



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة كربلاء- كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص الكحولي لجذور نبات الهليون
Asparagus officinalis في بعض التغيرات النسجية والوظيفية في أنث
الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة تكيس المبايض

اطروحة مقدمة الى
مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء كجزء من متطلبات نيل درجة
الدكتوراه فلسفة في علوم الحياة / فرع الحيوان

من
فرح جواد كاظم المسعودي

بكالوريوس علوم حياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء / 2016
ماجستير علوم حياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء / 2019

بإشراف
أ. د اشواق كاظم عبيد اليساري

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

﴿وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ
الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا أُوتِيتُمْ
مِّنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا﴾

صدق الله العظيم

سورة الأسراء (85)



الأهداء

إلى من زرع في نفسي الطموح إلى من شجعني وحقق لي هذا النجاح

ابي الغالي

إلى النور الذي يضيء حياتي و النبع الذي أرتوي منه حباً وحناناً

أمي الحبيبة

إلى نبض قلبي وفرحي فأن سعادتي في هذه الدنيا هي أن تكون دائماً في

صحة وعافية أختي فوز

إلى الاصدقاء و القلوب التي توجهت بالـدعاء لي

حباً واعتزازاً

لأجلكم وبكم أحصد ثمرة جهدي وأهديكم ما وفقني إليه ربي

فرح



شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على المبعوث رحمة للعالمين سيدنا محمد وعلى اله وصحبه وسلم

في البدء أوجه شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة كربلاء وعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم علوم الحياة لتعاونهم وتذليلهم بعض الصعاب التي واجهتني في اثناء الدراسة.

و يسرني ان اتقدم بوافر شكري إلى مشرفتي الأستاذة الدكتورة أشواق كاظم اليساري لأشرافها المباشر على مشروع البحث وتوجيهاتها العلمية السديدة و عرفاناً مني بالجميل.

واتقدم بفائق امتناني وعظيم تقديري إلى الدكتورة سناء جبوري البازي والدكتور علاء حسين الصافي لما بذلاه من نصائح قيمة ومشورة علمية وعلى ما غمراني به من ثقة وامل دفعتني لمواصلة هذه الدراسة.

كما أتقدم بالشكر الجزيل والثناء الجميل الى رفاق الخطوة الأولى والخطوة ما قبل الأخيرة إلى من كانوا سحاباً ممطراً في تقديم المشورة العلمية الأستاذ مهدي حمزة خشان والأستاذ كرار حسين حنيت.

والشكر موصول للأستاذ ذو الفقار عباس المسعودي

داعية الله أن يحفظهم ويوفقهم لما يحب ويرضى أنه مجيب الدعاء. وأخيراً أقدم جزيل شكري إلى الذين أسدوا لي عوناً في إكمال هذه الدراسة ولم يرد ذكرهم.

فصح

إقرار المشرف على الأطروحة

أشهد أن إعداد هذه الأطروحة الموسومة (التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص الكحولي لجذور نبات الهليون *Asparagus officinalis* في بعض التغيرات النسجية والوظيفية في اناث الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة تكيس المبايض) قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فسلقة في علوم الحياة / انسجة .

التوقيع: 

الاسم: د. اشواق كاظم عبيد اليساري

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء - كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 26 / 6 / 2023

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف، أحيل هذه الأطروحة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

التوقيع: 

الاسم: د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية: استاذ

العنوان: جامعة كربلاء - كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 26 / 6 / 2023

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الاطروحة الموسومة بـ (التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص الكحولي لجذور نبات الهليون *Asparagus officinalis* في بعض التغيرات النسجية والوظيفية في اناث الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة تكيس المبايض) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية؛ وبذلك أصبحت مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الاسم : د. ميثم رشيد حميد

المرتبة العلمية: مدرس دكتور

الجامعة والكلية: جامعة كربلاء -كلية العلوم الإسلامية

التاريخ: 2023 / 6 / 26

(إقرار لجنة المناقشة)

نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعين ادناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الاطروحة الموسومة (التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص الكحولي لجذور نبات الهليون *Asparagus officinalis* في بعض التغيرات النسجية والوظيفية في أنث الجردان البيض المستحث فيها متلازمة تكيس المبايض) المقدمة من قبل الطالبة (فرح جواد كاظم المسعودي) كجزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة علم الحيوان /الانسجة , وبعد اجراء المناقشة العلمية وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه نوصي بقبول الاطروحة بتقدير (امتياز) .
رئيس لجنة المناقشة

التوقيع :

الاسم : د. رشا عبد الأمير جواد

المرتبة العلمية : أستاذ

مكان العمل: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2023 / 6 / 26

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. دلال عبد الحسين كاظم

المرتبة العلمية : أستاذ

مكان العمل: جامعة الكوفة / كلية التربية للبنات

التاريخ: 2023 / 6 / 26

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. سناء جبوري محمد

المرتبة العلمية : أستاذ

مكان العمل: جامعة كربلاء / كلية الطب

التاريخ: 2023 / 6 / 26

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. جاسم عبد العباس عبد الله

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

مكان العمل: جامعة كربلاء / كلية الهندسة - طب حياتي

التاريخ: 2023 / 6 / 26

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. هبة علون عبد السلام

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

مكان العمل: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2023 / 6 / 26

المشرف

التوقيع :

الاسم : د. اشواق كاظم عبيد

المرتبة العلمية : أستاذ

مكان العمل: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2023 / 6 / 26

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

التوقيع :

الاسم : د. حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية : أستاذ

التاريخ: 2023 / 7 / 3

الخلاصة

هدفت الدراسة لمعرفة التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص الكحولي لنبات جذور الهليون (*Asparagus officinalis*) ضد التأثيرات الضارة الناتجة عن متلازمة تكيس المبايض (PCOS) polycystic ovary syndrome المستحثة بمادة الليتريزول Ietrozole في اناث الجرذ الأبيض *Rattus norvegicus* وذلك عن طريق دراسة بعض التغيرات النسجية والمعايير الوظيفية والهرمونية.

أجريت الدراسة في البيت الحيواني التابع لكلية الصيدلة - جامعة كربلاء ومختبرات كلية التربية للعلوم الصرفة قسم علوم الحياة -جامعة كربلاء , المدة من بداية شهر شباط/ 2022 ولغاية شهر تموز /2022, استعملت خمس وثلاثون 35 من اناث الجرذ الأبيض من نوع Albino Rates فُسمت عشوائيا الى خمسة مجاميع وبواقع سبعة لكل مجموعة وتمت معالجتها على النحو التالي :المجموعة الأولى (G1) جرعت فمويا 1% كاربوكسي مثيل السليلوز Carboxymethylcellulose sodium salt (CMC) لمدة 28 يوم وعدت كمجموعة سيطرة سالبة , المجموعة الثانية (G2) جرعت فمويا بمستخلص جذور الهليون *Asparagus officinalis* بتركيز 400 ملغم /كغم لمدة 28 يوم , المجموعة الثالثة (G3) جرعت فمويا مادة الليتريزول 1gm المذاب في 1% CMC لمدة 28 يوم لأستحثات متلازمة تكيس المبايض والتي عدت مجموعة سيطرة موجبة , المجموعة الرابعة (G4) جرعت فمويا بمادة الليتريزول 1gm المذاب في 1% CMC لمدة 28 يوم وبعدها عولجت ب 400 ملغم/كغم بمستخلص الهليون *Asparagus officinalis* لمدة 28 يوم اخرى ,المجموعة الخامسة (G5) جرعت فمويا بمستخلص جذور الهليون *Asparagus officinalis* بتركيز 400 ملغم /كغم وجرعت فمويا بمادة الليتريزول 1gm المذاب في 1% CMC وبنفس المدة أعلاه , أجريت عليها دراسات عديدة: الدراسة نسجية ,الدراسة الكيمياء نسجية, الدراسة الكيمياء نسجية المناعية والقياسات النسجية فضلا عن الدراسة الهرمونية, دراسة مضادات الاكسدة ودراسة القياسات الوزنية لكل مجموعة ومن خلال هذه الدراسات فقد تم الحصول على النتائج التالية:

أوضحت المقاطع النسجية الملونة بملون الهيموتوكسلين والايوسين في مجموعة استحثات تكيس المبايض إلى انخفاض في عدد الجريبات المبيضية، الجسم الأصفر وزيادة الجريبات الكيسية المتوسعة على سطح المبيض مقارنة بالسيطرة G1، اما في المجموعة المجرعة بمستخلص جذور الهليون G2 فقد لوحظت الجريبات المبيضية في مراحل نمو وتطور مختلفة

في حين أظهرت مجموعتين العلاجية والوقائية G4, G5 زيادة في عدد الجريبات المبيضية وقلة الجريبات المتكيسة مقارنة مع مجموعة استحثاث تكيس المبايض.

أظهرت الدراسة الكيمياء نسيجه في المقاطع الملونة بملون Trichrome التي ميزت فقط مجموعة استحثاث التكيس G3 بكثرة وكثافة الالياف المغراوية مقارنة مع المجاميع التي امتازت بقلة كثافتها في المجاميع المعاملة بمستخلص جذور الهليون G2,G4,G5 ومجموعة السيطرة G1 .

في حين بينت دراسة الكيمياء نسيجه المناعية عند تلوين البروتين المرتبط بالتكاثر الخلوي Ki67 في مجموعة استحثاث التكيس G3 تفاعلا سلبيا للطبقة الحبيبية بينما اظهرت الطبقة الغمدية تفاعلا إيجابيا أما مجموعة السيطرة G1 والمجاميع المعاملة بمستخلص جذور الهليون G2,G4,G5 فقد أظهرت نشاطاً مناعياً إيجابياً للبروتين Ki67 في نوى خلايا الطبقة الحبيبية وخلايا الطبقة الغمدية في جدار الجريبات.

أدى تجريع الحيوانات بالليتريزول لاستحثاث تكيس المبايض G3 في نتائج القياسات النسيجية انخفاضا معنويا ($p < 0.05$) في اعداد الجريبات المبيضية ، عدد الجسم الأصفر مع زيادة عدد الجريبات المتكيسة وتوسعها كما لوحظ زيادة معنوية ($p < 0.05$) في طبقة الخلايا الغمدية يقابلها انخفاض معنوي ($p < 0.05$) في طبقة الخلايا الحبيبية مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 ومجاميع الهليون G2,G4,G5 التي أظهرت ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في الجريبات المبيضية وعدد الجسم الأصفر مع انخفاض معنوي ($p < 0.05$) لعدد الجريبات الكيسية مقارنة مع مجموعة G3 وحدث ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في خلايا الطبقة الحبيبية granulosa cells في المجاميع العلاجية والوقائية G4,G5 في حين كان الانخفاض ليس معنويا في مجموعة الهليون G2 مقارنة مع مجموعة السيطرة G1.

كما اظهرت نتائج الدراسة الهرمونية في مجموعة تكيس المبايض G3 انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى هرموني الاستراديول E2 والهرمون المحفز لمنو الجريبات FSH كما لوحظ ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى هرمون التستوستيرون T والهرمون اللوتيني LH مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة ومجاميع الهليون G2,G4,G5 التي بينت ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الاستراديول E2 والهرمون المحفز لمنو الجريبات FSH مقابل

انخفاض معنوي ($P<0.05$) لمستوى هرمون التستوستيرون T والهرمون اللوتيني LH مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G3..

واشارت نتائج مضادات الاكسدة في مجموعة G3 حصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) لمستوى الكلوتاثيون GSH بينما كان هنالك ارتفاعاً معنوياً ($P<0.05$) في مستوى المانولديهايد MDA مقارنة مع السيطرة السالبة ومجاميع الهليون G2,G4,G5 التي أظهرت ارتفاعاً معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوتاثيون GSH بينما كان هنالك انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى المانولديهايد MDA مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G3.

اما الدراسة الوزنية فقد أوضحت ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في المجموعة المستحدث فيها تكيس المبايض في وزن الجسم و وزن المبايض مقارنة مع السيطرة السالبة ومجاميع الهليون G2,G4,G5 التي إشارات الى حصول انخفاض معنوي ($P<0.05$) في أوزان الجسم والمبايض مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G3.

نستنتج من الدراسة الحالية أن مستخلص جذور الهليون عمل على تحسين معايير الخصوبة للمبييض عن طريق تحفيز نمو وتطور الجريبات المبيضية وتخفيف اضطرابات الغدد الصم والتمثيل الغذائي الناتجة عن استحداث تكيس المبايض.

