eduhealthsci: 10.22034/edus.2025.565421.1074

New Approaches in
Educational Management and Health Sciences

Journal Homepage: https://www.eduhealthsci.ir/

Therapeutic Effects of Alpha-Tocopherol on Estrogen Receptor Gene Expression and SOD Antioxidant Activity in the Ovarian Tissue of an Endometriosis Model

Fatemeh Shahidian Akbar[1], Mohammad Sadegh Zare[2]✉

1. *PhD in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran*.
E-mail: fereshteh.shahidian@gmail.com
2. Corresponding Author, *Department of Physical Education, Farhangian University, P.O. Box 889-14665, Tehran, Iran*.
E-mail: m.s.zarea@cfu.ac.ir

Article Info

Article type:
Research

Article history:
Received:
03 Aug 2025
Received in revised form:
17 Oct 2025
Accepted:
12 Dec 2025
Published online:
02 Feb 2026

Keywords:
Alpha-tocopherol,
Estrogen receptor gene,
SOD.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a hormonal-inflammatory disorder associated with increased oxidative stress and altered expression of hormonal genes. This study aimed to investigate the therapeutic effects of alpha-tocopherol on estrogen receptor (ESR) gene expression and superoxide dismutase (SOD) antioxidant enzyme activity in the ovarian tissue of an endometriosis model.

Methods: In this experimental study, 15 adult Wistar rats were divided into three groups: healthy control, endometriosis, and endometriosis + alpha-tocopherol. Endometriosis was induced via ovarian tissue transplantation. The treatment group received daily 200 mg/kg of alpha-tocopherol via gavage starting two weeks after model induction. ESR gene expression was measured using Real-Time PCR, and SOD antioxidant activity was assessed with a commercial kit. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test.

Results: ESR gene expression was significantly increased in the endometriosis group compared to the healthy control group. Treatment with alpha-tocopherol significantly reduced gene expression compared to the endometriosis group ($p = 0.026$), although it did not fully return to the healthy control level. SOD enzymatic activity was significantly decreased in the endometriosis group ($p \leq 0.0001$), while alpha-tocopherol administration significantly increased SOD activity compared to the endometriosis group ($p \leq 0.0001$), although it remained lower than in healthy controls. These findings indicate the modulatory and antioxidant effects of alpha-tocopherol in the endometriosis model.

Conclusion: Alpha-tocopherol can partially reduce ESR gene expression and enhance SOD antioxidant activity in the ovarian tissue of an endometriosis model, demonstrating its protective and modulatory effects on molecular pathways and oxidative stress associated with endometriosis.

Cite this article: Shahidian Akbar F, Zare MS. Therapeutic Effects of Alpha-Tocopherol on Estrogen Receptor Gene Expression and SOD Antioxidant Activity in the Ovarian Tissue of an Endometriosis Model. Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences. 2026; 02 (04): 44-54. Doi: 10.22034/edus.2025.565421.1074

Journal of Modern Approaches in Education Management and Health Sciences is licensed under CC BY-NC 4.0.
| Web site: https://www.eduhealthsci.ir | Email: eduhealthsci@gmail.com. © The Author(s).
| Publisher: Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Mazandaran Branch, Mazandaran, Iran.

eduhealthsci: 10.22034/edus.2025.565421.1074

New Approaches in
Educational Management and Health Sciences

Journal Homepage: https://www.eduhealthsci.ir/

Extended Abstract

Introduction

Endometriosis is a chronic gynecological disorder characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterine cavity, most commonly in the ovaries, pelvic peritoneum, and other ectopic sites. It affects a significant proportion of women of reproductive age and is associated with chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, and infertility. The pathogenesis of endometriosis is multifactorial, involving hormonal, genetic, immunological, and oxidative stress-related mechanisms. Among these, oxidative stress has been identified as a critical contributor to disease progression, as it induces cellular damage, disrupts mitochondrial function, and alters the expression of genes involved in proliferation, inflammation, and hormonal signaling. Estrogen, the primary female sex hormone, plays a central role in the development and maintenance of endometriotic lesions. Its effects are mediated through estrogen receptors (ERs), including ERα and ERβ, which regulate the transcription of numerous genes involved in cell proliferation, angiogenesis, and inflammatory responses. Dysregulation of ER expression in endometriotic tissue contributes to abnormal tissue growth, enhanced inflammatory signaling, and impaired ovarian function. Moreover, oxidative stress and estrogen receptor imbalance appear to act synergistically, exacerbating tissue damage and further altering the local hormonal environment. Recent research has highlighted the potential therapeutic role of antioxidants in mitigating oxidative stress and modulating molecular pathways disrupted in endometriosis. Alpha-tocopherol, the most biologically active form of vitamin E, is a potent lipophilic antioxidant capable of scavenging reactive oxygen species (ROS), reducing lipid peroxidation, and enhancing the activity of endogenous antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase (SOD). In addition to its antioxidative properties, alpha-tocopherol has been shown to influence gene expression, modulate inflammatory responses, and potentially normalize estrogen receptor signaling in pathological conditions. These characteristics make it a promising candidate for the adjuvant management of endometriosis, particularly in protecting ovarian tissue from oxidative damage and hormonal dysregulation. Despite these mechanistic insights, limited studies have systematically examined the effects of alpha-tocopherol on both estrogen receptor gene expression and antioxidant defense mechanisms in ovarian tissue affected by endometriosis. Therefore, this study aimed to investigate the therapeutic effects of alpha-tocopherol on ESR gene expression and SOD antioxidant activity in the ovarian tissue of a rat model of endometriosis. By exploring these molecular endpoints, the study seeks to provide evidence on the potential protective and modulatory effects of alpha-tocopherol on oxidative stress and hormonal signaling in endometriosis, which could have important implications for future therapeutic strategies targeting ovarian function and disease progression.

