۵ روزه	۴	پکسول ۴-۱
مطالعه ۲				
۳۰	حلال	پلی‌کیستیک ۳۰ روزه	۱	پکسول ۱-۲
۳۰	حلال	پلی‌کیستیک ۳۰ روزه	۲	پکسول ۲-۲
۳۰	حلال	پلی‌کیستیک ۳۰ روزه	۴	پکسول ۴-۲

تری‌فسفات[34] و یک میکرولیتر آنزیم M-MuLV همراه با دو میکرولیتر بافر۱۰ XM-MuLV مطابق با پروتوکل کیت سنتز cDNA (ویوانتیس، مالزی) و دستگاه ترموسایکلر (بایوراد، آمریکا) سنتز انجام پذیرفت، سپس یک میکرولیتر از cDNA و پنج میکرولیتر آب و یک میکرولیتر پرایمر رفت اختصاصی و یک میکرولیتر پرایمر برگشت اختصاصی (ساخت شرکت ژن‌فناوران، ایران) بهمراه یک میکرولیتر از کیت سایبرگرین با هم مخلوط و در دستگاه ترموسایکلر قرار داده شدند، همچنین جهت نرمال کردن نمونه‌های mRNA آروماتاز از میزان سطح mRNA گلیسر آلدئید ۳ فسفو دهیدروژناز (*GAPDH*)[35] توسط روش real-time PCR استفاده شد. برنامه زمانی برای واکنش شامل یک چرخه با ۹۵ درجه سانتی گراد بمدت ۲ دقیقه، ۴۰ چرخه با ۹۵ °C بمدت ۵ ثانیه، ۶۰ °C بمدت ۲۵ ثانیه، ۶۰ °C بمدت ۲۰ ثانیه انجام گردید. توالی‌های الیگونوکلئوتیدی[36] ویژه برای پرایمرهای پیشرو و معکوس[37] *GAPDH* و آروماتاز طبق جدول ۲ می‌باشد و داده‌ها به دست آمده برای تعیین بیان نسبی ژن آروماتاز نسبت به *GAPDH* طبق فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه گردیدند.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

در این پژوهش داده‌ها توسط نرم افزار SPSS و بر اساس میانگین و انحراف استاندارد بیان شدند و به منظور تأیید نرمال بودن داده‌ها از آزمون شپیرو ویلک[38] استفاده گردید و با توجه به داشتن توزیع نرمال از روش آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی (Tukey)[39] با سطح معناداری $p < ۰/۰۵$ استفاده گردید و سپس نمودارها توسط نرم افزار اکسل رسم شدند.

