



## اثر عصاره‌ی آبی گل گاوزبان (*Anchusa italica*) بر روی سقط جنین در موش‌های سوری

ماده نژاد ویستار

آرزو زنگنه<sup>۱\*</sup>، شهلا روزبهانی<sup>۲</sup>، رامش منجمی<sup>۲</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، واحد فلاورجان، دانشگاه آزاد اسلامی، اصفهان، ایران

\*مسئول مکاتبات: arezoozangeneh447@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۱/۲۶

تاریخ دریافت: ۹۴/۸/۱۲

### چکیده

گیاه گاوزبان با نام علمی *Anchusa italica* متعلق به تیره بوراژیناسه می‌باشد. این گیاهان دارای ترکیبات اسید چرب و روغن‌های دانه‌ای و ترکیبات شیمیایی هستند. هرگونه خونریزی رحمی همراه با دهانه رحمی بسته و ترشحات خونی در نیمه اول حاملگی، تهدید به سقط نامیده می‌شود که در ۵۰٪ موارد منجر به سقط جنین می‌گردد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر عصاره آبی گل گاوزبان بر روی سقط جنین و پارامترهای مرتبط می‌باشد. در این مطالعه آزمایشگاهی، ۳۰ سرموش صحرایی ماده نژاد ویستار پس از جفت‌گیری و مشاهده پلاک واژنی به طور تصادفی به ۵ گروه شامل یک گروه شاهد دریافت‌کننده سرم فیزیولوژی به صورت داخل صفاقی و ۴ گروه تیمار دریافت‌کننده عصاره‌ی آبی گل گاوزبان با غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. تزریقات پس از روز ۷ بارداری به مدت ۵ روز بصورت روزانه انجام و در روز ۱۶ حاملگی عمل سزارین انجام شد. تعداد جنین‌های جذب شده شمارش و به عنوان سقط در نظر گرفته شد و نتایج حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل گردید. نتایج حاصل از پژوهش نشان می‌دهد که تزریق عصاره گل گاوزبان بر تعداد جنین جذب شده اثرگذار بوده و دارای اختلاف آماری معنادار می‌باشد ( $p < 0/05$ ). تزریق عصاره گل گاوزبان بر تعداد جنین تشکیل شده اثرگذار بوده و اختلاف آماری آن معنادار می‌باشد ( $p < 0/05$ ). تزریق عصاره گل گاوزبان بر تعداد جنین سالم مشاهده شده اثر گذار بوده است و اختلاف آماری معنادار می‌باشد ( $p < 0/05$ ). یافته‌های حاصل از پژوهش نشان می‌دهد که عصاره آبی گاوزبان بر تعداد جنین جذب شده، تعداد جنین تشکیل شده و تعداد جنین سالم مشاهده شده اثرگذار بوده است.

کلمات کلیدی: گل گاوزبان، جنین جذب شده، جنین تشکیل شده، جنین سالم.

### مقدمه

فیتواستروئول‌ها به مقدار زیاد در روغن‌های گونه‌ی گیاهی از جمله جنس گل گاوزبان (اکیوم) یافت می‌شوند. همچنین بتا-سیتواستروئول و کمپستروئول به عنوان استروئول-های اصلی شناسایی شدند [۱۱]. داخلی ترین قسمت رحم یا لایه‌ی مخاطی که حفره‌ی رحم را در خانم‌های غیر حامله مفروش می‌کند موسوم به اندومتر است. به علت تغییرات دوره‌ای تکرار شونده که در طی سال‌های باروری زندگی یک خانم رخ می‌دهد، ضخامت اندومتر به طور طبیعی از ۰/۵ میلی‌متر به ۵ میلی‌متر تغییر می‌کند [۳]. درد دوره‌ی بارداری اکثر پستانداران، جفت به عنوان یک منبع کمکی و اضافی مهم در تولید استروژن سهم

گیاه گاوزبان با نام علمی *Anchusa italica* متعلق به تیره بوراژیناسه می‌باشد. این گیاه دارای ترکیبات اسید چرب (لینولوئیک، اولئیک،  $\alpha$ -لینولوئیک،  $\gamma$ -لینولوئیک، پالمیتیک، استیرییک، ایکوسنوئیک، اروسیک و استیریدونیک) و روغن‌های دانه‌ای می‌باشد [۵۴].

پلی‌ساکاریدهای خام ریشه‌های آنکوزا ایتالیکا دارای پلی (اکسی-۱-کربوکسی-۲-۳ و ۴-دی‌هیدروکسی فنیل اتیلن) هستند [۱۹]. همچنین گلبرگ گیاه دارای ترکیب-های فلاونوئیدی، ساپونینی و فنولیکی است [۱۴]. اندولاتوسید هفت تری‌ترین گلیکوزید و یک فلاونوئید گلیکوزید برای اولین بار از گیاه آنکوزا مجزا شدند [۳۵].



است، نتایج مختلفی به دست آمده است. در زنانی که سقط داشته‌اند، احتمال بروز مشکلات روانی (افسردگی، اضطراب، خودکشی) افزایش می‌یابد [۲۶].

از عوامل ژنی موثر در سقط می‌توان به UPA مدولاتور گیرنده‌ی پروژسترون که یک عامل ضد بارداری در زنان است اشاره کرد [۱۸، ۴۳] به این نتیجه رسیدند که Runx3(Runt3) نقش مهمی در طول لانه‌گزینی و دسیدولیزاسیون دارد. ژن Press35 در رشد اووسیت، تخمک‌گذاری، لانه‌گزینی و دسیدولیزاسیون نقش دارد [۲۹]. مهار IGFBP7 از طریق ایمن سازی ویژه‌ی DNA باعث کاهش قابل ملاحظه‌ی میزان بارداری و جنین‌های در حال لانه‌گزینی می‌شود [۶۱]. نتایج مطالعات [۳۸] نشان داد که RU-486 یک عامل آنتی پروژسترون است و باعث زایمان زود هنگام می‌شود. آمید هیدرولاز اسید چرب (FAAH) در رشد و لانه‌گزینی جنین موثر است [۵۷]. Wnt7a نقش مهمی در شکل و عملکرد غده رحمی دارد که برای لانه‌گزینی بلاستوسیت و باروری در رحم‌های بالغ مورد نیاز است [۲۵]. عصاره‌ی متانولی گل-گاوزبان ایرانی بر تشنج ناشی از پیکروتوکسین اثر بخش است [۷]. گاوزبان به دلیل داشتن ترکیبات آلکالوئید برای زنان باردار مضر است [۱]. اثرات سمیت کبدی گاوزبان اصل با توجه به ترکیبات آلکالوئیدی آن پذیرفته شده است [۵۹]. گل گاوزبان و روغن ماهی باعث ترمیم التهاب و استخوان می‌شوند [۵۵]. عصاره گل گاوزبان نسبت به عصاره گیاه سنبل الطیب اثرات توکسیک کبدی بیشتری دارد [۸]. گل گاوزبان دارای اثر افزایش دهندگی فشار خون به ویژه در فشار بالاست و همچنین مصرف دم کرده لیموعمانی و مخلوط آن با گل گاوزبان برای کاهش ضربان قلب پیشنهاد می‌گردد [۱۳]. عصاره آبی گاوزبان دارای موثر و بی خطر برای درمان بیماران مبتلا به اختلال وسواسی-جباری [۱۰]. عصاره متانولیک گاوزبان فعالیت ضدالتهابی را نشان می‌دهد [۳۶]. ویژگی‌های آنتی اکسایشی، بی حس‌کنندگی، تعدیل‌کنندگی ایمنی و انگزیولیتی گاوزبان بدل(ایرانی) نشان می‌دهند این گیاه