Methods

In this experimental study, 15 adult Wistar rats were divided into three groups: healthy control, endometriosis, and endometriosis + alpha-tocopherol. Endometriosis was induced via ovarian tissue transplantation. The treatment group received daily 200 mg/kg of alpha-tocopherol via gavage starting two weeks after model induction. ESR gene expression was measured using Real-Time PCR, and SOD antioxidant activity was assessed with a commercial kit. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test.

Results

ESR gene expression was significantly increased in the endometriosis group compared to the healthy control group ($p < 0.0001$). Treatment with alpha-tocopherol significantly reduced gene expression compared to the endometriosis group ($p = 0.026$), although it did not fully return to the healthy control level. SOD enzymatic activity was significantly decreased in the endometriosis group ($p < 0.0001$), while alpha-tocopherol administration significantly increased SOD activity compared to the endometriosis group ($p < 0.0001$), although it remained lower than in healthy controls. These findings indicate the modulatory and antioxidant effects of alpha-tocopherol in the endometriosis model.

Conclusion

The findings of this study indicate that alpha-tocopherol exerts a significant modulatory effect on both estrogen receptor (ESR) gene expression and the antioxidant defense system in the ovarian tissue of a rat model of endometriosis. Specifically, administration of alpha-tocopherol was able to partially reduce the upregulation of ESR observed in endometriotic tissue, suggesting a capacity to modulate estrogen-mediated signaling pathways that are commonly dysregulated in this disorder. Such modulation may contribute to a reduction in abnormal tissue proliferation and inflammation, which are hallmark features of endometriosis. In parallel, alpha-tocopherol significantly enhanced the activity of superoxide dismutase (SOD), an essential enzymatic antioxidant, in ovarian tissue subjected to oxidative stress induced by endometriosis. The observed increase in SOD activity underscores the compound's potential to counteract the elevated reactive oxygen species (ROS) and oxidative damage characteristic of endometriotic lesions. By improving the

oxidative balance within ovarian tissue, alpha-tocopherol may help preserve cellular integrity, support normal ovarian function, and mitigate further molecular dysregulation associated with the disease. These results are consistent with the dual role of alpha-tocopherol as both an antioxidant and a regulator of gene expression. Its ability to simultaneously reduce oxidative stress and modulate key molecular pathways highlights its potential as a therapeutic agent that addresses not only the symptomatic but also the underlying molecular pathology of endometriosis. Importantly, although alpha-tocopherol treatment improved both ESR expression and SOD activity, neither parameter was fully restored to the levels observed in healthy control tissue, suggesting that while alpha-tocopherol can significantly mitigate disease-associated alterations, complete normalization may require combination therapy or longer intervention periods. Overall, this study provides mechanistic evidence supporting the protective and modulatory effects of alpha-tocopherol on ovarian tissue affected by endometriosis. The findings emphasize the importance of targeting both hormonal signaling pathways and oxidative stress simultaneously in the development of therapeutic strategies. Furthermore, these results may have implications for the design of future preclinical and clinical studies aimed at evaluating the potential of alpha-tocopherol, alone or in combination with other treatments, to improve reproductive outcomes, reduce disease progression, and enhance overall ovarian health in patients with endometriosis. In conclusion, alpha-tocopherol demonstrates considerable promise as a protective and regulatory agent in endometriosis, capable of mitigating oxidative stress and partially correcting molecular dysregulation, thereby supporting ovarian function and offering a foundation for further translational research.

Ethical Considerations

The present study was approved by the Ethics Code Commission of Islamic Azad University, Sari Branch, with the ethical code IR.IAU.SARI.REC.1398.151..

Funding

This research received no specific grant from any funding agency.

Authors' contribution

Conceptualization, Fatemeh Shahidian Akbar; Methodology, Mohammad Sadegh Zare; Analysis, Fatemeh Shahidian Akbar; Research, Fatemeh Shahidian Akbar; Data collection, Fatemeh Shahidian Akbar; Writing - preparation of the first draft, Mohammad Sadegh Zare; Supervision, Fatemeh Shahidian Akbar; Project management, Mohammad Sadegh Zare.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding this article.

Acknowledgments

The authors express their appreciation and thanks to all the participants who participated in the exercises and cooperated with great patience in all stages of the study.

eduhealthsci: 10.22034/edus.2025.565421.1074

نشریه رویکردهای نوین در

مدیریت آموزش و علوم سلامت

لینک مجله :https://www.eduhealthsci.ir/

اثرات درمانی آلفاتوکوفرول بر بیان ژن گیرنده استروژن و فعالیت آنتی‌اکسیدانی SOD در بافت تخمدان مدل اندومتریوز

فاطمه شهیدیان اکبر[۱]، محمدصادق زارع[۲]✉

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران. رایانامه: fereshteh.shahidian@gmail.com

۲. نویسنده مسئول، گروه آموزش تربیت بدنی، دانشگاه فرهنگیان، صندوق پستی ۸۸۱۹- ۱۴۶۶۵ تهران، ایران. m.s.zarea@cfu.ac.ir