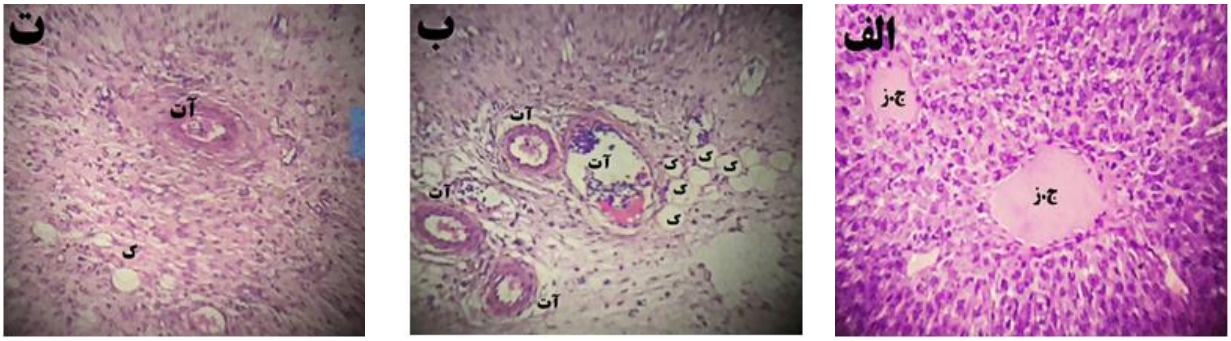
یافته‌ها

آسیب شناسی نمونه‌های بافت رنگ‌آمیزی شده

بررسی میکروسکوپی تخمدان در زیرگروه‌های حلال، القاء PCOS، دریافت‌کننده دارو پرامی‌پکسول در هر دو گروه مطالعه ۱ و ۲ حاکی از آن بود که در زیرگروه حلال کیست وجود نداشته و اجسام زرد نرمال مشاهده شدند. در زیر گروه‌های پلی‌کیستیک ۱۵ روزه و پلی‌کیستیک ۳۰ روزه کیست‌های متعدد در اندازه‌های متفاوت و فولیکول‌های آترزی[40] متوقف شده مشاهده گردید و در زیر گروهای دریافت‌کننده دارو در هردو گروه مطالعه، تعداد کیست‌ها و فولیکول‌های آترزی کاهش یافتند. بطور مثال در نمونه بافت زیرگروه پلی‌کیستیک ۱۵ روزه حدود ۱۰ عدد کیست و چهار عدد فولیکول آترزی شده شمارش گردید و در نمونه بافت زیرگروه پکسول ۴-۱ که همزمان با زیرگروه پلی‌کیستیک ۱۵ روزه بررسی شدند تعداد کیست و فولیکول آترزی کاهش یافته بودند (شکل ۱).

[34] Nucleoside *Triphosphate*
[35] Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
[36] Oligonucleotide
[37] Sense & Antisense
[38] Shapiro-Wilk Test
[39] Tukey Post Hoc
[40] Atresia

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



شکل ۱- تاثیر پرامی‌پکسول بر تخمدان موش‌ها ۱۵ روز پس از القای بیماری پلی‌کیستیک تخمدان. نمونه آسیب‌شناسی بافت رنگ‌آمیزی‌شده: (الف) زیرگروه حلال، بدون کیست و دارای دو عدد جسم زرد نرمال (ب) زیرگروه پلی‌کیستیک ۱۵ روزه، دارای حدود ۱۰ عدد کیست مجاور هم و چهار عدد فولیکول آترزی متوقف شده (ت) زیرگروه پکسول ۴-۱، تعداد کیست و فوکیلول آترزی کاهش یافته‌اند. جسم زرد (ج.ز)، فولیکول آترزی متوقف شده (آت)، کیست (ک)، بزرگنمایی ۴۰ برابر.

میزان بیان ژن آروماتاز

طبق نمودار ۱ و در گروه مطالعه ۱، نتایج حاصل از تحلیل واریانس یکطرفه بین تمام زیرگروه‌ها حاکی از تفاوت معنی‌دار و کاهش بیان ژن آروماتاز در زیرگروه پلی‌کیستیک ۱۵ روزه نسبت به زیرگروه حلال است ($p < ۰/۰۰۱$) و همچنین نتایج نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار و افزایش نسبی میزان بیان ژن آروماتاز در همه زیرگروه‌های دریافت‌کننده دارو نسبت به زیرگروه پلی‌کیستیک ۱۵ روزه بوده بطوریکه بیشترین تفاوت معنی‌دار مربوط به زیرگروه پکسول ۴-۱ ($p < ۰/۰۰۱$) می‌باشد، همچنین طبق نمودار ۲ و در گروه مطالعه ۲، نتایج بیانگر تفاوت معنی‌دار و کاهش بیان ژن آروماتاز در زیرگروه پلی‌کیستیک ۳۰ روزه نسبت به زیرگروه حلال است ($p < ۰/۰۰۱$) و همچنین حاکی از تفاوت معنی‌دار و افزایش نسبی میزان بیان ژن آروماتاز در همه زیرگروه‌های دریافت‌کننده دارو نسبت به زیرگروه پلی‌کیستیک ۳۰ روزه بوده بطوریکه بیشترین تفاوت معنی‌دار مربوط به زیرگروه پکسول ۴-۲ ($p < ۰/۰۰۱$) می‌باشد و طبق نمودار ۳، در مقایسه بین گروه‌های مطالعه ۱ و ۲، زیرگروه‌های پکسول ۲-۱ و ۲-۲ تفاوت معنی‌دار ($p < ۰/۰۱$) با یکدیگر داشته بطوریکه میزان بیان ژن آروماتاز در زیرگروه پکسول ۲-۱ بالاتر می‌باشد، همچنین زیرگروه‌های پکسول ۴-۱ و ۴-۲ با یکدیگر تفاوت معنی‌دار ($p < ۰/۰۵$) داشته بطوریکه میزان بیان ژن آروماتاز در زیرگروه پکسول ۴-۱ بالاتر می‌باشد.

