مجله دیابت و متابولیسم ایران، خرداد- تیر ۱۳۹۳؛ دوره ۱۳ (شماره۵)۳۹۲-۳۸۳

بررسی اثر Bisphenol A و Bisphenol AP در مدل موشی سندرم تخمدان پلی کیستیک

پریچهر یغمایی[۱]، فرزانه عباسی[۲*]، آزاده ابراهیم حبیبی[۲]، عطیئه حصارکی[۱]

چکیده

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic Ovary Syndrome=PCOS) یک بیماری نسبتا شایع در زنان در سنین باروری است. بیس فنول‌ها گروه‌های شیمیایی هستند که از دو گروه هیدروکسیل عملکردی تشکیل شده‌اند و بیشتر آن‌ها بر پایه‌ی دومتیل متان هستند. در این پژوهش اثرترکیبات بیس فنول A و بیس فنول AP در سندرم تخمدان پلی کیستیک مورد بررسی قرارگرفته است.

روش‌ها: رت‌های ماده بالغ نژاد ویستار در ٦ گروه طبقه‌بندی شدند. گروه کنترل سالم (رت‌های سالم که روغن هسته انگور را به عنوان حلال دارو دریافت نمودند). گروه PCOS (القای بیماری توسط تستوسترون پروپیونات) وگروهای تجربی ۱،۲،۳،٤ که به‌ترتیب پس از القای PCOS، بیس فنول A و بیس فنول AP را با دوز های۲۵ mg/kg , ۵۰ mg/kg از طریق گاواژ دریافت کردند. در پایان از قلب خون گیری به عمل آمد و هورمون‌های LH,FSH اندازه گیری شد. تخمدان‌ها نیز جهت بررسی‌های بافت شناسی مطالعه شدند.

یافته‌ها: نتایج این بررسی نشان داد که بیس فنول A و بیس فنول AP، میزان هورمون LH را نسبت به FSH افزایش می‌دهند. هم‌چنین این دو ماده با کاهش معنادار تعداد فولیکول در حال رشد و کاهش فولیکول گراف و همین‌طور افزایش سرعت آترزی فولیکولی و کاهش احتمال ایجاد کیست (از بین بردن فولیکول‌ها و عدم تبدیل به کیست)، باعث ایجاد اثرات منفی بر روی سندروم تخمدان پلی کیستیک می‌شوند.

واژگان کلیدی: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، بیس فنول A، بیس فنول AP

۱- گروه تخصصی زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، پژوهشکده علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* ***نشانی***: خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، طبقه ۵، پژوهشگاه علوم بالینی غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفن: ۸۸۲۲۰۰۲۷، پست الکترونیک f_abbasi@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۳/۲۸ **تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۳/۰۴/۱۲** **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۴/۲۰**

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]

مقدمه

بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک یک بیماری نسبتاً شایع در زنان در سنین باروری است که ٦-١٠درصد جمعیت زنان را درگیر می‌کند. این بیماری به دلیل عوارضی که در ظاهر فرد ایجاد میکند و همچنین به دلیل اختلالات باروری همواره مورد توجه قرار می‌گیرد [٤-١]. این بیماری با نشانه‌های کلینیکی هتروژن بروز می‌نماید که عبارتند از قاعدگی‌های نامنظم، افزایش اندروژن‌ها، هیرسوتیسم یا رشد موهای زائد، اکنه‌های شدید، افزایش نمایه توده بدنی و چاقی، اختلالات متابولیکی از قبیل انسولین بالا و احتمال بروزدیابت نوع دو، بیماری‌های قلبی عروقی و اختلالات بافت شناسی از قبیل بزرگی دو طرفه تخمدان، افزایش حجم تخمدان، عدم تخمک گذاری و بروز نازایی [٢]. علت دقیق بروز این بیماری مشخص نیست اما تشخیص زود هنگام این بیماری می‌تواند از عوارض بلند مدت آن بکاهد. درمان این بیماری بر پایه تنظیم چرخه منظم قاعدگی و ایجاد تعادل هورمونی است. که شامل رژیم غذایی کم چرب با نمایه گلایسمی پایین، ورزش، درمان دارویی از قبیل متفورمین، کلومیفن سیترات و در نهایت جراحی است. بیس فنول‌ها گروه‌های شیمیایی هستند که از دو گروه هیدروکسیل عملکردی تشکیل شده‌اند و بیشتر آن‌ها بر پایه‌ی دو فنیل متان هستند. بیس فنول A (BPA)، معروف‌ترین آن‌ها است که اغلب بیس فنول نامیده می‌شوند.

