جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۲۷، جلد ۷، شماره ۳،تابستان۹۳، صفحه ۱۳ تا ۱۹

بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گل رازک بر میزان هورمون‌های جنسی و تعداد فولیکول تخمدانی در موش‌های ماده سوری بالغ

سید ابراهیم حسینی [۱]، مهرداد شریعتی [۲]، هادی توکلی [۳]

۱-دانشیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات ، فارس. ایران.ebrahim.hossini@yahoo.com

۲- دانشیار گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون ، کازرون. ایران.

۳- دانش آموخته گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون ، کازرون. ایران.

تاریخ دریافت:۹۳/۳/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۳/۶/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از داروهای شیمیایی در درمان بیماری‌ها، معمولاً دارای عوارض جانبی است. با توجه به اثرات جانبی اکثر داروهای شیمیایی، در سال‌های اخیر استفاده از داروهای گیاهی در جهت درمان ناباروری رونق یافته است. لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر عصاره آبی گل رازک برمیزان هورمون‌ها و سلول‌های دودمانی جنسی در موش‌های ماده بالغ انجام گردید.

روش کار: این یک مطالعه تجربی است که بر روی ۴۰ سر موش ماده بالغ انجام گرفت. موش‌ها به ۵ گروه ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل (فاقد تیمار)، شاهد(سالین) و سه دسته تجربی دریافت کننده عصاره هیدروالکلی گل رازک با دوزهای mg/kg ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰ تقسیم شدند. کلیه تجویزها به صورت گاواژ و به مدت ۲۱ روز انجام گرفت. در پایان آزمایشات از قلب حیوانات خون‌گیری به عمل آمد و با جداسازی سرم از نمونه‌ها میزان هورمون‌های جنسی و هم چنین با جداسازی تخمدان ها تعداد فولیکول‌های گراف، ثانویه و آنترال شمارش شد. نتایج با استفاده از آزمون‌های آماری تجزیه واریانس یک طرفه و توکی آنالیز گردیدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که عصاره هیدروالکلی گل رازک باعث افزایش معنی‌دار در میزان هورمون‌های استروژن، پروژسترون و افزایش تعداد فولیکول‌های گراف، ثانویه و آنترال می‌شود.

نتیجه گیری: عصاره گل رازک احتمالاً از طریق تحریک ترشح LH و با داشتن ترکیبات استروئیدی، فلاونوئیدی، باعث افزایش هورمون‌های جنسی و فولیکول‌های تخمدانی می‌شود

واژه‌های کلیدی: رازک، استروژن، پروژسترون، تستوسترون، فولیکول‌های تخمدانی.

مقدمه

یکی از مسایل مهم علم پزشکی مشکل نازایی و کاهش باروری است. منظور از ناباروری عدم ایجاد بارداری در یک زوج بعد از یک‌سال آمیزش جنسی بدون استفاده از روش‌های پیش‌گیری از بارداری است که در ۱۵-۱۰ درصد از زوج‌ها دیده می‌شود و در ۵۰ درصد از موارد ناباروری زوجین، نازایی زنان مطرح است(۲). هورمون‌های جنسی از دسته هورمون‌های استروئیدی هستند که تماماً از کلسترول تولید می‌شوند. کلسترول در میتوکندری به پرگنه‌نولون تبدیل می‌شود و در سلول‌های گرانولوزای فولیکول های تخمدانی به استروژن و در سلول‌های جسم زرد به پروژسترون تبدیل می‌گردد (۱۵). در زنان بالغ عملکرد استروژن و پروژسترون تنظیم سیکل قاعدگی، تنظیم بارداری، شیردهی و میل جنسی، آماده سازی رحم جهت لانه گزینی در زمان لقاح، حفظ دیواره رحم در طول بارداری و تحریک و توسعه غدد پستانی می‌باشد (۳،۷). در سال‌های اخیر توجه زیادی به مطالعه اثرگیاهان مختلف بر روی باروری پستانداران آزمایشگاهی شده و از نتایج حاصل از این مطالعات اطلاعات ارزشمندی به دست آمده است(۲۰). استفاده از گیاهان دارویی برای درمان بیماری‌های مختلف از زمان‌های قدیم در جوامع بشری معمول بوده و تا حدود