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع	ت
I	الخلاصة	
IV	قائمة المحتويات	
IV	قائمة الأشكال والصور	
IV	قائمة الجداول	
X	قائمة المختصرات	
2-1	Introduction الفصل الأول المقدمة	1
26-3	Literature review الفصل الثاني استعراض مراجع	2
3	Reproductive problems and infertility المشاكل الإنجابية و العقم	1-2
4	Polycystic ovary syndrome (PCOS) متلازمة تكيس المبايض	2-2
4	وصف المتلازمة	1-2-2
4	تعريف متلازمة تكيس المبايض	2-2-2
5	Ovaries المبايض	3-2
6	Development and Maturation of Ovarian Follicle (Folliculogenesis) تطور ونمو جريبات المبيض	1-3-2
7	Ovulation الإباضة	2-3-2
8	Hypothalamus-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis محور ما تحت المهاد - الغدة النخامية - التناسلية-	4-2
9	Follicular Stimulating Hormone (FSH) الهرمون المحفز للجريبات	1-4-2
9	Luteinizing hormone (LH) الهرمون اللوتيني	2-4-2
10	Estrogens الاستروجين	3-4-2
10	Testosterone التستوستيرون	4-4-2
11	اسباب متلازمة تكيس المبايض	5-2
11	فرط الاندروجين	1-5-2
11	تكوين الاندروجين في المبيض	1-1-5-2
12	تكوين الاندروجين في الغدة الكظرية	2-1-5-2
12	Insulin resistance مقاومة الانسولين	2-5-2

13	السمنة Obesity	3-5-2
14	الالتهاب والاجهاد التأكسدي	4-5-2
14	العوامل الوراثية	5-5-2
15	العوامل البيئية	6-5-2
15	اعراض تكيس المبايض	6-2
15	عدم انتظام الدورة الشهرية irregular menstruation	1-6-2
15	الشعرانية Hirsutism	2-6-2
15	حب الشباب Acne	3-6-2
16	الثعلبة Alopecia	4-6-2
16	التهاب الجلد وتسمكه Dermatitis and thickening	5-6-2
16	الأرق أو اضطراب النوم Insomnia or sleeping disorder	6-6-2
16	التشخيص Diagnosis	7-2
16	الفحص السريري Clinical examination	1-7-2
17	اختبارات الدم Blood test	2-7-2
17	الموجات فوق الصوتية للحوض Pelvic ultrasound	3-7-2
17	علاج متلازمة تكيس المبايض	8-2
19	الليتروزول Letrozole	9-2
21	تاريخ النباتات الطبية History of Medicinal Plants	10-2
22	نبات الهليون .Asparagus officinalis L	1-10-2
22	الاسم المرادف	1-1-10-2
22	التصنيف العلمي Scientific classification	2-1-10-2
23	وصف النبات وموطنه Plant Description and It's Habitat	3-1-10-2
24	المكونات الفعالة في جذور الهليون Asparagus officinalis L root	4-1-10-2
25	الاستعمالات الطبية Medical Uses	5-1-10-2
26	الاثار الجانبية side effect	6-1-10-2
44-27	المواد وطرائق العمل Materials and Methods	3
27	المواد الكيميائية ومنشئها materials Chemicals	1-3
28	الاجهزة المستعملة والمستلزمات المختبرية العامة used and General laboratory instruments	2-3

29	استحثاث تكيس المبايض	3-3
30	Plants Used النباتات المستعمل	4-3
30	Preparation of asparagus officinalis تحضير جذور الهليون	1-4-3
31	Animals Experimental حيوانات التجربة	5-3
32	Experimental Design تصميم التجربة	6-3
33	Collection of tissue samples جمع العينات النسجية	7-3
33	Collection of serum samples جمع عينات المصل	8-3
34	Methods الطرائق	9-3
34	Histological Tissue Preparations تحضير المقاطع النسجية	1-9-3
35	Histological Study الدراسة النسجية	2-9-3
35	Haematoxylin and Eosin ملون الهيموتوكسلين والأيسين Staining	1-2-9-3
37	Immunohistochemistry الدراسة الكيمياء النسجية المناعية Study	3-9-3
37	Ki67 تعبير انزيم في انسجة المبيض	1-3-9-3
38	Histochemical Studies الدراسة الكيمياء نسجية	4-9-3
38	Gomori's One Step Trichrome ملون التميز الثلاثية الألوان Stain تم	1-4-9-3
39	Microscopic study and الفحص والتصوير المجهرى photography	5-9-3
39	Histological Morphometric القياسات النسجية	6-9-3
40	Hormonal Assays القياسات الهرمونية	7-9-3
40	Estimation of hormones قياس تركيز الهرمونات Concentration	1-7-9-3
42	Biochemical Analysis القياسات الكيموحيوية	8-9-3
42	قياس تركيز المالدنديالديهيد (MDA) في مصل الدم	1-8-9-3
43	قياس تركيز الكلوتاثيون (GSH) في مصل الدم	2-8-9-3
44	Statistical Analysis التحليل الإحصائي	9-9-3
77-45	Results And Discussion النتائج والمناقشة	4
45	تأثير مستخلص جذور الهليون على متلازمة تكيس المبايض	1-4
45	Histological study الدراسة النسجية	1-1-4

45	Haematoxylin and Eosin Staining ملون هيماتوكسلين الأيوسين	1-1-1-4
50	Histochemical study الدراسة الكيميائية النسجية	2-4
50	Gomori's One-Step Trichrome Stain ملون كوموري ثلاثي الألوان	1-2-4
55	Immunohistochemical study الدراسة الكيميائية النسجية المناعية	3-4
55	التعبير الكيميائي النسجي المناعي للبروتين Ki67 في المبايض	1-3-4
60	Histological Morphometric القياسات النسجية	4-4
60	Ovarian follicle حساب عدد الجريبات المبيضية	1-4-4
60	Corpus luteum حساب عدد الجسم الأصفر	2-4-4
60	Cysts Follicle حساب عدد الجريبات المتكيسة	3-4-4
63	قياس سمك خلايا الجريبات المبيضية	4-4-4
65	Hormonal Study الدراسة الهرمونية	5-4
68	antioxidants study دراسة مضادات الاكسدة	6-4
71	دراسة القياسات الوزنية	7-4
74	Recommendations and Conclusions الاستنتاجات و التوصيات	5
74	Conclusions 1-5 الاستنتاجات	1-5
75	Recommendations 2-5 التوصيات	2-5
113-76	Reference المصادر	6
76	المصادر العربية	1-6
113-77	المصادر الأجنبية	2-6
I	الخلاصة باللغة الإنكليزية	

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
27	جدول المواد الكيميائية ومنتشئها.	1-3
28	جدول الاجهزة المستعملة والمستلزمات المختبرية العامة	2-3
61	جدول يوضح تأثير المستخلص الكحولي لجذور الهليون في اناث الجرذان المستحدث فيها PCOS لمدة 28 يوم على اعداد الجريبات المبيضية , الجسم الأصفر , عدد الجريبات المتكيسة .	1-4
63	جدول يوضح تأثير المستخلص الكحولي لجذور الهليون في اناث الجرذان المستحث فيها PCOS على سمك الطبقة الحبيبية والطبقة الغمدية.	2-4
65	جدول تأثير مستخلص جذور الهليون على مستوى هرمونات الاستراديول ,التستوستيرون,الهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجسم الأصفر في المجاميع المعاملة لإنات الجرذان .	3-4
68	جدول تأثير مستخلص جذور الهليون على مستوى الكلوتاثيون GSHوالمانولديهايد MDA للمجاميع المعاملة لإنات الجرذان المستحث فيها PCOS	4-4
71	جدول تأثير مستخلص جذور الهليون على وزن الجسم ووزن المبايض في جميع الحيوانات المعاملة لإنات الجرذان المستحث فيها PCOS	5-4

قائمة الأشكال والصور

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
4	شكل متلازمة تكيس المبايض	1-2
5	شكل يُظهر المقطع العرضي التركيب التشريحي للمبيض.	2-2
7	شكل مراحل تطور ونمو الجريبات Folliculogenesis	3-2
20	شكل التركيب الكيميائي لليتروزول	4-2
21	شكل تأثير الليتروزول على محور تحت المهاد - الغدة النخامية - المبيض	5-2
24	صورة نبات الهليون	6-2
30	صورة يوضح تحضير مستخلص جذور الهليون	1-3
32	شكل مخطط تصميم التجربة	2-3
46	صورة مقطع نسجي في المبيض لمجموعة السيطرة.	1-4
46	صورة مقطع نسجي في المبيض لمجموعة الهليون.	2-4
47	صورة مقطع نسجي في المبيض للمجموعة المستحدث فيها تكيس المبايض.	3-4
47	صورة مقطع نسجي في المبيض للمجموعة المعالجة بمستخلص جذور الهليون .	4-4
48	صورة مقطع نسجي في المبيض للمجموعة الوقائية.	5-4
51	صورة مقطع نسجي في المبيض لمجموعة السيطرة.	6-4
51	صورة مقطع نسجي في المبيض لمجموعة الهليون.	7-4
52	صورة مقطع نسجي في المبيض لمجموعة تكيس المبايض.	8-4
52	صورة مقطع نسجي في المبيض للمجموعة المعالجة بالهليون.	9-4
53	صورة مقطع نسجي في المبيض للمجموعة الوقائية.	10-4
56	صورة مقطع نسجي في المبيض لمجموعة السيطرة.	11-4
56	صورة مقطع نسجي في المبيض لمجموعة جذور الهليون.	12-4
57	صورة مقطع نسجي في المبيض لمجموعة تكيس المبايض.	13-4
57	صورة مقطع نسجي في المبيض للمجموعة العلاجية.	14-4
58	صورة مقطع نسجي في المبيض للمجموعة الوقائية.	15-4

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
ANOVA	Analysis Of Variance
CF	Cysts Follicle
CL	Corpus Luteum
CM	Complementary Medicine
CMC	Carboxymethylcellulose
DHEA	Dehydroepiandrosterone
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone Sulfate
DPX	Dextrin Plasticizer Xylene
E2	Estradiol
ELISA	Enzyme- Linked Immunosorbent Assay
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
GF	Graafian Follicle
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
GSH	Glutathione
H & E	Hematoxylin & Eosin
hCG	Human Chorionic Gonadotropin
HPO	Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
LH	Luteum Hormone
MDA	Malondialdehyde
MAPK	Mitogen activated protein kinase
MADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
OHSS	Ovarian Hyperstimulation Syndrome
OM	Ocular Micrometer
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome
P450 arom	Cytochrome p450 aromatase
SF	Secondary Follicles
T	Testosterone

1- المقدمة Introduction

متلازمة تكيس المبايض (PCOS) هي اضطراب تناسلي في وظيفة المبيض لدى النساء يرتبط بمستويات عالية من الأندروجين وفرط أنسولين الدم وانقطاع الإباضة المزمّن (Dubey *et al.*, 2021)، لكن سببها لا يزال مجهولاً إذ تتأثر أجهزة الغدد الصماء والأجهزة التناسلية كذلك التمثيل الغذائي بهذه المتلازمة، فضلاً عن أنها السبب الرئيسي للعقم عند النساء (Eiras *et al.*, 2021). تواجه واحدة من كل 5-6 إناث مضاعفات خطيرة تتعلق بالعقم وعدم انتظام الدورة الشهرية (Kathleen *et al.*, 2021) إذ يؤثر اضطراب الغدد الصماء على الإناث تحت سن (18-44) كما يصيب عالمياً 5-15% من الإناث (Azziz, 2016). يؤدي الأداء الطبيعي للهرمونات دوراً مهماً في عمل المبيض وتنظيم الدورة الشهرية التي تحافظ على الخصوبة، إذا كان هناك اضطراب مستمر في المستوى الهرموني عند الإناث فإنه سوف يعرقل عمل المبيض مما يؤدي إلى تكوين تكيسات داخل المبيض، على الرغم من عدم معرفة المسببات الرئيسية لهذه المتلازمة حتى الآن، لكن تم تحديد العديد من العوامل التي تؤثر عليها مثل الجينات ومقاومة الأنسولين، الإجهاد، زيادة إنتاج الأندروجين واضطراب التمثيل الغذائي (Rooney & Domar, 2022; Kasililika *et al.*, 2021).

أن مسببات متلازمة تكيس المبايض غير مفهومة جيداً لذلك، يعد الاكتشاف المبكر حالياً صعباً، والإدارة الطبية دون المستوى الأمثل لأنها تعتمد فقط على علاج الأعراض (Escobar-Morreale, 2018) ومن الأدوية العلاجية المختلفة الميتفورمين metformin، سيترات كلوميفين clomiphene citrate ومثبطات الأروماتاز التي تسبب آثار جانبية مختلفة لهذه الأدوية مثل الغثيان وآلام البطن والنزيف المهبلي (Choi *et al.*, 2005).