می‌شود و اگر بارداری طبیعی باشد، میزان تولید آن از دهمین هفته‌ی بارداری تا پایان آن به ویژه در ۵ هفته‌ی آخر افزایش می‌یابد [۹]. به عبارت دیگر، در طی دوره‌ی حاملگی طبیعی انسان، استروژن بیشتری توسط جفت در مقایسه با تخمدان‌های ۲۰۰ زن در سنین باروری در عرض ۴۰ هفته تولید می‌شود. این حالت هیپر استروژنی بالا فاصله پس از خروج جنین و جفت به طور ناگهانی از بین می‌رود [۴]. در هنگام زایمان سطح پلاسمایی پروژسترون از ۲-۱ ng به بالای ۱۰۰ ng/m افزایش می‌یابد. در طول هفته‌ی ۳۶-۶ بارداری میزان ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون پلازما از ۰/۵ ng/m به ۰/۵ ng/m افزایش می‌یابد و در هفته‌ی ۳۲ بارداری سطح پلاسمایی ۱۶ آلفا هیدروکسی پروژسترون به تدریج از ۰/۵ ng/m به ۱۴۰-۱۲۰ ng/m افزایش می‌یابد. [۶].

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  $\alpha$  ۵ دی هیدرو پروژسترون پلازما وجود دارد و بنابراین نسبت غلظت این متابولیت به غلظت پروژسترون در زنان حامله کاهش می‌یابد. مکانیسم‌های مربوط هنوز مشخص نشده است ولی احتمالاً در رابطه با بروز مقاومت در مقابل عوامل انقباض‌دهنده‌ای است که در جریان حاملگی طبیعی به وجود می‌آیند. پروژسترون در زنان حامله و جنین به مینرالوکورتیکوئید دزاکسی کورتیکو استرون (DOC) قوی تبدیل می‌شود [۴]. پایان یافتن حاملگی چه خود به خود و چه عمدی قبل از رسیدن جنین به تکامل کافی برای ادامه سقط نام دارد [۲۱]. ۵۰ تا ۶۰ درصد بارداری‌ها در دو یا سه هفته‌ی اول پس از لقاح سقط می‌شوند، به نحوی که مادران باردار خونریزی ناشی از سقط را یک دوره قاعدگی طبیعی به شمار می‌آورند. ولی در ۱۲ تا ۱۵ درصد بارداری‌ها خانم‌های باردار متوجه سقط جنینشان می‌شوند [۵۱، ۵۶]. از مکانیسم‌های اصلی سقط می‌توان به جنینی - مادری و محیطی اشاره کرد [۲۳]. در مطالعات متعددی که در کشورهای مختلف انجام شده



دارای اثرات مفیدی در التهاب پانکراس حاد دارد و اثرات ضد التهابی، تعدیل ایمنی و آنتی‌اکسیدانی دارد [۱۶]. روغن اسانس گل گاوزبان هندی یک منبع طبیعی برای کنترل پشه ناقل مالاریای آفریقایی می‌باشد [۳۷]. فعالیت ضد ویروسی آنفولانزا در عصاره‌های آبی و الکلی گیاه آنکوزا ایتالیکا بررسی شد. این یافته‌ها نشان دادند که فعالیت ضد ویروسی این گیاه احتمالاً به دلیل مداخله در تکثیر و نسخه برداری ویروس می‌باشد [۳۴].

با توجه به اثرات گاوزبان بر پیامد بارداری در این تحقیق اثرات این عصاره بر روی سقط جنین بررسی گردید.

#### مواد و روش کار

**تهیه عصاره آبی گیاه گل گاوزبان:** گیاه کامل گل‌گاوزبان از سمیرم تهیه گردید و سپس تشخیص سیستماتیک آن در هرباریوم گیاهی انجام شد و بخش‌های سرشاخه و گل آن را خشک نموده و پس از آن گیاه خشک شده را آسیاب و به منظور تهیه عصاره پودر حاصله را 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 غلظت‌های ۱۰۰، ۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر لیتر تهیه و سپس عصاره‌ها جهت تزریق آماده گردید.

**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 موش‌های نر و ماده را به صورت جداگانه در قفس‌های ویژه‌ای قرار داده و آن‌ها را برای مدت ۷ روز برای سازگاری با شرایط آزمایشگاهی در دمای ۲۷ درجه سانتی‌گراد و نور طبیعی نگهداری کردیم. آب و غذا به صورت نامحدود در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت. همچنین به لحاظ آسیب شناسی روزانه موش‌ها را بررسی گردید پس از ۷ روز موش‌های نر و ماده جهت جفت‌گیری را به صورت تصادفی کنار یکدیگر قرار یافتند و با کنترل تشکیل پلاک واژنی در موش‌های ماده، موش-