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

نیم قرن پیش گیاهان یکی از مهم ترین منابع تأمین دارو برای درمان بسیاری از بیماری‌ها به شمار می‌رفتند(۱۰). گیاهان دارویی از ارزش و اهمیت خاصی در تأمین بهداشت و سلامت جوامع بشری هم به لحاظ درمان و هم پیش گیری از بیماری‌ها برخوردار هستند. در ایران نیز روند رو به رشد استفاده از داروهای گیاهی و احیای طب سنتی مشاهده می شود(۱۶). گیاه رازک با نام علمی *Humulus lupulus* یا hops یکی از گیاهان خانواده شاهدانه (Cannabaceae) و راسته گزنه می-باشد که مصارف صنعتی و پزشکی فراوانی دارد (۲۵). از رازک به عنوان مسکن و آرام بخش و برای باز کردن انسداد مجاری کبد و طحال و تصفیه خون و برای درمان سیفلیس استفاده می گردد(۱۴). بر اساس نتایج حاصل از یک مطالعه، رازک دارای خاصیت ضدتوموری و اثرات هورمونی و ضددردی است(۸). نشان داده شده است که عصاره رازک با ممانعت از بیان ژن های سازنده سیتوکرم P۴۵۰ که در متابولیسم استروژن دخالت دارند در پیش گیری از برخی از سرطان ها نقش دارد (۱۳). در یک مطالعه گزارش شده است که از گیاه رازک می‌توان جهت درمان عوارض ناشی از یائسگی در زنان بهره جست(۴). هم-چنین از عصاره گیاه رازک، به دلیل داشتن ترکیبات استروژنیک ایزوگزانتومول و پروژسترونیک گزانتومول و ۸-پری نیلن آرژینین می‌توان جهت تنظیم عادت ماهیانه زنان و از جوشانده گل رازک برای درمان تورم و سختی رحم استفاده کرد(۹، ۵). در مطالعه‌ای نشان داده شد که برخی از گیاهان خانواده شاهدانه به طور معناداری بر سطح هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی تأثیر می‌گذارند(۱۷). نشان داده شده است که مصرف عصاره رازک برانگیختگی جنسی در موش‌های صحرایی ماده را افزایش می‌دهد(۶). در یک بررسی نشان داده شد که عصاره گزنه که رازک نیز بدان تعلق دارد باعث افزایش قابل توجه هورمون LH می‌گردد(۲۴). با عنایت به عوارض جانبی و هزینه‌های نسبتاً زیاد داروهای شیمیایی که در درمان ناباروری و ناتوانایی های جنسی در زنان مورد استفاده قرار می‌گیرند و هم چنین با توجه به ارزش اقتصادی قدرت باروری و به ویژه چند قلوزایی در حیوانات دامی، این تحقیق با هدف بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گل رازک بر میزان هورمون‌های تستوسترون، استروژن و پروژسترون و هم‌چنین بر تعداد فولیکول‌های تخمدانی در موش‌های ماده بالغ انجام گردید.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی است که در خانه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۱۳۹۲ انجام شد. در این تحقیق از ۴۰ سر موش سوری ماده بالغ با وزن تقریبی ۳۵-۳۰ گرم استفاده گردید. موش‌های مورد آزمایش از مرکز پرورش حیوانات دانشکده علوم پزشکی شیراز تهیه و در یک اتاق مخصوص در دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد و شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه‌داری شدند. نمونه‌ها به ۵ گروه ۸ تایی، شامل گروه‌های کنترل، شاهد و سه دسته تجربی دریافت کننده دوزهای ۵۰mg/kg، ۱۰۰ و ۱۵۰ عصاره هیدروالکلی گل رازک تقسیم شدند. در طول مدت دوره تحقیق، حیوانات به صورت نامحدود از غذا و آب آشامیدنی استفاده کردند. پروتکل این پژوهش بر اساس قوانین بین المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. در این بررسی جهت تهیه عصاره گل گیاه رازک از روش پرکولاسیون استفاده شد. در این روش پس از پودر کردن گل‌های خشک شده رازک، ۴۰ گرم از پودر حاصل را درون ظرف دستگاه پرکولاسیون ریخته و حدود ۳۵۰ میلی لیتر الکل ۹۶ درصد به آن اضافه و برای مدت ۷۲