استعملت عقاقير الخصوبة بشكل واسع منذ بداية الستينات ومن أهمها سترات الكلوميفين والمستعمل بشكل كبير لحث تكوين المبيض ونمو الجريبات ومضاعفة عددها وكذلك لمعالجة متلازمة تكيس المبايض (Garcia-Touza, 2021)، ولكن على الرغم من القبول الواسع النطاق إلا أن بعض النساء تظهر مقاومه لهذا العلاج (Sakar and Oğlak, 2021)، يحسن هذا الدواء 60-85% فقط من حالات دورة الإباضة (Garthwaite *et al.*, 2021) وبالتالي، هناك حاجة إلى تطوير أدوية بديلة أخرى لعلاج متلازمة تكيس المبايض كالنباتات الطبية ذات الخصائص المضادة للأوكسدة التي لها تأثيرات مفيدة على الجهاز التناسلي للأنثى لذلك، يمكن للعلاجات التقليدية والنباتات الطبية الحد من الآثار الجانبية لهذه الادوية (Arentz *et al.*, 2014).

من اهم النباتات المستخدمة لعلاج تكيس المبايض هي النعناع (Alaee et al., 2020) وقيصوم أفي الأوراق (Hadijafari et al., 2020).

و يعد نبات الهليون من النباتات المهمة اقتصاديًا و ذو قيم غذائية وطبية بسبب احتوائه على مركبات غنية بمضادات الأكسدة و الفلافونويد و الفيتامينات بالإضافة إلى محتوى الزنك والألياف (Lee et al.,2014; Motoki et al.,2019). , جذور الهليون غنية بمركبات الأحماض الأمينية ومشتقاتها التي تستخدم في تحسين الخصوبة عند الاناث (Karimi Jashni et al., 2016) .

أهداف البحث The aims of the study

هدفت هذه الدراسة لمعرفة التأثيرات العلاجية والوقائية لمستخلص جذور الهليون في تحسين أعراض متلازمة تكيس المبايض وتأثيره على خصوبة المبايض فضلا عن مقارنة هذه التأثيرات في انسجة ووظيفة المبيض في اناث الجرذ الأبيض ولغرض تحقيق اهداف هذه الدراسة تم تقييم هذه التأثيرات عن طريق المعايير التالية :-

1. دراسة نسجية للمبيض في اناث الجرذ الأبيض باستخدام المجهر الضوئي من خلال: ملونات الهيماتوكسلين Haematoxylin وملون الايوسين Eosin .
2. دراسة الكيمياء النسجية باستعمال ملون التميز ثلاثية الألوان Gomori's One Step Trichrome Stain .
3. دراسة الكيمياء نسجية مناعية بأستعمال Immunohistochemistary Ki67 .
4. دراسة بعض القياسات النسجية وتشمل عدد الحويصلات الأولية والثانوية , حويصلة كراف, الجسم الأصفر وعدد الاكياس للحيوانات المعاملة وغير المعاملة.
5. دراسة القياسات النسجية لسمك طبقات الخلايا الحبيبية والغمدية في جميع الحيوانات.
6. دراسة هرمونية وتشمل قياس مستوى هرمونات (الاستراديول E2, هرمون المحفز للجسم الأصفر LH , هرمون المحفز للحويصلات FSH, التوستستيرون T) للمجاميع المعاملة وغير المعاملة .
7. دراسة كيموحيوية تشمل مضادات الاكسدة لقياس مستوى الكلوتاتايون (GSH) وقياس مؤشرات الاكسدة التي شملت مستوى المألون ثنائي الالديهيد (MDA) Malondialdehyde لجميع الحيوانات .
8. قياس وزن الجسم مع وزن المبيض للمجاميع المعاملة وغير المعاملة.

2- استعراض المراجع Literature Review

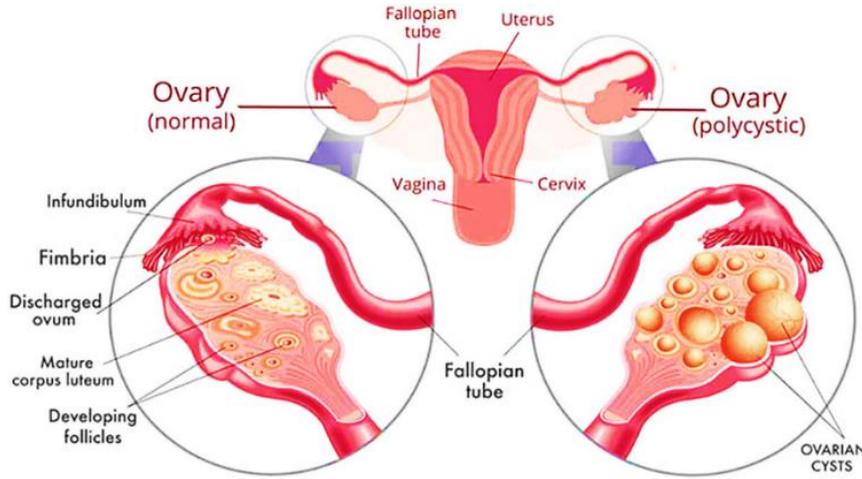
1-2 المشاكل الإنجابية و العقم Reproductive problems and infertility

وفقًا للإحصاءات العالمية، يشكو 60-80 مليون من الأزواج كل عام من العقم. (Deyhoul *et al.*, 2017) ، نُسبت أسباب العقم إلى الرجال في 34% من الحالات ، وإلى النساء في 43.5% ، وإلى كليهما في 17% من الحالات. ومع ذلك، فإن 8.1% من الحالات سببها غير معروف (Nimeh Fayyad, 2012). في السنوات الثلاثين الماضية ، كشف العراق عن عدة أزمات تسببت في تفاقم العديد من المشاكل الصحية ، ومنها مشاكل الخصوبة (Saad *et al.*, 2023). إذ ارتفع معدل العقم في العراق منذ عام 2000 وقد أدى تعرض العراق لأحداث مختلفة مثل الحرب والإرهاب والهجرة تأثيرًا سلبيًا على حياة الناس وقد يكون ارتفاع معدل العقم في العراق مرتبطًا بزيادة الأورام الخبيثة وانتشار الأمراض المعدية (Bolouki & Zal, 2020). إذ تناولت دراسات قليلة هذه المشكلة الصحية على الرغم من الأبعاد النفسية والاجتماعية والاقتصادية لهذا الموضوع (Dumbala *et al.*, 2020) لكنها ركزت على الدراسات الوبائية المحلية التي شملت الالتهابات الجرثومية للعقم (Shalal, *et al.*, 2017 & Chelab *et al.*, 2020) لكن هنالك العديد من العوامل التي تغير من قدرة المرأة على الإنجاب ، وتشمل العمر (Somigliana *et al.*, 2016) ، التدخين ، الإجهاد ، الإفراط في تناول الكحول ، سوء التغذية ، الأمراض المنقولة جنسيًا (Rooney & Domar, 2022; Kasililika *et al.*, 2021) و الاضطرابات الطبية المرتبطة بالعقم عند النساء والتي تلعب أيضًا دورًا في تطور الخلل الوظيفي الجنسي (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2021) مثل متلازمة تكيس المبايض (PCOS) وهي السبب الأكثر شيوعًا لفشل الإباضة عند الإناث المصابات بالعقم (Kathleen *et al.*, 2021) ، كذلك فشل المبايض المبكر ، الأورام الليفية الرحمية (Altaee *et al.*, 2013) قصور في الغدة تحت المهاد، فرط البرولاكتين و اضطرابات الهرمونات (Carson & Kallen, 2021; Chen & Katznelson *et al.*, 2022) و في بعض الحالات 30-40% من الأزواج المصابين بالعقم لا يتم تحديد سبب العقم مطلقًا إذ يكون مزيجاً من عدة عوامل ثانوية في كلا الزوجين يمكن إن تسبب مشاكل خصوبة غير مبررة. (Barbieri, 2019; Somigliana *et al.*, 2016).

2-2 متلازمة تكيس المبايض (PCOS) Polycystic ovary syndrome

1-2-2 تعريف متلازمة تكيس المبايض

هي مجموعة من الاكياس الصغيرة منتظمة الشكل بحجم اللؤلؤ في المبيض إذ تحيط الاكياس بالبيوض غير ناضجة مملوءة بالسوائل شكل (1-2) ، و تتسبب في تضخم المبايض بسبب توسع وتضخم الجريبات بشكل كبير (Priyadarshani *et al.*,2022) كما يحدث انخفاض وتحطم في طبقات الخلايا الحبيبية cell Granulosa مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج Apoptosis بينما تزيد طبقات الثيكا theca cell التي تنتج Androstenedione الذي بدوره يتحول إلى توستستيرون ويؤدي إلى اعراض زيادة الاندروجين فضلا عن قلة في التبويض التي تسبب عدم نضوج الجريبات الناضجة Graafian follicle وبالتالي انخفاض في اعداد الجسم الأصفر (Teede *et al.*,2018) .



شكل (1-2) متلازمة تكيس المبايض (Diamanti-Kandarakis,2021)

2-2-2 وصف المتلازمة

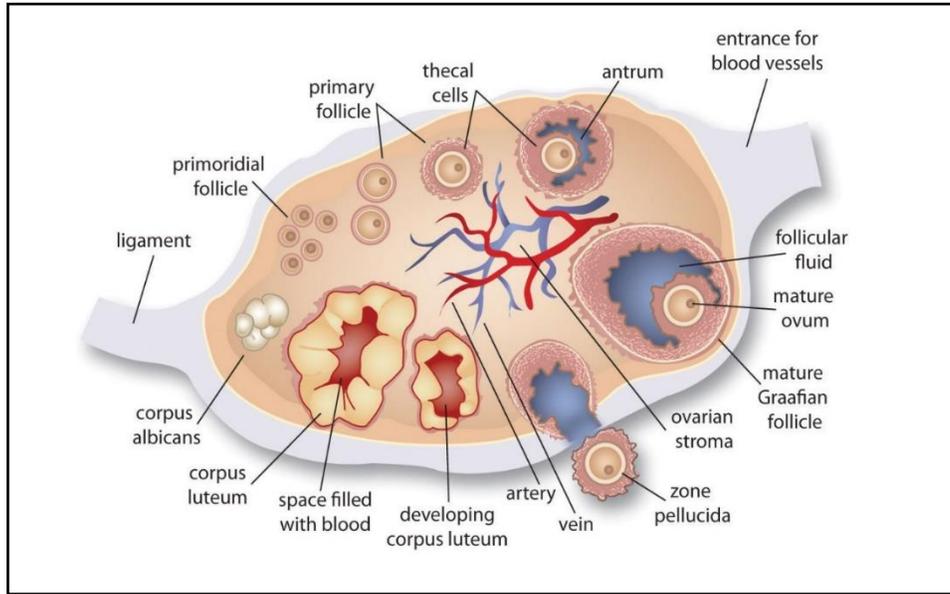
وصفت متلازمة تكيس المبايض لأول مرة من قبل أطباء الامراض الأمريكيين إيرفينغ ستاين , ماكيل ليفينثال في عام 1935 وتم تسميتها بمتلازمة ستاين ليفينثال Stein-Leventhal syndrome (Nirav,2017) إذ تعد اكثر اضطرابات الغدد الصم شيوعا بين النساء التي تتراوح اعمارهن 18-44 وهي احد الأسباب الرئيسية لضعف الخصوبة , تعاني 30-40% من النساء المصابات بانقطاع الطمث من

متلازمة تكيس المبايض إذ تكون مسؤولة عن 70% من مشاكل العقم لدى النساء اللواتي يعانين من صعوبة في التبويض (Zehravi et al.,2022a).

3-2 المبايض Ovaries

المبايض عبارة عن أجسام لوزية الشكل يبلغ طولها حوالي 3 سم وعرضها 1.5 سم وسمكها 1 سم يكون السطح الخارجي للمبيض (germinal) epithelium مغطى بظهارة مكعبة بسيطة simple cuboidal epithelium ، متصلة مع الظهارة المتوسطة mesothelium وتغطي طبقة من كبسولة النسيج الضام الكثيفة dense connective tissue. يتكون معظم المبيض من القشرة شكل (2-2)، وهي منطقة من نسيج ضام تدعى لسدى والعديد من بصيلات المبيض تتفاوت بشكل كبير في الحجم بعد الحيض، يحتوي الجزء الأكبر من المبيض وهو اللب على النسيج الضام والأوعية الدموية كما لا توجد حدود واضحة بين قشرة المبيض واللب (Hall,2016).