هایی که پلاک واژنی در آن‌ها مشاهده شد از مابقی موش‌ها جدا کردیم و در قفسی مجزا قرار گرفتند و ۵ روز اول بارداری برای آن‌ها درج گردید پس از آن موش‌های ماده‌ی باردار را به طور تصادفی به ۵ گروه تقسیم که این گروه‌ها شامل گروه شاهد، گروه دریافت کننده‌ی غلظت ۱۰۰، غلظت ۲۰۰، غلظت ۳۰۰ و غلظت ۴۰۰ از عصاره بود. سپس از روز ۷ بارداری به مدت ۵ روز حاملگی هر روز عصاره‌ی آبی گل‌گاوزبان به موش‌های گروه تیمار به صورت داخل صفاقی تزریق شد و به موش‌های گروه شاهد سرم فیزیولوژی را به صورت داخل صفاقی تزریق گردید و سپس در روز ۱۶ حاملگی عمل سزارین انجام شد. به منظور انجام این عمل ابتدا حیوان با استفاده از کلروفورم بیهوش گردید و سپس با ایجاد شکاف عرضی بر روی پوست شکم و کنار زدن پرده صفاق شاخه‌های رحمی محتوی جنین قابل مشاهده شدند. با استفاده از لوله باریک فیچی جراحی دیواره شاخ رحمی به دقت باز و جنین‌ها از درون آن خارج شدند. به این ترتیب جنین‌های سالم شمارش و جهت تعیین تعداد جنین‌های سقط شده با بررسی دیواره شاخ رحمی تعداد جفت‌های قرصی شکل تشکیل شده و فاقد جنین شمارش و همچنین تعداد جنین‌های زودتر از موعد بدنیا آمده با هم جمع و به عنوان تعداد جنین سقط شده در نظر گرفته شد و نهایتاً نتایج حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS۱۸ تجزیه و تحلیل گردید.

#### نتایج

**اثر عصاره آبی گل‌گاوزبان بر روی سقط جنین:** تزریق عصاره گل‌گاوزبان بر متغیر تعداد جنین جذب شده اثرگذار بوده زیرا انحراف معیار کوچکتر از ۰/۰۵ می‌باشد ( $p=0/016$ ). لذا اختلافات نشان داده شده در نمودار از نظر آماری معنادار می‌باشد (جدول ۱).

**اثر عصاره آبی گل‌گاوزبان بر روی تعداد جنین تشکیل شده:** تزریق عصاره گل‌گاوزبان بر متغیر تعداد جنین تشکیل شده اثر گذار بوده زیرا انحراف معیار کوچکتر از



کوچکتر از ۰/۰۵ می‌باشد. ( $p=0/000$ ) و اختلافات نشان داده شده در نمودار از نظر آماری معنادار می‌باشد (جدول ۳). نمودارهای ۱، ۲ و ۳ ارتباط بین تعداد جنین‌ها و سطوح مختلف عصاره را نشان می‌دهند.

۰/۰۵ می‌باشد ( $p=0/000$ ) و اختلافات نشان داده شده در نمودار از نظر آماری معنادار می‌باشد (جدول ۲).

**اثر عصاره آبی گاوزبان بر روی تعداد جنین سالم مشاهده شده:** تزریق عصاره گل‌گاوزبان بر متغیر تعداد جنین سالم مشاهده شده اثر گذار بوده زیرا انحراف معیار

جدول ۱- آنالیز واریانس ارتباط بین تعداد جنین جذب شده با غلظت‌های مختلف عصاره گل‌گاوزبان

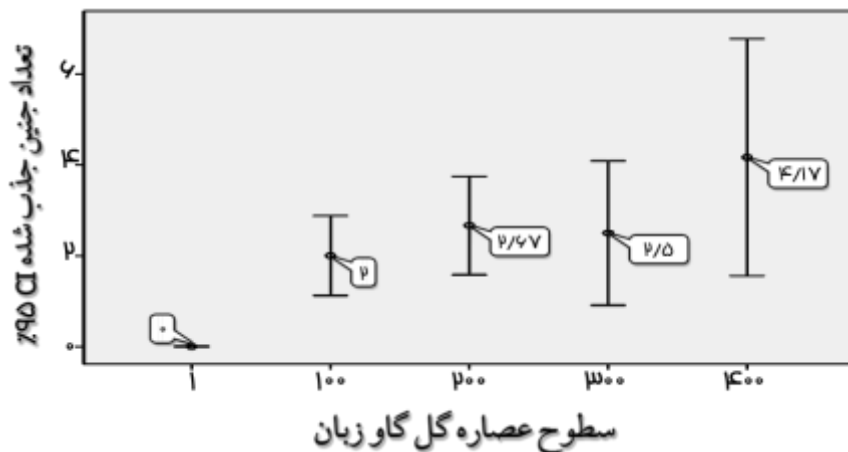
متغیر	تغییرات	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	آماره‌ی فیشر	انحراف معیار
تعداد جنین جذب شده	بین گروهی	۳۶/۷۹۵	۴	۹/۱۹۹		
	درون گروهی	۴۹/۶۶۷	۲۱	۲/۳۶۵	۳/۸۸۹	۰/۰۱۶
	مجموع	۸۶/۴۶۲	۲۵			

جدول ۲- آنالیز واریانس ارتباط بین تعداد جنین تشکیل شده با غلظت‌های مختلف عصاره گل‌گاوزبان

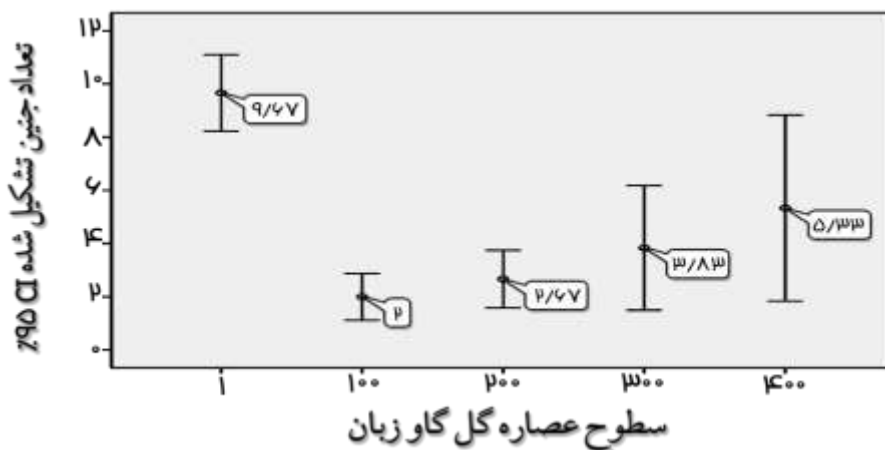
متغیر	تغییرات	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	آماره‌ی فیشر	انحراف معیار
تعداد جنین تشکیل شده	بین گروهی	۳۴/۱۱۲	۴	۱۳۶/۴۴۹	۸/۱۲۵	۰/۰۰۰
	درون گروهی	۴/۱۹۸	۲۱	۸۸/۱۶۷		
	مجموع		۲۵	۲۲۴/۶۱۵		