BPA (Bisphenol A) با نامِ:
2,2-Bis(4-hydroxyphenyl)Propane یک ترکیب آلی استروژنی است با دو گروه فنول عملکردی است. BPA اولین بار توسط شیمیدان روسی A.P.Dinim در سال ١٨٩١ سنتز شد [٤، ٥]. این ترکیب به‌وسیله تراکم استون (پسوند A در این اسم از این روست) با دو معادل فنول سنتز می‌شود، این واکنش به‌وسیله یک اسید قوی، مانند اسیدهیدروکلریک و یا یک رزین پلی استایرن سولفونات‌دار کاتالیز می‌شود [٦] . بیس فنول AP از دیگر مشتقات بیس فنول با نامِ (1,1-Bis(4-hydroxyphenyl-ethane می‌باشد. بیس فنول A در درجه اول برای ساخت پلاستیک استفاده می‌شود. این مونومر کلیدی در تولید رزین‌های اپوکسی و در رایج‌ترین شکل پلاستیک پلی کربنات است [٧]. پلاستیک پُلی‌کربنات برای ایجاد انواع محصولات رایج شامل بطری‌های شیر و آب، تجهیزات ورزشی، دستگاه‌های پزشکی، و پُرکردن دندان و مُهروموم‌ها ، لنزهای شیشه عینک، CD[1] و DVD[2] ها و وسایل الکتریکی خانگی استفاده می‌شود. هم‌چنین BPA در سنتز پُلی‌سولفون‌ها و پُلی‌اترکتون‌ها و به‌عنوان مهارکننده پلیمریزاسیون در PVC[3] استفاده می‌شود. رزین‌های اپوکسی حاوی بیس فنول A به‌عنوان پوشش داخل ظرف‌های نگه‌داری مواد غذایی و قوطی‌های آشامیدنی استفاده می‌شود [٨]. بیس فنول A موجب اختلال در عملکرد غدد درون‌ریز می‌شود و می‌تواند عملکرد بعضی ازهورمون‌های خودی را تقلید کند و ممکن است منجر به تاثیرات منفی در سلامتی شود [٩].
در سال ٢٠٠٧ میلادی، ٣٨ کارشناس به‌دنبال تحقیقی در مورد بیس فنول A به این نتیجه رسیدند که مقدار سطوح BPA در سرم و دیگر مایعات بدن نشان می‌دهد که BPA می‌تواند به‌صورت زیستی در برخی شرایط مانند بارداری انباشته و یا متراکم گردد [٤]. گزارشی به‌وسیله انجمن سم شناسی ملی آمریکا (NTP) در سال ٢٠٠٨ منتشر شد که"نگرانی به‌دلیل تاثیرات منفی بیس فنول A بر روی عملکرد مغز، غده پروستات و رفتار در جنین‌ها، نوزادان و کودکان در مواجهه با این ماده وجود دارد". در ضمن اظهار داشتند که مواجهه زنان باردار با بیس فنول A منجر به افزایش مرگ‌ومیر جنینی یا نوزادی، نقص‌های هنگام تولد، یا کاهش وزن هنگام تولد و رشد، در فرزندان خواهد شد [١٠]. در سال ٢٠٠٩ نیز انجمن غدد درون‌ریز و متابولیسم اروپا با صدور بیانیه‌ای در مورد در معرض قرارگیری فعلی بشر به BPA ابراز نگرانی کرده است [١١].
هدف از انجام این پروژه بررسی اثر ترکیبات بیس فنول A و بیس فنول AP بر روی بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک می‌باشد. نتیجه این پژوهش می‌تواند در صنایع داروسازی مورد استفاده قرار گیرد.

[1] Compact disk
[2] Digital video disk
[3] Polyvinyl chloride

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]

روش‌ها

در این مطالعه تعداد ۳٦ سر رت ماده بالغ به وزن تقریبی ۲۰۰-۲۵۰ گرم به‌طور تصادفی انتخاب شدند. حیوانات در اتاق حیوانات آزمایشگاه علوم تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی در شرایط تاریکی روشنایی ۱۲ ساعته در دمای طبیعی ۲۰-۲٤ درجه نگه‌داری شده و روزانه آب و غذای کافی دریافت نمودند. به‌منظور ایجاد سازش با محیط آزمایشگاه حیوانات به‌مدت حداقل یک هفته در آزمایشگاه نگه‌داری شدند و سپس به‌طور تصادفی به ٦ گروه تقسیم گردیدند که عبارت‌اند از: گروه کنترل سالم، گروه PCOS و ٤ گروه تجربی که از بین رت‌های PCOS شده انتخاب شدند. گروه کنترل سالم: روزانه به مدت ۸ هفته آب و غذای معمولی دریافت نمود و روغن هسته انگور را به‌میزان ۰/۵cc به‌منظور حلال دارو از طریق تزریق درون صفاقی دریافت کرد. گروه PCOS: روزانه به مدت ۸ هفته ۰/۲mg/kg تستوسترون پروپیونات حل شده در ۰/۵cc روغن هسته انگور را به روش تزریق درون صفاقی جهت القای بیماری PCOS دریافت نمود [۱]. گروه‌های تجربی شامل، تجربی۱: رت‌های PCOS که روزانه به مدت۸ هفته ۲۵ mg/kg بیس فنول A حل شده در ۰/۵cc روغن هسته انگور دریافت می‌کرد. تجربی۲: رت‌های PCOS که روزانه به‌مدت ۸ هفته ۵۰mg/kg بیس فنول A حل شده در ۰/۵cc روغن هسته انگور دریافت می‌کرد. تجربی۳: رت‌های PCOS که روزانه به مدت ۸ هفته ۲۵ mg/kg بیس فنول AP حل شده در ۰/۵cc روغن هسته انگور دریافت می‌کرد. تجربی ٤: رت‌های PCOS که روزانه به مدت ۸ هفته ۵۰mg/kg بیس فنول AP حل شده در ۰/۵cc روغن هسته انگور دریافت می‌کرد. در پایان تخمدان رت‌ها خارج گردید و درون فیکساتور فرمالین ۱۰٪ تثبیت شد و با روش‌های بافت شناسی برش‌های ٦ میکرونی تهیه و به روش هماتوکسیلسن-ائوزین رنگ‌آمیزی صورت گرفت. لام‌های میکروسکوپی جهت بررسی‌های هیستولوژیکی مورد مطالعه قرار داده شدند. تمامی داده‌ها توسط نرم‌افزار spss آنالیز و با واریانس یک طرفه (one way anova) و تست tukey بررسی شدند. نتایج در$p<0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شدند. نمودارها توسط نرم‌افزار Excel ترسیم گردیدند.