للمبيض وظيفتين أساسية يتمثل الدور الأول في توليد البويضات الناضجة (التي تنشأ من هياكل تشبه البثور تسمى الجريبات) التي يمكن تخصيبها وتشارك في إدخال نصف المواد الوراثية لجيل جديد، الوظيفة الثانية للمبيض هي إفراز الهرمونات التي تنظم التكاثر ، مثل هرمون الاستروجين والبروجسترون . يتم التحكم في كل من هاتين الوظيفتين المهمتين للمبيض بواسطة جريب المبيض الناضج ، وهو الوحدة الوظيفية للمبيض. (Anderson and Spears, 2015).

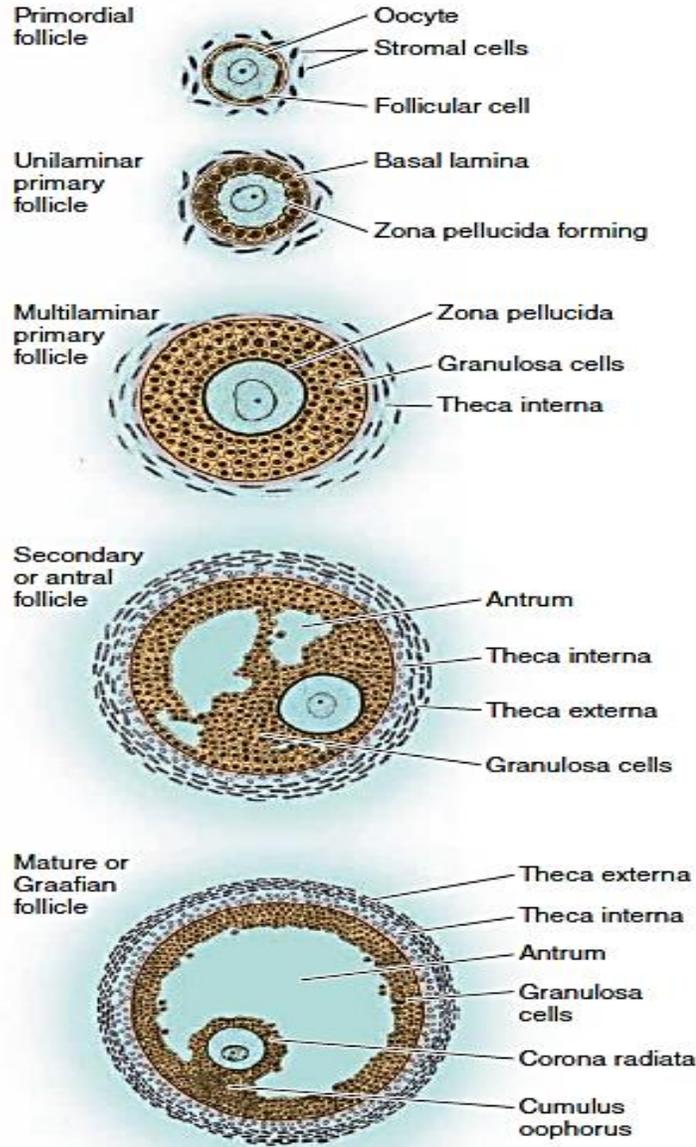


شكل (2-2) يُظهر المقطع العرضي التركيبي التشريحي للمبيض. (Preston & Wilson,2017).

1-2-3 تطور ونمو جريبات المبيض Development and Maturation of Ovarian Follicle (Folliculogenesis)

تتشكل أثناء حياة الجنين الجريبات البدائية primordial follicles التي تتكون من بويضة أولية كروية الشكل قطرها حوالي 25 ميكرومتر مع نواة كبيرة وتكون مغلفة بطبقة واحدة من الخلايا الحويصلية المسطحة ، أما في سن البلوغ تبدأ مجموعة صغيرة من الحويصلات البدائية بالنمو وتدخل في عملية نمو الحويصلات بسبب إفراز الهرمون المحفز للجريبات (FSH) من الغدة النخامية ، إذ تنقسم الخلايا الحويصلية Follicular cells عن طريق الانقسام المتساوي Mitosis وتشكل طبقة واحدة من الخلايا المكعبة تسمى بالجريبات الأولية أحادي الطبقة unilaminar primary follicle (Mescher,2016). تستمر الخلايا الحويصلية في التكاثر وتشكل طبقة الظهارة الجرابية المطبقة stratified follicular epithelium ، أو طبقة حبيبية granulosa layer ، ثم يُطلق عليها اسم جريب أولي متعدد الطبقات multilaminar primary follicle ، عندما تنمو الجريبات الأولية primary follicle ، فإنها تتحرك بشكل أعمق في قشرة المبيض إذ تظهر فراغات صغيرة داخل الجريبات بين الطبقات الحبيبية و تفرز الخلايا السائل الجربي (liquor folliculi) يتراكم هذا السائل وتتضخم الفراغات وتتحد تدريجيًا ، وتعيد الخلايا الحبيبية تنظيم نفسها حول تجويف أكبر يسمى الغار antrum شكل (2-3) ، وتنتج بجريبات تسمى بالجريبات الثانوية أو الغارية secondary or antral follicles (الحاج ،2013).

مع تطور الغار ، تتركز مجموعة من الخلايا الحبيبية حول البويضة بشكل هالة مشعة corona radiata تصاحب هذه الخلايا الحبيبية البويضة عندما تغادر المبيض عند الإباضة Ovulation يتراكم السائل الجربي في غار واحد كبير ويتوسع إلى قطر 2 سم و يسمى الجريب الناضج أو حويصلة كراف mature or Graafian follicle إذ يشكل الجريب الناضج انتفاخًا على سطح المبيض يمكن رؤيته بالتصوير بالموجات فوق الصوتية (Preston & Wilson,2017) .



شكل (2-3) مراحل تطور ونمو الجريبات Folliculogenesis (L Mescher, 2018)

2-2-3 الاباضة Ovulation

عندما تنضج البويضة ، تبدأ الجريبات بإفراز هرمون الاستروجين عن طريق أنسجة المبيض الغمد الداخلي Theca interna ، بمجرد إن يتجاوز مستوى هرمون الاستروجين حد العتبة ، بواسطة التغذية الراجعة تستشعر الغدة النخامية تدفق الهرمون اللوتيني إلى المبايض وينتج عنها تحرر البويضة و تحلل جدار

الجريبات الناضجة التي تشكل خلاياها المتبقية الجسم الأصفر تُعرف هذه العملية باسم الإباضة, ثم تمر البويضة عبر قناة فالوب إذ تحدث عملية الإخصاب أو تحلل البويضة وينهار جدار بطانة الرحم وتبدأ المرحلة النزفية (Woodruff *et al.*,2018). Menstrual phase

أما عند النساء المصابات بتكيس المبايض يكون لديهن خلل في الهرمون المحرر للغدة النخامية Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRh) وزيادة في نشاط الغدة النخامية إذ ، تفرز الغدة النخامية كمية أكبر من الهرمون اللوتيني الذي يرتبط بالتغذية الراجعة السلبية ، كما ترتفع مستوياته عندما يحدث خلل بالأنسجة الدهنية ومقاومة الأنسولين (Xu& Qiao ,2022) وبالتالي لاتحدث اباضة بسبب عدم نضوج الحويصلات وبالتالي عدم تحللها و تتشكل على هيئة هياكل مملوءة بالسائل والتي تعرف باسم التكيسات Cysts.(Dokras *et al.*,2017).

4-2 محور ما تحت المهاد - الغدة النخامية - التناسلية - Hypothalamus-Pituitary- Gonadal (HPG) Axis

تنظم عمليات الفسيولوجية المتمثلة بالتكاثر والخصوبة بواسطة هرمونات المحور إذ يتم إفراز هرمون إفراز الغدد التناسلية (GnRH) بواسطة غدة ماتحت المهاد المسؤولة عن تنظيم التكاثر مما يحفز على إطلاق LH و FSH من الغدة النخامية الأمامية. تتمثل وظيفة هذه الهرمونات في العمل على الغدد التناسلية لزيادة إنتاج الأمشاج مع المساعدة أيضاً في إطلاق الهرمونات الجنسية ، بما في ذلك هرمون التستوستيرون ، الإستراديول وهرمون البروجسترون (Acevedo-Rodriguez *et al.*,2018).

هناك عوامل داخلية وخارجية مختلفة ، ونواقل عصبية وبيبتيدات عصبية ، لها تأثيرات على إفراز GnRH ، والتي تعد مؤخرًا جزءاً رئيسياً ولها وظيفة مهمة في تنظيم إفراز الهرمونات التناسلية. أي اضطراب في هذه الحلقات التنظيمية يمكن أن يسبب اضطرابات الغدد الصماء التناسلية مثل متلازمة تكيس المبايض (Chaudhari *et al.*,2018). تتحكم آليات التغذية الراجعة السلبية والإيجابية عن طريق الستيرويدات التناسلية (الإستروجين والتستوستيرون) في إطلاق GnRH و gonadotropin (Herbison, 2015).

أحد الأمثلة المهمة على آلية التغذية الراجعة السلبية يحدث عندما يكون للستيرويدات الجنسية الغدد التناسلية ، مثل هرمون الاستروجين تأثيرات على LH و FSH التي يتم إطلاقها أثناء نمو الجريب وتطوره مما يمنع النضج المفرط لهذه البصيلات بعد اكتمال نمو البصيلات ونموها ، يؤدي التركيز العالي لهرمون

الإستروجين في الدم الذي تنتجه الجريبات إلى زيادة إفراز هرمون LH (الهرمون اللوتيني) وهي مسؤولة عن نزوح البويضات النهائية والإباضة. (Ajmal *et al.*, 2019).

1-4-2 الهرمون المحفز للجريبات (FSH) Follicular Stimulating Hormone

أحد الهرمونات البروتينية السكرية التي يتم إفرازها من الخلايا الموجهة للغدد التناسلية في الغدة النخامية الأمامية لتنظيم التكاثر في الثدييات ، بالتنسيق مع الهرمون اللوتيني في الإناث (Simoni and Casarini, 2014)، يعمل FSH على نمو الجريبات المبيضية وتكوين السيترويد (Messinis *et al.*, 2014). يتم إنتاج الأندروجينات بواسطة الخلايا الغمدية theca في الجريبات الناضجة استجابةً لـ LH و FSH التي تنظم نشاط الأروماتيز الذي تنتجه الخلايا الحبيبية إذ يعمل إنزيم الأروماتيز على تحويل الأندروجينات التي تفرزها الخلايا الغمدية في المبيض إلى استراديول (Casarini *et al.*, 2016). كذلك تعزز زيادة FSH من إنتاج هرمون الاستراديول الذي يطوّر الجريبات وله دور في زيادة عدد مستقبلات LH على خلايا الغمدية والخلايا الحبيبية وإن هذا الدور المهم لـ FSH موجود في المرحلة الجرابية من الدورة المبيضية التي تعزز النضج الجريبي ، بينما يتضاءل هذا الدور عند حدوث إباضة الجريب (Santi *et al.*, 2018).

في المقابل ، يظهر مرضى متلازمة تكيس المبايض (PCOS) نبضات GnRH مستمرة ، وزيادة في هرمون LH ، وانخفاض إفراز FSH ، كل هذه العوامل يمكن أن تؤدي إلى زيادة إنتاج الأندروجينات والعقم بسبب فشل التبويض (Dumesic *et al.*, 2015).

2-4-2 الهرمون اللوتيني (LH) Luteinizing hormone

الهرمون اللوتيني هو بروتين سكري يفرز من خلايا الغدة النخامية الأمامية تسمى الخلايا الموجهة للغدد التناسلية كاستجابة لهرمون المحفز لإفراز الهرمون اللوتيني الذي يفرز من تحت المهاد تؤثر وظيفة الهرمون اللوتيني الموجود في الدورة الأنثوية على مدة وتسلسل الأحداث التي تحدث طوال هذه الدورة بما في ذلك الإباضة وتحضير الرحم لتخصيب البويضة ، وكذلك إفراز المبيضين للإستروجين والبروجسترون. كما تستجيب خلايا الغمدية Theca الموجودة في المبيض لتحفيز الهرمون اللوتيني عن طريق إفراز هرمون التستوستيرون والذي يتم تحويله إلى هرمون الاستروجين عن طريق الخلايا الحبيبية المجاورة. يتم تحفيز الإباضة عن طريق اندفاع كمية كبيرة من إفراز الهرمون اللوتيني قبل التبويض (Kumar and Sait, 2011).

إن زيادة إفراز GnRH من منطقة ما تحت المهاد هو أحد التفسيرات للإناث المصابة بخلل التبويض وفرط الأندروجين وإن أكثر سمات الغدد الصم العصبية وضوحًا هي زيادة إفراز LH نتيجة ذلك تعمل خلية الغمدية theca في الجريب على زيادة إنتاج الأندروجين في حين تنخفض مستويات FSH و يقلل من نمو البصيلات (Moore and Campbell, 2017).

