

بررسی اثر عصاره ی آبی گل گاوزبان (*Anchusa italica* Retz) بر روی غلظت هورمون های استروژن و پروژسترون و پارامترهای جفتی در موش های سوری ماده نژاد ویستار

آرزو زنگنه^۱، شهلا روزبهانی^۲، رامش منجمی^۲

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد گروه بیولوژی، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران. arezoozangeneh447@yahoo.com

۲- استاد یارگروه بیولوژی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۴/۹/۲ تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۲/۵

چکیده

زمینه و هدف: نظریه کاربرد وسیع گیاهان دارویی نظیر گل گاوزبان و گسترش بی رویه استفاده از آن ها و وجود ترکیبات شیمیایی متعدد به خصوص ترکیبات آروماتیک به منظور مشخص نمودن میزان تاثیرگذاری این گیاه بر فرآیند تولیدمثل و پارامترهای مربوطه تصمیم به انجام این تحقیق گرفته شد. لذا هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر عصاره آبی گل گاوزبان بر روی غلظت هورمون های استروژن و پروژسترون و پارامترهای جفتی می باشد.

روش کار: در این مطالعه ۳۰ سرموش صحرایی ماده نژاد ویستار پس از جفت گیری و مشاهده پلاک واژنی به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم شده ۱ گروه به عنوان شاهد و ۴ گروه به عنوان تیمار در نظر گرفته شد و پس از روز ۲ بارداری به مدت ۵ روز هر روز عصاره ی آبی گل گاوزبان با غلظت های ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به موش های گروه تیمار به صورت داخل صفاقی تزریق و گروه شاهد سرم فیزیولوژی به صورت داخل صفاقی دریافت نمود. در روز ۱۶ حاملگی عمل سزارین انجام و خون گیری از قلب حیوانات برای سنجش غلظت هورمون های استروژن و پروژسترون انجام شد. پارامترهای جفتی آن مورد بررسی و نتایج حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: نتایج حاصل از پژوهش نشان می دهد که تزریق عصاره گل گاوزبان بر متغیر غلظت هورمون پروژسترون اثرگذار بوده زیرا ضریب همبستگی کوچک تر از ۰/۰۵ می باشد ولی بر متغیر غلظت هورمون استروژن اثر گذار نبوده، هم چنین تزریق عصاره بر متغیر وزن جفت، اندازه جفت و تعداد جفت اثر گذار بوده زیرا ضریب همبستگی کوچک تر از ۰/۰۵ می باشد.

نتیجه گیری: بر اساس یافته های این پژوهش عصاره آبی گل گاوزبان بر پارامترهای تولیدمثلی اعم از فاکتورهای تولیدمثلی و اندام های تغذیه کننده جنین تاثیر گذار است.

واژه های کلیدی: گل گاوزبان، استروژن، پروژسترون، وزن جفت، اندازه جفت، تعداد جفت.

مقدمه

هیدروکسی فنیل اتیلن هستند (۲۲). هم چنین گلبرگ گیاه دارای ترکیب های فلاونوئیدی، ساپونینوفنولیکی است (۱۶). اندولاتوسید هفت تری ترین گلیکوزید و یک فلاونوئید گلیکوزید برای اولین بار از گیاه آنکوزا به دست آمدند (۴۰). فیتواسترول ها به مقدار زیاد در روغن های گونه ی گیاهی از جمله جنس گل گاوزبان (*Echium*) یافت می شوند هم چنین بتا-سیتواسترول و کمپسترول به عنوان استرول های اصلی شناسایی شده

گیاه گل گاوزبان با نام علمی *Anchusa italica* متعلق به جنس *Anchusa* و وارسته *Italica* از تیره بوراژیناسه می باشد (۳۶). این گیاه دارای ترکیبات اسید چرب (لینولوئیک، اولئیک، - لینولوئیک، - لینولوئیک، پالمیتیک، استیریک، ایکوستوئیک، اروسیک و استیریدونیک) و روغن های دانه ای می باشد (۵۷). پلی ساکاریدهای خام ریشه های آنکوزا ایتالیکا دارای پلی اکسی-۱-کربوکسی-۲-۳-۴ دی

اند(۹). گل گاوزبان به دلیل داشتن ترکیبات آلکالوئید برای زنان باردار مضر است(۱). گل گاوزبان، Borage و روغن ماهی باعث ترمیم التهاب و استخوان می شوند(۶۱). گل گاوزبان دارای اثر کاهش دهنده‌ی فشار خون به ویژه در فشار بالا است و هم چنین مصرف دم کرده لیمو عمانی و مخلوط آن با گل گاوزبان برای کاهش ضربان قلب پیشنهاد می گردد(۱۳). عصاره آبی گاوزبان داروی موثر و بی خطر برای درمان بیماران مبتلا به اختلال وسواسی-اجباری می باشد(۶). عصاره متانولیک گل گاوزبان فعالیت ضدالتهابی را نشان می دهد(۴۳) نیز خواص آنتی اکسیدی، بی حس کنندگی، تعدیل کنندگی ایمنی و انگزیولیتی در گل گاوزبان بدل(ایرانی)(Echium amoenum Fisch. etMey) مشاهده شده است. این گیاه اثرات مفیدی در التهاب پانکراس حاد دارد و اثرات ضد التهابی، تعدیل ایمنی و آنتی اکسیدانی دارد(۱۸). روغن اسانس گل گاوزبان هندی (Indian borage) یک منبع طبیعی برای کنترل پشه ناقل مالاریای آفریقایی می باشد(۴۴). فعالیت ضد ویروس آنفولانزا در عصاره های آبی و الکلی گیاه آنکوزا ایتالیکا بررسی شده و یافته ها نشان دادند که فعالیت ضد ویروسی این گیاه احتمالاً به دلیل مداخله در تکثیر و نسخه برداری ویروس می باشد(۳۷). استروژن ها از هورمون های استروئیدی(۲۹) دارای دو نوع گیرنده بتا (ER) و آلفا (ER) می باشند(۲۶). استروژن های طبیعی تولید شده در بدن شامل ۱۷-بتا استرادیول، استریول و استرون هستند. این استروژن ها عمدتاً توسط جسم زرد، سلول های گرانولوزای فولیکول های تخمدانی و جفت ترشح می گردند و ساخت آن ها نیازمند آنزیم آروماتاز (CYP19) می باشد که موجب می شود تستوسترون به استرادیول تبدیل گردد و سبب تبدیل آندروسته دیون به استرون می شود(۴۷). در دوره ی بارداری اکثر پستانداران، جفت به عنوان یک منبع