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت:
۱۴۰۴/۰۵/۱۲

تاریخ بازنگری:
۱۴۰۴/۰۷/۲۵

تاریخ پذیرش:
۱۴۰۴/۰۸/۲۱

تاریخ انتشار:
۱۴۰۴/۱۱/۱۳

کلیدواژه‌ها:
آلفاتوکوفرول، ژن گیرنده استروژن، SOD

چکیده

مقدمه: اندومتریوز یک اختلال هورمونی- التهابی است که با افزایش استرس اکسیداتیو و تغییرات بیان ژن‌های هورمونی همراه است. هدف این مطالعه بررسی اثرات درمانی آلفاتوکوفرول بر بیان ژن گیرنده استروژن و فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی SOD در بافت تخمدان مدل اندومتریوز بود.

روش پژوهش: در این مطالعه تجربی، ۱۵ سر موش صحرایی بالغ نژاد ویستار به سه گروه کنترل سالم، اندومتریوز و اندومتریوز+آلفاتوکوفرول تقسیم شدند. مدل اندومتریوز با پیوند بافت تخمدان ایجاد شد. گروه دارویی دو هفته پس از ایجاد مدل، روزانه ۲۰۰ mg/kg ویتامین آلفاتوکوفرول دریافت کردند. بیان ژن گیرنده استروژن با Real-PCR Time و فعالیت آنتی‌اکسیدانی SOD با کیت تجاری اندازه‌گیری شد. داده‌ها با ANOVA یک‌طرفه و آزمون توکی تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بیان ژن گیرنده استروژن در گروه اندومتریوز به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافته بود ($p\leq$۰/۰۰۰۱). درمان با آلفاتوکوفرول بیان ژن را نسبت به گروه اندومتریوز کاهش داد ($p = 0.026$)، اگرچه به سطح گروه سالم بازنگشت. همچنین، فعالیت آنزیمی SOD در گروه اندومتریوز به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود ($p\leq$۰/۰۰۰۱)، در حالی که مصرف آلفاتوکوفرول موجب افزایش قابل توجه SOD نسبت به گروه اندومتریوز شد ($p\leq$۰/۰۰۰۱)، هرچند هنوز به میزان گروه سالم نرسیده بود. این نتایج نشان‌دهنده اثر تعدیل‌کننده و آنتی‌اکسیدانی آلفاتوکوفرول در مدل اندومتریوز می‌باشد.

نتیجه‌گیری: آلفاتوکوفرول قادر است بیان ژن گیرنده استروژن را در بافت تخمدان مدل اندومتریوز تا حدی کاهش داده و فعالیت آنتی‌اکسیدانی SOD را بهبود بخشد، که نشان‌دهنده اثر حفاظتی و تعدیل‌کننده این ترکیب بر مسیرهای مولکولی و استرس اکسیداتیو مرتبط با اندومتریوز است.

استناد: شهیدیان اکبر، فاطمه؛ زارع، محمدصادق. اثرات درمانی آلفاتوکوفرول بر بیان ژن گیرنده استروژن و فعالیت آنتی‌اکسیدانی SOD در بافت تخمدان مدل اندومتریوز. نشریه رویکردهای نوین در مدیریت آموزش و علوم سلامت. ۱۴۰۴؛ ۰۲ (۰۴): ۴۴-۵۴. Doi: 10.22034/edus.2025.565421.1074

دسترسی به این نشریه علمی، رایگان است و حق مالکیت فکری خود را بر اساس لایسنس کریتیو کامنز (CC BY-NC 4.0) به نویسندگان واگذار کرده است.

© نویسندگان.

آدرس نشریه: https://www.eduhealthsci.ir | ایمیل: eduhealthsci@gmail.com

ناشر: جهاد دانشگاهی واحد استان مازندران.

مقدمه

اندومتریوز یکی از اختلالات شایع زنان است که با رشد بافت اندومتر خارج از رحم و ایجاد التهاب مزمن همراه است و می‌تواند باعث درد لگنی، ناباروری و کاهش کیفیت زندگی شود (۱). علی‌رغم پیشرفت‌های درمانی، مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای بیوشیمیایی مرتبط با ایجاد و پیشرفت اندومتریوز هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. یکی از مسیرهای کلیدی در این بیماری، سیگنال‌دهی استروژن از طریق گیرنده‌های استروژن (ESR: Estrogen Receptor) است، که نقش مهمی در تکثیر و بقای سلول‌های اندومتر و افزایش حساسیت بافت به فاکتورهای رشد دارد (۲). همزمان، شواهد نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو با تولید گونه‌های فعال اکسیژن و آسیب به سلول‌ها در پیشرفت اندومتریوز نقش دارد. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD: Superoxide Dismutase) بخش مهمی از سیستم دفاعی سلول‌ها در برابر آسیب اکسیداتیو هستند و کاهش فعالیت آنها می‌تواند موجب آسیب بیشتر بافت و تشدید بیماری شود (۳).