یافته‌ها

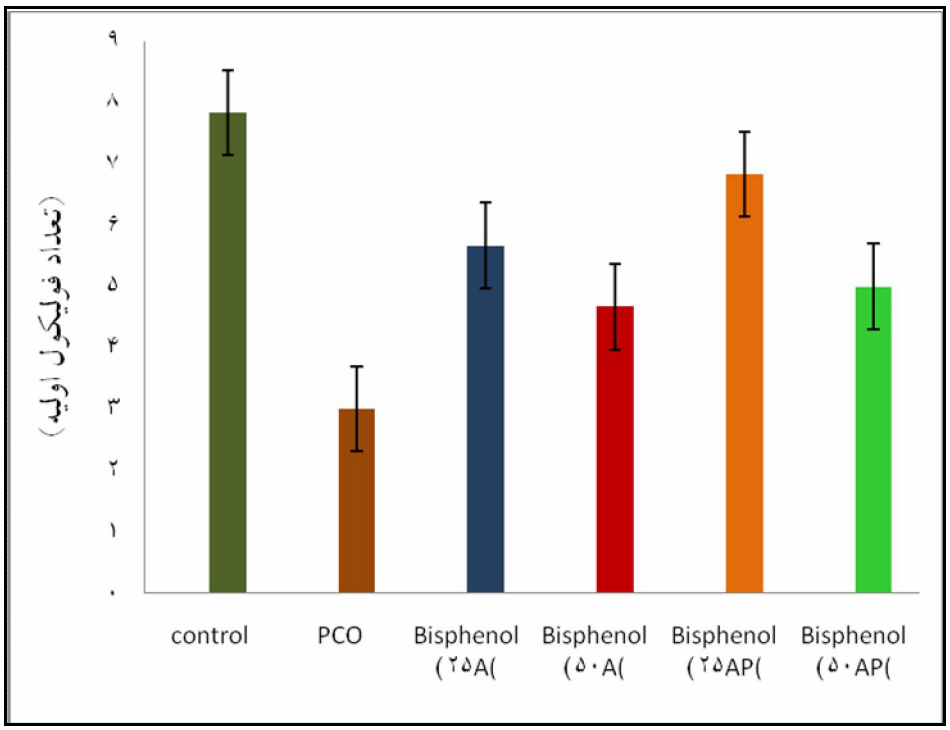
مطالعات میکروسکوپی در گروه کنترل سالم با گروه PCOS نشان دهنده کاهش تعداد فولیکول‌های در حال رشد و گراف و هم‌چنین کاهش تعداد جسم زرد در گروه PCOS است. در ضمن در گروه PCOS تعداد زیادی کیست ایجاد شده است. این نتایج حاکی از اثرات تستسترون پروپیونات بر تخمدان‌ها و القای فنوتیپ بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌باشد.

این بررسی‌ها در گروه‌های تجربی نیز صورت گرفت و نتایج به‌صورت نمودار آورده شده است.

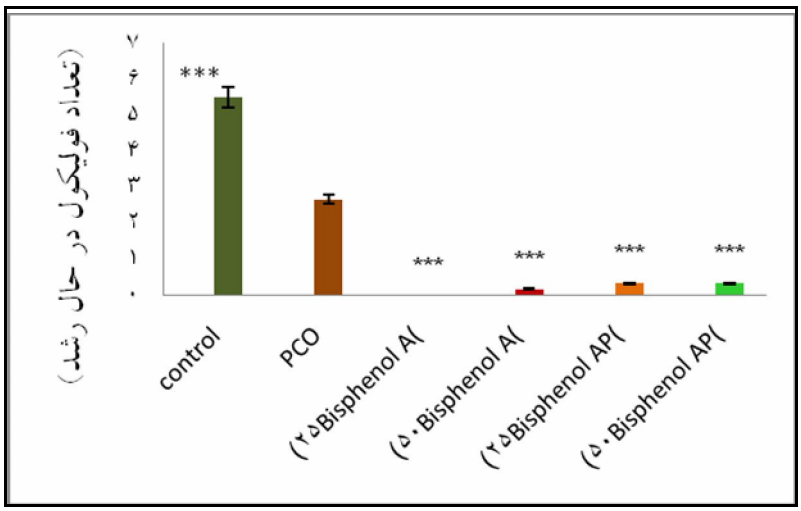
نمودار ۱ تعداد فولیکول‌های اولیه را در گروه کنترل، PCO تیمار نشده و گروه‌های تجربی با هم مقایسه می‌کند. نمودار بیانگر آن است که تعداد فولیکول‌های اولیه در گروه‌های تجربی تیمار شده با ترکیبات بیس فنول A و بیس فنول AP نسبت به گروه PCO تیمار نشده افزایش یافته است. اما این تغییرات در هیچ‌یک از گروه‌های تجربی معنادار نیست.

به‌علاوه نمودار بیانگر آن است که تعداد فولیکول‌های اولیه در گروه کنترل بیشترین تعداد را داشته است. نمودار ۲ بیانگر آن است که تعداد فولیکول‌های درحال رشد در گروه‌های تجربی تیمار شده با بیس فنول A و بیس فنول AP نسبت به گروه PCO کاهش یافته است. این تفاوت در هر چهار گروه تجربی معنی‌دار است ($P<0.001$). به‌علاوه تعداد فولیکول‌های اولیه در گروه کنترل بیشترین تعداد را داشته است و این تفاوت نسبت به گروه PCO معنی‌دار است ($P<0.001$).