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

ساعت در دمای آزمایشگاه نگه داری گردید(۱۱). سپس شیر دستگاه را باز نموده تا عصاره قطره قطره از قیف جدا کننده عبور کند و جدا گردد. در حین این عمل، حلال الکل به صورت قطره قطره و تا زمانی که محلول حاوی عصاره، دیگر رنگی از گیاه نداشته باشد، به آن اضافه گردید آن گاه عصاره حاصل، در درون دستگاه بن ماری با دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا الکل محصول بخار شده و به طور کامل تغلیظ گردد و در نهایت با کمک دستگاه Rotary evaporator به طور کامل خشک گردید. در این مطالعه حیوانات گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و حیوانات گروه شاهد نیز تحت تجویز خوراکی ۲۱ روزه(دوره اووژنز) سالین به عنوان حلال دارو قرار گرفتند. ۳ دسته تجربی نیز به مدت ۲۱ روزتحت تیمار خوراکی عصاره هیدروالکلی گل گیاه رازک با دوزهای ۵۰mg/kg، ۱۰۰ و ۱۵۰ قرار گرفتند(۱۲). کلیه تجویزها در ساعت ۷/۳۰ صبح هر روز انجام شد. سپس در پایان دوره آزمایش حیوانات به کمک اتر بی هوش و سپس ازقلب آن ها، خون گیری به عمل آمد. خون حیوانات در لوله‌های آزمایش به طور آهسته ریخته و تا هنگام تشکیل لخته در دمای آزمایشگاه نگه داری شدند و آن گاه به وسیله سواب لخته خون از جدار لوله آزمایش جدا گردید و به وسیله دستگاه سانتریفیوژ با دور ۳۵۰۰ در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه سرم آن‌ها جداسازی شد. سرم‌های خونی تهیه شده در فریزر با برودت ۲۰- سانتی گراد تا زمان اندازه گیری های هورمون‌ها نگه داری گردیدند. در این بررسی میزان هورمون‌های تستوسترون، استروژن و پروژسترون به روش رادیوایمونواسی (RIA) و با استفاده از دستگاه الیزا ریدر مدل(Eliza Reader Hiperion NP4 plus) و کیت های تهیه شده از شرکت DRG کشور آلمان اندازه‌گیری شدند. نتایج سنجش های هورمونی بر اساس آزمون آماری تجزیه واریانس یک طرفه و آزمون پی گیری توکی تجزیه و تحلیل شدند و به منظور بررسی میانگین تعداد فولیکول‌های تخمدانی نیز پس از جدا سازی تخمدان ها، جهت تهیه مقاطع بافتی به ترتیب مراحل آب گیری توسط اتانول، شفاف سازی با الکل گزیلول و قالب گیری انجام گردید و سپس با کمک دستگاه میکروتوم دوار(LEIYZ استرالیا مدل ۱۵۱۲) مقاطع بافتی با ضخامت ۵ میکرونی تهیه و سپس مقاطع تهیه شده بر روی لام آغشته به چسب Egg albumen منتقل و جهت خشک شدن آن ها بر روی پلیت داغ با دمای ۳۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند و سپس جهت رنگ آمیزی مقاطع تهیه شده از روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین استفاده شد. پس ازتهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی آن ها با کمک میکروسکوپ نیکون ساخت کشور ژاپن اقدام به شمارش فولیکول-های فوق گردید و سپس نتایج با استفاده از آزمون های تجزیه واریانس یک طرفه و توکی و با کمک نرم افزار آماری SPSS-18 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت ومعناداری اختلاف داده ها در سطح P≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد در گروه‌های تجربی دریافت کننده دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۱۵۰میلی-گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره هیدروالکلی گل رازک در میزان سرمی‌هورمون استروژن به ترتیب در سطح P≤۰/۰۵، P≤۰/۰۱ و P≤۰/۰۰۱ و در میزان سرمی هورمون پروژسترون تنها در گروه های دریافت کننده دوزهای۱۰۰ و ۱۵۰میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی گل رازک نسبت به گروه های کنترل و شاهد افزایش معنی‌داری در سطح P≤۰/۰۰۱ مشاهده می‌شود. در حالی که بر میزان سرمی هورمون