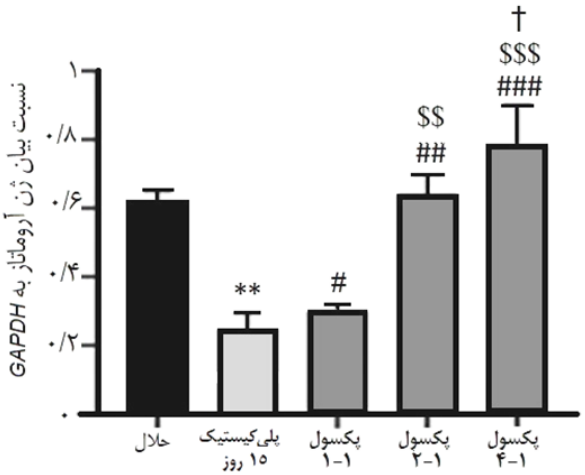
بحث

عوامل پیچیده متعددی موجب ایجاد PCOS می گردد و یکی از این عوامل کاهش میزان بیان ژن آروماتاز و افزایش میانگین غلظت تستسترون در تخمدان و اختلال در تکوین فولیکول و تخمک‌گذاری و در نهایت ناباروری است، در پژوهش‌های پیشین اثر آگونیست های مختلف دوپامین در PCOS و تاثیر آن بر آروماتاز در این بیماری بررسی گردیده اند [۱۸، ۱۷] و در پژوهش حاضر برای اولین بار تاثیر آگونیست دوپامین بر آروماتاز در سه دوز و دو زمان متفاوت بررسی گردید

جدول ۲- توالی پرایمری استفاده شده برای ژن خانه دار مرجع *GAPDH* و ژن آروماتاز *Cyp19a1* در Real-time PCR

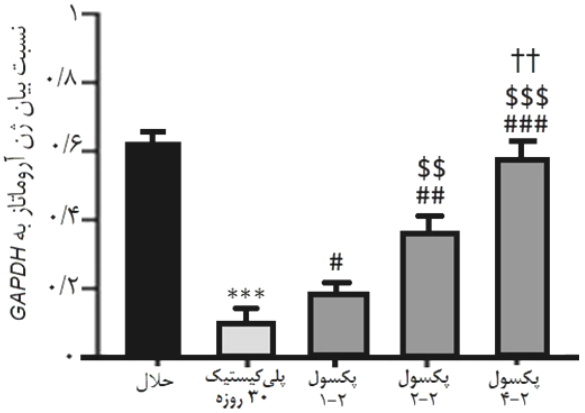
بانک ژن NCBI	پرایمر	توالی در جهت ۵' به ۳' [از چپ به راست]
NM_011640.3	*GAPDH*	پیشرو[AAGAAGGTGGTGAAGCAGGCATC] معکوس[CGAAGGTGGAAGAGTGGGAGTTG]
NM_017085.2	*Cyp19a1*	پیشرو[CGTCATGTTGCTTCTCATCG] معکوس[TACCGCAGGCTCTCGTTAAT]