3-4-2 الاستروجين Estrogens

هي هرمونات سترويدية جنسية تتحكم في النمو و الوظائف التناسلية للإناث (Tang et al., 2019) يحدث تخليق وتمثيل الأيض لهرمون الاستروجين في المبيض في الخلايا الغمدية والخلايا الحبيبية لجريب المبيض الناضج إذ تحدث الخطوة الأخيرة لعملية تخليق الأندروجين و تحويله إلى الإستروجين بواسطة إنزيم معين يسمى إنزيم أروماتاز (Lew, 2019; Findlay et al., 2019; Schiffer et al., 2018) يمكن تصنيع الإستروجين في أعضاء خارج الغدد التناسلية ، بما في ذلك القلب والكبد والدماغ والعضلات والعظام (Cui et al., 2013).

يتم إنتاج ثلاثة أنواع من الاستروجين بشكل طبيعي في الجسم تشمل استراديول (E2) ، والإسترون (E1) ، وإستريول (E3) (Lobo et al., 2016). كما يعد الاستراديول المنظم الرئيسي في آلية التغذية الراجعة في دورة المبيض ويكون لإفراز هرمون الاستروجين تأثير مثبط على عملية الإباضة (Homer et al., 2017).

4-4-2 التستوستيرون Testosterone

يعد هرمون التستوستيرون من أهم الهرمونات الجنسية تفرز بشكل أساسي من قبل الخصيتين في الذكر أما في الإناث يتم إنتاجه عن طريق المبيض أثناء البلوغ والمشيمة أثناء الحمل لكن تفرز كميات صغيرة من قشرة الغدة الكظرية في كلا الجنسين (Van Den Houdt, 2019). يتم تحفيز إفراز هرمون التستوستيرون من المبيض بواسطة هرمون LH من الغدة النخامية بينما في قشرة الغدة الكظرية ، يتم تحفيز إفراز هرمون التستوستيرون عن طريق الهرمون المحفز لقشرة الكظرية (ACTH) (Cappola et al., 2007).

تشير معظم الدراسات إلى ارتفاع تركيز هرمون التستوستيرون لدى مرضى متلازمة تكيس المبايض بسبب الزيادة الناتجة في مستويات LH و زيادة إنتاج هرمون التستوستيرون في المبيض (Abou-El-Naga et al., 2015; Jahan et al., 2018).

5-2 اسباب متلازمة تكيس المبايض

إن أسباب متلازمة تكيس المبايض معقدة ومتعددة العوامل فقد تكون وراثية أو بيئية وهذا يتسبب في اضطرابات هرمونية مما يعزز فرط الاندروجين من المبيض والغدة الكظرية , فضلا عن مقاومة الانسولين بسبب تراكم الأنسجة الدهنية والخلل الوظيفي للسمية الدهنية lipototicity والاجهاد التأكسدي(2022), (Zhu, & Goodarzi).

1-5-2 فرط الاندروجين

يسبب فرط الأندروجين سلسلة من التغيرات الفسيولوجيا المرضية في مرضى متلازمة تكيس المبايض، بما في ذلك مقاومة الأنسولين، وفرط أنسولين الدم، واضطراب شحميات الدم (Armanini *et al.*,2018) ونسبة غير متوازنة من هرمون LH / FSH هذه التغييرات لا تعزز فقط تطور متلازمة تكيس المبايض ولكنها تتفاعل لتشكيل حلقة مفرغة تحفز متلازمة تكيس المبايض (Ashraf *et al.*,2019) تؤدي الأندروجينات دور مهم في صحة المرأة وتساهم في كثافة العظام وكتلة العضلات والوظيفة الجنسية للإناث تشمل الأندروجينات ديهيدرو إيبي أندروستيرون سلفات dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) ، ديهيدرو إيبي أندروستيرون (DHEA) ، أندروستيديون androstenedione ، هرمون التستوستيرون testosterone ، وديهيدروتستوستيرون dihydrotestosterone. يعد التستوستيرون وديهيدروتستوستيرون هما الأكثر نشاطاً من الناحية البيولوجية. ويحدث التخليق الحيوي للأندروجين في المبيضين (25%) والغدة الكظرية (25%) والأنسجة المحيطة (50%) مثل الكبد والجلد والدهون (Kanbour & Dobs,2022) يشمل تخليق الاندروجين مسارين هما :

1-1-5-2 تكوين الاندروجين في المبيض.

يتم تنظيم النشاط التناسلي عن طريق محور غدة تحت المهاد - الغدة النخامية - المبيض hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis تفرز الغدة النخامية مجموعة متنوعة من الهرمونات ، بما في ذلك الهرمون اللوتيني (LH) وهرمون تحفيز الجريب (FSH) استجابةً لمضادات الهرمون الموجهة للغدد التناسلية gonadotropin-releasing hormone (GnRH) إذ يحفز الهرمون اللوتيني LH انتاج الاندروجينات عن طريق الإنزيمات الستيرويدية المتعددة لزيادة التخليق الحيوي

للأندروجين في خلايا الثديكا و يتم نقل الأندروجين من الخلايا الثديكا إلى الخلايا الحبيبية و تحويل الأندروجين إلى إستروجين تحت تأثير إنزيم P450arom (Pasquali *et al.*,2016).

في النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض ، يضعف التعبير عن الانزيم P450arom في الخلايا الحبيبية بشكل ملحوظ وبالتالي ، يكون الانزيم غير الكافي لتحويل الأندروجين إلى الإستروجين ، مما يزيد من مستويات الأندروجين في الدم (Tang *et al.*,2019).

2-1-5-2 تكوين الاندروجين في الغدة الكظرية

الغدة الكظرية هي الموقع الرئيسي لإنتاج الأندروجين في النساء بعد سن اليأس (Yoon& Cheon,2019) المنطقة الشبكية والمنطقة الحزمية من قشرة الغدة الكظرية هي مواقع إنتاج الأندروستيونيون ، والتي ترتبط بـ DHEA و DHEAS. (غالي وخالد,2014;العلوجي,2014) إن إفراز الأندروجين المفرط الناتج عن الغدة الكظرية سيؤدي إلى تغذية راجعة سلبية على محور ما تحت المهاد والغدة النخامية والمبيض ، مما يؤدي إلى إفراز الهرمون المحفز للغدد التناسلية (GnRH) وزيادة مستويات LH ، ثم زيادة إنتاج الأندروجين في المبيض ، مما يؤدي إلى فرط الأندروجين (Chen *et al.*,2022) إذ تكون آلية فرط الأندروجين في متلازمة تكيس المبايض ناتجة عن استجابة غير طبيعية لتحفيز هرمون الغدة الكظرية (ACTH) والتمثيل الغذائي وبهذا تؤدي الاندروجينات التي تفرز من الغدة الكظرية دوراً مهماً في متلازمة تكيس المبايض (Ashraf *et al.*,2019).

2-5-2 مقاومة الانسولين Insulin resistance

تحدث عندما ينتج البنكرياس هرمون الانسولين ويكون الجسم غير قادر على استخدامه إذ يؤدي ارتفاع مستويات الانسولين في الدم إلى تحفيز المبايض على إنتاج المزيد من الاندروجينات التي تمنع الاباضة وتؤدي مقاومة الأنسولين إلى فرط الأندروجين وتعزيز متلازمة تكيس المبايض إذ يصعب التمييز تماماً بين مقاومة الأنسولين وفرط الأندروجين لأنها تعد أبرز سمتين في متلازمة تكيس المبايض (Wang *et al.*,2019).

يتوسط الأنسولين مسارين رئيسيين للإشارات الجزيئية، بما في ذلك المسار الذي يشارك في تأثيرات التمثيل الغذائي ومسار بروتين كيناز (MAPK) المنشط بالميتوجين ، ويشارك بشكل أساسي في تعزيز نمو الخلايا وتكاثرها وتمايزها إذ توجد مستقبلات الأنسولين بشكل مكثف على الغشاء الجريبي التي تتوسط الخلايا الثديكا

Thaca cell مما يؤدي إلى زيادة إفراز الأندروستيرون فيها (Borzan *et al.*,2021). كما إن التفاعل بين الأنسولين و LH يعزز مستويات الأندروجين و يعمل الأنسولين أيضاً بشكل تآزري مع موجهة الغدد التناسلية المشيمية (hCG)Human chorionic gonadotropin و يؤدي إلى فرط الأندروجين (Stracquadiano & Ciotta, 2015).

Obesity السمنة 3-5-2

ترتبط السمنة ارتباطاً وثيقاً بمتلازمة تكيس المبايض (Barber & Franks,2021) على الرغم من أنها ليست معياراً تشخيصياً لمتلازمة تكيس المبايض، إلا إن مرضى متلازمة تكيس المبايض البدنيين وغير البدنيين لديهم نسيج دهني حشوي visceral adipose tissue أكثر من النساء غير المصابات بمتلازمة تكيس المبايض وقد ارتبطت الأنسجة الدهنية الحشوية ارتباطاً إيجابياً بمستويات الأندروجين الكلية التي تشير إلى إن السمنة تؤدي دوراً مهماً في متلازمة تكيس المبايض (Kazemi *et al.*,2021). بالمقارنة مع مرضى متلازمة تكيس المبايض ذوي الوزن الطبيعي، فإن مرضى متلازمة تكيس المبايض ذوي الوزن الزائد يظهرون بشكل ملحوظ ارتفاعاً في مستويات هرمون تستوستيرون والأندروجينات الحرة (Tang *et al.*,2019).

تعد السمنة في منطقة البطن حالة من فرط الأندروجين النسبي إذ تحفز الأندروجينات تراكم الدهون في البطن وتسبب اختلالاً وظيفياً في الأنسجة الدهنية، بما في ذلك زيادة تراكم الدهون ومقاومة الأنسولين (Na *et al.*,2022). كما يتم التعبير عن الإنزيمات الشحمية والجينات المضادة للدهون بشكل مفرط في الأنسجة الدهنية لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض مقارنة بتلك النساء اللواتي يعانين من فرط الأندروجين، مما يعني أن الأندروجينات تلعب دوراً مهماً في تراكم الأنسجة الدهنية (Zeng *et al.*,2020). إذ إن مقاومة الأنسولين وارتفاعه في الدم يحفز إنتاج الأندروجينات مما يزيد من ضعف الاباضة وبالتالي نقص الخصوبة، تتجلى السمنة بشكل رئيسي في زيادة مستويات الأحماض الدهنية الحرة fatty acids والكوليسترول والدهون الثلاثية والعديد من تشوهات البروتينات الدهنية (Rogero & Calder,2018).

فضلا عن ذلك، تنتج الخلايا الدهنية هرمون اللبتين الذي يرتبط مع اغلب الوظائف الفسيولوجية للغدد الصم وبالتالي ينظم مستويات الأندروجين، يزداد هرمون اللبتين Liptin في مصل مرضى متلازمة تكيس المبايض مما يمنع تحول الأندروجينات إلى هرمون الاستروجين، ويؤدي إلى زيادة مستويات الأندروجينات في الدم وتعزيز تحلل الجريبات المبيضية. كما يُفرز الأديبونكتين Adiponectin عن طريق الأنسجة

الدهنية ويؤدي إلى تحسين حساسية الأنسولين لتقليل تناول الأحماض الدهنية الأساسية وتكوين السكر. (Spremović Rađenović *et al.*,2022). إذ وجدت إن المستويات العالية منه ترتبط ارتباطاً سلبياً بمؤشر الأندروجين الحر والأنسولين الصائم وهي أقل في مرضى متلازمة تكيس المبايض مقارنة بالنساء غير المصابات بمتلازمة تكيس المبايض وبالتالي ، فإن السمعة تؤثر أيضاً على مستويات الأندروجين بواسطة المسارات عديده (Barber & Franks,2021).