کمکی و اضافی مهم در تولید استروژن سهیم می شود با کاهش یافتن میزان تولید استروژن ها در تخمدان ها پس از وقوع بارداری، استروژن سازی در جفت شدت می یابد(۵۳). فعالیت آنزیم استروئید ۱۷ آلفا-هیدروکسیلاز ناچیز و اندک است و بنابراین استروئیدهای ۲۱ کربنی به استروئیدهای ۱۹ کربنی تبدیل نمی شوند و یا میزان تبدیل آن ها بسیار کم است. در بافت جنینی این آندروژن ها به سرعت توسط میکروزوم ها به استرون و استرادیول مبدل می شوند. پروژسترون ها در نیمه ی دوم چرخه ی قاعدگی به وسیله ی جسم زرد ترشح می شوند. پروژسترون در خون به گلوبولین متصل شونده به کورتیکواستروئید و آلبومین متصل شده و حمل می گردد و از طریق گیرنده های داخل سلولی A (PR-A) و B (PR-B) در سلول های هدف عمل می کند(۷). پروژسترون در کبد به پرگنندیول تبدیل می شود، پرگنندیول نیز با اسید گلوکوکورونیک کونژوگه شده و به داخل ادرار دفع می گردد(۳). در طی بارداری دو فرم عمده ی ۲۱ کربنه پروژسترون وجود دارد. پس از سه ماهه اول جفت پیشیناز ۱۷ آلفا هیدروکسی پرگنولون تولید شده از ۲۱ دلتا سولفوکونجوگیت در قشر آدرنال جنینی را برای تولید ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون به کار می برد. پروژسترون در زنان حامله و جنین به مینرالو کورتیکو استروئید دزاکسی کورتیکو استرون (DOC) قوی تبدیل می شود. در جریان حاملگی انسان، غلظت DOC به میزان قابل ملاحظه ای در جنین و مادر افزایش می یابد، و تولید خارج سورنال دزاکسی کورتیکواسترون از پروژسترون موجود در گردش خون، بیشترین مینرالو کورتیکو استروئید تشکیل شده در حاملگی انسان را شامل می شود(۴).

افزایش وزن جفت طی بارداری پاسخی به بزرگ شدن جنین است و از آن به عنوان عامل مستقل در

همگانی و بی رویه گیاهان دارویی نظیر گل گاوزبان در میان عامه مردم و هم چنین ترکیبات شیمیایی موجود در این گیاه احتمال ایجاد تاثیرات نامطلوب بر سلامت انسان به خصوص در دوره جنینی نگران کننده است. لذا به منظور دستیابی به میزان دوز مصرفی بی خطر از این گیاه بررسی اثرات این گیاه بر روی غلظت هورمون های استروژن، پروژسترون و پارامترهای جفتی صورت گرفته شد.

مواد و روش ها

تهیه عصاره آبی گیاه گل گاوزبان

گیاه کامل گل گاوزبان از سمیرم تهیه و تشخیص سیستماتیک آن در هرباریوم گیاهی صورت گرفت و بخش های سرشاخه و گل آن خشک و آسیاب شد. به منظور تهیه عصاره پودر حاصله به مدت بیست و چهار ساعت در شرایط آزمایشگاهی در آب مقطر خیسانده و سپس با استفاده از شیکر به مدت ۴۸ ساعت عصاره خالص به دست آمد و از این عصاره غلظت های ۱۰۰-۴۰۰ میلی گرم بر لیتر تهیه و عصاره ها جهت تزریق آماده گردید (۶، ۵).

حیوانات مورد تیمار

در این پژوهش ۳۰ سر موش ماده و ۲۰ سر موش نر آزمایشگاهی نژاد ویستار با میانگین وزن بین ۲۵ گرم تا ۳۰ گرم از دانشگاه آزاد شیراز خریداری شد. سپس موش های نر و ماده را به صورت جداگانه در قفس های ویژه ای قرار داده و آن ها را برای مدت ۷ روز برای سازگاری با شرایط آزمایشگاهی در دمای ۲۷ درجه سانتی گراد و نور طبیعی نگهداری گردید. آب و غذا به صورت نامحدود در اختیار حیوانات قرار می گرفت. به لحاظ آسیب شناسی روزانه موش ها را بررسی و پس از ۷ روز موش های نر و ماده جهت جفت گیری به صورت تصادفی کنار یکدیگر قرار گرفته و با کنترل تشکیل پلاک واژنی در موش های ماده، موش هایی که پلاک واژنی در آن ها مشاهده شد از مابقی

پیشگویی وزن نوزاد یاد می شود (۴۷). کم وزنی نوزاد به خاطر کاهش عملکرد در بافت جفتی می باشد به این صورت که توسط جفت نواحی تبادل بین مادر و جنین یعنی سطح ویلوزیته های جفتی و سطح کاپیلاری جنین کاهش می یابد، در نتیجه توانایی انتقال اکسیژن و مواد غذایی از مادر به جنین کاهش می یابد (۶۶، ۳۸). هم چنین جفت به عنوان یک منبع کمکی و اضافی مهم در تولید استروژن سهیم می شود و اگر بارداری طبیعی باشد، میزان تولید آن از دهمین هفته ای بارداری تا پایان آن به ویژه در ۵ هفته ای آخر افزایش می یابد (۱۲). این حالت هیپر استروژنی یکی از معیارهای پیشرفت حاملگی است و بلافاصله پس از خروج جنین و جفت به طور ناگهانی این حالت از بین می رود (۴۸). در هنگام زایمان سطح پلاسمایی پروژسترون از ۱-۲ نانوگرم بر متر به بیشتر از ۱۰۰ نانوگرم بر متر افزایش می یابد. در طول هفته ای ۳۶-۶ بارداری میزان ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون پلاسمای از ۰/۵ نانوگرم بر متر به ۵۰-۶۰ نانوگرم بر متر افزایش می یابد و در هفته ای ۳۲ بارداری سطح پلاسمایی ۱۶ آلفا هیدروکسی پروژسترون به تدریج از ۰/۵ نانوگرم بر متر به ۱۲-۱۴۰ نانوگرم بر متر افزایش می یابد (۱۸). میزان کلیرانس متابولیک پروژسترون در زنان حامله مشابه چیزی است که در مردان و زنان غیر حامله وجود دارد. در طی حاملگی افزایش نامتناسبی در غلظت ۵ دی هیدرو پروژسترون پلاسمای وجود دارد و بنابراین نسبت غلظت این متابولیت به غلظت پروژسترون در زنان حامله کاهش می یابد. مکانیسم های مربوط هنوز مشخص نشده است ولی احتمالاً در رابطه با بروز مقاومت در مقابل عوامل انقباض دهنده ای است که در جریان حاملگی طبیعی به وجود می آید (۶۵). پروژسترون در زنان حامله و جنین به مینالو کورتیکو استروئید دزاکسی کورتیکو استرون (DOC) قوی تبدیل می شود (۱۳). نظر به مصرف