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]



نمودار ۱- مقایسه تعداد فولیکول‌های اولیه در گروه‌های کنترل غیر PCO و PCO با گروه‌های تجربی
(*** P<0.001,**P<0.01, *P<0.05)



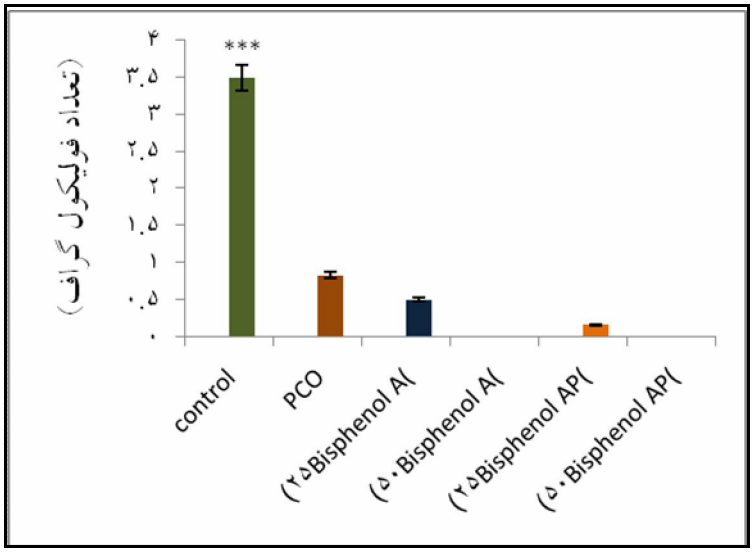
نمودار۲- مقایسه تعداد فولیکول‌های درحال رشد (Antral) در گروه‌های کنترل غیر PCO و PCO با گروه‌های تجربی
(*** P<0.001,**P<0.01, *P<0.05)

هم‌چنین در نمودار ۳ دیده می‌شود که تعداد فولیکول‌های گراف در گروه‌های تجربی تیمار شده با ترکیبات بیس فنول A و بیس فنول AP کاهش چشم‌گیری داشته است اما این تغییرات در هیچ‌یک از گروه‌های تجربی معنی‌دار نبوده است. تعداد فولیکول‌های گراف در گروه PCO نسبت به گروه کنترل کاهش داشته است که این تغییرات معنی‌داراست (P<0.001).

نمودار ٤ بیانگر آن است که در مقایسه، تعداد کیست‌ها در گروه‌های تجربی تیمار شده با ترکیبات بیس فنول A و AP نسبت به گروه PCO کمتر است. که این کاهش در هیچ‌یک

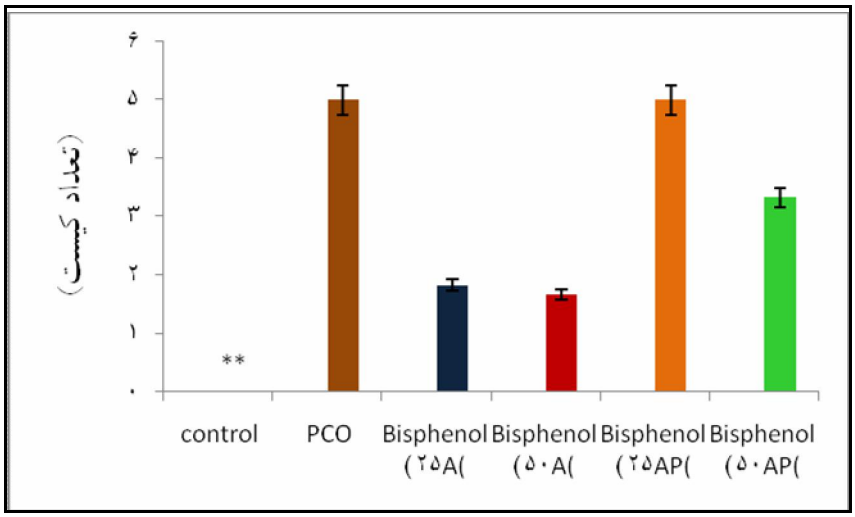
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]

از گروه‌های تجربی معنی‌دار نمی‌باشد. هم‌چنین نمودار٤ افزایش معنی‌دار تعداد کیست‌ها را در گروه PCO نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد که این تفاوت (P<0.01) معنی‌دار است.



نمودار۳- مقایسه تعداد فولیکول گراف‌ها در گروه‌های کنترل غیر PCO و PCO با گروه‌های تجربی (mean±SEM)

(*** P<0.001,**P<0.01, *P<0.05)



نمودار۴- مقایسه تعداد کیست‌ها در گروه‌های PCO با گروه‌های تجربی

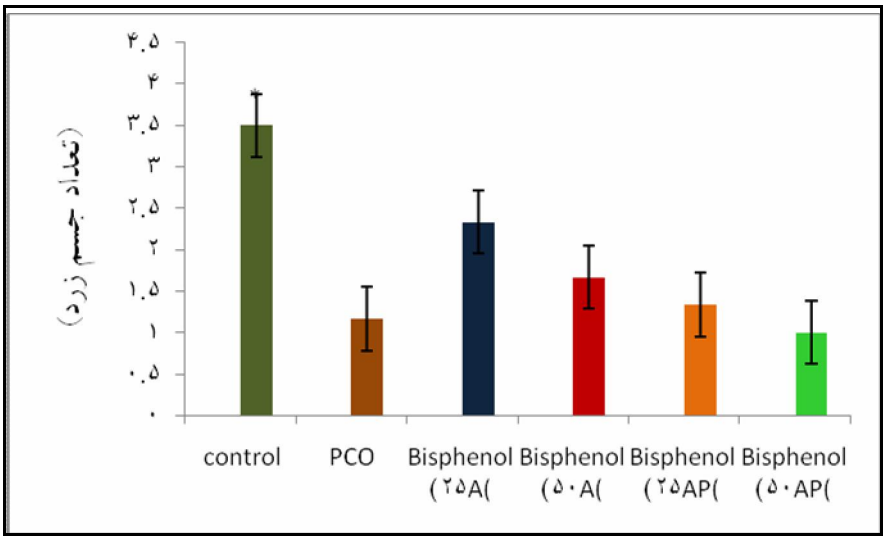
(*** P<0.001,**P<0.01, *P<0.05)