4-5-2 الالتهاب والاجهاد التأكسدي

هنالك ارتباط وثيق بين الالتهاب والاجهاد التأكسدي إذ تولد العملية الالتهابية أنواعاً من الاوكسيجن التفاعلي وإن عملية الاجهاد التأكسدي ومنتجاتها التي تحفز الالتهاب تؤدي إلى تفاقمه (Fernández- Sánchez *et al.*,2011) إذ تزداد مستويات بيروكسيد الدهون في متلازمة تكيس المبايض وذلك بسبب الارتباط الطردي مع ارتفاع مؤشر كتلة الجسم ومستويات الانسولين كذلك ضغط الدم (Kazemi *et al.*,2021) إن النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض تنخفض لديهن مضادات الاكسدة الكلوتاثايون كما يزيد الاجهاد التأكسدي من تلف الحمض النووي داخل الخلايا إذ يؤدي الخلل الوظيفي في الميتوكوندريا والإفراط في إنتاج ROS تدريجياً إلى انخفاض جودة وكمية البويضات. (Blagojevic *et al.*,2022) كما يرتبط الاجهاد التأكسدي في العديد من التشوهات في الجهاز التناسلي مثل العقم ، انتباز بطانة الرحم ، انقطاع الإباضة وجودة البويضات (Manokaran *et al.*,2022)

5-5-2 العوامل الوراثية

هنالك العديد من الجينات المسؤولة على الأقل عن 10% من متلازمة تكيس المبايض ، تحدث بين المجتمعات والعوائل اختلافات جينية عبر اعراق مختلفة والتي تكون مرتبطة بفرط الاندروجين ومقاومة الانسولين وفقدان المتكرر للحمل (Ajmal *et al.*,2019) إذ حددت دراسات الارتباط لمتلازمة تكيس المبايض على مستوى 19 موقع جيني موجود في الغدد الصم العصبية والتمثيل الغذائي والمسارات التناسلية (Khan *et al.*,2019; De Leo *et al.*,2016) كذلك تشير تحليلات التوزيع العشوائي للجينات إلى وجود علاقة سببية بين متلازمة تكيس المبايض والمتغيرات المرتبطة بمؤشر كتلة الجسم والانسولين الصائم وانقطاع الطمث والاكتئاب وانماط الصلع الذكوري (Crespo *et al.*,2018) (الجبوري, 2014).

6-5 العوامل البيئية

إن العديد من عوامل نمط الحياة والتعرضات البيئية بحده النمط ظاهري الذي يرتبط بزيادة الخلل الايضي ونمط الحياة السيئ بفرط الاندروجين كما إن تناول وجبات سريعة التي تحتوي على دهون وكرتوهيدرات بسيطة يؤدي إلى مخاطر الإصابة بالسمنة ومرض السكري وامراض القلب والاعوية الدموية التي تكون مرتبطة بمتلازمة تكيس المبايض (Barber & Franks,2021) يؤدي التلوث البيئي ومكان العمل في الوقت الحاضر دورًا مهمًا في التسبب في الاضطرابات المرتبطة بالخصوبة إذ تتولد العديد من المواد الكيميائية في البيئة عن طريق مصادر مختلفة و تسبب الملوثات الناشئة أو الملوثات العضوية الثابتة آثارًا صحية ضارة على البشر (Abinaya et al.,2019) كما إن المركبات الكيميائية تسبب تغييرًا كبيرًا في المستويات الهرمونية مما يؤدي إلى اضطرابات مختلفة في الكائنات الحية. كذلك تأثير هذه المواد الكيميائية على مجموعة واسعة من الأمراض مثل العقم و السرطانات (Zanini et al.,2022; Skakkebaek et al.,2021)

كما أظهرت الدراسات إن العديد من عوامل الخطر البيئية قد تساهم في ظهور متلازمة تكيس المبايض ، مثل الظلام أو الإضاءة المستمرة ، والإفراط في تناول الطعام ، وعدم ممارسة الرياضة ، واضطرابات الغدد الصماء البيئية (Bala et al.,2021; Shi et al.,2021).

6-2 اعراض تكيس المبايض

1-6-2 عدم انتظام الدورة الشهرية irregular menstruation: اهم علامات الإصابة بتكيس المبايض هي فترات انقطاع الطمث أو عدم انتظامه بسبب الخلل الهرموني وفرط الاندروجين الذي يعمل على رفع هرمون التستوستيرون وبالتالي عدم الاباضة (Walker et al.,2021)

2-6-2 الشعرانية Hirsutism: هي نمو مفرط للشعر غير المرغوب فيه عند النساء بشكل رئيسي على الوجه والصدر والظهر ، تمامًا مثل الذكور (Abinaya et al.,2019).

3-6-2 حب الشباب Acne: هو مرض جلدي مزمن يسبب البثور يحدث بشكل رئيسي عندما تسد الدهون وخلايا الجلد الميتة بصيالات الشعر مما يؤدي إلى تكوين الرؤوس البيضاء و السوداء والخراجات وما إلى

ذلك. وتحدث بشكل رئيسي على الوجه والكتفين والظهر والعنق والصدر وأعلى الذراعين الذي قد يحدث بسبب الحساسية المحيطية المختلفة لمستقبلات الأندروجين (Mara Spritzer *et al.*,2016).

2-6-4 الثعلبة Alopecia : هي الحالة التي يحدث فيها تساقط مفاجئ للشعر مما يؤدي إلى الصلع وفي هذه الحالة يكون هناك أيضًا ترقق للشعر (Quinn *et al.*,2014).

2-6-5 التهاب الجلد وتسمكه Dermatitis and thickening : يمكن إن تؤدي التغيرات الهرمونية التي تم تحديدها مع الأندروجينات إلى حدوث مشاكل في التهاب الجلد كما قد تظهر حالة جلدية عند وجود بقع مخملية داكنة في ثنايا الجسم وتجاعيد الجسم مثل الإبطين والرقبة. يمكن إن يصبح الجلد المصاب أكثر سمكًا وسوادًا (Nabi *et al.*,2022).

2-6-6 الأرق أو اضطراب النوم Insomnia or sleeping disorder : هناك عدد من العوامل التي تؤدي إلى قلة النوم, والأرق ولكن متلازمة تكيس المبايض مرتبطة باضطراب النوم يسمى توقف التنفس أثناء النوم. (Fernandez *et al.*,2018).

2-7 التشخيص Diagnosis

التشخيص هو الغرض الأساسي من الكشف عن مرض تكيس المبايض أو التعرف عليه عن طريق رؤية أعراضه ، أو بإجراء العديد من الاختبارات (Joham *et al.*,2022)

2-7-1 الفحص السريري Clinical examination

يتم فحص الحوض و جميع علامات وأعراض هذا المرض بشكل منتظم ، على سبيل المثال ، ضغط الدم ، مؤشر كتلة الجسم ، الشعرانية ، حب الشباب ، الثعلبة ، العقم ، التعب ، آلام الحوض ، تغيرات المزاج ، مشاكل النوم ، عدم انتظام الدورة الشهرية (Kiconco *et al.*,2021). يكون الشخص المصاب بمتلازمة تكيس المبايض أكثر عرضة لمشاكل الصحة العقلية مثل الاكتئاب والقلق (Çetinkaya Altuntaş *et al.*,2022) لأنه مرض مزمن قد يكون لديهم أيضًا ارتفاع ضغط الدم وارتفاع الكوليسترول والنوبات القلبية ومشاكل النوم والسكري وسرطان الثدي. مع الأخذ بنظر الاعتبار التأكد من التاريخ الطبي للمريض مثل هل هناك شخص يعاني بالفعل من نفس المشكلة في أسرة المريض (Rudnicka *et al.*,2021).

2-7-2 اختبارات الدم Blood test

هناك العديد من الاختبارات التي يتم إجراؤها للتحقق من متلازمة تكيس المبايض إذ يستخدم فحص الدم الهرموني للتأكد من مستوى الهرمونات في الجسم. و أهم اختبار هرموني للتأكد مما إذا كانت النساء مصابات بفط الأندروجين بحثاً عن الأندروجينات مثل التستوستيرون ومؤشر الأندروجين الحر كذلك الفحوصات الأخرى التي يتم إجراؤها للكشف عن المستوى الهرموني الذي قد يؤثر على الحيض والإباضة (Al Wattar *et al.*,2021). تشمل هذه الاختبارات LH و FSH و Estrogen و الجلوبيولين المرتبط بالهرمونات الجنسية و dehydroepiandrosterone sulfate و androstenedione و هرمون تحفيز الغدة الدرقية والبرولاكتين والهرمونات المتعلقة بوظيفة الغدة الكظرية كما من الضروري تقييم خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والسكري عن طريق اختبارات دم للكولستيرول والدهون الثلاثية إضافة إلى السكر التراكمي (Kathleen *et al.*,2021).

2-7-3 الموجات فوق الصوتية للحوض Pelvic ultrasound

فحص المبيض والتأكد من الكيسات المتعددة عن طريق وجود عقيدات صغيرة بحجم اللؤلؤ ، كذلك فحص حجم المبايض إذ تكون ثلاث اضعاف الحجم الطبيعي في متلازمة تكيس المبايض (Teede *et al.*,2018) . كما يمكن إن تظهر الموجات فوق الصوتية تغيرات في المبيض في حوالي 90% من النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض. فضلا عن فحص مدى سماكة البطانة في الرحم قد تكون هذه البطانة أكثر سمكاً من المعتاد خاصة بانقطاع الدورة الشهرية. (Hosain *et al.*,2022)

2-8 علاج متلازمة تكيس المبايض

إن مسببات متلازمة تكيس المبايض غير مفهومة جيداً لذلك ، يعد الاكتشاف المبكر حاليًا صعبًا ، والإدارة الطبية دون المستوى الأمثل لأنها تعتمد فقط على علاج الأعراض (Escobar-Morreale,2018) يعتمد علاج متلازمة تكيس المبايض على عدة جوانب حسب شدة الاعراض ويعتمد نوع العلاج أيضًا على ما إذا كانت المريضة بحاجة إلى الحمل ، ومن الأدوية العلاجية المختلفة الميتفورمين metformin ، سيترات كلوميفين clomiphene citrate ومثبطات الأروماتاز التي تسبب آثاراً جانبية مختلفة مثل الغثيان وآلام البطن والنزيف المهبلي (Hoeger *et al.*,2021)

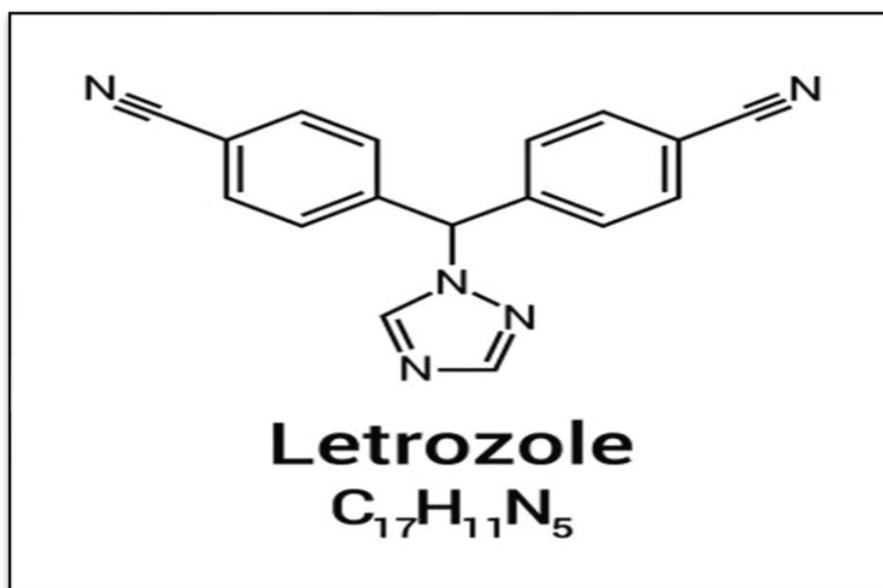
استخدمت عقاقير الخصوبة بشكل واسع منذ بداية الستينيات ومن أهمها سترات الكلوميفين أو الكلوميد والمستخدم بشكل كبير لحث تكوين المبايض ونمو الجريبات ومضاعفة عددها (Garcia-Touza, 2021) ، يمكن إن تساعد الادوية التي تسبب الإباضة في توصيل البويضات بشكل طبيعي لكن هذه الأدوية لها مخاطر محددة إذ يمكنهم زيادة فرص الولادة المتعددة (توأمان أو أكثر). و يمكن إن تسبب فرط تنبيه المبيض و تسبب اعراضاً جانبية مثل انتفاخ المعدة وآلام الحوض كما يعد سيترات الكلوميفين عامل مضاد للإستروجين وهو الدواء الأول لعلاج الإباضة لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض ويعمل على انخفاض إنتاج الأندروجين في المبيض وتحسن الدورة الشهرية ولكن على الرغم من القبول الواسع النطاق الا إن بعض النساء تظهر مقاومه لهذا العلاج (Sakar and Olak,2021) ، يحسن هذا الدواء 60-85٪ فقط من حالات دورة الإباضة (Garthwaite *et al.*, 2021) يمكن استخدام علاج Gonadotropin كعلاج من الدرجة الثانية عند النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض اللاتي لديهن مقاومة سترات الكلوميفين ، ولكنه يسبب أيضاً متلازمة فرط تنبيه المبيض (OHSS) وحالات حمل متعددة (Akre *et al.*,2022).