موش‌ها جدا و در قفس های مجزا قرار و G₀ روز اول بارداری برای آن ها درج گردید. پس از آن موش های ماده‌ی باردار به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم که این گروه‌ها شامل گروه شاهد، گروه دریافت کننده‌ی غلظت ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ و غلظت ۴۰۰ میلی گرم بر لیتر بودند. پس از روز ۷ بارداری به مدت ۵ روز حاملگی هر روز عصاره ی آبی گل گاوزبان به موش های گروه تیمار و به موش‌های گروه شاهد سرم فیزیولوژی را به صورت داخل صفاقی تزریق و در روز ۱۶ حاملگی عمل سزارین انجام شد. به منظور انجام این عمل ابتدا حیوان با استفاده از کلروفورم بیهوش و با ایجاد شکاف عرضی بر روی پوست شکم شاخ‌های رحمی محتوی جنین قابل مشاهده شدند. با استفاده از لبه باریک قیچی جراحی دیواره شاخ رحمی به دقت باز و جنین‌ها از درون آن خارج شدند. با بررسی دیواره شاخ رحمی تعداد جفت‌های قرصی شکل تشکیل شده و فاقد جنین شمارش و تعداد جنین‌های زودتر از موعد به دنیا آمده با هم جمع و به عنوان تعداد جنین سقط شده در نظر گرفته شد. جفت به دلیل شکل قرصی خود کاملاً مشخص و به راحتی از دیواره شاخ رحمی خارج می شود. به منظور اندازه گیری وزن جفت پس از خارج نمودن جفت‌ها در یک جانور آن ها را روی صفحه ترازوی دیجیتال قرار داده و وزن در هر جانور ثبت گردید و نهایتاً میانگین وزن جفت در یک گروه تیمار به دست آمد. جهت سنجش اندازه جفت با استفاده از کولیس و یا خط کش قطر آن تعیین و میانگین کل در هر تیمار مشخص گردید. جهت سنجش هورمونی خون گیری از قلب حیوانات و جفت با سرنگ انسولین انجام و نمونه‌های خونی جهت سنجش غلظت هورمون های استروژن و پروژسترون به آزمایشگاه آریای شهر اصفهان انتقال و سنجش هورمونی توسط کیت‌های حیوانی مورد بررسی قرار گرفت.

نهایتاً نتایج حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۸ و روش Anova و آزمون مقایسه میانگین ها تجزیه و تحلیل گردید.

نتایج

تأثیر عصاره گل گاوزبان بر غلظت پروژسترون

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که غلظت هورمون پروژسترون در سطح شاهد با سطوح تیمارهای مختلف اختلاف معناداری نداشت (جدول ۱).

تأثیر عصاره گل گاوزبان بر غلظت استروژن

نتایج حاصل از پژوهش حاکی از آن است که تزریق عصاره ی گل گاوزبان بر متغیر غلظت هورمون استروژن اثر گذار نبوده زیرا انحراف معیار بزرگ تر از ۰/۰۵ می باشد (p=۰/۳۶۴) (جدول ۱).

تأثیر عصاره ی گل گاوزبان بر روی وزن، اندازه و

تعداد جفت در موش های سوری ماده نژاد ویستار

نتایج حاصل از این پژوهش بیان گر آن است که سطح ۱۰۰ با ۲۰۰ اختلاف معناداری را در وزن جفت از خود نشان داد (p=۰/۰۰۰). در مقابل سطح شاهد با سایر سطوح اختلاف معناداری را نشان نداد. نتایج حاصل از این پژوهش بیان گر آن است که اندازه‌ی جفت در سطح شاهد با سطوح ۱۰۰ و ۲۰۰ اختلاف معناداری دارد (p=۰/۱۱)، و نیز با سطح ۳۰۰ هم اختلاف معناداری را نشان داد (p=۰/۴۵). هم چنین اندازه‌ی جفت در سطح ۱۰۰ با سطح ۲۰۰ اختلاف معناداری را از خود نشان ندادند. نتایج حاصل از پژوهش بیان گر آن است که تعداد جفت در گروه شاهد با سطوح ۱۰۰ و ۲۰۰ اختلاف معناداری دارد (p=۰/۰۰۰) و نیز با سطح ۳۰۰ هم اختلاف معناداری را نشان داد (p=۰/۰۰۹) در مقابل تعداد جفت در سایر سطوح اختلاف معناداری را نشان نداد (جدول ۲).

جدول ۱- اثر عصاره آبی گل گاوزبان بر میانگین غلظت هورمون پروژسترون در موش های سوری ماده نژاد ویستار:

متغیر	غلظت عصاره	میانگین	انحراف معیار	ضریب همبستگی	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای میانگین	
					حد پایین	حد بالا
غلظت هورمون پروژسترون	۰	۹/۷۳۳۳۳	۴/۶۲۶۳۷۴	۲/۶۷۱۰۳۸	-۱/۷۵۹۲۲	۱/۲۲۵۸۸
	۱۰۰	۰/۹۸۶۰۰	۱/۰۵۵۵۴۷	۰/۴۷۲۰۵۵	-۰/۳۲۴۶۷	۲/۲۹۶۶۴
	۲۰۰	۱/۰۷۶۶۷	۰/۹۱۳۹۹۵	۰/۳۷۳۱۳۷	۰/۱۱۷۴۹	۲/۰۳۵۸۵
	۳۰۰	۲/۰۸۳۳۳	۱/۳۸۸۴۹۱	۰/۵۶۶۸۴۹	۰/۶۲۶۲۰	۳/۵۴۰۴۷
	۴۰۰	۱/۴۴۶۶۷	۰/۹۰۴۴۲۶	۰/۳۶۹۲۳۰	۰/۴۹۷۵۳	۲/۳۹۵۸۰
	مجموع	۲/۳۷۵۷۷	۳/۱۸۱۴۸۹	۰/۶۲۳۹۴۱	۱/۰۹۰۷۴	۳/۶۶۰۸۰

جدول ۲- اثر عصاره آبی گل گاوزبان بر میانگین غلظت هورمون استروژن در موش های سوری ماده نژاد ویستار:

متغیر	غلظت عصاره	میانگین	انحراف معیار	ضریب همبستگی	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای میانگین	
					حد پایین	حد بالا
غلظت هورمون استروژن	۰	۱۴/۳۳۳۳	۱/۹۰۳۵۱	۱/۰۹۸۹۹	۹/۶۰۴۸	۱۹/۰۶۱۹
	۱۰۰	۱۹۶/۵۶۰۰	۲۳/۳۸۵۴۲	۱۰/۴۵۸۲۸	۱۶۷/۵۲۳۲	۲۲۵/۵۹۶۸
	۲۰۰	۱۶۲/۳۳۳۳	۱۸۶/۹۴۲۷۵	۷۶/۳۱۹۰۶	-۳۳/۸۵۱۰	۳۵۸/۵۱۷۷
	۳۰۰	۱۲۵/۵۸۳۳	۱۲۷/۵۴۶۰۸	۵۲/۰۷۰۴۷	-۸/۲۶۸۱	۲۵۹/۴۳۴۷
	۴۰۰	۹۷/۲۵۰۰	۱۳۱/۶۶۹۰۲	۵۳/۷۵۳۶۵	-۴۰/۹۲۸۲	۲۳۵/۴۲۸۲
	مجموع	۱۲۸/۳۳۸۵	۱۲۹/۶۱۴۳۸	۰/۳۶۴	۷۵/۹۸۶۱	۱۸۰/۶۹۰۸