تستوسترون نسبت به گروه های کنترل و شاهد، تاثیر معناداری مشاهده نگردید (جدول ۱).

جدول۱-اثر عصاره هیدروالکلی گل رازک بر سطح سرمی هورمون‌های استروژن، پروژسترن و تستوسترون در گروه‌های مختلف (خطای معیار میانگین± میانگین)

هورمون(ng/ml) گروه	تستوسترون	استروژن	پروژسترون
کنترل	۰/۱۸±۰/۰۱	۱۰/۳۳±۰/۲۶	۵/۱۷±۰/۳۲
شاهد	۰/۱۷±۰/۰۰	۱۰/۹۵±۰/۳۳	۵/۴۷±۰/۲۸
تجربی ۱(۵۰ mg/kg)	۰/۲۰±۰/۰۱	۱۳/۷۹±۰/۲۷*	۶/۶۳±۰/۳۴
تجربی ۲(۱۰۰ mg/kg)	۰/۱۹±۰/۰۱	۱۳/۹۰±۰/۴۰**	۷/۸۴±۰/۴۰***
تجربی ۳(۱۵۰ mg/kg)	۰/۲۰±۰/۰۲	۱۴/۷۹±۰/۴۸***	۹/۵۶±۰/۵۶***

*نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح P≤۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل

** نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح P≤۰/۰۱ با گروه کنترل می‌باشد

*.** نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح P≤۰/۰۰۱ با گروه کنترل می‌باشد.

هم‌چنین نتایج حاصل از شمارش فولیکول‌های تخمدانی نشان داد که در گروه های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری تعداد فولیکول‌های اولیه، فولیکول‌های ثانویه وفولیکول‌های آنترال در سطح ۰/۰۱ ≥ **P**وجود دارد (جدول ۲ و شکل ۱).