كذلك يحسن الميتوفورمين أو الكلوكوفاج من دورات الحيض ، ومستويات الجلوكوز ، والسمنة في متلازمة تكيس المبايض ؛ يعمل أيضا على تقليل من مقاومة الأنسولين وتأثير ضئيل إلى متوسط على تحسين صورة الدهون كما يستخدم هذا كثيرا لتقليل مقاومة الأنسولين في متلازمة تكيس المبايض و يساعد أيضاً في تقليل مستويات الأندروجين ، وإبطاء نمو الشعر (Notaro& Neto,2022) أما الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً المتعلقة بالميتفورمين هي أعراض الجهاز الهضمي كما يعد الميتفورمين وحده ليس علاجاً أولياً لإدارة متلازمة تكيس المبايض (Feng *et al.*,2022)

و نظراً للارتباط بين السمنة ومقاومة الأنسولين في PCOS ، أصبح دور النظام الغذائي في إدارة متلازمة تكيس المبايض محورياً في كل من الأبحاث الإنجابية والغدد الصماء في السنوات الأخيرة أكدت الإرشادات الدولية على أهمية النظام الغذائي في متلازمة تكيس المبايض ، وأوصت باتباع نظام غذائي وممارسة الرياضة كخط إدارة أول للنساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض (Akre *et al.*,2022) ، ومعظمهن مرضى يعانون من زيادة الوزن والسمنة (Barber & Franks,2021). إذ تعد الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات والوجبات الغذائية النباتية مفيدة لتخفيف الاضطرابات الأيضية وزيادة الخصوبة ، فضلاً عن الوقاية من الامراض في المستقبل. (Zehravi *et al.*,2022b)

9-2 الليتروزول Letrozole

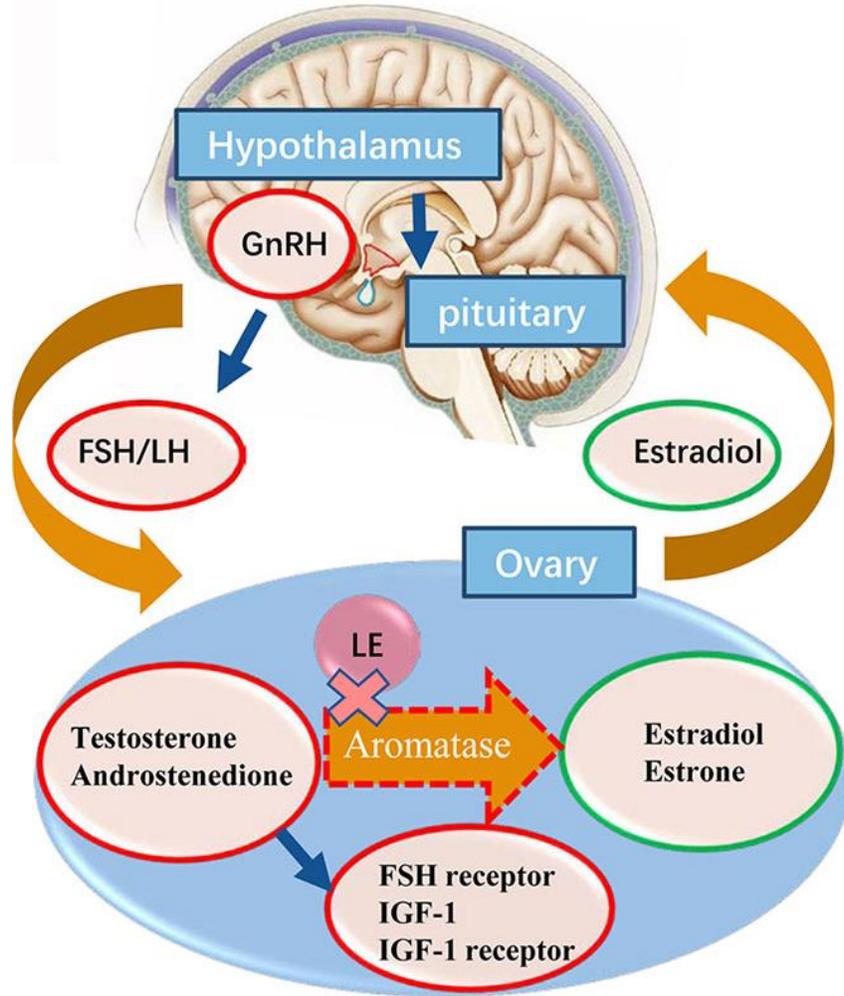
في عام 1986 ، تم اختبار مركب جديد في اختبار في الجسم الحي كإن هذا المركب ، CGS 20267 ، المعروف الآن باسم ليتروزول ، من مثبطات أروماتيز غير الستيرويدية (Bhatnagar, 2007). واستخدم الليتروزول ليكون دواءً فعالاً لمجموعة واسعة من إعدادات سرطان الثدي ولاحقاً تم استخدام ليتروزول لتحفيز التبويض (Bonardi *et al.*, 2020).



شكل (4-2) التركيب الكيميائي لليتروزول (Bhatnagar, 2007)

يعد الليتروزول عامل يسبب تكيس المبايض PCOS في نماذج حيوانية مماثلة لمتلازمة تكيس المبايض لدى المرأة (Baravalle *et al.*, 2006). إذ يثبط عقار ليتروزول نشاط الأروماتاز بأكثر من 99% ، وتخليق الإستروجين الداخلي بنسبة 97%-99% (Buzdar, 2002). يخفض ليتروزول بشكل كبير من مستوى هرمون الاستروجين ، مما يمنع ردود الفعل السلبية على محور الوطاء - الغدة النخامية - الغدد التناسلية (HPO) (Legro *et al.*, 2014). ممكن إن يرتبط بشكل عكسي بإنزيم أروماتاز P450 الذي يحد من المعدل في مسار التخليق الحيوي للإستروجين ويمنع تحويل التستوستيرون إلى استراديول وأندروستيرون إلى إسترون يؤدي التراكم الاندروجين داخل المبيض إلى زيادة الجريبات المبيضية عن طريق التأثير على مستقبلات الهرمون المحفز للجريبات FSH وبالتالي تؤثر على الهرمون المحفز للغدد التناسلية , إذ يعمل

تراكم الأندروجين في الجريب إلى تحفيز عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 (IGF-1) Insulin-like growth factor 1 وعوامل الغدد الصماء (Pundir *et al.*,2021) والتي قد تتأزر مع FSH لتعزيز تكوين الجريبات مما يؤدي إلى زيادة أندروجينات المبيض ، و فرط الأندروجين وزيادة تكون الستيرويد التي تؤدي إلى نمو غير طبيعي للجريب وتكيس المبايض (Diamant *et al.*,2005)



شكل (5-2) تأثير الليتروزول على محور تحت المهاد- الغدة النخامية-المبيض (Legro *et al.*,2014).

10-2 تاريخ النباتات الطبية History of Medicinal Plants

منذ بداية تكوين المجتمعات البشرية كانت على اتصال وثيق مع بيئتها وأصبح الإنسان تدريجياً قادراً على تلبية احتياجاته من محيطه إذ تم نقل المعلومات حول النباتات الطبية تدريجياً ومن جيل إلى جيل (حسن، 1991؛ الحضري، 2002)، أصبحت المعرفة البشرية كاملة مع تكوين الحضارات إذ عثر على الواح طينية سومرية كذلك نصوص ونقوش متعلقة بالنباتات الطبية تعود إلى ما يقرب من 5000 عام في الهند والصين ومصر، وما لا يقل عن 2500 عام في اليونان وآسيا الوسطى منذ العصور القديمة، فقد سعى الناس إلى علاج مرضهم باستخدام الطبيعة (Yaniv, 2014). استخدمت النباتات الطبية كمورد طبي في جميع الثقافات تقريباً وأصبحت سلامة وجودة وفعالية النباتات الطبية والأدوية العشبية في الآونة الأخيرة قضية رئيسية في البلدان الصناعية والنامية عن طريق تقييم صحة المركبات الفعالة المشتقة من النباتات، يمكن للأدوية العشبية إن تساعد في ظهور حقبة جديدة من نظام الرعاية الصحية لعلاج الأمراض البشرية في المستقبل (Jain et al., 2019).

كما يؤدي الوعي بالمعارف التقليدية والنباتات الطبية دوراً رئيسياً في استغلال واكتشاف الموارد النباتية الطبيعية، يستخدم أكثر من 50000 نوع في المنتجات الصيدلانية ومستحضرات التجميل، وهناك مجاميع متنوعة من النباتات التي لها خصائص طبية تعد مصدرًا غنيًا للمركبات التي يمكن استخدامها لتطوير الأدوية وعلاج بعض الأمراض ومنع تطورها ولهذا يعتمد الإنسان بشكل أساسي على المواد النباتية الخام من أجل تلبية الاحتياجات الطبية للحفاظ على الصحة وعلاج الأمراض (Van Wyk & Wink, 2018). إذ ازداد استخدام الطب التكميلي (Complementary medicine (CM) من قبل النساء خلال السنوات العشر الماضية (Pachiappan et al., 2017) مع معدلات استخدام تتراوح بين 26-91% (Smith et al., 2013)، أحد الأنواع الشائعة لمضادات السموم هو طب الأعشاب و من المعروف إن الأدوية العشبية واتباع نظام غذائي غني بالخضروات والفواكه له فائدة كبيرة على صحة الإنسان إذ تؤدي مضادات الأكسدة والمركبات النشطة بيولوجياً دوراً حاسماً في الوقاية من العديد من الأمراض، مثل السرطان، والقلب والأوعية الدموية، والتنكس العصبي، و أمراض مزمنة أخرى (Giampieri et al., 2014).

من أهم النباتات المستخدمة لعلاج تكيس المبايض النعناع (Alaee et al., 2020)، قيصوم ألفي الأوراق (Hadijafari et al., 2020)، الشمر (Ghavi et al., 2019)، الجينسينغ، (عشبة الماكا) (Ozioko et al., 2022)، كف مريم (Hamza et al., 2019)، بذور الكتان (Moini Jazani et al., 2019)، فول

الصويا (Farkhad & Khazali,2019), الحلبة (Singh *et al.*,2022), فضلا عن التمر والدارسين وغيرها من النباتات (Abasian *et al.*,2018).

1-10-2 نبات الهليون *Asparagus officinalis* L.

1-1-10-2 الاسم المرادف

اشتقت الكلمة الإنجليزية "asparagus" من اللاتينية الكلاسيكية ، لكن النبات كان يُعرف سابقاً في اللغة الإنجليزية باسم sperage التي تعني "برعم أو الرمح" وفي اللغة التايلندية "براعم الخيزران الأوروبية" في اللغة التركية ، يُعرف الهليون باسم "kuşkonmaz" ، أي "الطيور لا تستطيع الهبوط في إشارة إلى شكل النبات. (Lord,2021) يُعرف *A. officinalis* على نطاق واسع ببساطة باسم الهليون المخزني، كما يسمى حديقة الهليون ، و في الريف يسمى عشب العصفور sparrow grass وفي بعض البلدان العربية يسمى سكوم كما وأنه يطلق على نبات الهليون عدة أسماء محلية في فلسطين منها حليون وجريوة (سلام, 1994).

2-1-10-2 التصنيف العلمي Scientific classification

Kingdom: Plantae

phylum: Angiosperms

Class: Monocots

Order: Asparagales

Family: Asparagaceae

Subfamily: Asparagoideae

Genus: Asparagus

Species: *Asparagus. officinalis*

(Chakravarty,1976)

3-1-10-2 وصف النبات وموطنه Plant Description and It's Habitat

الهلين هو نبات عشبي معمر شائك يصل ارتفاعه إلى 100-150 سم يحتوي على جذوع قوية مع أوراق ريشية رمحية كثيرة التفرع تشبه الإبرة وتتجمع أوراقه القشرية بشكل يشبه الورد أما الجذر فهو يشبه التاج عرضي مجوف درني ينمو جيدًا في المناخات الاستوائية وشبه الاستوائية. والأزهار على شكل ، لونها أبيض مخضر إلى مصفر جرس شكل (2-6) أما الثمرة عبارة عن توت أحمر صغير وهو سام للإنسان (Smith,2018) هناك نوعان من الهليون ، وهما الأبيض والأخضر. يستخدم الهليون الأبيض على نطاق واسع في أوروبا وآسيا ؛ يحظى الهليون الأخضر بشعبية في الولايات المتحدة ويتم إنتاجه في الغالب في كاليفورنيا وواشنطن. (Pegiou et al.,2019). يحتل الهليون (*Asparagus officinalis*) المرتبة العاشرة من بين أفضل 14 نوع من الخضروات الصحية في العالم إذ ينشأ الهليون من شرق البحر الأبيض المتوسط وآسيا الصغرى إذ يُزرع في جميع مناطق العالم تقريبًا ، وأكبر مناطق الإنتاج هي الصين وأمريكا الجنوبية بيرو (Shahrajabian & Sun,2022)

كما يتم زراعة المحصول وحصده منذ آلاف السنين من قبل العديد من الحضارات القديمة ، بما في ذلك المصريون والإغريق والرومان القدماء ، وبالتالي فإن المحصول له ماضي غني ومتنوع. كما انه موضح على إفريز مصري قديم ، هو أول مؤشر على استخدامه كذلك استخدام في العصور اليونانية والرومانية القديمة كغذاء ومصدر للأدوية العشبية.(سلام، 1994)



شكل (2-6) نبات الهليون (Bowes ,1996)

4-1-10-2 المكونات الفعالة في جذور الهليون Active Components in

Asparagus officinalis L root

الهليون غني بالبروتينات والدهون والفيتامينات والمعادن ، ومحتوياته أعلى بخمس مرات من تلك الموجودة في الخضروات العادية الأخرى (Guo *et al.*,2020). إذ يعد عشباً صينياً تقليدياً وفقاً للكتاب الطبي الشهير "خلاصة وافية للمواد الطبية Compendium of Materia Medica" ، يحتوي الهليون على مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية النباتية النشطة بيولوجياً ، بما في ذلك المركبات النشطة بيولوجياً ، والصابونين الستيرويدي ، والفلافونويد ، والألياف الغذائية .