جدول ۳- اثر عصاره آبی گل گاوزبان بر میانگین وزن جفت در موش های سوری ماده نژاد ویستار

متغیر	غلظت عصاره	میانگین	انحراف معیار	ضریب همبستگی	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای میانگین	
					حد پایین	حد بالا
وزن جفت	۱	۰/۴۴۵۲۳	۰/۵۷۳۰۲۶	۰/۳۳۰۸۳۶	-۰/۹۷۸۱۴	۱/۸۶۸۸۱
	۱۰۰	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰
	۲۰۰	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰
	۳۰۰	۰/۰۲۷۶۷	۰/۰۶۷۷۶۹	۰/۰۲۷۶۶۷	-۰/۰۴۳۴۵	۰/۰۹۸۷۹
	۴۰۰	۰/۰۱۰۶۷	۰/۰۱۷۴۷۸	۰/۰۰۷۱۳۵	-۰/۰۰۷۶۷	۰/۰۲۹۹۰۱
	مجموع	۰/۰۶۰۲۳	۰/۲۱۷۹۱۱	۰/۰۴۲۷۳۶	-۰/۰۲۷۷۹	۰/۱۴۸۲۵

جدول ۴- اثر عصاره سی‌آبی گل گاوزبان بر میانگین اندازه جفت در موش‌های سوری ماده نژاد ویستار

متغیر	سطوح گل گاوزبان	فراوانی	میانگین	انحراف معیار	ضریب همبستگی	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای میانگین	
						حد بالا	حد پایین
اندازه	۱	۳	۷/۱۰۰۰۰	۰/۴۰۰۰۰۰	۰/۲۳۰۹۴۰	۶/۱۰۶۳۴	۸/۰۹۳۶۶
جفت	۱۰۰	۵	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰۰
	۲۰۰	۶	۰/۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰۰	۰/۰۰۰۰۰۰
	۳۰۰	۶	۱/۲۳۳۳۳	۳/۰۲۱۰۳۷	۰/۲۳۳۳۳۳	-۱/۹۳۷۰۵	۴/۴۰۳۷۲
	۴۰۰	۶	۲/۱۶۶۶۷	۳/۳۵۶۵۶۸	۱/۳۷۰۳۲۰	-۱/۳۵۵۸۵	۵/۶۸۹۱۹
مجموع	۲۶		۱/۶۰۳۸۵	۲/۹۹۲۸۵۶	۰/۵۸۶۹۴۷	۰/۳۹۵۰۱	۲/۸۱۲۶۹

جدول ۵- اثر عصاره سی‌آبی گل گاوزبان بر میانگین تعداد جفت در موش‌های سوری ماده نژاد ویستار:

متغیر	غلظت عصاره	میانگین	انحراف معیار	ضریب همبستگی	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای میانگین	
					حد بالا	حد پایین
تعداد	۱	۹/۶۷	۰/۵۷۷	۰/۳۳۳	۸/۲۳	۱۱/۱۰
جفت	۱۰۰	۲/۰۰	۰/۷۰۷	۰/۳۱۶	۱/۱۲	۲/۸۸
	۲۰۰	۲/۶۷	۱/۰۳۳	۰/۴۲۲	۱/۵۸	۳/۷۵
	۳۰۰	۳/۸۳	۲/۲۲۹	۰/۹۱۰	۱/۴۹	۶/۱۷
	۴۰۰	۵/۳۳	۳/۳۲۷	۱/۳۵۸	۱/۸۴	۸/۸۲
مجموع	۴/۲۳		۲/۹۹۷	۰/۵۸۸	۳/۰۲	۵/۴۴

بحث و نتیجه گیری

بررسی‌ها نشان دادند که اثر ترکیبی مولفه‌های گیاهی توکیشاکایسان (*Tokishakuya kusan*) باعث افزایش ترشح پروژسترون توسط جسم زرد می‌شود (۵۸). محققین بیان نمودند که عصاره سی‌آبی الکلی دانه گشنیز بر کاهش گنادوتروپین‌ها و عملکرد برخی از آنزیم‌ها در مسیر سنتز استروئید تاثیر گذارده و باعث کاهش ترشح پروژسترون می‌شود (۱۲). نتایج مطالعه سی (۱۴)، نشان داد که عصاره سی‌آبی دانه گرده خرما غلظت پروژسترون را افزایش داده اما بر میزان گنادوتروپین بی تاثیر می‌باشد. در مطالعه سی که بر روی عصاره سی‌آبی لیتوسپرموم (*Litho spermum*) بر روی سلول MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) و سطح

پروژسترون در موش‌ها صورت گرفت مشاهده شد که سطح پروژسترون سرم و شاخص وزن رحم کاهش پیدا کرده ولی سطح این هورمون در رحم افزایش یافت، به علاوه لیتوسپرموم می‌تواند رشد اضافی رحم را بهبود بخشد. به طور کلی نتایج حاکی از آن است که این عصاره سی‌آبی می‌تواند مانع رشد سلول MCF-7 و اثر بازدارندگی بر روی سطح پروژسترون دارد (۵۹). اسیدهای چرب نیز اسیدهای آلی هستند که در طبیعت بیش از ۲۰۰ نوع آن شناخته شده است. اسیدهای چرب را به عنوان اسیدهای کربوکسیل می‌شناسند، تمام آن‌ها دارای یک متیل (CH_3) در انتهای زنجیره کربنی است و در انتهای دیگر مولکول گروه کربوکسیل ($COOH$) می‌باشد. اساساً اسیدهای چرب موجود در چرب طبیعی به