نمودار ۵ تعداد جسم زرد را در گروه PCO تیمار نشده و گروه‌های تجربی با هم مقایسه می‌کند. تعداد جسم زرد در گروه‌های تجربی بیس فنول A و در گروه تجربی بیس فنول AP با غلظت ۲۵ mg/kg نسبت به گروه PCO افزایش داشته و در گروه تجربی بیس فنول AP با غلظت ۵۰ mg/kg نسبت به گروه PCO کاهش داشته است. این تغییرات در هیچ‌یک از گروه‌های تجربی معنی‌دار نیست. هم‌چنین نمودار بیانگر آن است که تعداد جسم زرد در گروه PCO نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری دارد (P<0.05).

قطر کیست‌ها در گروه‌های تجربی تیمار شده با ترکیبات بیس فنول A و بیس فنول AP کاهش یافته است. این

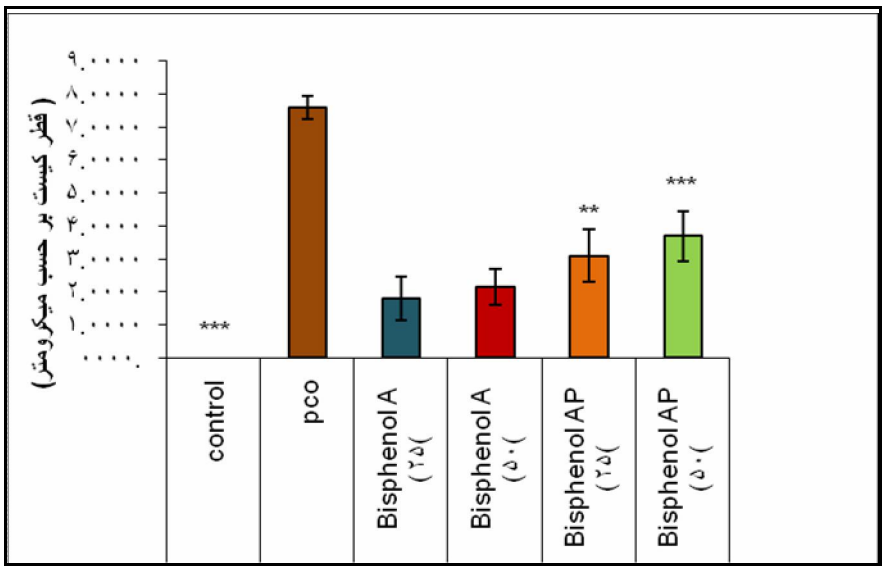
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]

تغییرات در گروه‌های تجربی بیس فنول AP با غلظت ۵۰ mg/kg معنی‌دارتر است (P<0.001). هم‌چنین تغییر در گروه تجربی بیس فنول AP با غلظت ۲۵mg/kg معنی‌دار می‌باشد (P<0.01). به‌علاوه نمودار بیانگر آن است که قطر کیست‌ها در گروه PCO نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشته است (P<0.001).



نمودار ۵- مقایسه تعداد جسم زرد در گروه‌های کنترل غیر PCO و PCO با گروه‌های تجربی

(*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05)



نمودار۶- مقایسه قطر کیست‌ها در گروه‌های کنترل غیر PCO و PCO با گروه‌های تجربی

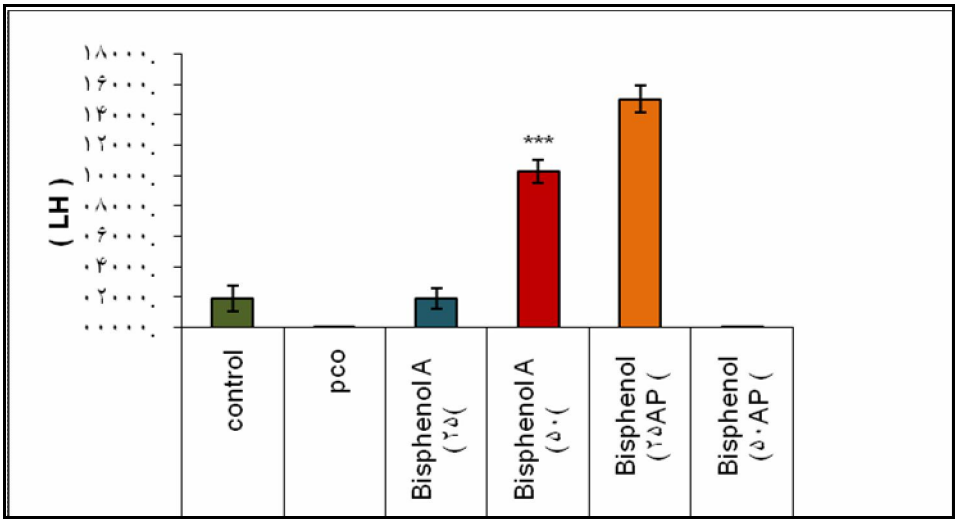
(*** P<0.001, ** P<0.01, * P<0.05)