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۱- تاثیر پرامی‌پکسول بر بیان ژن آروماتاز در موش‌ها ۱۵ روز پس از القای بیماری پلی‌کیستیک تخمدان. زیرگروه‌های پکسول ۱-۱ (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم دارو)، پکسول ۲-۱ (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم دارو)، پکسول ۴-۱ (۴ میلی‌گرم/کیلوگرم دارو). **: تفاوت معنی‌دار با $p < ۰/۰۱$ در مقایسه با زیرگروه حلال. #: تفاوت معنی‌دار با $p < ۰/۰۵$، ##: $p < ۰/۰۱$، ###: $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با زیرگروه پلی‌کیستیک ۱۵ روزه . $$: تفاوت معنی‌دار با $p < ۰/۰۱$ ، $$$: $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با زیرگروه پکسول ۱-۱. †: تفاوت معنی‌دار با $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با زیرگروه پکسول ۲-۱. داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار استاندارد از میانگین ارائه شده‌اند. تعداد نمونه سه موش در هر گروه می‌باشد.

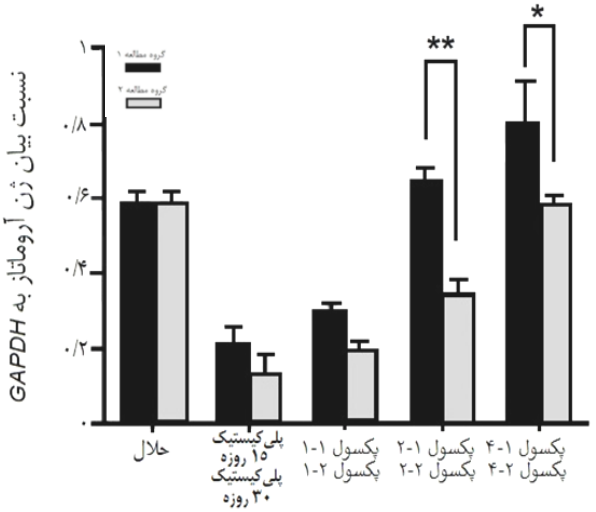
و اثر دارو پرامی‌پکسول بعنوان آگونیست دوپامین در دوزهای ۱، ۲، ۴ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن در موش‌های صحرایی نژاد ویستار PCOS شده توسط استرادیول والرات بر میزان بیان ژن آروماتاز در موش‌های صحرایی PCOS شده، بار اول ۱۵ روز پس از القای PCOS و بار دوم ۳۰ روز پس از القای PCOS بررسی گردید و نتایج آماری نشان دادند که این دارو باعث افزایش بیان ژن آروماتاز در هر دو گروه مورد مطالعه گردید و دوز تزریقی ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب بیشترین بیان ژن آروماتاز گردیده که نشانگر تاثیر افزایشی وابسته به دوز این دارو است و همچنین تزریق دارو ۱۵ روز پس از القاء PCOS موجب بیان بیشتر ژن آنزیم آروماتاز نسبت به ۳۰ روز پس از القای PCOS گردید که نشان‌دهنده اثر افزایشی این دارو در بیان ژن آروماتاز وابسته به زمان نیز می‌باشد. تحقیقات قبلی نشان داده اند در PCOS پروتئین کیس‌پپتین در تخمدان افزایش یافته و اثر کاهنده در بیان ژن آروماتاز دارد و آگونیست دوپامین موجب مهار فعالیت کیس‌پپتین می شود [۱۸] لذا مکانیسم اثر آگونیست دوپامین در افزایش آروماتاز میتواند از طریق مهار کیس‌پپتین باشد. موری[41] و همکاران در سال ۱۹۸۱ نشان دادند که آگونیست دوپامین اثر تحریک‌کنندگی در ترشح FSH دارد [۱۹] و چون FSH موجب افزایش ترشح آروماتاز است [۲۱، ۲۰] لذا مکانیسم اثر آگونیست دوپامین بر افزایش آروماتاز می‌تواند از طریق افزایش ترشح FSH نیز باشد. طبق یافته های نات[42] و همکاران در سال ۲۰۱۹، میزان هورمون پرولاکتین در PCOS افزایش یافته که اثر مهاری بر بیان ژن آروماتاز دارد [۲۲]،همچنین کورنبلوم[43] و همکاران در سال ۱۹۸۰ نشان دادند که دوپامین اثر کاهشی بر ترشح پرولاکتین دارد [۲۳] لذا اثر افزایشی دوپامین بر آروماتاز می‌تواند در نتیجه مهار پرولاکتین نیز باشد. نتایج حاصل از تزریق آگونیست دوپامین بر افزایش آروماتاز در این تحقیق منطبق با یافته‌های پیشین است که اثر افزاینده دوپامین بر فعالیت آروماتاز در گونه‌های مختلف جانوری را گزارش کرده‌اند [۲۴].