غلظت‌های لازم اسید چرب غیراشباع برای ایجاد بازدارندگی نسبتاً بالاست. افزایش در نیمه عمر استروژن با وجود اسید پالمیتیک، پالمیتولیک و اسید لینولئیک وجود داشته اما در خصوص اسید اولئیک این گونه نبود (۵۱). اسیدلینولئیک مزدوج (CLA) گروهی از اسیدهای چرب غیراشباع با زنجیره بلند بیش از یک پیوند دوگانه هستند که در محصولات لبنی، گوشت گاو و گوسفند یافت می‌شوند (۳۵). غلظت بالاتر استروژن در طول چرخه استروس (۴۵) بعد از مصرف مکمل سبوس برنج غنی از اسید لینولئیک در گاوها مشاهده شد (۲۱). در مقابل (۵۴) اثر اسیدهای چرب را بر روی غلظت استروئیدها به ویژه استروژن‌ها مشاهده نکردند. افزایش LH در میانه سیکل جنسی و اثرافزایشی آن بر استرادیول و هم چنین افزایش غلظت آنزیم‌های تبدیل کننده پلاسمینوژن به پلاسمین در مایع فولیکول گراف موجب سست و ضعیف شدن دیواره فولیکول شده و تخمک‌گذاری رخ می‌دهد (۵۵). پس از اوج LH، cAMP در سلول‌های گرانولوزا و تیکای فولیکول افزایش می‌یابد، که منجر به تولید پروستاگلاندین‌ها می‌شود. پروستاگلاندین‌ها میزان و نرخ تخمک‌گذاری را در پستانداران افزایش می‌دهند (۵۵)، (۲۸). لپتین اثر خود را در آزادسازی LH از طریق افزایش دادن نیتریک اکساید در هیپوفیز و هیپوتالاموس اعمال می‌کند و ادغام CLA با فسفولیپیدهای غشای سلولی تولید لپتین را تغییر می‌دهد (۶۴). لپتین تنظیم کننده مهمی در عملکرد تولید مثل است و اثر افزایش دهنده آن در ترشح هورمون آزاد کننده گنادو تروپینی از هیپوتالاموس با میانجی‌گری نوروترانسمیتر نیتریک اکساید (NO) به اثبات رسیده است. احتمال ضعیف تر مربوط به کاهش تولید نیتریک اکساید توسط تخمدان است. نیتریک اکساید بسیاری از فعالیت‌هایش را توسط اتصال به متالو آنزیم‌ها انجام می‌دهد. در نتیجه

صورت اشباع و غیراشباع می‌باشند (۴۷، ۲۰، ۲۳). مکمل اسید چرب غیراشباع می‌تواند متابولیسم پروژسترون را از طریق سلول‌های کبدی تغییر دهد. اما غلظت لازم اسید چرب غیراشباع برای ایجاد بازدارندگی نسبتاً بالا است (۴۸). مکمل بذر کتان می‌تواند مقادیر گردش کننده‌ی اسید چرب غیر اشباع را در پلاسما تغییر دهد اما در بازدارندگی متابولیسم پروژسترون در بافت طبیعی موثر نیست. پالمیتیک اسید یک اسید چرب اشباع شده است و تاثیری بر روی نیمه عمر پروژسترون ندارد و اسیدهای چرب اشباع نشده‌ی پالمیتولیک، اولئیک و لینولئیک نیمه عمر پروژسترون را افزایش می‌دهند (۵۱). شیره‌ی آلوئه ورا اثرات مطلوبی بر روی سنتز استروژن به دلیل مولفه‌های فیتواستروژنی آن مانند بتا سیتواسترول دارد و سطح استروژن را افزایش می‌دهد، ولی بر روی سطوح پروژسترون، LH و FSH هیچ تاثیری ندارد (۶۳، ۵۲). گزارش نموده اند که عصاره‌های ریشه‌ی کودزوین وزن غده‌ی پستانی و رحم را به طور قابل ملاحظه‌ای و استروژن، LH و FSH سرم را در موش‌ها افزایش و پرولاکتین را کاهش می‌دهد. آنالیز وابسته به دوز عکس العمل قوی ۵۹۲ ژن را به ۱۷- اتینیل استرادیول نشان داد و این آنالیز تنظیم ژن‌های حساس به استروژن و واسطه‌های جدید عملکردی استروژنی را در رحم و تخمدان تایید نمود. نتایج در این مطالعه بزرگ ترین مجموعه‌ی ژن‌های حساس به استروژن را نشان می‌دهد که به دلیل وجود رحم و تخمدان نابالغ گونه‌ها شناسایی شده و برای ایجاد یک فرضیه جهت افزایش مسیرهای مولکولی مرتبط با عکس العمل‌های فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی توسط مواد شیمیایی با ویژگی‌های استروژنی استفاده شوند (۵۰). تحقیقات حاکی از آن است که مکمل اسید چرب غیراشباع می‌تواند متابولیسم استروژن را از طریق سلول‌های کبدی تغییر دهد اما

موجب افزایش cGMP سلول می‌گردد (۵۶). از طرفی آنزیم‌هایی که در ساخت هورمون‌های استروئیدی تخمدانی موثرند، همانند سیتوکروم، P450scc دارای یک هم مرکزی هستند (۵۵). فیتواستروژن‌ها به رسپتورهای استروژن متصل می‌گردند. پیوستگی اتصال نسبی جنیستین برای ER بالاتر از ER است و این که این حالت برخلاف پیوستگی اتصال نسبی ۱۷-استرادیول است (۴۱، ۴۲، ۳۹). بنابراین سیگنال‌دهی جنیستین از طریق ER برای فعالیت‌های بیولوژیکی آن مهم است. اما پیوستگی اتصال-سیتوسترول برای ER و ER بی‌نهایت ضعیف است (۴۱). جنیستین هم چنین اثر بازدارندگی بر روی آنزیم‌های لازم برای متابولیسم آندروژن (۳۲، ۳۰، ۲۶) و بروز ژن رسپتور آندروژن در جوندگان دارد، در حالی که کاهش بروز AR با واسطه‌ی ER می‌باشد (۳۳). زنجبیل با تاثیری که بر روی عضلات صاف دارد و هم چنین با تاثیری که بر ستنز لکوترین‌ها و پروستاگلندین‌ها دارد باعث ایجاد اختلالات وسیع و ناهنجاری در جنین می‌شود (۱۵). اثرات تراژوژنی عصاره‌ی هیدروالکلی چای کوهی بر سیستم اسکلتی و رشد جنین موش سوری نشان داد که عصاره‌ی چای کوهی در دوزهای مختلف باعث اختلال در رشد (قد و وزن) جنین‌ها شده و این اختلال با افزایش دوز عصاره افزایش می‌یابد، هم چنین این عصاره دارای خواص تراژوژن می‌باشد و باعث کاهش رشد و کاهش تشکیل استخوان اینترپاریتال وابسته به دوز می‌شود (۱۱). یافته‌های یک تحقیق نشان داد که هر دو عصاره‌ی آبی و الکل گیاه بابونه باعث اختلال در سیر طبیعی افزایش وزن موش‌های باردار شده و طول فرق سری - نشیمنگاهی و وزن جنین‌های آن‌ها کاهش می‌یابد (۲). مصرف عصاره‌ی آبی برگ لویای سودانی به صورت خوراکی اندازه نوزاد موش را افزایش داد ولی وزن نوزادان کاهش یافت. هم چنین این عصاره باعث