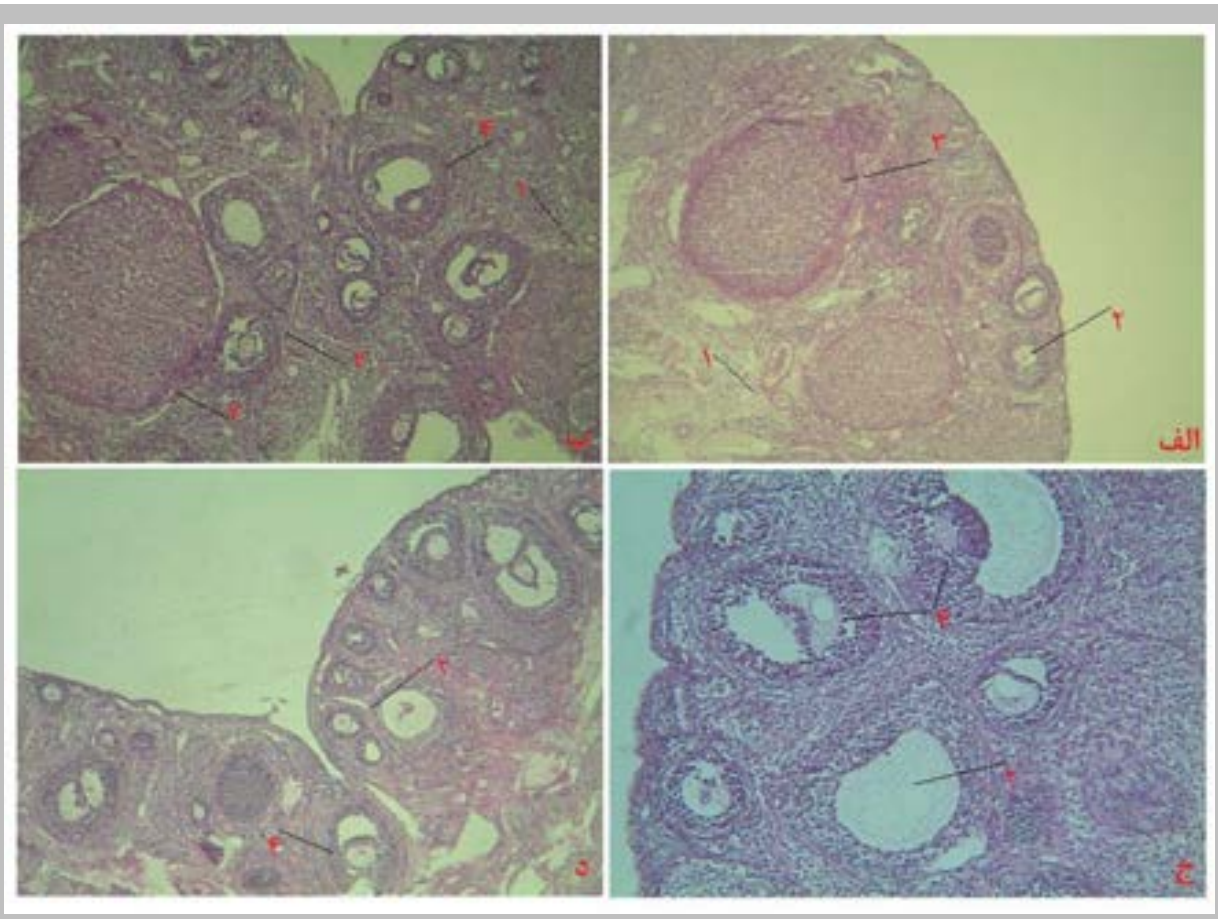
جدول۲- اثر عصاره هیدروالکلی گل رازک بر میانگین و انحراف معیار تعداد فولیکول‌های اولیه، ثانویه، آنترال در موش‌های سوری ماده بالغ

گروه	تعداد فولیکول اولیه	تعداد فولیکول ثانویه	تعداد فولیکول آنترال
کنترل	۹/۴۴±۰/۱۳	۳/۲۸±۰/۰۳	۲/۲۶±۰/۰۴
شاهد	۹/۰۸±۰/۲۰	۳/۱۸±۰/۰۵	۲/۱۶±۰/۰۷
تجربی ۱(۵۰ mg/kg)	۱۱/۳۷±۰/۱۲*	۴/۵۰±۰/۰۲*	۲/۸۸±۰/۰۴*
تجربی ۲(۱۰۰ mg/kg)	۱۲/۳۲±۰/۱۵*	۴/۷۵±۰/۰۴*	۲/۹۶±۰/۰۸*
تجربی ۳(۱۵۰ mg/kg)	۱۲/۸۰±۰/۳۷*	۵/۴۶±۰/۰۵*	۳/۱۱±۰/۰۸*

* نشان‌دهنده وجود اختلاف معنی‌دار در سطح P ≤ ۰/۰۱ نسبت به گروه کنترل

بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که عصاره هیدروالکلی گل گیاه رازک باعث افزایش معنی‌دار هورمون‌های استروژن، پروژسترون، فولیکول های گراف ثانویه و آنترال درموش های سوری ماده بالغ می‌گردد. با توجه به این که در این بررسی مشخص شد که گل رازک باعث افزایش تعداد فولیکول های تخمدانی می شود لذا افزایش هورمون های استروژن و پروژسترون قابل پیش بینی است. نتیجه به دست آمده از این پژوهش با تحقیقات مختار و همکاران (۱۸)، دی ویستی و همکاران (۶)، پوراحمدی و همکاران (۲۵)، همسو می‌باشد. ترکیبات فلاونوئیدی، استروئیدی، ساپونینی و لیپیدی باعث تحریک ترشح هورمون‌های آندروژنیک و LH می‌شوند(۲۸). لذا احتمالاً در تحقیق حاضر علت افزایش هورمون پروژسترون به دلیل وجود ترکیبات مذکور در گل رازک و افزایشLH است. مطالعات نشان داده اند که عصاره گل رازک با مهار بیان ژن سازنده سیتوکرم۴۵۰ P که در متابولیسم استروژن دخالت دارد از تجزیه و در نتیجه کاهش استروژن جلوگیری می نماید (۱۴).