سطح سرمی هورمون‌های LH در گروه‌های کنترل و PCO با گروه‌های تجربی مقایسه شده است. نمودار۷ بیانگر آن است که میزان هورمون LH در گروه‌های تجربی بیس فنول A وگروه تجربی بیس فنول AP با غلظت ۲۵mg/kg افزایش معنی‌داری داشته است. این تفاوت در گروه تجربی بیس فنول A با غلظت ۵۰ mg/kg معنی‌دار می‌باشد

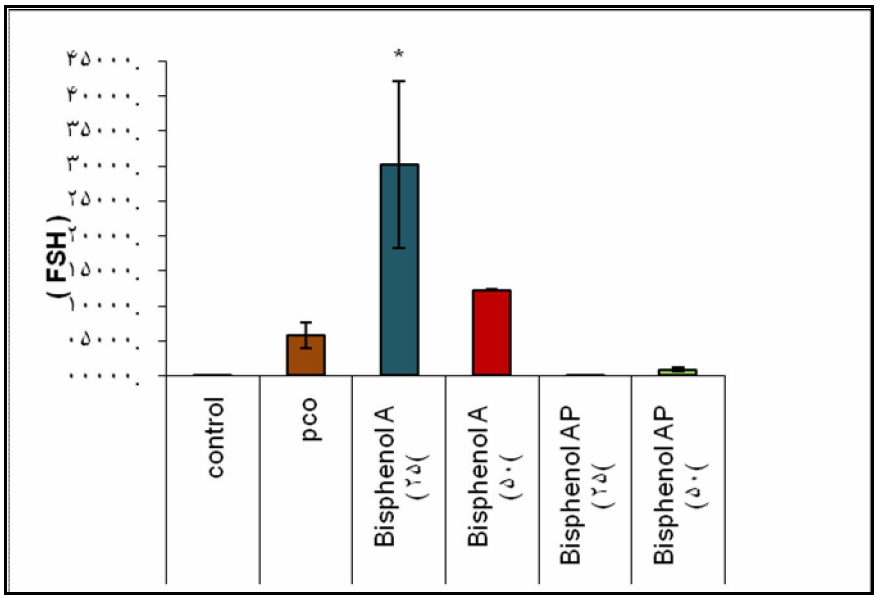
[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]

(P<0.001). نتایج نمودار ۸ حاکی از آن است که میزان هورمون FSH در گروه‌های تجربی بیس فنول A نسبت به گروه PCO افزایش معنی‌داری داشته است. این تفاوت در گروه تجربی بیس فنول A با غلظت ۲۵ mg/kg معنی‌دار است (P<0.05).

هم‌چنین در پژوهش حاضر سطح سرمی هورمون پرولاکتین در گروه‌های کنترل و PCO با گروه‌های تجربی مقایسه شده است که هورمون پرولاکتین در تمامی گروها بی‌تغییر باقی مانده است.



نمودار۷- مقایسه میزان هورمون LH در گروههای کنترل غیر PCO و PCO با گروه‌های تجربی
(*** P<0.001,**P<0.01, *P<0.05)



نمودار۸- مقایسه میزان هورمون FSH در گروه‌های کنترل غیر PCO و PCO با گروه‌های تجربی
(*** P<0.001,**P<0.01, *P<0.05)

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]

بحث

پاتولوژی اصلی PCOS در سنین کودکی شکل گرفته و در سنین نوجوانی و بزرگسالی تظاهر می‌یابد. عدم تنظیم فعالیت سه غده هیپوتالاموس – هیپوفیز و گنادوتروپین در مراحل تکوینی جنین که منجر به بالا رفتن میزان آندروژن می‌شود و فاکتورهای محیطی ممکن است در پیشرفت بیماری نقش بسزایی داشته باشند [۱]. نقص و اختلال استروئیدوژنز در سلول‌های تکا نیز می‌تواند یکی از دلایل بروز PCO باشد: تقریبا۵۰٪ از تستوسترون موجود در گردش خون از تبدیل محیطی آندرستندیون حاصل می‌شود. علائم وابسته به آندروژن یکی از دلایل اصلی بروز بیماری است. بعلاوه افزایش آندروژن در مکانیسم عدم تخمک گذاری دخیل می‌باشد [۱۲] تولید پروژسترون و آندروژن در سلول‌های تکای تخمدان در ابتدا تحت کنترل هورمون LH است و از طرفی سطح هورمون LH نیز در افراد PCOS بالا است. درنتیجه به نظر می‌رسد که LH مسئول افزایش‌ترشح اندروژن از سلول‌های تکا می‌باشد [۱۳]. زمانی که غلظت هورمون LH نسبت به FSH (Follicle–Stimulating Hormone) افزایش می‌یابد، تخمدان‌ها به‌طور تدریجی سنتز آندروژن‌ها را افزایش می‌دهند [۱٤]. در بررسی ما نیز پس از تیمار با بیس فنول A و بیس فنول AP، غلظت هورمون LH نسبت به FSH به مقدار قابل توجهی افزایش پیدا کرد که این نشان دهنده اثرات منفی این دو ماده بر روی بیماری PCO می‌باشد. افزایش فراوانی پالس LH در زنان PCOS در اثر آزادسازی GnRH هیپوتالاموسی، به‌علت کاهش اثر فیدبک منفی هورمون استروئید بر ترشح LH موجب افزایش هرچه بیشتر آندروژن می‌شود [۱٦، ۱۵] در افراد مبتلا به PCOS، آندروژن اضافی مهار فیدبکی هیپوتالاموس را کاهش داده که در نهایت به افزایش ضربانی GnRH در سن بلوغ منجر خواهد شد [۱۷]. LH اضافی در تجربیات ما نیز عاملی برای افزایش آندروژن‌ها بوده که می‌تواند شرایط PCO را بدتر کند. و از آنجا که بیس فنول‌ها ترکیباتی استروژنی هستند، احتمال اثر آن‌ها بر تغییرات هورمونی که منجر به PCOS می‌شود، نشان داده شده است. Bromer و همکاران در سال ۲۰۱۰، با بررسی اثر BPA بر روی موش‌ها به این نتیجه رسیدند که مواجهه با BPA، در رحم منجر به تغییرات دائمی DNA در حساسیت به استروژن می‌شود [۱۰]. از آن‌جا که BPA جزء ترکیبات استروژنی می‌باشد، احتمالاً این ماده می‌تواند بر چرخه تولید مثلی اثرگذار باشد و یافته‌های ما این گزارش را تایید می‌کند.