کاهش افزایش وزن مادر شده است (۴۶، ۱۰). نشان داده اند که عصاره گیاه اسپند بر سیستم اسکلتی و رشد جنین موش سوری تاثیر داشته و باعث کاهش قد و وزن جنین‌ها می‌شود. مصرف آویشن شیرازی در هفته‌ی دوم دوره‌ی بارداری منجر به بروز تغییرات جزئی نظیر اندازه دم و قطر جفت شده است (۲). مطالعات انجام شده بر روی ناهنجاری زایبی عصاره‌ی الکل میوه عروسک پشت پرده نشان داد که این عصاره باعث کاهش قطر، وزن و حجم جفت می‌گردد، هم چنین عصاره‌ی الکل میوه عروسک پشت‌پرده به واسطه جلوگیری از تقسیم و تمایز سلولی و کاهش عملکرد بعضی از آنزیم‌ها و هورمون‌ها احتمالاً می‌تواند بر رشد کمی جفت‌ها و تمایز بعضی از سلول‌ها تاثیر منفی داشته باشد (۱۷). در مقابل مطالعات نشان داد که کاتچین چای سبز (GTC - H) بر روی میانگین وزن رحم یا رشد و بقای درون رحم اثری نداشت (۴۹). پالمیتیک اسید یک اسید چرب اشباع شده است این اسید دارای اثرات متمایز بر روی تروفکتودرم جنینی و توده‌ی سلولی درونی، نمو جفت می‌باشد (۲۷). تماس پالمیتیک در جنین‌ها پیش از لانه‌گزینی شامل تغییر بروز RIGF و افزایش فعالیت GPT۲ خواهد شد. این تغییرات متابولیکی همراه با نوکلئوس‌های سلولی در جنین‌هایی وجود دارد که تحت تاثیر اسیدپالمیتیک قرار گرفتند که احتمالاً نتیجه‌ی افزایش آپوپتوز و کاهش تکثیر سلولی در جنین است و سلول‌های TS در معرض افزایش غلظت پالمیتیک قرار گرفتند. هم چنین تغییرات متابولیکی می‌تواند بر روی پیامدهای بلند مدت صرفاً از طریق تاثیرگذاری بر تکثیر سلولی بیش از لانه‌گزینی و آپوپتوز از طریق تغییر موجودیت انرژی اثر بگذارند و احتمال دیگر این است که این تغییرات متابولیکی نشانه‌ای از تغییرات تنظیم ایمنی ژنتیکی متابولیسم یا برنامه ریزی نا به هنجار عملکرد میتوکندری ارگانسیم می‌باشد. جنین پیش از

پروستاگلاندین را قطعی و مرتبط با فعال شدن PPAR می‌دانند، چرا که PPAR پس از فعال شدن موجب مهار فعالیت عامل نسخه بردار هسته‌ای (NF B) می‌شود (۳۱). تعدادی از محققان بر این باورند که اسیدهای چرب موجود در رژیم‌های غذایی بر هورمون تنظیم کننده هموستازی وزن بدن و تعادل انرژی (لیپین) اثر می‌گذارد (۶۴، ۱۹). بنابراین با توجه به نتایج حاصله عصاره گاوزبان در دوران بارداری باید با احتیاط مصرف گردد.

لانه‌گزینی تغییر الگوهای رشد و متابولیسمی را در تماس با اسید پالمیتیک اضافی و محدودیت رشد جنین در رحم نشان می‌دهند (۶۰، ۲۵). برخی از مکمل‌های اسیدهای چرب بلند زنجیره امگا ۳ طول مدت آبستنی را در انسان و حیوان افزایش می‌دهد (۲۴) دکوزا هگزا انوئیک اسید (DHA) به همراه CLA تاخیر در موعد زایمان را در بره زایی القاء شده توسط بتامنازون، ایجاد کرد و روغن ماهی در انسان نیز تا ۴ روز بارداری را بیشتر می‌کند (۳۴، ۲۴). افزایش طول مدت آبستنی ممکن است به اثر مهاری CLA بر تولید پروستاگلاندین‌ها مربوط باشد. تحقیقات اخیر اثر مهاری CLA بر

منابع

- ۷-ساندرز، ا. ۱۳۸۶. دستگاه‌های غدد درون ریز و تولید مثل. تهران. دانشگاه قم. ص ۲۵۵-۲۵۲-۲۵۱.
- ۸-سندگل، ح. ۱۳۷۱. فیزیولوژی انسانی. یزد: انتشارات یزد.
- ۹-عباس زاده، س.، رجبان، ط.، تقی زاده، مسعود. ۱۳۹۱. شناسایی و تعیین مقدار فیتواسترول‌ها در بذرها و روغن جمعیت‌هایی از دو گونه گل گاوزبان (*Echium*) ایران. فصلنامه علمی-پژوهشی تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران. دوره ۲۸. شماره ۴. ص ۷۴۲-۷۴۱.
- ۱۰-کرمانیان، ف.، جغتایی، م.، مهدی زاده، م. ۱۳۸۱. بررسی آثار تراژون عصاره گیاه اسپند بر سیستم اسکلتی و رشد جنین موش سوری با استفاده از رنگ‌آمیزی آلیزارین قرمز. مجله علوم تشریح ایران. دوره ۱. شماره ۱. ص ۳۵.
- ۱۱-گلشن ایران پور، ف.، جعفرزاده، ل.، عسگری، ا. ۱۳۹۱. اثرات تراژونی عصاره هیدرو الکلی چای کوهی (*Stachys lavandulifolia*) بر سیستم اسکلتی و رشد جنین موش سوری (Balb/c). مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. دوره ۱۴. شماره ۴. ص ۲۱.
- ۱۲-مختاری، م.، جوهری، ح.، یزدانپور، ف. ۱۳۹۱. تأثیر عصاره آبی- الکلی دانه گشنیز (*Coriandrum sativum* L.) بر میزان هورمون‌های هیوفیز- تخمدان در موش صحرايي. مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی. دوره ۲۲. شماره ۴. ص ۲۳۷.

- ۱-اسمت، پ.، کلر، ک.، هانسل، ر.، چاندلر، فران. ۱۳۸۳. عوارض جانبی داروهای گیاهی. مشهد: انتشارات دانشگاه علوم پزشکی. ص ۲۵۷.
- ۲-بهارآرا، ج.، رستم پور، م. ۱۳۸۵. اثرات ناهنجاری زایی عصاره‌های آبی و الکلی گیاه بابونه بر موش کوچک آزمایشگاهی. مجله زنان مامایی و نازایی ایران. دوره ۹، شماره ۲، ص ۳۷.
- ۳-بختیاری، نورالدین. ۱۳۹۱. اصول بیوشیمی هورمون و مسیرهای سیگنالینگ. انتشارات خانه زیست شناسی. ص ۲۴۱-۲۴۰.
- ۴-جان ویت ریچ، و. ۲۰۰۱. بارداری و زایمان ویلیامز. موسسه انتشاراتی گلپان. ص ۵۰-۴۸-۴۷-۳۹-۳۷.
- ۵-جعفر زاده، ل.، عسگری، ا.، گلشن ایرانپور، ف.، خیری، س.، پروین، ن.، رفیعیان، م. ۱۳۸۸. بررسی تاثیر چای کوهی (*Stachys lavandulifolia*) در ایجاد سقط در موش‌های سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد. دوره ۱۱. شماره ۴. ص ۳۱-۲۶.
- ۶-سیاح برگرد، م.، بوستانی، ح.، سیاح، م.، فضیله، ف.، کمالی نژاد، م.، آخوند زاده، ش. ۱۳۸۴. اثر بخشی عصاره آبی گل گاوزبان (*Echium amoenum* L.) در درمان اختلال وسواسی- اجباری. فصلنامه گیاهان دارویی. دوره ۴. شماره ۱۵. ص ۴۳.