جدول ۳- آنالیز واریانس ارتباط بین تعداد جنین سالم مشاهده شده با غلظت‌های مختلف عصاره گل‌گاوزبان

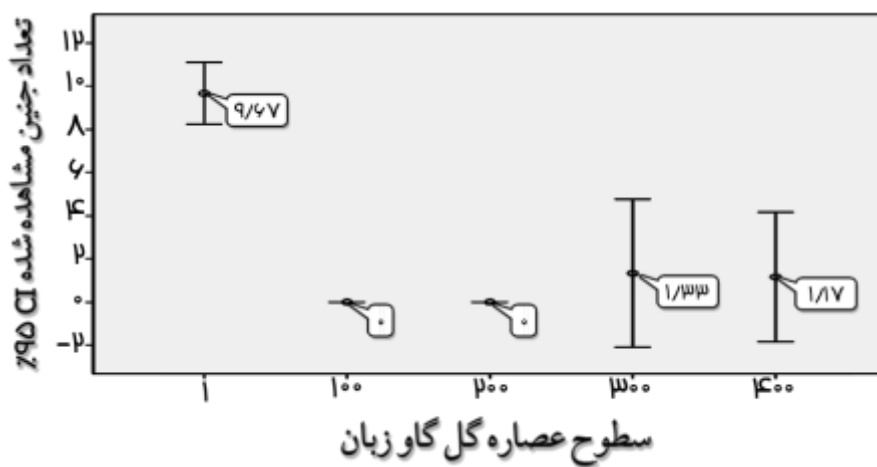
نتیجه	سطح معناداری	آماره‌ی فیشر	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مربعات	تغییرات	متغیر
تزریق عصاره			۵۶/۱۷۶	۴	۲۲۴/۷۰۵	بین گروهی	تعداد جنین
اثر گذار بوده	۰/۰۰۰	۱۲/۴۴۰	۴/۵۱۶	۲۱	۹۴/۸۳۳	درون گروهی	مشاهده شده
است				۲۵	۳۱۹/۵۳۸	مجموع	



نمودار ۱- ارتباط بین تعداد جنین جذب شده و غلظت‌های عصاره گل گاوزبان



نمودار ۲- ارتباط بین تعداد جنین تشکیل شده و سطوح عصاره گیاه گل گاوزبان



نمودار ۳- ارتباط بین تعداد جنین سالم و سطوح عصاره گیاه گل گاوزبان



## بحث

نتایج حاصل از پژوهش نشان داد که تعداد جنین‌های جذب شده در سطح شاهد با سطح ۱۰۰ و ۲۰۰ اختلاف معناداری را دارد. در مقابل تعداد جنین‌های جذب شده در سطح شاهد با سایر سطوح اختلاف معناداری را نشان نداد. شوید را به عنوان عامل تنظیم‌کننده چرخه قاعدگی و ضد باروری معرفی کردند [۴۲]. نتایج [۵] حاکی از آن بود که عصاره گیاه چای کوهی دارای خواص سقط‌آور می‌باشد و لازم است مصرف این گیاه در دوران بارداری با احتیاط صورت گیرد. در بررسی که بر روی عصاره آبی گیاه فیلاتوس آماروس (AEPA) صورت گرفت پس از بررسی‌ها به این نتیجه رسیدند که AEPA در چارچوب زمانی باعث سقط جنین موش‌های باردار شد [۳۱].

اثرات ترکیبات عصاره‌های اتانولیکی ریشه‌های بلیگیا ساپیدا و میوه‌های کیسلوپیا آتیوپیکا نشان داد که عصاره‌های اتانولیکی کیسلوپیا آتیوپیکا به تنهایی یا همراه بلیگیا ساپیدا نهایتاً منجر به خاتمه‌دهی بارداری به دلیل کاهش قابل ملاحظه‌ی سطوح پروژسترون و استرادیول و افزایش تری‌گلیسیرید می‌گردد [۴۶]. نشان دادند که عصاره آبی زعفران باعث ایجاد جنین‌های صغر یافته می‌شود. عصاره‌ی بذره‌های اشک چمن باعث افزایش لیزش‌دهی جنین و میزان مرگ و میر بعد از لانه‌گزینی می‌شود [۲]. انقباضات خود به خودی رحم به طور قابل ملاحظه‌ای با عصاره‌های آبی بذرها، تحریک بروز پروتئین سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) را نشان داد. همچنین فسفریلاسیون کیناز پروتئین فوق سلولی ۱/۲ (ERK) و جابه‌جایی کیناز پروتئین C(PKC)- $\alpha$  از بخش سیتولی به بخش‌های ویژه رحم را افزایش دادند [۳۰]. ژن‌های هموباکس MSX باعث تنظیم لانه‌گزینی جنین از طریق سیگنال‌دهی پاراکرین بین بستر و اپیتلیوم می‌باشند که دارای دو نوع ۱ و ۲ هستند که فاکتورهای نسخه‌برداری را کدگذاری می‌کنند که باعث کنترل اندام زایی و فعل و انفعالات بافت در طول رشد جنین می‌شود و بیان این فاکتورها در موش‌های باردار پیش از لانه‌گزینی جنین رخ داد و نبود این دو ژن منجر به

ناباروری به دلیل عدم لانه‌گزینی می‌شود. نبود این ژن‌ها باعث افزایش سیگنال‌دهی Wnt در سلول‌های بستره‌ای می‌شود و  $\beta$  کاتنین را فعال کرده و باعث تولید فاکتورهای رشد فیبروبلاستی FGFs در این سلول‌ها می‌شود. فاکتور FGFs ترشح شده به روش پاراکرینی از طریق گیرنده‌های FGF در اپیتلیوم برای افزایش تکثیر سلول‌های اپیتلیالی عمل کرده و بدین ترتیب از تمایز این بافت پیشگیری و یک رحم غیرمستعد برای لانه‌گزینی حاصل می‌شود. این یافته‌ها مجموعاً نشان دهنده‌ی یک شبکه‌ی منحصر به فرد سیگنال‌دهی است که شامل  $Msx1/2$ ، Wnts و FGFs می‌باشد و در رحم در زمان لانه‌گزینی برای کنترل رابطه‌ی مزانشیم - اپیتلیالی فعالیت می‌کند [۴۴]. محققان نشان دادند که تماس با فیتواستروژن نوزاد، عکس‌العمل ایمنی موکوسی لوله‌ی رحم را به بارداری تغییر می‌دهد و بر روی رشد جنین پیش از لانه‌گزینی در موش اثر می‌گذارد [۳۳].