شکل ۱- مقطع فوتو میکروگراف تغییرات بافتی تخمدان با بزرگنمایی ۴۰۰×

(الف)گروه کنترل، (ب) تجربی ۱(mg/kg ۵۰)، (ج) گروه تجربی۲(mg/kg ۱۰۰)، (د) گروه تجربی۳(mg/kg ۱۵۰)

. (۱: فولیکول اولیه، ۲: فولیکول ثانویه، ۳: جسم زرد، ۴: فولیکول آنترال)

مطالعات حاکی از آن است که فیتواستروژن‌های موجود در عصاره رازک مشابه استروئیدهای جنسی در جنس ماده عمل می‌کنند(۲۲)، لذا نتیجه به دست آمده از این پژوهش قابل توجیه است. فیتواستروژن‌ها ترکیباتی طبیعی مشتق از گیاهان می‌باشند که از نظر عملکردی ساختاری مشابه استروژن دارند. فیتواستروژن‌ها دارای اثرات استروژنیکی و ضداستروژنیکی بوده و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد و نیز اندام های تولیدمثل محیطی را تحت تأثیر قرار می‌دهند(۲۷). در یک مطالعه روشن شده است که گیاه رازک با داشتن اثرات استروژنیک در جهت درمان عوارض ناشی از یائسگی در زنان مورد استفاده قرار می گیرد(۴). اگر چه تعداد فولیکول‌های اولیه در بدو تولد مشخص می شوند ولی با توجه به آن که گل رازک باعث افزایش FSH و LH می گردد وهورمون-های مذکور نیز باعث رشد فولیکول های تخمدانی و هم چنین هورمون های جنسی می شوند(۱،۱۳) لذا افزایش تعداد فولیکول های تخمدانی دور از انتظار نمی‌باشد. نتایج حاصل از مطالعات نشان داده‌اند که در موش های صحرایی با افزایش میزان LH ترشح اینهیبین کاهش یافته تا با فراهم شدن امکان ترشح شدید FSH و آغاز مرحله استروس روند فولیکوژنز آغاز گردد (۱۹). لذا با توجه به آن که عصاره گل رازک باعث افزایش میزان LH می شود(۲۵)، بنابراین احتمالاً کاهش میزان اینهیبین که برای تاثیر FSH بر روند فولیکوژنز لازم و در افزایش تعداد فولیکول های تخمدانی دخالت داشته است. مطالعات نشان داده اند که انواع استرس ها از طریق افزایش ترکیبات گلوکو

کورتیکوئیدی موجب کاهش همه جانبه تعداد فولیکول‌های تخمدانی وآسیب جدی در روند تکوین سیستم تولید مثلی می شوند(۲۰). احتمالاً عصاره گل رازک با داشتن بیش از ۱۰۰ترکیب فلاونوئیدی(۲۳) که اکثراً دارای ویژگی های آنتی اکسیدانی می باشند، از طریق کاهش استرس های اکسیداتیو باعث کاهش میزان ترکیبات گلوکوکورتیکوئیدی و در نتیجه افزایش تعداد فولیکول های تخمدانی می گردد. به علاوه براساس نتایج مطالعات نشان داده شده است که عصاره رازک باعث تقویت غشای لیزوزوم ها می شود (۲۴) و با کاهش اتولیز سلولی از کاهش تعداد فولیکول های تخمدانی جلوگیری می نماید. عصاره هیدروالکلی رازک باعث افزایش میزان هورمون‌های جنسی و هم‌چنین تعداد فولیکول‌های تخمدانی در موش های ماده بالغ می‌گردد که می توان با انجام تحقیقات تکمیلی بیشتر از آن به‌عنوان یکی از داروهایی مورد نیاز برای درمان برخی از انواع ناباروری‌ها و ناتوانایی-های جنسی در انسان و هم‌چنین افزایش تعداد موالید در مراکزپرورش حیوانات دامی استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود واجب می‌دانند تا از مدیریت دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون که امکانات و بودجه این پروژه تحقیقاتی را فراهم نمودند تشکر و قدردانی بنمایند.