نمودار ۲- تاثیر پرامی‌پکسول بر بیان ژن آروماتاز در موش‌ها ۳۰ روز پس از القای بیماری پلی‌کیستیک تخمدان. زیرگروه‌های پکسول ۱-۲ (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم دارو)، پکسول ۲-۲ (۲ میلی‌گرم/کیلوگرم دارو)، پکسول ۴-۲ (۴ میلی‌گرم/کیلوگرم دارو). ***: تفاوت معنی‌دار با $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با زیرگروه حلال، #: تفاوت معنی‌دار با $p < ۰/۰۵$، ##: $p < ۰/۰۱$، ###: $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با زیرگروه پلی‌کیستیک ۳۰ روزه ، $$: تفاوت معنی‌دار با $p < ۰/۰۱$، $$$: $p < ۰/۰۰۱$ در مقایسه با زیرگروه پکسول ۱-۲، †††: تفاوت معنی‌دار با زیرگروه پکسول ۲-۲ با $p < ۰/۰۰۱$. در مقایسه داده‌ها بر اساس میانگین ± انحراف معیار استاندارد از میانگین ارائه شده‌اند. تعداد نمونه سه موش در هر گروه می‌باشد.

[41] Mori
[42] Nath
[43] Corenblum

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۳ – مقایسه تاثیر پرامی‌پکسول بر بیان ژن آروماتاز در موش‌ها ۱۵ و ۳۰ روز پس از القای بیماری پلی‌کیستیک تخمدان. داروی پرامی‌پکسول با دوزهای ۱، ۲، ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم تجویز شد. *: اختلاف معنی‌دار با $p < ۰/۰۵$ بین دو گروه دریافت‌کننده دوز ۴ میلی‌گرم/کیلوگرم، **: اختلاف معنی‌دار با $p < ۰/۰۱$ بین دو گروه دریافت‌کننده دوز ۲ میلی‌گرم/کیلوگرم.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد داروی پرامی‌پکسول در دوزهای ۱، ۲، ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث افزایش بیان ژن آروماتاز تخمدان در PCOS می‌گردد و این اثر افزایشی وابسته به دوز و زمان دریافت دارو می‌باشد بطوریکه دوز ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۱۵ روز پس از القاء PCOS باعث بیشترین افزایش بیان ژن آروماتاز گردید و می‌تواند برای بهبود PCOS پیشنهاد گردد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل بخشی از نتایج پایان نامه کارشناسی ارشد آقای مهرداد شمس مولوی به شماره 300/99.93170 دانشگاه شهید بهشتی تهران می‌باشد. نویسندگان مقاله از دانشگاه شهید بهشتی تهران بابت فراهم نمودن بستر انجام این مطالعه قدردانی می‌نمایند.