تیمار موش‌های نوزاد با ژنیستین فیتواستروژن باعث ناباروری کامل جنس ماده می‌گردد که دلایل آن تا حدی افت جنین پیش از لانه‌گزینی در لوله‌ی رحم بین روز ۲ و ۳ بارداری است. استفاده از ژنیستین منجر به تغییرات اساسی در بیان ژن‌های لوله‌ی رحمی می‌گردد که برای عکس‌العمل ایمنی موکوسی FRT مهم هستند از جمله ایمنوگلوبولین‌ها، آنتی میکروب‌ها و شیموکین‌ها. برخی از ژن‌های عکس‌العمل ایمنی تغییر یافته، در شروع استفاده از ژنیستین نوزادان تغییر می‌کنند. این تغییرات حاصل از تغییر فنوتیپ وضعیت لوله‌ی رحمی هستند. تغییرات دیگر در بیان ژن لوله‌ی رحم فقط در اوایل بارداری مشاهده شد بعد از اینکه FRT در معرض محرک‌های التهابی و یا آنتی-ژنیک حاصل از تخمک‌گذاری و جفت‌گیری قرار می‌گیرد. تغییرات لوله‌ی رحمی بر روی رشد جنین‌های در حال رشد از طریق افزایش انشعاب و کاهش نسبت سلولی توده‌ی سلولی تروفکتودرم به درونی در مرحله‌ی بلاستوسیت اثر می‌گذارد. اثرات بنزوفنول (BPA) A بر روی فاکتورهای رحم و جنین در لانه‌گزینی نشان دهنده‌ی اثرات سوء



فلانوئیدها ترکیبات پلی‌فنلی هستند. فلانوئیدها خواص آنتی‌اکسیدانی قوی دارند و رادیکال‌های آزاد را مهار کرده و خطر برخی بیماری‌های مزمن را کاهش می‌دهند [۱۲]، [۲۸].

فیتوفنول لوتئولین و کامپرفول ویژگی‌های ضدالتهابی را در بافت‌های بارداری اعمال می‌کنند. ویژگی‌های ضدالتهابی در بافت‌های بارداری را از طریق بازدارندگی فعالیت اتصال به NF-Kb DNA، مسیر AP1 و ژن‌های هدف آن نشان داده‌اند. فیتوفنول‌ها علاوه بر فعالیت ضدالتهابی دارای محدوده‌ی گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی هستند. کامپرفول طول بارداری را افزایش می‌دهد. لوتئولین و کامپرفول بر روی بروز یا ترشح سیتوکین سلول‌های میومتریال باردار تأثیری ندارد. در سلول‌های میومتریوم لوتئولین و کامپرفول به طور قابل ملاحظه‌ای بروز ۲-MMP COX آزادسازی پروستاگلاندین و فعالیت ۹-MMP حاصل از ۱B-۱L را کاهش دادند. این دو ماده از طریق مسیرهای AP-۱ و NF-Kb فعالیت می‌کردند و مانع فعالیت اتصال NF-kBp ۶۵ DNA و بروز c-jun در سلول‌های میومتریال می‌شدند [۵۳]. سیتوکین‌های التهابی یک نقش کلیدی به عنوان واسطه‌های التهاب در زایمان نارس و کامل ایفا می‌کنند. لوتئولین و کامپرفول به طور قابل ملاحظه‌ای بروز و ترشح mRNA سیتوکین‌های التهابی را در غشای جنینی کاهش می‌دادند [۵۲، ۵۳]. TNF- $\alpha$  و ۱B-۱L فعالیت‌های التهابی مانند افزایش پروستاگلاندین و آنزیم‌های مخرب ECM را اعمال می‌کنند این مسئله منجر به شروع سه مرحله‌ی مهم از زایمان انسان می‌گردد. پارگی غشای جنین، رسیدگی کردن رحم و انقباضات رحمی [۵۲]. COX<sub>2</sub> باعث تولید پروستاگلاندین‌ها می‌گردد که در شروع و حفظ زایمان از طریق افزایش انقباضات رحمی و افزایش رسیدگی کردن رحم و فعال‌سازی غشای جنین-دسیدوئال مهم هستند [۲۰، ۵۰]. لوتئولین و کامپرفول به طور قابل ملاحظه‌ای بروز ژن COX<sub>2</sub> تحریک شده‌ی ۱B-۱L و لیپوپلی ساکارید و آزادسازی PGE<sub>2</sub> و PGF $\alpha$  را در غشاهای

دوزهای بالای BPA بر روی فرایندهای مهم برای لانه‌گزینی جنین هستند که این فرایندها عبارت از حمل و نقل جنین، رشد جنین پیش از لانه‌گزینی و تثبیت قدرت پذیرش رحم می‌باشد [۵۸]. برخی از گیاهان سمی در طول دوره‌های حساس بارداری، عملکرد رحمی را تغییر می‌دهند و مانع رشد طبیعی جنین می‌گردند. لوکوئیدهای جنس گون و اکسی‌تروپیس باعث ایجاد محدودیت عروقی دلیل اصلی هیپرتروفی قلب جنین، آماس، بازدھی کم قلب، انباشتگی مایع، مرگ جنین و سقط هستند [۳۲]، [۴۷]. در همین راستا مطالعه‌ای بر روی گیاه چینی کوتای بر میزان سقط، بعد از لقاح و انتقال جنین آزمایشگاهی (IVF-ET) صورت گرفت، نتایج نشان داد که، گیاه کوتای میزان سقط جنین را، در زنانی که IVF-ET دریافت کردند [۳۹]. مصرف دافنه‌ی زرد در اوایل بارداری نشان داد که دافنه زرد می‌تواند باعث تخریب و بافت‌مردگی در بافت‌های دسیدوئال و آزادسازی پروستاگلاندین و همچنین افزایش غلظت آلفا PGF<sub>2</sub> و PGE<sub>2</sub> با پایین آمدن سطح پروژسترون گردد. از طرف دیگر، سطح پلاسمایی آلفا PGF<sub>2</sub> و PGE<sub>2</sub> بدون تغییر ماند و سطوح استروژن و پروژسترون کاهش پیدا کرد و به طور کلی مکانیسم ضد بارداری دافنه‌ی زرد عمدتاً در محیط درون رحمی برای حفظ بارداری مداخله می‌کند که منجر به سقط جنین می‌گردد [۶۰]. عصاره‌های برگ اینولا ویسکوزه دارای یک اثر سقط‌آوری بر روی افراد باردار و اثرات ضد لانه‌گزینی لوتینی می‌باشد. همچنین در روز ۶-۱ بارداری باعث کاهش قابل ملاحظه‌ی تعداد جسم زرد و سطوح پروژسترون خون شد [۱۵].