منابع

1.Abedi, A., Parvia, M., Karimian, S. M., Sadeghipour Rodsari, H. R. (2012). The effect of aqueous extract of *Pheonix dactylifera* pollen grain on sexual behavior of male rats. Journal of Physilogy and Pharmacology advanced, 2(6); 235-242

2.Aflatoonian, A., Seyed Hassan, Sm., Tabibnejad, N. (2009). The epidemiological and etiological aspects of Infertility in Yazd Province of Iran. Iranian J of Reproduce Medicine, 7; 117-122.

3. Karkhi, Al., Azhar, ME., Biglari, F., Abbas, FM. (2008). Antioxidant activity and phenolic content of various date palm (*Phoenix dactylifera*) fruits from Iran. Food Chemistry , 107;1636–1641

4. Chadwick, LR., Pauli, GF., Farnsworth, NR. (2006). The pharmacognosy of *Humulus lupulus* (hops) with an emphasis on estrogenic properties, 13(1-2), 119-131.

5. Collie, ME., Higgins, JS. (2002). Hope for hops. Arch Intern Med, 162(3); 364-5.

6. Di Viesti, V., Carnevale, G., Zavatti, M., Benelli, A., Zanoli, P. (2011). Increased sexual motivation in female rats treated with *Humulus lupulus* L. extract. J Ethnopharmacol, 134(2); 514-7.

7. Grishkovskaya, I., Avvakumov, GV., Hammond, GL., Muller, YA. (2002). Resolution of a disordered region at the entrance of the human sex hormone-binding globulin steroid-binding site. JMol Biol, 318 (3); 621–626

8. Hejazian, SH., Mahdavi, SM. (2006). Comparison between the analgesic effect of *Humulus lupulus* (hops) extract and morphine in mice. Journal of Rafsenjan University of Medical Sciences , 5 (4) ;273-278

9.Hemachandra, P., Madhubhani, R., Chandrasena, P., Esala Shao-Nong, C., Matthew Main., David C., Lankin Robert, A. (2012). Hops (*Humulus lupulus*) inhibits oxidative estrogen metabolism and estrogen-induced malignant transformation in human mammary epithelial cells (mcf-10a). Cancer Prev Res , 5; 73-78.

10. Hosseini, SE., Mehrabani, D., Razavi, FS., Rafiei Rad, M. (2013). Effect of palm pollen aqueous extract on the sexratio of off spring in mice strain BALB/c. JYafte, 15(2);121-128.

11. Hoseini, E., Forouzanfar, M., Payedar, A. (2013). The effect of hydroalcoholic extract of purslane (*Portulaca oleracea* L.) on serum concentration of esterogen, progesterone, prolactin and gonadotropins in mature female rats. J Shahrekord Univ Med Sci, 15 (5); 12-21.

12. Tavakkoli Kazeroni, H., Hosseini, S., Shariati, M. (2014). The effect of hops (*Humulus lupulus* L.) ethanol extracts on the sexual hormones levels and sexual dynastic cells of Syrian adult male mice. 21 (3) :514-521.

13. Jahnson, J., Canning, J., Kaneko, T., Pru, JK., Tilly, JL. (2004). Germline stem cells and follicular renewal in the post natal mammalian ovary. Nature, 428(69);140-150.