Newbold و همکاران در سال ۲۰۰۹ با بررسی مقادیر کم (۱ میکروگرم بر هرکیلوگرم) BPA بر ناهنجاری تخمدان موش به این نتیجه رسیدند که اگر مواجهه در طول دوره‌های حساس تمایز پیش از تولد باشد باعث تأثیرات تولید مثلی و سرطان‌زایی به میزان مختلف در طولانی مدت می‌شود [۱۸]. از آنجا که اختلالات تولید مثلی و هم‌چنین ابتلا به سرطان آندومتر از عوارض مبتلایان به PCOS محسوب می‌گردد، احتمال اثرگذاری بیس فنول A بر روی بیماران PCOS بیشتر می‌شد[۱۹]. بررسی Bosquiazzo و همکاران در سال ۲۰۰۹ این‌طور نشان داد که مواجهه نوزادان موش‌ها حتی در مقدار پایین (۵۰ میکروگرم برکیلوگرم) از BPA باعث ایجاد اختلال در رشد تخمدان می‌شود [۲۰] .و هم‌چنین Monje و همکاران در سال ۲۰۰۹ با بررسی اثر BPA بر نوزادان موش‌ها، به این نتیجه رسیدندکه دوز پایین BPA (۵۰ میکروگرم بر هر کیلوگرم) به‌طور دائم، موجب تغییر در سازوکارهای وابسته به استروژن هیپوتالاموسی که رفتار جنسی در موش صحرایی ماده بالغ را کنترل می‌کند، می‌شود [۲۱]. تجربیات حاصله در تحقیق حاضر موید این است که احتمالاً بیس فنول A در دوز ۲۵ mg/kg و ۵۰ mg/kg با تاثیر در تمایز فولیکولی، به‌وجود آمدن تعداد کیست‌ها را کمتر کرده و در نتیجه سرعت آترزی فولیکولی را بالا برده است که این خود می‌تواند از دلایل بالا بودن فولیکول‌های اولیه در تخمدان باشد (نمودارهای ۱، ۲، ۳، ٤). بررسی‌های سال ۲۰۰۹ توسط Rubin وSoto نشان دادکه حتی مواجهه قبل از تولد BPA در طولانی مدت، موجب افزایش وزن وچاقی در دوران بلوغ می‌شود [۱٦]. و همچنین Heindel و Saal در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که حذف مواجهه با BPA و بهبود تغذیه برای کاهش وزن و بیماری‌های وابسته به آن مؤثر می‌باشد [۱۷]. یکی از علائم متابولیکی سندرم تخمدان پُلی‌کیستیک، چاقی می‌باشد. ارتباط چاقی و

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]

هایپرآندروژنیسم و هایپرانسولینمی به‌خوبی شناخته شده است و نشان داده شده که زنان چاق مبتلا به PCOS که مقاومت به انسولین ندارند، معمولاً دچار چاقی‌های ژنتیکی می‌شوند و افزایش دور کمر با افزایش آندروژنیسیته همراه است[۲] . در تجربیات ما نیز هورمون LH و FSH افزایش یافته که احتمالاً می‌تواند دلیلی برای افزایش کیست‌ها و شدت سندرم تخمدان پُلی‌کیستیک در مواجهه با بیس فنول A و AP باشد. با این حال تا کنون گزارشی مبنی بر ارتباط مستقیم بین PCOS و بیس فنول A مطرح نشده است و تاکنون هیچ گزارشی درباره بیس فنول AP داده نشده است ولی از آنجا که ترکیب بیس فنول AP از نظر ساختار شیمیایی به بیس فنول A بسیار نزدیک می‌باشد، پیش‌بینی ما به‌دست آمدن نتایج مشابه برای هر دو ترکیب می‌باشد.

نتیجه گیری

به‌طور کلی نتایج به‌دست آمده از این پژوهش اثرات منفی بیس فنول A و بیس فنول AP در مطالعات گذشته را تایید می‌کند و حتی الامکان بایستی استفاده از این مواد را محدود نمود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران و پژوهشگاه علوم غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران به خاطر بر عهده گرفتن بخشی از هزینه‌های این پروژه تشکر می‌نمایند.

ماخذ

۱. نبیونی محمد، محسنی کوچصفهانی هما، ادهم حامد بررسی اثر سم زنبور عسل بر سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش بزرگ آزمایشگاهی. *مجله پژوهشی دانشگاه شهید بهشتی* ۱۳۸۹ سال ۱۵ شماره ۱ صفحات ۱-٦.