در مقابل نتایج [۴۱] حاکی از آن است که استفاده از عصاره‌ی اتانولیکی برگ‌های اررومستاکس اسپیکیوسا دارای اثر سمی بر روی سیستم هورمونی موش ماده می‌باشد و به عنوان یک دارو در مدیریت ناباروری موش‌های ماده خطری ندارد. بنابراین با توجه به نتایج حاصله عصاره گاوزبان در دوران بارداری باید با احتیاط مصرف شود.



### نتیجه گیری

یافته‌های حاصل از پژوهش نشان می‌دهد که عصاره آبی-گاوزبان بر پارامترهای تعداد جنین جذب‌شده، تعداد جنین تشکیل شده و تعداد جنین سالم مشاهده شده اثرگذار بوده است.

### منابع

۱. اسمت، پ. کلر، ک. هانسل، ر. چاندلر، ف. ۱۳۸۳. عوارض جانبی داروهای گیاهی. جلد ۳، مشهد، انتشارات دانشگاه علوم پزشکی، ۲۵۷ صفحه.
۲. تفضلی م.، کرمانی ط.، سعادتجوع. ر. ۱۳۸۳. اثر عصاره آبی زعفران بر جذب جنین (سقط جنین) و عوارض آن در موش کوچک آزمایشگاهی. افق دانش، جلد ۱۰، شماره ۳، صفحه ۵۳.
۳. جان ویت ریچ، و. ۱۹۹۷. بارداری و زایمان ویلمایز. جلد ۱، نشر اشتیاق، صفحات ۱۷۹-۱۰۴-۱۰۳-۹۲.
۴. جان ویت ریچ، ویلیامز. ۲۰۰۱. بارداری و زایمان ویلمایز. جلد ۲، موسسه انتشاراتی گلبن، صفحات ۵۰-۴۸-۴۷-۳۹-۳۷.
۵. جعفرزاده ل.، عسگری ا.، گلشن ایرانپور ف.، خیری س.، پروین ن.، رفیعیان م.، تاجی ف.، شاهین‌فر ن.، رحیمیان ع. آزادگان ف. ۱۳۸۸. بررسی تاثیر چای کوهی *Stachys lavandulifolia* در ایجاد سقط درموش‌های سوری. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، جلد ۱۱، شماره ۴، صفحه ۲۶.
۶. حاجی حسینی، رضا. ۱۳۸۷. بیوشیمی هورمون‌ها. انتشارات دانشگاه پیام نور، صفحات ۱۳۱-۱۳۰-۵۹-۵۸.
۷. حسینی ا.، شریعتی فر نبی. ۱۳۸۳. بررسی اثر ضد تشنجی عصاره متانولی گل‌گاوزبان ایرانی بر تشنج ناشی از پیکرو توکسین در موش سوری. مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گناباد، جلد ۱۰، شماره ۲، صفحه ۲۰.
۸. زاهدی م. ج.، حیدری م. ر.، مهاجری مهدی. ۱۳۸۲. تأثیر دو فراورده گیاهی سنبل الطیب و گل گاوزبان بر آزمون‌های عملکرد کبد و کلیه در موش صحرائی. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، جلد ۱۱، شماره ۱، صفحه ۲۲.

جنینی و سلول‌های میومتر یال کاهش می‌دهند. این کاهش تولید پروستاگلاندین می‌تواند شروع انقباضات رحمی را به تاخیر بباندازد و پیشرفت رسیدگی گردن رحم را کاهش دهد و تولد نوزاد را به تاخیر بباندازد. MMP-9 در میومتر یوم در طول زایمان نقش دارد. در طول بارداری، رحم با اضافه شدن کلاژن به میومتر یوم مجدداً شکل می‌گیرد و بزرگ می‌شود به گونه‌ای که بتواند جنین در حال رشد، جفت و سیال آمنیوتیکی را در خود جای دهد [۴۹]. اسید لینولئیک یک اسید چرب مهم برای تشکیل استرول کلسترول از طریق آنزیم ACAT در غشای کیسه زرده می‌باشد. این اسید تاثیر منفی بر روی جذب لیپید در جنین‌های جوجه در مرحله‌ی آخر جنینی دارد که منجر به افزایش مرگ و میر جنین می‌گردد [۲۷]. محققان نشان دادند که اسید لینولئیک باعث کاهش چربی بدن و افزایش وزن RYS و کاهش وزن BW می‌شود که این یافته موجب آسیب جذب لیپید می‌شود و در نهایت باعث مرگ و میر جنین می‌شود [۱۷، ۲۲].

مطالعات نشان می‌دهند که ساپونین با مکانیسم فیدبک منفی اثر ضدباروری ایجاد می‌کند. اثرات این عصاره قبل و بعد از لانه‌گزینی ایجاد می‌شود. فعالیت ضدلانه‌گزینی احتمالاً به دلیل فعالیت استروژنی است که باعث دفع تخمک‌ها از لوله رحم می‌گردد و فعالیت لوتئوتروفیکی بلاستوسیت را مختل می‌سازد [۴۸].

استفاده از  $\beta$ -سیتوسترول همچنین تعداد اسپرم را در موش‌های نر کاهش می‌دهد [۴۰]. مطالعات جدید نشان داده‌اند که استفاده‌ی طولانی مدت از فیتواسترول‌ها می‌تواند موفقیت تولیدمثلی را در موش‌های دم کوتاه افزایش دهد [۴۵] و تولید تخم را در حلزون‌های باتلاقی هرمافرودیتی تحریک کند اما کیفیت تخم‌ها کاهش می‌یابد اگرچه کمیت آن‌ها افزایش می‌یابد [۲۴].





mortality and chick yolk sac content retention in chickens. *Animal Feed Science Technology*, 149:125-134.

18. Bai Z.K., Guo B., Tian X.C., Li D.D., Wang S.T., Cao H., Wang Q.Y., Yue Z.P. (2013), Expression and regulation of Runx3 in mouse uterus during the peri-implantation period. *Journal of Molecular Histology*, 44(5): 519-526.