گیرنده استروژن شامل ایزوفرم‌های ESR1 و ESR2 است که در بافت تخمدان و اندومتر بیان می‌شوند و نقش کلیدی در تنظیم رشد، تکثیر و تمایز سلولی دارند (۴). استروژن با اتصال به این گیرنده‌ها موجب فعال‌سازی مسیرهای ژنی متعدد مرتبط با تکثیر سلولی، رگ‌زایی و التهاب می‌شود. در اندومتریوز، افزایش بیان ESR، به‌ویژه ESR1، موجب حساسیت بالاتر بافت اندومتر خارج‌رحمی به استروژن می‌شود و فرآیند رشد ضایعات اندومتریوز و التهاب مزمن را تشدید می‌کند (۵). سوپراکسید دیسموتاز یکی از آنزیم‌های اصلی سیستم دفاعی سلول در برابر استرس اکسیداتیو است که رادیکال‌های سوپراکسید را به هیدروژن پراکسید تبدیل کرده و از آسیب به DNA، پروتئین‌ها و لیپیدهای سلولی جلوگیری می‌کند (۶). در اندومتریوز، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها مانند SOD باعث ایجاد عدم تعادل اکسیدان–آنتی‌اکسیدان، آسیب سلولی، التهاب و اختلال در عملکرد تخمدان می‌شود (۷). افزایش فعالیت SOD با مداخلات درمانی نشان‌دهنده کاهش استرس اکسیداتیو و اثر محافظتی داروها بر بافت تخمدان است (۸).

در سال‌های اخیر، استفاده از ترکیبات طبیعی و دارویی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی و تنظیم‌کننده مسیرهای هورمونی به‌عنوان رویکردهای درمانی مکمل مورد توجه قرار گرفته است (۹). آلفاتوکوفرول(α-Tocopherol)، شکل فعال ویتامین E، یکی از قوی‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های چربی‌دوست است که قادر به مهار گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش پراکسیداسیون لیپید در سلول‌ها می‌باشد (۱۰). این ترکیب علاوه بر نقش آنتی‌اکسیدانی، در تنظیم مسیرهای هورمونی و بیان ژن‌های مرتبط با رشد و تکثیر سلولی نیز اثرگذار است. مطالعات نشان داده‌اند که آلفاتوکوفرول می‌تواند با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در بافت تخمدان و اندومتر، از آسیب سلولی جلوگیری کرده و شرایط محیطی را برای عملکرد طبیعی تخمدان بهبود بخشد. به همین دلیل، استفاده از آلفاتوکوفرول به‌عنوان یک عامل درمانی بالقوه در بیماری‌هایی مانند اندومتریوز که با عدم تعادل هورمونی و افزایش استرس اکسیداتیو همراه هستند، مورد توجه محققان قرار گرفته است (۱۱).

این ترکیب در مطالعات حیوانی به‌صورت دوز کنترل‌شده خوراکی یا تزریقی مورد استفاده قرار گرفته و اثرات آن بر شاخص‌های مولکولی و بیوشیمیایی، مانند بیان ژن گیرنده استروژن و فعالیت آنتی‌اکسیدانی SOD، به‌عنوان معیارهایی برای ارزیابی توان درمانی آن بررسی شده است (۱۲). با این حال، مطالعات محدودی به بررسی اثرات همزمان آلفاتوکوفرول بر بیان ژن گیرنده استروژن و فعالیت آنتی‌اکسیدانی SOD در بافت تخمدان مدل‌های حیوانی اندومتریوز پرداخته‌اند (۱۳). بنابراین، بررسی اثرات درمانی آلفاتوکوفرول بر این دو شاخص کلیدی می‌تواند به درک بهتر مکانیزم‌های مولکولی (۱۴) و اکسیداتیو اندومتریوز کمک کرده و زمینه‌ای برای توسعه استراتژی‌های درمانی موثر و کم‌عارضه فراهم کند (۱۵).

روش‌شناسی

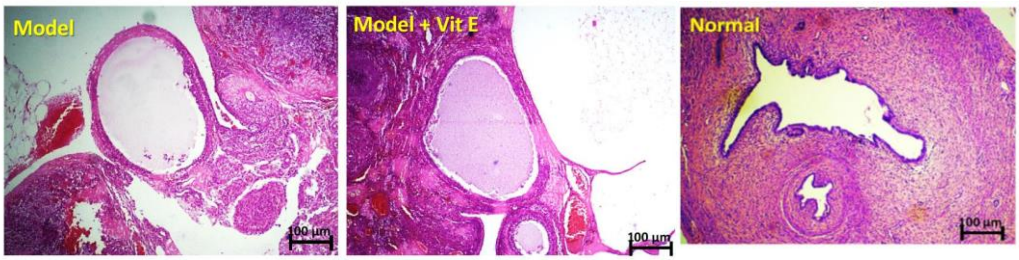
در این مطالعه تجربی تعداد ۱۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار ۶ تا ۸ هفته¬ای با میانگین وزنی با میانگین وزنی ۱۵/۶۲±۲۰۲/۸۵ گرم از انستیتو پاستور خریداری شدند. حیوانات در محیطی با میانگین دمای ۱/۴± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ درصد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگه‌داری شدند. مطالعه حاضر با کد اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1398.151 در کمیسیون کد اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری به تصویب رسید. حیوانات از غذای پلت و آب که به صورت آزاد در اختیار قرار می‌گرفت، تیمار شدند. غذای مصرفی حیوانات با توجه به وزن‌کشی هفتگی به میزان ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در اختیار حیوان قرار داشت. به منظور ایجاد مدل اندومتریوزیز، ابتدا رت‌های بالغ با استفاده از کتامین و زایلازین بیهوش شدند. پس از آن، ناحیه شکمی در طرف راست با بتادین تمیز شد. سپس با استفاده از تیغ بیستوری شکافی در پوست ناحیه پهلو در بخش لگنی داده شد. پس از باز کردن عضله شکمی و ناحیه صفاق، ابتدا، بافت تخمدانی به همراه بخشی از بافت لوله رحمی برداشته شد. سپس در داخل ظرف استریل با یک سی‌سی PBS قرار داده شد. سپس هر بافت به یک قطعه یک در یک در یک میلی‌متر بریده شد. قطعات بافتی که برای هر موش ۴ قطعه بود به ناحیه دیواره عضلانی لگنی سمت راست، به ناحیه صفاق شکمی، به ناحیه عضله قدامی دیواره شکمی و چربی اطراف تخمدان پیوند زده شدند. سپس ناحیه جراحی شده بخیه شدند و موش‌ها به قفس مربوطه انتقال داده شدند. پس از القا مدل در هر گروه موش‌ها به‌صورت تصادفی به ۵ گروه کنترل سالم (۵ سر)، اندومتریوز (۵ سر)، اندومتریوز+ آلفاتوکوفرول (۵ سر) تقسیم شدند. گروه کنترل اندومتریوز، دو هفته بعد از ایجاد مدل تا پایان مطالعه (مدت ۸ هفته) باقی ماندند و گروه کنترل سالم به مدت ۸ هفته نگه‌داری شدند و گروه کنترل اندومتریوز+ مکمل آلفاتوکوفرول دو هفته بعد از ایجاد مدل شروع به دریافت مکمل به صورت روزانه و به شکل گاواژ به میزان ۲۰۰ kg/mg وزن بدن رت تا پایان مطالعه به مدت ۸ هفته نگه‌داری شدند.