ملاحظات مالی

نویسندگان برای این مقاله از هیچ موسسه‌ای کمک مالی دریافت نکرده اند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م.ش.م: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ ه.خ: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه، نگارش مقاله؛ ح.ر.م: اجرای بخشی از مطالعه؛ م.ر: اجرای بخشی از مطالعه؛ چ.ج: تهیه نمونه‌ها و رنگ‌آمیزی بافت‌ها.

فهرست منابع

[1] Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS, The prevalence of polycystic ovary syndrome: A Brief Systematic Review. ***J Hum Reprod Sci*** 13 (2020) 261-271.
[2] Baskind NE, Balen A, Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. ***Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*** 37 (2016) 19-24.
[3] Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ, Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. ***Endocrinol Metab*** 62 (1986) 904 –910.
[4] Siddiqui A, Haq S, Shah BH, Prenatal exposure to morphine disrupts brain norepinephrine, ovarian cyclicity and sexual respectivity in rats. ***Pharmacol Biochem Behav*** 58 (1997) 243-248.
[5] Scobar Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL, The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. ***Endocr Rev*** 26 (2005) 251-282.
[6] Bulun SE, Lin Z, Imir G, Amin S, Demura M, Yilmaz B, Martin R, Utsunomiya H, Thung S, Gurates B, Tamura M, Langoi D, Deb S, Regulation of aromatase expression in estrogen- responsive breast and uterine disease: from bench to treatment. ***Pharmacol Rev*** 57 (2005) 359-383.
[7] Hong Y, CHEN S, Aromatase inhibitors: Structural features and biochemical characterization. ***Ann N Y Acad Sci*** 1089 (2006) 237-251.
[8] Eckmann R, Kockier D, Aromatase inhibitors for ovulation and pregnancy in polycystic ovary syndrome. ***Ann Pharmacother*** 43 (2009) 1338-1345.
[9] Panghiyangani R, Soeharso P, Andrijono, Suryandari

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

DA, Wiweko B, Kurniati M, Pujianto DA, *CYP19A1* gene expression in patients with polycystic ovarian syndrome. ***J Hum Reprod Sci*** 13 (2020) 100-103.

[10] Rochira V, Zirilli L, Genazzani AD, Balestrieri A, Aranda C, Fabre B, Antunez P, Diazzi C, Carani C, Maffei L, Hypothalamic-pituitary-gonadal axis in two men with aromatase deficiency: evidence that circulating estrogens are required at the hypothalamic level for the integrity of gonadotropin negative feedback. ***J Clin Endocrinol Metab*** 155 (2006) 513-522.

[11] Coyle C, Campbell RE, Pathological pulses in PCOS. ***Mol Cell Endocrinol*** 498 (2019) 110561.

[12] Marshall JC, Eagleson CA, Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. ***Endocrinol Metab*** 28 (1999) 295-324.

[13] Drozak J, Bryła J, Dopamine: not just a neurotransmitter. ***Postepy Hig Med Dosw*** 59 (2005) 405-420.

[14] Gómez R, Ferrero H, Delgado-Rosas F, Gaytan M, Morales C, Zimmermann RC, Simón C, Gaytan F, Pellicer A, Evidences for the existence of a low dopaminergic tone in polycystic ovarian syndrome: implications for OHSS development and treatment. ***J Clin Endocrinol Metab*** 96 (2011) 2484-2492.

[15] Xing Lei, McDonald H, Da Fonte D, Gutierrez-Villagomez J, Trudeau V, Dopamine D1 receptor activation regulates the expression of the estrogen synthesis gene aromatase B in radial glial cells. ***Front Neurosci*** 9 (2015) 310.

[16] Brawer JR, Munoz M, Farookhi R. Development of the polycystic ovarian condition (PCO) in the estradiol valerate-treated rat. ***Biol Reprod*** 35 (1986) 647-655.

[17] Andersson K, Fuxe K, Eneroth P, Härfstrand A, Agnati LF, Involvement of D1 dopamine receptors in the nicotine-induced neuro-endocrine effects and depletion of diencephalic catecholamine stores in the male rat. ***Neuroendocrinology*** 48 (1988) 188-200.