2. Majumdar A and Tejshree A. Comparison of clinical features and health manifestations in lean vs. obese Indian women with polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci* 2009; 2 (1): 12–17.
3. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, DemirciA. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women. *Human Riproduction* 2005; 20 (9): 2409–2413.
4. Zincke TH. Ueber die Einwirkung von Brom und von chlor auf phenol. Substitutionsprodukte. Pseudobromide und Psedochloride. *Justus Liebigs Annalen der chemie* 1905; 343: 75-99.
5. Dianin. A. Condensation of phenol with unsaturated ketones. *Zhurnal Russkogo Fiziko-Khimicheskogo Obshchestva (Journal of the Russian Physicochemical Society)* 1891; 23:492.
6. Helmut F, Vogees HW, Hamamoto T, Umemura S , Iwata T, Miki H, Fujita Y, Josef Buysch H, Garbe D, Paulus W. *Phenol Derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry Weinheim* 2002; Wiley-VCH
7. Suzuki T, Mizuo K, Miyagawa K, Narita M. *Exposure to bisphenol-A affects the rewarding system in mice (in Japanese). Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 2005; 25 (3): 125–8.
8. Erickson BE. Bisphenol A under scrutiny. *Chemical and Engineering News* 2008; 86 (22): 36–39.
9. Vom Saal FS, Myers JP. Bisphenol A and risk of Metabolic Disorder. *JAMA* 2008; 300 (11): 1353-5.
10. Bromer J. G, Zhou Y, Taylor M B, Doherty L, Taylor H S. Bisphenol A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. *FASEB J* 2008; 24 (7): 2273-2280.
11. Bucher J. Shelby M. National Institute of Environmental Health Sciences. Since you asked – Bisphenol A (BPA): Questions and Answers About Bisphenol A. http://www.niehs.nih.gov/news/sya/sya-bpa/ accessed28 February 2012.
12. Diamanti-Kandarakis E et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endo Rev* 2009; 30 (4): 293-342.
13. Dodds EC, Wilfrid L. Synthetic Estrogenic Agents without the phenanthrene. *Nucleus Nature* 1936; 137 (3476): 996.
14. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective studyof the prevalence of the polycystic ovary syndrome inunselected Caucasian women from Spain. J. ClinEndocrinol. *Metab* 2000; 85 (7), 2434–2438.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]

15. Elobeid M, Allison D. Putative environmental – endocrine disruptors and obesity: a review. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 2008; 15 (5): 403-408.
16. Rubin B, Soto A. Bisphenol A: Perinatal exposure and body weight. *Molecular and cellular endocrinology*. 2009; 304 (1-2): 55-62.
17. Heindel J, Vom Saal F. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the period on the aetiology of obesity. *Mulecular and cellular endocrinology* 2009; 304 (1-2): 90-96.
18. Newbold R, Jefferson N, Newbold R, Padilla-Bank E. Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environmental health perspectives* 2009; 117 (6): 879-885.
19. Adevale B, Jefferson N, Newbold R, Patisaul B. Neonatal Bisphenol A Exposure Alters Rat Reproductive Development and ovarian Morphology without Impairing Activation of Gonadotropin Releasing Hormone Neurons. *Biology of Reproduction* 2009; 81 (4): 690-699
20. Bosquiazzo L,Varayoud J, Munoz-De-Toro M. Luque H, Ramos G. Effects of Neonatal Exposure to Bisphenol a on steroid Regulation of vascular Endothelial Growth factor Expression and Endothelial cell proliferation in the Adult Rat Uterus. *Biology of reproduction* 2009; 82 (1): 86-95
21. Monje L, Varayoud J, Munoz-De-Toro M, Luque H, Ramos. Neonatal exposure to bisphenol a alters estrogen – dependent Mechanisms governing sexual behavior in the adult female rat. *Reproductive toxicology* 2009; 28 (4): 435-442.

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]

THE EFFECT OF BISPHENOL A AND BISPHENOL AP IN A MOUSE MODEL OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Parichehreh Yaghmaei[1], Faazaneh Abbasi[*2], Azadeh Ebrahim-Habibi[2], Atieh Hesaraki[1]

1. *Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*
2. *Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

ABSTRACT

Background: PCOS (Polycystic Ovary Syndrome = PCOS) is a relatively common disease in women of childbearing age. Bisphenols are chemical groups that are composed of two functional hydroxyl group and most of them are based on methane. In this study, the effects of phenolic compounds, (bisphenol A and AP) in polycystic ovary syndrome were investigated.
Methods: mature Wister rats were classified in six groups. Healthy controls (healthy rats that received Grape seed Oil as solvent), PCOS Group (disease induced by testosterone propionate) experimental groups 1.2.3.4, respectively. after induction of PCOS,they received bisphenol-A and AP in doses of25 mg / kg, 50mg/kg, by gavage . Blood samples were taken and the hormones LH, FSH was measured. Ovaries were also to be studied histologically.
Results: The results showed that the amount of LH to FSH ratio increases after induction with bisphenol-A and bisphenols AP,. Furthermore the number of follicles and growing follicles were reduced significantly, and these concequences causing negative effects on polycystic ovary syndrome.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Bib phenol A, Bis phenol AP

[*] Shariati Hospital, North Karegar St., Tehran, Iran, Tel: (9821) 88220094-5; Fax: (9821) 88220052, Po Box 1411413137
E-mail:f_abbasi@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from ijdld.tums.ac.ir on 2025-02-09]