برای بررسی بیان ژن‌های ESR در هر گروه بررسی بافت‌ها (تخمدان) با تکنیک PCR Real Time استفاده شد. فعالیت سوپراکسید دیسموتاز در بافت تخمدان موش‌ها با استفاده از کیت تجاری سیگما ساخت کشور ایالات متحده آمریکا اندازه‌گیری شد. بافت تخمدان پس از هموژنیزه شدن در بافر فسفات حاوی مهارکننده پروتئاز، سانتریفیوژ گردید و سوپرانانت حاصل به‌عنوان نمونه مورد استفاده قرار گرفت. فعالیت SOD بر اساس دستورالعمل سازنده کیت تعیین شد و نتایج به‌صورت واحد آنزیمی به ازای گرم پروتئین بافت (U/gr protein) بیان شد. حساسیت کیت برای نمونه‌های بافتی تقریباً ۰/۳ واحد SOD بر میلی‌لیتر بوده و دقت بالایی در اندازه‌گیری فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی دارد. میزان پروتئین کل نمونه‌ها با استفاده از روش بردفورد تعیین و داده‌ها بر اساس آن نرمال‌سازی شدند تا نتایج قابل مقایسه باشند. استفاده از این کیت، امکان اندازه‌گیری دقیق و تکرارپذیر فعالیت SOD را در بافت تخمدان فراهم می‌کند.

تمام داده‌ها ابتدا با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ بررسی و میانگین و انحراف معیارمحاسبه شد. پیش از انجام تحلیل‌های مقایسه‌ای، نرمال بودن داده‌ها با آزمون شاپیرویلک و همگنی واریانس‌ها با آزمون لوین بررسی شد. برای مقایسه مقادیر میانگین بین سه گروه (سالم، بیمار و دارو) از تحلیل واریانس یک‌طرفه استفاده شد. در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار، آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه زوجی گروه‌ها به کار رفت. سطح معناداری در تمامی تحلیل‌ها برابر با ۰/۰۵ >p در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از درمان در مدل‌های آندومتریوز در شکل ۱ ارائه شده است.



شکل ۱- نتایج حاصل از درمان در مدل‌های آندومتریوز

جدول ۱ میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش در گروه‌های مختلف پژوهش را نشان می‌دهد.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش در گروه‌های مختلف مورد مطالعه

شاخص		گروه: کنترل سالم	اندومتریوز	اندومتریوز+ آلفاتوکوفرول
ESR (بیان ژن نسبی)	میانگین	۰/۰۰۰۱۹۶۸	۲/۰۰۵-۶۷۸	۹/۰۰۵-۰۷۴
	انحراف معیار	۵/۹۲۲e-۰۰۵	۶/۰۰۶-۰۸۸	۴/۰۰۵-۹۸۵
U/gr protein SOD	میانگین	۸۱/۶۰	۳۰/۵۳	۵۳/۳۸
	انحراف معیار	۶/۲۹۶	۳/۶۹۶	۴/۸۳۷

به منظور اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون اختصاصی نرمالیتی شاپیرویلک استفاده شده است که نتایج آن در جدول ۲ نشان داد تمام گروه‌های پژوهش از توزیع طبیعی برخودار بودند.