19. Barbakadze V., Gogilashvili L., Amir anashvili L., Merlani M., Mulkiyanan K., Churadze M., Salgado A., Chankvetadze B. (2010), Poly[3-(3,4-dihydroxyphenyl)glyceric acid] from *Anchusa italica* roots. *Natural product communications*, 5(7): 1091-1095.

20. Bennett P.R., Elder M.G., Myatt L. (1987), The effects of lipoxygenase metabolites of arachidonic acid on human myometrial contractility. *Prostaglandins*, 33(6): 837-844.

21. Berek, J.S. (2007), Berek & Novak gynecology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.

22. Cherian G., Ai W., Goeger M.P. (2005), Maternal dietary conjugated linoleic acid alters hepatic triacylglycerol and tissue fatty acids in hatched chicks. *Lipids*, 40:130-136.

23. Cunningham F.G., Leveno K.J., Bloom S.L., Hauth J.C., Gilstrap L.C., Wenstrom K.D. (2005), Williams obstetrics. New York: McGraw-Hill.

24. Czech P., Weber K., Dietrich D.R. (2001), Effects of endocrine modulating substances on reproduction in the hermaphroditic snail *Lymnaea stagnalis* L. *Aquatic Toxicology*, 53(2): 103-114.

25. Dunlap K.A., Filant J., Hayashi K., Rucker III E.B., Song G., Deng J.M., Behringer R.R., DeMayo F.J., Lydon J., Jeong J.W., Spencer T.E. (2011), Postnatal Deletion of *Wnt7a* Inhibits Uterine Gland Morphogenesis and Compromises Adult Fertility in Mice. *Biology of Reproduction*, 85(2): 386-396.

26. Fergusson D.M., Horwood L.J., Ridder E.M. (2006), Abortion in young women and subsequent mental health. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(1):16-24.

27. Fujii M., Horizoe I., Fukunaga T., Koga K., Aizono Y. (1986), Appearance of triacylglycerol lipase in egg yolk sac of Japanese quail during

۹. سندگل، ح. ۱۳۷۱. فیزیولوژی انسانی. جلد سوم، انتشارات یزد، صفحات ۱۶۲۷-۱۵۷۷-۱۵۷۶-۱۵۷۳.

۱۰. سیاح برگرد م، بوستانی ح، سیاح م، فضیله ف، کمالی نژاد م، آخوندزاده ش. ۱۳۸۴. اثر بخشی عصاره آبی گل گاوزبان (*Echium amoenum* L) در درمان اختلال وسواسی-اجباری. فصلنامه گیاهان دارویی، سال ۴، شماره ۱۵، صفحات ۴۳-۵۰.

۱۱. عباسزاده س، رجیبیان ط، تقی‌زاده م. ۱۳۹۱. شناسایی و تعیین مقدار فیتواسترول‌ها در بذره‌های روغنی جمعیت‌هایی از دو گونه گل‌گاوزبان (*Echium*) ایران. فصلنامه‌ی تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران، جلد ۲۸، شماره ۴، صفحات ۷۴۱-۷۴۲.

۱۲. قاسمی ش، همتی خ، بشیری صدر ز، قاسم نژاد ع، قاسمی م. ۱۳۹۰. بررسی برخی ترکیبات فنلی بافتهای میوه لیمو (*Citrus aurantifolia*) در مراحل مختلف رشد. فصلنامه علوم و صنایع غذایی، دوره ۸، شماره ۳۱، صفحات ۷۵-۶۹.

۱۳. مسعودحمیدی راوری ا، خاکساری م، هژبری خ. ۱۳۹۰. اثرات مصرف عصاره آبی گل‌گاوزبان و لیموعمانی بر فشارخون و ضربان قلب قبل و بعد از تزریق فنیل‌افرین در موش صحرائی نر. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوره ۱۸، شماره ۴، صفحات ۳۴۹-۳۵۷.

۱۴. نادری حاجی باقرکندی م، و رضایی م. ب. ۱۳۸۳. بررسی فیتوشیمیایی گل‌گاوزبان *Echium amoenum* فصلنامه تحقیقات گیاهان دارویی و معطر ایران، جلد ۲۰، شماره ۳، صفحات ۳۷۷-۳۸۳.

15. Al-Dissi Nisreen M., Salhab Abdulazim S., Al-Hajj H. (2001), Effects of *Inula viscosa* leaf extracts on abortion and implantation in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 77(1):117-121.

16. Abed A., Minaiyan M., Ghannadi A., Mahzouni P., Babavalian M R. (2012), Effect of *Echium amoenum* Fisch. et Mey a Traditional Iranian Herbal Remedy in an Experimental Model of Acute Pancreatitis. ISRN Gastroenterology, 2012: 141548.

17. Aydin R., Cook M.E. (2009), The effects of dietary conjugated linoleic acid alone or in combination with linoleic acid and oleic acid on fatty acid composition of egg yolk, embryo