[18] Haghighat Gollo K, Mahmpudi F, Bayrami A, Zahri S, 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 Fasa Univ Med Sci*** 10 (2020) 2448-2455.

[19] Mori H, Aisaka K, Kigawa T, Minakuchi H, Sakamoto S, Effects of bromocriptine on FSH and LH secretion in women with euprolactinemic anovulation. ***Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*** 33 (1981) 1741-1748.

[20] Steinkampf MP, Mendelson CR, Simpson ER, Regulation by follicle-stimulating hormone of the synthesis of aromatase cytochrome P-450 in human granulosa cells. ***Mol Endocrinol*** 1 (1987) 465-471.

[21] Erickson GF, Hsueh AJ, Stimulation of aromatase activity by follicle stimulating hormone in rat granulosa cells in vivo and in vitro. ***Endocrinology*** 102 (1978) 1275-1282.

[22] Nath CK, Barman B, Das A, Rajkhowa P, Baruah P, Baruah M, Baruah A, Prolactin and thyroid stimulating hormone affecting the pattern of LH/FSH secretion in patients with polycystic ovary syndrome. ***J Family Med Prim Care*** 8 (2019) 256-260.

[23] Bernard Corenblum, Patrick J Taylor, A rationale for the use of bromocriptine in patients with amenorrhea and normoprolactinemia**.** ***Fertility and Sterility*** 34 (1980) 239-241.

[24] Balthazart J, Baillien M, Ball GF, Interactions between aromatase and dopamine in the control of male sexual behavior in quail. ***Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*** 132 (2002) 37-55.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Research paper

The effect of dopamine agonist on aromatase gene expression in ovary of estradiol valerate-induced polycystic ovary syndrome in Wistar rat

Mehrdad Shamsmolavi[1], Homayoun Khazali[1*], Hamid Rastegar Movahed[1], Mona Rajaeefar[1], Chakameh Jaberi[2]

1. Department of Animal Biology, Faculty of Biology and Biotechnology Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
2. Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 1 November 2022 Accepted: 3 December 2022

Abstract

Background and aims: Polycystic Ovary Syndrome is one of the common endocrine disorders in women caused by an increase in testosterone. Aromatase enzyme decreases testosterone. In the present study, the effect of drug Pramipexol as dopamine agonist in three doses and two different times on ovarian aromatase gene expression in Wistar PCOS rats was investigated.

Methods: Thirty mice were divided to two groups (n = 15) including three subgroups of solvent, PCOS (injection of 2 mg of Estradiol valerate), and PCOS + drug (1, 2, 4 mg/kg). Pramipexol was administered 15 or 30 days after induction of PCOS, as group 1 or 2, for 14 days. Aromatase gene expression was then measured, and analyzed by One-way ANOVA analysis of variance and Tukey's post hoc test.

Results: The results showed an increase in aromatase gene expression in the subgroups receiving the drug ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$) in each of the two study groups. There was significant difference between 2 groups in gene expression after drug treatment by 2, and 4 mg/kg ($p < 0.01$, $p < 0.05$).

Conclusion: Pramipexol doses 1, 2, 4 mg/kg increased the expression of the ovarian aromatase gene in PCOS mice in a time and dose-dependent manner. Pramipexol 4 mg/kg, 15 days after induction of PCOS caused the greatest increase in aromatase gene expression and can be suggested to improve PCOS.

Keywords: Aromatase, Dopamine, Poly Cystic Ovarian

Please cite this article as follows:

Shamsmolavi M, Khazali H, Rastegar Movahed H, Rajaeefar M, Jaberi C, The effect of dopamine agonist on aromatase gene expression in ovary of estradiol valerate-induced polycystic ovary syndrome in Wistar rat. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 6 (2022) 211-219.

*Corresponding authors: h_khazali@sbu.ac.ir (ORCID ID 0000-0003-0155-2192)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]