جدول ۲- سطح معناداری آزمون ویژه نرمالیتی شاپیرویلک متغیرهای پژوهش

گروه	ESR	SOD
کنترل سالم	۰/۷۹۵	۰/۸۴۷
اندومتریوز	۰/۷۸۲	۰/۵۴۸
بیمار+ آلفاتوکوفرول	۰/۱۴۱	۰/۹۲۳

نتایج آزمون تحلیل واریانس برای بیان ژن ESR در گروه‌های مختلف نشان داد که ارزش F محاسبه شده (۱۰/۸۷) و معنادار بودن آن در سطح P>۰/۰۰۰۱ ، بیانگر وجود تفاوت معنی‌دار بیان ژن ESR در بین گروه‌های مختلف پژوهش است. همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس برای سطوح SOD در گروه‌های مختلف نیز نشان داد که ارزش F محاسبه شده (۷۲/۹۶) و معنادار بودن آن در سطح P>۰/۰۰۰۱ ، بیانگر وجود تفاوت معنی‌دار سطوح SOD در بین گروه‌های مختلف پژوهش است. تحلیل تعقیبی توکی در جدول ۳ نشان داد که بیان ژن در گروه اندومتریوز نسبت به گروه کنترل-سالم به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است که این امر بیانگر اثر بیماری بر افزایش یا تغییر مسیر مولکولی مربوط به ژن مورد بررسی است. همچنین، در گروه اندومتریوز+ آلفاتوکوفرول نیز تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه سالم مشاهده شد(p =0/0007) ، اگرچه میزان بیان ژن در این گروه نسبت به گروه اندومتریوز بدون درمان کاهش یافته بود(p=0/0260) این نتایج نشان می‌دهند که آلفاتوکوفرول توانسته است اثرات اندومتریوز بر بیان ژن را تعدیل کند، هرچند که سطح بیان ژن در گروه درمان هنوز کاملاً به میزان گروه سالم بازنگشته است. بنابراین، مصرف آلفاتوکوفرول نقش مدولاسیون جزئی مسیر مولکولی ژن هدف را در مدل حیوانی اندومتریوز ایفا می‌کند.

همچنین فعالیت آنزیمی SOD به‌طور معنی‌داری در گروه اندومتریوز نسبت به گروه کنترل-سالم کاهش یافته بود (p≤۰/۰۰۰۱)، که نشان‌دهنده افزایش استرس اکسیداتیو در بافت تخمدان ناشی از اندومتریوز است. مصرف آلفاتوکوفرول در گروه اندومتریوز+ آلفاتوکوفرول باعث افزایش قابل توجه فعالیت SOD نسبت به گروه اندومتریوز شد (p≤۰/۰۰۰۱)، هرچند

که سطح آن هنوز کاملاً با گروه سالم برابر نشده بود (p≤۰/۰۰۰۱). این نتایج بیانگر اثر آنتی‌اکسیدانی و حفاظتی آلفاتوکوفرول در تعدیل استرس اکسیداتیو ناشی از اندومتریوز و بهبود وضعیت آنزیم‌های بافت تخمدان می‌باشد.

جدول ۳- نتایج آزمون تعقیبی توکی برای میزان بیان ژن ESR بافت تخمدان موش های مدل اندومتریوز

متغیر		کنترل سالم	اندومتریوز	اندومتریوز+ آلفاتوکوفرول
ژن ESR	کنترل سالم	–	<۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۰۷
	اندومتریوز	–	–	۰/۰۲۶۰
سطح SOD	کنترل سالم	–	<۰/۰۰۰۱	<۰/۰۰۰۱
	اندومتریوز	–	–	<۰/۰۰۰۱

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که اندومتریوز باعث تغییرات قابل توجهی در بیان ژن گیرنده استروژن در بافت تخمدان موش‌ها می‌شود. افزایش معنی‌دار بیان گیرنده استروژن در گروه اندومتریوز نسبت به گروه سالم نشان‌دهنده فعال شدن مسیر هورمونی استروژن است که نقش کلیدی در پاتوژنز اندومتریوز دارد. این نتایج با نتایج تحقیقات اسمولارز (Smolarz) و همکاران(۲۰۲۵) (۷) همسو و همراستا بود. گیرنده‌های گیرنده استروژن شامل ایزوفرم‌های ESR1 و ESR2 هستند که با اتصال استروژن به آن‌ها، مسیرهای سیگنال‌دهی رونویسی ژن‌های هدف را فعال می‌کنند و منجر به تقویت تکثیر سلول‌های اندومتر خارج رحمی، افزایش رگ‌زایی و تشدید التهاب بافتی می‌شوند. فعال شدن این مسیر مولکولی می‌تواند زمینه را برای رشد و بقای ضایعات اندومتریوز فراهم کند و یکی از عوامل مهم ناباروری و اختلال عملکرد تخمدان باشد. یافته‌های ما با مطالعات پیشین همخوانی دارد که بیان گیرنده استروژن را به عنوان یکی از شاخص‌های مولکولی حیاتی در پیشرفت اندومتریوز معرفی کرده‌اند و نشان می‌دهد که اندومتریوز نه تنها تغییرات بافتی ایجاد می‌کند، بلکه بر سطح مولکولی ژن‌های حساس به هورمون‌ها نیز اثرگذار است (۱۵).