- K., Churadze, M. (2010). Poly [3-(3,4-dihydroxyphenyl) glyceric acid] from *Anchusa italica* roots. *Nat Prod Commun*, 5(7);1091.
23. Bolton-Smith, C., Woodward, M., Fenton, S., Brown, C.A. (1996). Does dietary trans fatty acid intake relate to the prevalence of coronary heart disease in Scotland?. *Eur Heart J*, 17; 837-45.
24. Castañeda-Gutiérrez, E., Benefield, B.C., de Veth, M.J., Santos, N.R., Gilbert, R.O., Butler, W.R., et al. (2007). Evaluation of, the mechanism of action of conjugated linoleic acid isomers on reproduction in dairy cows. *J Dairy Sci*. 90(9); 4253-64.
25. Catalano, P.M., Ehrenberg, H.M. (2006). The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 113(10); 1126-1133.
26. Chaffine, C.L. (2006). Estrogen receptor a and b polymorphism: Is there any an association with bone mineral density, plasma lipids, & response to post meno pausal hormone therapy?. *Menopause*, 13(3); 451.
27. Chakravarthy, M.V., Zhu, Y., Wice, M.B., Coleman, T., Pappan, K.L., Marshall, C.A. (2008). Decreased fetal size is associated with beta-cell hyperfunction in early life and failure with age. *Diabetes*, 57; 2698-2707.
28. Chatterjee, S., Collins, T.J., Yallampalli, C. (1997). Inhibition of nitric oxide facilitates LH release from rat pituitaries. *Life Sci*, 61(1); 45-50.
29. DeMayo, F.J., Zhao, B., Takamoto, N., Tsai, S.Y. (2002). Mechanisms of action of nestrogen and progesterone. *Ann N Y Acad Sci*, 86(8); 396.
30. Evans, B.A., Griffiths, K., Morton, M.S. (1995). Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol*, 147; 295-302.
31. Flint, A.P., Sheldrick, E.L., Fisher, P.A. (2002). Ligand-independent activation of steroid receptors. *Domest Anim Endocrinol*, 23(1-2); 13-24.
32. Fritz, W.A., Cotroneo, M.S., Wang, J., Eltoun, I.-E., Lamartiniere, C.A. (2003). Dietary diethylstilbestrol but not genistein
- ۱۳- مسعود حمیدی راوری، ا.، خاکساری، م.، هژبری، خ. ۱۳۹۰. اثرات مصرف عصاره آبی گل گاوزبان و لیموعمانی بر فشارخون و ضربان قلب قبل و بعد از تزریق فنیل افرین در موش صحرایی نر. *مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان*. دوره ۱۸. شماره ۴. ص ۳۵۷-۳۴۹.
- ۱۴- مشتاقی، ع.، جوهری، ح.، شریعتی، م.، امیری، ج. ۱۳۸۹. تاثیر عصاره دانه گرده خرما بر غلظت سرمی استروژن، پروژسترون و گنادوتروپین در موش های صحرایی ماده بالغ. *مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان*. دوره ۹. شماره ۲. ص ۱۱۷-۱۲۴.
- ۱۵- معلم، س.، تفضلی، م.، نیاپور، م. ۱۳۸۲. بررسی اثرات تراتوژنیک *Zingiber officinale* در موش سوری. *مجله علوم پایه پزشکی ایران*. دوره ۶. شماره ۱. ص ۴۳.
- ۱۶- نادری حاجی باقرکندی، م.، رضایی، م. ۱۳۸۳. بررسی فیتوشیمیایی گل گاوزبان *Echium amoenum*. *فصلنامه‌ی پژوهشی تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران*. دوره ۲۰. شماره ۳. ص ۳۸۳-۳۷۷.
- ۱۷- نسیمی، م.، حیدری نصرآبادی، م.، شیروی، ع. ۱۳۸۷. اثر عصاره الکلی میوه عروسک پشت پرده بر رشد و نمو جفت در موش صحرایی حامله نژاد ویستار. *زیست شناسی جانوری*. دوره ۱. شماره ۲. ص ۵۱.
18. Abed, A.R., Minaiyan, M., Ghannadi, A.R., Mahzouni, P., Babavalian, M. Reza. (2012). Effect of *Echium amoenum* fisch. et meyer a traditional iranianherbal remedy in an experimental model of acute pancreatitis. *ISRN Gastroenterology*, (141548); 1-7 .
19. Akahoshi, A., Koba, K., Ohkura-Kaku, S., Kaneda, N., Goto, C., Sano, H., et al. (2003). Metabolic effects of dietary conjugated linoleic acid (CLA) isomers in rats. *Nutr Res*, 23(12); 1691-701.
20. Ascherio, A., Hennekens, C.H., Buring, J.E., Master, C., Stampfer, M.J., Willett, W.C. (1994). Trans -fatty acids intake and risk of myocardial infarction. *Circulation*, 89; 94-101.
21. Aydin, R. (2005). Conjugated linoleic acid: chemical structure, sources and biological properties. *Turk J Vet Anim Sci*, 29; 189-95.
22. Barbakadze, V., Gogilashvili, L., Amiranashvili, L., Merlani, M., Mulkiyanan,

adversely affects rat testicular development. J Nutr, 133; 2287-2293.

33. Fritz, W.A., Wang, J., Eltoun, I.-E., Lamartiniere, C.A. (2002b). Dietary genistein down-regulates androgen and estrogen receptor expression in the rat prostate. Mol Cell Endocrinol, 186; 89-99.

34. Harris, M.A., Hansen, R.A., Vidsudhiphan, P., Koslo, J.L., Thomas, J.B., Watkins, B.A., et al. (2001). Effects of conjugated linoleic acids and docosa hexaenoic acid on rat liver and reproductive tissue fatty acids. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 65(1); 23-9.