- and their major constituent rosmarinic acid. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 67(7-8): 360-366.
37. 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*. *Parasites and Vectors*, 3(5): 227.
38. Li Y., Je H.D., Malek S., Morgan K.G.(2004), Role of ERK1/2 in uterine contractility and preterm labor in rats. *American Journal of Physiology- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(2): 328-335.
39. Liu Y., Wu J.Z. (2006), Effect of Gutai decoction on the abortion rate of in vitro fertilization and embryo transfer. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 12(3): 189-193.
40. Malini T., Vanithakumari G. (1993), Effect of betasitosterol on uterine biochemistry: a comparative study with estradiol and progesterone. *Biochemistry and Molecular Biology International*, 31: 659-668.
41. Mboso O.E., Eyong E.U., Ebong P.E., Iwara A., Odey M. (2013), The effects of the ethanolic extract of *Ereromastax speciosa* leaf on the serum levels of leuteinizing hormone, follicle stimulating hormone, progesterone and estradiol in female pubertal rats. *Annals of Biological Research*, 4(2):136-140.
42. Monsefi M., Ghasemi M., Bahaoddini A. (2006), The effects of *Anethum graveolens* L. on female reproductive system of rats. *Pharmaceutical Sciences*, 14(3): 131-135.
43. Nallasamy S., Kim J., Sitruk-Ware R., Bagchi M., Bagchi I. (2013), Ulipristal blocks ovulation by inhibiting progesterone receptor-dependent pathways intrinsic to the ovary. *Sage Journal*, 4(1): 37-47.
44. Nallasamy S., Li Q., Bagchi M.K., Bagchi I.C.(2012), Msx homeobox genes critically regulate embryo implantation by controlling paracrine signaling between uterine stroma and epithelium. *PLOS Genetics*, 8(2): e1002500.
45. Nieminen P., Mustonen A.M., Päiväläinen P., Kukkonen J.V.K.(2004), Reproduction of the tundra vole (*Microtus oeconomus*) with dietary phytosterol supplement. *Food and Chemical Toxicology*, 42: 945-951.
- embryonic development, its partial purification and some properties. *Agricultural and Biological Chemistry*, 50:461-467.
28. Gattuso G., Barreca David., Gargiulli C., Leuzzi U., Caristi C.(2007), Flavonoid composition of citrus juices. *Molecules*, 12: 1641-1673.
29. Honglu D., Shuo X., Rong L.i., Fei Z., Xiaoqin Y. m.(2013), Distinct Spatiotemporal Expression of Serine Proteases Prss23 and Prss35 in Periimplantation Mouse Uterus and Dispensable Function of Prss35 in Fertility. *PLoS One*, 8(2): e56757.
30. Hui-Ping T., Wenchang C., Tzue-Huei U., Shing-Hwa L. (2007), The Abortifacient Effects from the Seeds of *Coix lachryma-jobi* L. var. *ma-yuen* Stapf. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 68(17-18): 1557-1565.
31. Iranloye B., Oyeusi K., Alada A. (2010), Effect of aqueous extract of *phyllanthus amarus* Leaves on implantation and pregnancy in rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 25(1): 63-66.
32. James L. F., Hartley W.J., Van Kampen K. R., Nielsen D.(1983), Relationship between ingestion of the locoweed *Oxytropi sericea* and congestive right-sided heart failure in cattle. *American Journal of Veterinary Research*, 44(2): 254-259.
33. Jefferson W.N., Padilla-Banks E., Phelps Jazma Y., Cantor A.M., Williams C.J. (2012), Neonatal phytoestrogen exposure alters oviduct mucosal immune response to pregnancy and affects preimplantation embryo development in the mouse. *Biology of Reproduction*, 87(1): 1-10.
34. Ketabchi S., Moatari A., Shadram M., Rostami Y. (2011), The Anti-Influenza Virus Activity of *Anchusa italica*. *Asian Journal of Experimental Biological Sciences*, 2(4): 558-561.
35. Koz O., Pizza C., Kirmizigül S. (2009), Triterpene and flavone glycosides from *Anchusa undulata* subsp. Hybrid. *Natural Product Research*, 23(3): 284-292.
36. Kuruuzum-Uz A., Suleyman H., Cadirci E., Guvenalp Z., Demirezer L.O.(2012), Investigation on anti-inflammatory and antiulcer activities of *Anchusa azurea* extracts



54. Tamer O. (2008), Fatty acid profiles of the seed oils in two groups of *Anchusa officinalis* L. *IUFS Journal of Biology*, 67(1): 65-71.
55. Wauquier F., Barquissau V., Léotoing L., Davicco M.J., Lebecque P., Mercier S., Philippe C., Miot-Noirault E., Chardigny J.M., Morio B., Wittrant Y., Coxam V. (2012), Borage and fish oils lifelong supplementation decreases inflammation and improves bone health in a murine model of senile osteoporosis. *Bone*, 50(2): 553-561.
56. Wilcox A.J., Weinberg C.R., O Connor J.F., Baird D.D., Schlatterer J.P., Confield R.E. (1988), Incidence of early loss of pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 319(4):189-194.
57. Xiao A.Z., Zhao Y.G., Duan E.K. (2002), Expression and regulation of the fatty acid amide hydrolase gene in the rat uterus during the estrous cycle and peri-implantation period. *Molecular Human Reproduction*, 8(7): 651-658.
58. Xiao S., Diao H., Smith M.A., Song X., Ye X. (2011), Preimplantation exposure to bisphenol A (BPA) affects embryo transport, preimplantation embryo development, and uterine receptivity in mice. *Reproductive Toxicology*, 32(4): 434-441.
59. Zamansoltani F., Nassiri -Asl M., Karimi R., Mamaghani-Rad P. (2008), hepatotoxicity effects of aqueous extract of *Echium amoenum* in rats. *Pharmacologyonline*, 1:432-438.
60. Zou A.M., Fang J.Y., Ye D. (1993), Effect of yellow daphne on levels of plasma and decidual estradiol, prostaglandins, progesterone and its receptor in early pregnancy. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 13(9): 531-532.
61. Zhen-Kun L., Rong-Chun W., Bing-Chen H., Ying Y., Jing-Pian P. (2012), A Novel Role of IGFBP7 in Mouse Uterus: Regulating Uterine Receptivity through Th1/Th2 Lymphocyte Balance and Decidualization. *PLoS One*, 7(9): e45224.
46. Odesanmi O.S., Ayepola O., Omotosho O.E., Ogunlana O.O., Frank O., Nwankpa P. (2013), Effects of combinations of ethanolic extracts of *Blighia sapida* and *Xylopiya aethiopica* on progesterone, estradiol and lipid profile levels in pregnant rabbits. *Scientific Research and Essays*, 8(22): 969-972.
47. Panter K.E., Bunch T.D., Keeler R.F., Sisson D.V. (1988), Radio ultrasound observations of the fetotoxic effects in sheep from ingestion of *Conium maculatum* (poison-hem-lock). *Clinical Veterinary Toxicology*, 26(3-4):175-187.
48. Payal Dande P., Patil S. (2012), Evaluation of saponins from *Trigonella foenum graecum* seeds for its antifertility activity. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 5(3): 154-157.
49. Oh C.R., Oh W.J., Yoon B.K., Lee J.H. (2000), Up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in human myometrium during labour: a cytokine-mediated process in uterine smooth muscle cells. *Molecular Human Reproduction*, 6(1): 96-102
50. Romero R., Mazor M., Munoz H., Gomez R., Galasso M., Sherer D.M. (1994), The preterm labor syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 734: 414-429.
51. Simpson J.L. (1990), Genetic causes of spontaneous abortion. *Contemporary OB/GYN*, 35: 25-40.
52. Steinborn A., Geisse M., Kaufmann M. (1998), Expression of cytokine receptors in the placenta in term and preterm labour. *Placenta*, 19(2-3):165-170.
53. Steinborn A., Günes H., Röddiger S., Halberstadt E. (1996), Elevated placental cytokine release, a process associated with preterm labor in the absence of intrauterine infection. *Obstetrics and Gynecology*, 88(4):534-539.