یکی از یافته‌های کلیدی دیگر این مطالعه، کاهش معنی‌دار فعالیت SOD در گروه اندومتریوز نسبت به گروه سالم بود، که نشان‌دهنده افزایش قابل توجه استرس اکسیداتیو در بافت تخمدان است. SOD یکی از آنزیم‌های حیاتی آنتی‌اکسیدانی است که نقش اصلی در مهار گونه‌های فعال اکسیژن دارد. این آنزیم رادیکال سوپراکسید را به هیدروژن پراکسید تبدیل می‌کند و هیدروژن پراکسید حاصل توسط آنزیم‌های دیگر مانند کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز خنثی می‌شود. وقتی فعالیت SOD کاهش می‌یابد، گونه‌های فعال اکسیژن در سلول تجمع پیدا کرده و باعث آسیب اکسیداتیو به DNA، پروتئین‌ها و لیپیدهای غشایی می‌شود. یافته‌های پژوهش پیش‌رو با یافته‌های پژوهش کلوسان (Clusan) و همکاران (۲۰۲۳) همخوانی دارد (۱۰). این آسیب‌ها می‌توانند موجب اختلال در چرخه سلولی، افزایش آپوپتوز سلولی، التهاب مزمن بافت و کاهش عملکرد تخمدان شوند. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که افزایش گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در اندومتریوز با کاهش کیفیت فولیکول‌ها، اختلال در تخمک‌گذاری و کاهش باروری همراه است (۴). به علاوه، استرس اکسیداتیو می‌تواند بیان ژن‌های التهابی و مسیرهای رشد سلولی مانند NF-κB و MAPK را فعال کند که با پیشرفت ضایعات اندومتریوز ارتباط مستقیم دارد. ترکیب این یافته‌ها با نتایج بیان ژن ESR در این مطالعه نشان می‌دهد که اندومتریوز یک تعامل پیچیده بین اختلال هورمونی و استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کند. به عبارت دیگر، افزایش فعالیت مسیر استروژنی همراه با کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی SOD موجب می‌شود که سلول‌های اندومتر خارج رحمی همزمان تحت تأثیر محرک‌های رشد هورمونی و آسیب اکسیداتیو قرار گیرند و رشد ضایعات تشدید شود. علاوه بر این، کاهش SOD می‌تواند محیط میکروبی بافت تخمدان را مستعد

التهاب و پراکسیداسیون لیپید کند و این امر نه تنها سلامت فولیکول‌ها را تهدید می‌کند، بلکه عوامل پیش‌التهابی مانند TNF-α و IL-6 را نیز افزایش می‌دهد. این فرآیندها همگی نشان می‌دهند که استرس اکسیداتیو و کاهش فعالیت آنزیم‌های دفاعی، یک عامل کلیدی و مکمل اختلالات هورمونی در پیشرفت اندومتریوز هستند و می‌توانند هدفی مناسب برای مداخلات درمانی مانند آنتی‌اکسیدان‌ها و ترکیبات طبیعی مانند آلفاتوکوفرول باشند (۹).

از دیگر یافته‌های مهم این مطالعه این می‌باشد که مصرف آلفاتوکوفرول در گروه درمان باعث کاهش معنی‌دار بیان ژن گیرنده استروژن نسبت به گروه اندومتریوز و همزمان افزایش قابل توجه فعالیت آنزیم SOD شد. این نتایج نشان می‌دهد که آلفاتوکوفرول توانسته به صورت همزمان مسیر هورمونی استروژن و مسیر دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول را مدولاسیون کند، که هر دو مسیر در پاتوژنز اندومتریوز نقش اساسی دارند. این اثر آنتی‌استروژنی می‌تواند به طور مستقیم رشد ضایعات اندومتریوز را محدود کرده و فرایندهای التهابی مزمن بافت تخمدان و اندومتر را تعدیل کند. افزایش فعالیت SOD نیز بیانگر تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی بافت و کاهش استرس اکسیداتیو است. با افزایش SOD، گونه‌های فعال اکسیژن سریع‌تر خنثی می‌شوند و آسیب به DNA، پروتئین‌ها و لیپیدهای سلولی کاهش می‌یابد. این مکانیسم علاوه بر حفاظت سلولی، می‌تواند کیفیت فولیکول‌ها و عملکرد تخمدان را بهبود بخشد و مانع ایجاد اختلالات متابولیک و التهابی شود که در اندومتریوز شایع است. با وجود اینکه سطح ESR و فعالیت SOD در گروه درمان هنوز به طور کامل به میزان گروه سالم بازنگشته است، تغییرات مشاهده‌شده نشان‌دهنده اثر محافظتی و تعدیل‌کننده آلفاتوکوفرول در هر دو مسیر هورمونی و اکسیداتیو است (۱۳). یافته‌های پژوهش پیش‌رو با یافته‌های پژوهش آرایی (Arai) و همکاران (۲۰۲۱) همخوانی دارد (۴). این نتایج تأکید می‌کنند که ترکیبات آنتی‌اکسیدانی مانند آلفاتوکوفرول می‌توانند به عنوان یک استراتژی درمانی غیرهورمونی مکمل برای کاهش آسیب تخمدان ناشی از اندومتریوز و تعدیل مسیرهای مولکولی مرتبط با بیماری عمل کنند. علاوه بر این، این مطالعه پایه‌ای برای تحقیقات آینده فراهم می‌کند که می‌تواند مطالعات طولانی‌مدت در حیوان و بالینی برای بررسی اثرات محافظتی آلفاتوکوفرول و سایر ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در اندومتریوز را هدایت نماید و به توسعه درمان‌های کمتر تهاجمی و طبیعی منجر شود (۱۱).