14. Jian, G., Dejan, N., Lucas, R., Chadwick, Guido, F., Pauli Richard, B. (2006). Identification of human hepatic cytochrome P450 enzyams involved in the metabolism of 8-Prntylnaringennin and Isoxanthohumol from hops (*Humlus lupulus* L). Drug Metabolism and Disposition, 34(7); 1152-1159.

15. Kermanshahi, RK., NasrehEsfahani, B., Poorbabaei, AA., Asghary, GR. (2010). The effect of alcoholic extract of the plant (*Humulus lupulus*) razak on some Gram positive and Gram negative bacteria. Journal of Medicinal Plant ,8(2); 92-97.

16. Massaro, D., Massaro, GD. (2004). Estrogen regulates pulmonary alveolar formation, loss, and regeneration in mice. American Journal of Physiology , 287 (6); 1154–1159.

17. Modaresi, M., Tavanaei, F. (2013). The effect of hydro-alcoholic extracts of lettuce (*Lactuca sativa*) on spermatogenesis and sexual hormones in male mice**.** Journal of ZUMS, 21(78);32-41**.**

18. Mukhtar, AH., Elbagir, NM., Gubara, AA. (2012). Sex hormones levels as influenced by *Cannabis sativa* in rats and men. Pakistan Journal of Nutrition, 11(5); 419-422.

19. Mukherjee, A., Urban, J., Sassone-Corsi, P., Mayo, KE. (1998). Gonadotropins regulate inducible cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate early repressor in the rat ovary: implications for inhibin alpha subunit gene expression. Mol Endocrinol, 12(6); 785-800.

20. Negic, N., Nestorovic, N., Manojlovic-Stojanoski, M., Filipovic, B., Šošic-Jurjevic, B., Miloševic, V. (2006). Multiple dexamethasone treatment affects morphometric parameters of gonadotrophic cells in adult female rats. Folla Histochemal Cytobiological, 44(2); 87-92.

21. Parandin, RGR. (2011). Effects of alcoholic extract of *Achillea millefolium* flowers on fertility parameters in male rats. Journal of shahid sadoughi University of medical sciences, 19(1); 84-93.

22. Perrot–Sinal, T., Ossenkopp, KP., Kavaliers, M. (2000). Influence of a natural strssor (*Predator odor*) on locomotor activity in the medow vole (*Microtus pennsylvanicus*): modulation by sex, reproductive condition and gonadal hormones**.** Psycho Neuro Endocrino logy, 25(3); 259-276.

23. Peidu, J.B., Taki, NB., Yuriko, S., Eisuke, I., Tomohisa, H., Tohru, N. (2014). Comprehensive separation and structural analyses of polyphenols and related compounds from bracts of hops (*Humulus lupulus* L.). Agricultural and Food Chimistry, 62(10);2198-2206.

24. Peidu, J., Taki, N., Yuriko, S., Eisuke, I., Tomohisa, H., Tohru, Nt. (2014). The hops complex mediates autophagosome–lysosome fusion through interaction with syntaxin 17. Mol Biol Cell, 25(8); 1327-1337.

25. Pourahmadi, M., Bagheri, M., Karimi Jashni, H., Kargar Jahromi, H., Zarei, S. (2013). The effect of hydroalkoholic extract *Urtica dioica* on concentrations of sex hormones in adult male rats. J Jums, 10 (4); 29-34.

26. Rozalski, M., Micota, B., Sadowska, B., Stochmal, A., Jedrejek, D., Wieckowska-Szakiel, M (2013). Antiadherent and antibio film activity of *Humulus lupulus* L. Derived Products: New Pharmacological Properties. BioMed Research International ,7;1155-1159.

27. Zhao, E., Qing, MU. (2011). Phytoestrogen biological actions on mammalian reproductive system and cancer. Rev Sci Pharm, 79(1); 1-20.

28. Yakuba, MT., Akanji, Ma., Oladiji, AT., Adesokan, AA. (2008). Androgenic potential of aqueous extract of *Massularia acuminata* (G. Don) Bullock ex Hoyl. Stem in male Wistar rats. Journal of Ethnopharmacology, 118(3); 508-513.

.