35. Kariagina, A., Aupperlee, M.D., Haslam, S.Z. (2007). Progesterone receptor isoforms and proliferation in rat mammary gland during development. Endocrinology, 148(6); 2723

36. Khatamsaz, M. (2003). Flore of Iran, Boraginacea family. Research institute of forests and rangelands, 504.

37. Ketabchi, S., Moatari, A., Shadram, M., Rostami, Y. (2011). Society of applied sciences the anti influenza virus activity. Asian J Exp Biol Sci, 2(4); 558-561.

38. Kinare, A.S., Natekar, A.S., Chinchwadkar, M.C., Yajnik, C.S., Coyaji, K.J., Fall, C.H. (2000). Low midpregnancy placental volume in Rural Indian women: A cause for low birth weight?. Am J Obstet Gynecol, 182(2); 443-8.

39. Kostelac, D., Rechkemmer, G., Briviba, K. (2003). Phytoestrogens modulate binding response of estrogen receptors and to the estrogen response element. J Agric Food Chem, 51; 7632-7635.

40. Koz, O., Pizza, C., Kirmizigül, S. (2009). Triterpene and flavone glycosides from *Anchusa undulata* subsp. Hybrid, Nat Prod Res, 23(3); 284.

41. Kuiper, G.G.J.M., Carlsson, B., Grandien, K., Enmark, E., Häggblad, J., Nilsson, S. (1997). Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors and . Endocrinology, 138; 863-870.

42. Kuiper, G.G.J.M., Lemmen, J.G., Carsson, B., Corton, C.J., Safe, S.H., van der Saag, P.T. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor . Endocrinology, 139; 4252-4263.

43. Kuruuzum-Uz, A., Suleyman, H., Cadirci, E., Guvenalp, Z., Demirezer, L.O. (2012). Investigation on anti-inflammatory and antiulcer activities of *Anchusa azurea* extracts and their major constituent rosmarinic acid. Z Naturforsch C, 67(7-8); 360.

44. Kweka, E.J., Senthilkumar, A., Venkatesalu, V. (2012). Toxicity of essential oil from Indian borage on the larvae of the African malaria vector mosquito, *Anopheles gambiae*. Parasit Vectors, 3(5-227);1.

45. Lammoglia, M.A., Willard, S.T., Hallford, D.M., Randel, R.D. (1997). Effects of dietary fat on follicular development and circulating concentrations of lipids, insulin, progesterone, estradiol-17 beta, 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F-2 alpha and growth hormone in estrous cyclic Brahman cows. J Anim Sci, 75; 1591-1600.

46. Luqman Aribidesi, O., Ibiyemi, O. B., Ayodele Olufemi, S., Olusegun Rabi, J., Olaide, G., Martins, I. (2009). Effects of aqueous leaf extract of *Cajanus cajan* on litter size and serum progesterone in pregnant rats. Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy, 1(2); 21-24.

47. Meldrum, D.R. (1993). Female reproductive aging ovarian and uterine factors. Fertil Steril, 59(1); 1-5.

48. Mensink, R., Katan, M.B. (1990). Effect of dietary trans fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. N Engl J Med, 323; 439-45.

49. Morita, O., Knapp, J.F., Tamaki, Y., Stump, D.G., Moore, J.S., Nemeč, M.D. (2009). Effects of green tea catechin on embryo/fetal development in rats. Food Chem Toxicol, 47(6); 1296.

50. Naciff, J.M., Torontali, S.M., Overmann, G. I., Carr, G. J., Tiesman, J. P., Daston, G. P. (2005). Evaluation of the gene expression changes induced by 17- ethynyl estradiol in the immature uterus/ovaries of the rat using high density oligonucleotide arrays. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 74(2);164.

51. Piccinato, CA., Sartori, R., Sangsritavong, S., Souza, AH., Grummer, RR., Luchini, D. (2010). In vitro and in vivo analysis of fatty acid effects on metabolism of 17beta-estradiol and progesterone in dairy cows. J Dairy Sci, 93(5); 1934-43.

52. Poorfarid, M., Karimi Jashni, H., Houshmand, F. (2013). The effects of Aloe Vera sap on progesterone, estrogen and gonadotropin in female rats. *Journal of Jahrom University of Medical Sciences*, 10(4); 6.
53. Robinson, R.S., Pushpakumara, P.G., Cheng, Z., Peters, A.R., Abayasekara, D.R., Wathes, D.C. (2002). Effects of dietary poly unsaturated fatty acids on ovarian and uterine function in lactating dairy cows. *Reproduction*, 124; 119-131.
54. Sklan, D., Tinsky, M. (1993). Production and reproduction responses by dairy cows fed varying undegradable protein coated with rumen bypass fat. *J Dairy Sci*, 76; 216-223
55. Squires, E.J. (2003). *Applied animal endocrinology*. 1st ed. Cambridge: CABI, 233.
56. Tamanini, C., Basini, G., Grasselli, F., Tirelli, M. (2003). Nitric oxide and the ovary. *J Anim Sci*, 81; 1-7.
57. Tamer, O. (2008). Fatty Acid profiles of the seed oils in two groups of *Anchusa officinalis* L. *Iufs J Biol*, 67(1); 65.
58. Usuki, S. (1991). Effects of herbal components of *Tokisha kuyakusan* on progesterone secretion by *Corpus luteum* in vitro. *Am J Chin Med*, 19(1); 57.
59. Wang, W., Li, P.P. (2003). The effects of herb *Litho spermum* extract on MCF-7 cell and estrogen and progestogen levels in mice. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 28(11); 1062.
60. Warner, M.J., Ozanne, S.E. (2010). Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. *Biochem. J.*, 427; 333-347.
61. Wauquier, F., Barquissau, V., Léotoing, L., Davicco, M.J., Lebecque, P., Mercier, S., et. al. (2012). Borage and fish oils lifelong supplementation decreases inflammation and improves bone health in a murine model of senile osteoporosis. *Elsevier*, 50(2); 553.
62. Weber, K.S., Jacobson, N.A., Setchell, K.D., Lephart, E.D. (1999). Brain aromatase and 5alpha-reductase, regulatory behaviors and testosterone levels in adult rats on phytoestrogen diets. *Proc Soc Exp Biol Med*, 221; 131-135.
63. Xue, X.O., Jin, H., Niu, J.Z., Wang, J.F. (2003). Effects of extracts of root of *kudzu vine* on mammary gland and uterus development in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 28(6); 560.
64. Yamasaki, M., Ikeda, A., Oji, M., Tanaka, Y., Hirao, A., Kasai, M., et. al. (2003). Modulation of body fat and serum leptin levels by dietary conjugated linoleic acid in Sprague-dawley rats fed various fat-level diets. *Nutrition*, 19(1); 30-5.
65. Ye, Lu., Hong, Ma., Daniel, Liu. (2008). Pharmacological investigations of the unique herbal formula menoprogen in rats: Estrogenic activity and mechanism. *Gynecological Endocrinology*, 24(3); 161.
66. Yu, K.m. (1992). Relation between placental morphometry and fetal growth. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*, 27(4); 187-9.