نتیجه‌گیری

به طور کلی نتایج این مطالعه حاکی از آن است که رویکردهای درمانی ترکیبی که هم مسیر هورمونی و هم استرس اکسیداتیو را هدف قرار دهند می‌توانند اثرات محافظتی بیشتری در کاهش آسیب تخمدان ناشی از اندومتریوز داشته باشند. این یافته‌ها می‌توانند پایه‌ای برای توسعه استراتژی‌های درمانی غیرهورمونی و آنتی‌اکسیدانی در بیماران اندومتریوز فراهم کنند.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر با کد اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1398.151 در کمیسیون کد اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری به تصویب رسید.

حامی مالی

این تحقیق هیچ بودجه‌ای دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

مفهوم‌سازی، فاطمه شهیدیان اکبر؛ روش‌شناسی، محمدصادق زارع؛ تحلیل، فاطمه شهیدیان اکبر؛ تحقیق، فاطمه شهیدیان اکبر؛ گردآوری داده‌ها، فاطمه شهیدیان اکبر؛ نگارش - تهیه پیش‌نویس اصلی، محمدصادق زارع؛ نظارت، فاطمه شهیدیان اکبر؛ مدیریت پروژه، محمدصادق زارع.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسنده، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمام شرکت کنندگانی که در این تحقیق شرکت کرده و همچنین تمامی افرادی که در تمام مراحل مطالعه همکاری داشتند، تقدیر و تشکر می‌کنند.

References

1. Faryabi H., Fattahi Masrour F., Peeri M. Determining the Effect of Eight Weeks of High-Intensity Interval Training on Serum Estrogen Levels in Obese Female Rats with Type 2 Diabetes. Educational Management - Health Sciences, 2025; 2(2): 30-40. doi: 10.22034/edus.2025.545782.1010
2. Amouzad Mahdirejei H, Peeri M, Azarbayjani MA, Masrour FF. Diazepam and exercise training combination synergistically reduces lipopolysaccharide-induced anxiety-like behavior and oxidative stress in the prefrontal cortex of mice. Neurotoxicology. 2023 Jul;97:101-108. doi: 10.1016/j.neuro.2023.06.004
3. Amouzad Mahdirejei H, Fadaei Reyhan Abadei S, Abbaspour Seidi A, Eshaghei Gorji N, Rahmani Kafshgari H, Ebrahim Pour M, et al. Effects of an eight-week resistance training on plasma vaspin concentrations, metabolic parameters levels and physical fitness in patients with type 2 diabetes. Cell J. 2014;16(3):367-74. PMCID: PMC4204186
4. Arai H, Kono N. α-Tocopherol transfer protein (α-TTP). Free Radic Biol Med. 2021;176:162-175. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.021
5. Maioli S, Leander K, Nilsson P, Nalvarte I. Estrogen receptors and the aging brain. Essays Biochem. 2021;65(6):913-925. doi: 10.1042/EBC20200162
6. Amouzad Mahdirejei H, Peeri M, Azarbayjani MA, Masrour FF. Diazepam and exercise training combination synergistically reduces lipopolysaccharide-induced anxiety-like behavior and oxidative stress in the prefrontal cortex of mice. Neurotoxicology. 2023;97:101-108. doi: 10.1016/j.neuro.2023.06.004
7. Smolarz B, Biernacka K, Łukasiewicz H, Samulak D, Piekarska E, Romanowicz H, et al. Ovarian Cancer-Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment, and Estrogen Receptors' Molecular Backgrounds. Int J Mol Sci. 2025;26(10):4611. doi: 10.3390/ijms26104611
8. Amouzad Mahdirejei H., Peeri M., Azarbaijani M. A., Fattahi Masrour F. The Effect of Swimming Exercise, Diazepam, and Fluoxetine on Serum Corticosterone and Testosterone Levels in Mice Exposed to Lipopolysaccharide. Educational Management - Health Sciences, 2025; 2(2): 1-12. doi: 10.22034/edus.2025.545699.1009
9. Toumba M, Kythreotis A, Panayiotou K, Skordis N. Estrogen receptor signaling and targets: Bones, breasts and brain (Review). Mol Med Rep. 2024;30(2):144. doi: 10.3892/mmr.2024.13268
10. Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, Pakdel F. A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6834. doi: 10.3390/ijms24076834
11. Jia E, Zhu H, Geng H, Liu R, Wo X, Zeng Y, et al. The effects of aerobic exercise on body composition in overweight and obese patients with gout: a randomized, open-labeled, controlled trial. Trials. 2022;23(1):745. doi: 10.1186/s13063-022-06695-x
12. She D, Xu W, Liu J, Zhang Z, Fang P, Li R, et al. Serum Uric Acid to Creatinine Ratio and Risk of Metabolic Syndrome in Patients with Overweight/Obesity. Diabetes Metab Syndr Obes. 2023;16:3007-3017. doi: 10.2147/DMSO.S427070
13. Noguchi N, Niki E. Vitamin E nomenclature. Is RRR-α-tocopherol the only vitamin E? Free Radic Biol Med. 2024;221:257-260. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.05.027
14. Barzegari A, Amouzad Mahdirejei H. Effects of 8 weeks resistance training on plasma vaspin and lipid profile levels in adult men with type 2 diabetes. Caspian J Intern Med. 2014;5(2):103-8. doi: PMC3992237
15. Mahdirejei HA, Peeri M, Azarbayjani MA, Fattahi Masrour F. Fluoxetine combined with swimming exercise synergistically reduces lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior by normalizing the HPA

axis and brain inflammation in mice. Pharmacol Biochem Behav. 2023 Nov;232:173640. doi: 10.1016/j.pbb.2023.173640