كذلك غني بالعناصر المعدنية بما في ذلك K و Ca و Mg. كما إن التركيب البروتيني للهليون تحتوي على جميع أنواع الأحماض الأمينية الأساسية كذلك يحتوي على تراكيز مختلفة من فيتامينات A و C و B1 و B2 و E و حمض الفوليك كما جذور الهليون تحتوي عن ما لا يقل عن 15 حمض اميني منها الأرجينين ، الاسبارتك ، الأسباراجين ، الجلوتامين ، التربتوفان ، الليسين ، السيرين ، الروتين ، الكيورسين ، الكافيين والمركبات الأخرى الزيوت الأساسية ، الراتنج ، العفص ، الجليكوسيدات الستيرويدية ، القلويدات متعددة الحلقات ، التربينات والفينولات (Lee *et al.*,2014; Motoki *et al.*,2019).

نظراً لأن مستخلصات جذور الهليون غنية بالعديد من المركبات النشطة بيولوجياً بما في ذلك الجليكوسيدات الستيرويدية ، والقلويدات متعددة الحلقات ، والتربينات والفينولات ، فهي تُستخدم في الطب التقليدي (Fan *et al.*, 2015) وقد تم اقتراحها كمصدر للمنتجات الصيدلانية الطبيعية (Tiwari, 2008; Viuda Martos *et al.*, 2010)

يمكن العثور على العناصر الغذائية والنشاطات الحيوية المختلفة في جذور الهليون ، اعتماداً على الصنف والمنطقة (Zhang *et al.*, 2018a) تحتوي جذور نبات الهليون على 36.8- %52.89 كربوهيدرات ، 2.95- %6.1 بروتين ، 17.93% ألياف خام ، 14.1- %18.20 صابونين ، 5- %6.2 زيت و 4.18% (Mathew *et al.*, 2005; Velavan *et al.*, 2007) من ناحية أخرى ، تم الحصول على محتويات نشطة بيولوجياً أعلى (18.20% إجمالي صابونين ، 14.86% سكريات إجمالية و 12.63% أحماض أمينية حرة) في مستخلص جذور الهليون بعد الاستخلاص مع 75% من الإيثانول (Tian *et al.*, 2013) .

2-10-1-5 الاستعمالات الطبية Medical Uses

يعد نبات الهليون المخزني نباتاً ذا قيمة عالية بسبب خصائصه العلاجية (Iqbal *et al.*,2017). إذ تؤدي الصابونيات المكونة له دوراً محورياً في النشاط المضاد للأورام (Romani *et al.*,2021) وتقليل مخاطر الاضطرابات مثل الإمساك والإسهال وكذلك هشاشة العظام والسمنة وأمراض القلب والأوعية الدموية والروماتيزم والسكري (Guo *et al.*,2020). يعد نبات الهليون غني جداً من الناحية الدوائية لأنه يحتوي على أنشطة مضادة للسرطان (Zhang *et al.*,2019)، مضادة الأكسدة، مضاد للقرحة، مضادة للفطريات و للبكتيريا فضلاً عن انه يعد مضاد للالتهابات (Desoukey *et al.*,2020)، ارتفاع ضغط الدم ومضاد للتخثر (Sanae, & Yasuo,2013). نبات الهليون هو مصدر للنشا المغذي القابل للاكل كما انه منخفض السعرات الحرارية (Zhu *et al.*,2010) و تستخدم البراعم كفاتحة للشهية و لعلاج آلام القلب ، الخفقان ، وضيق التنفس ، الأم الأسنان كما تساعد خصائص المضادات الحيوية في مسحوق البذور في تخفيف الغثيان عن طريق المساهمة في تهدئة المعدة (Redondo-Cuenca *et al.*,2022; Iqbal *et al.*,2017).

أما الجزء الأكثر استخداماً من النبات هو الجذر يتم تحديد جليكوسيدات الستيرويد في الجذور الدرنية إذ أن المركبات النشطة الموجودة في جذور الهليون معروفة جيداً بفوائدها الصحية المتعددة إلى جانب وجود كمية عالية من حمض الفوليك الضروري لإنتاج خلايا الدم الحمراء الجديدة ، تشمل المكونات الكيميائية الأولية الأخرى الزيت العطري ، والأسباراجين ، والأرجينين ، والتيروزين ، والفلافونويد (الكايبيفويل ، والكيرسيتين ، والروتين) ، والراتنج ، والتانين. (Motoki *et al.*,2019) كما أنها مسؤولة عن زيادة معدل إنتاج البول عن طريق تعزيز النشاط الخلوي للكلية. يوفر مادة الروتين التي تقوي جدران الشعيرات الدموية (Zhang *et al.*,2018) تظهر الجذور أيضاً قيمة طبية إذ تستخدم كمنشط ومعزز للصحة الجنسية ومشاكل المتعلقة بانقطاع الطمث (Dwivedi & Mishra,2019) كما تساعد على ادرار الحليب في الإناث (Jashni *et al.*,2016) وفي علاج أمراض الكلى والكبد (Abedi *et al.*,2016). بالمقارنة مع البراعم تعد جذور نبات الهليون مدرة للبول بشكل كبير ويوصى باستخدامها في حالات الاستسقاء وكمهدئ قلبي قوي كما تم استخدامها كعلاج لداء البلهارسيا والسل تظهر الجذور خواص طاردة للبعوض يقال إنها مفيدة ضد الإسهال ، الالتهاب المعوي والوهن العام (Akbar,2020; Guo *et al.*,2020).

أظهرت الدراسات السابقة إن جذور الهليون *A. officinalis L* تحتوي على نسبة كبيرة من مضادات الأكسدة، مما يشير إلى إن الجذور تعمل كمصدر غذائي ممتاز لمضادات الأكسدة الطبيعية لتعزيز الصحة (Mashele, 2019; Zhang *et al.*, 2018) إذ تم استخدامها في الصين كدواء تقليدي لعلاج الالتهاب والسرطان والعدوى والسعال (Guo *et al.*, 2020) كما أظهرت مستخلصات جذور الهليون دور في تعزيز المناعة و زيادة الخلايا الليمفاوية في الطحال (wang *et al.*, 2013). جذور الهليون غنية بفيتامين C (Prasad *et al.*, 2014) الذي يعد مركب مضاد للأكسدة يحمي جسم الإنسان من الجذور الحرة ، ويقوي جهاز المناعة ويحافظ على صحة اللثة البشرية (Li & Zhang, 2015) كما أظهرت جذور نبات الهليون نشاط مضاد للفطريات ضد الخمائر المسببة للأمراض البشرية مثل داء المبيضات (Desoukey *et al.*, 2020).

تعد جذور الهليون ذات أهمية طبية عديدة يتم استخدامها في حالات النقرس ،الروماتيزم ولخفض ضغط الدم كذلك مفيد لعلاج التهاب المفاصل (Kumar *et al.*, 2023). كما إن مستخلصات جذور الهليون تكافح الشيخوخة وتقوي الذاكرة (Sui *et al.*, 2017)

6-1-10-2 الآثار الجانبية side effect

يعد الهليون بشكل عام آمنًا عند تناوله بكميات قليلة بها ومع ذلك، فلا ينصح باستخدام الهليون إذا كان شخص يعاني من امراض الفشل الكلوي أو إذا كان يعاني من الإسهال (Iqbal *et al.*, 2017).

3- المواد وطرائق العمل Materials and Methods

3-1 المواد الكيميائية Chemicals materials

يحتوي الجدول (3-1) جميع المواد الكيميائية المخبرية والكواشف مع الشركة المجهزة ومنشئها.

جدول (3-1) المواد الكيميائية ومنشئها

اسم المادة	الشركة المجهزة ومنشئها
الفوكسين القاعدي	Sharlaue-Espin
الومنيات البوتاسيوم	BDH-England
او كسيد الزئبق	BDH-England
حامض الخليك الثلجي	Sharlaue-Espin
حامض الفوسفوتنكستك	Sharlaue-Espin
حامض الهيدروكلوريك	Sharlaue-Espin
زايلين	GCC-England
شمع البرافين	Merc-German
عده فحص الأستروجين	Veda Lab Veda-Germany
عده فحص التوستستيرون	Veda Lab Veda-Germany
عده فحص الهرمون اللوتيني	Veda Lab Veda-Germany
عده فحص الهرمون المحفز للحويصلات	Veda Lab Veda-Germany
فحم حيواني منشط	BDH England
فورمالين(37)%	GCC –England

Accord healthcare limited, United kingdom.	letrozole	اللتريزول
HiMedia- India	Carboxymethylcellulose sodium salt (CMC) powder	مسحوق الكابوكسي مثيل الصوديوم
BDH-England	Light Green reagent	كاشف الاخضر
Scharlau- Spain	Ethanol alcohol	كحول إيثانول 96 %
Scharlau-Spain	Absolute alcohol	كحول مطلق
BDH-England	Chloroform	كلوروفورم
BDH-England	Chromo trope 2R	مادة
Himedia - India	Lab. Put. Ltd	مادة DPX
BDH England	Hemotoxyline and Eosin	ملون هيماتوكسيلين وايسين
Sharlaue-Espin	Potassium hydroxide	هيدروكسيد البوتاسيوم
BDH England	tris-bufferd salin	محلول TBS
Sharlaue-Espin	Hydrogen peroxide	بيروكسيد الهيدروجين
BDH England	Biotinylated goat antibody	الجسم المضاد
BDH England	ki67	عدة فحص انزيم

2-3 الاجهزة المستعملة والمستلزمات المختبرية العامة Instruments used and General laboratory instruments

استعملت في هذه الدراسة المواد والاجهزة التالية مع الشركة المجهزة ومنشئها جدول (2-3).

جدول (2-3) الاجهزة والادوات مع منشئها

الشركة المجهزة ومنشئها	الاجهزة والادوات
China-China MHEC	Cover slides أغطية الشرائح الزجاجية
Esplf-Germany	Plastic test tube أنابيب اختبار بلاستيك

Volac-England	pyrex	أواني زجاجية مقاومة للحرارة
Harshman-Germany	Staining Gar	جارات زجاجية
Germany Heraeus Christ	centrifuge	جهاز الطرد المركزي
Bio Merieux-France	Mini Vides	جهاز المنى فايدس
Chicago Surgical & Electrical USA co.	Water bath	حمام مائي
S.I.E. Pakistan	Dissecting set	سيت تشريح
China- China MHEC	Slides	شرائح زجاجية
Korea- Daihan-lab. Tech	Electric oven	فرن كهربائي
Canon-Japan	Digital Camera	كاميرا رقمية
Germany-Human scop	Light Microscop	مجهر ضوئي
Medical ject- S.A.R.	Disposable Syringes	محاقن طبية
Histo-Line Lab. Mod. MRS Italy 3500	Rotary microtome	المشراح الدوار
Germany-Sartorius	Electric balance	ميزان الكتروني
Sartorius-Germany	Ocular micrometer	مقياس عيني دقيق
Turck 0.33mm Zelpa-Belgium	Filter paper	ورق ترشيح

3-3 استحثاث تكيس المبايض

استعملت في هذه الدراسة 1 mg من مادة الليترزول Ietrozole لاستحثاث تكيس المبايض في اناث الجرذ الأبيض و تم تذويبها في 1% carboxymethylcellulose powder (CMC) (من خلال اخذ 1 mg من CMC ب99 مل من الماء المقطر) ثم جرعت للحيوانات فمويا باستخدام أداة التجريع (Peng *et al.*,2021; Wang *et al.*,2020) gavage وتم حساب الجرعة حسب وزن كل حيوان وفق المعادلة التالية :

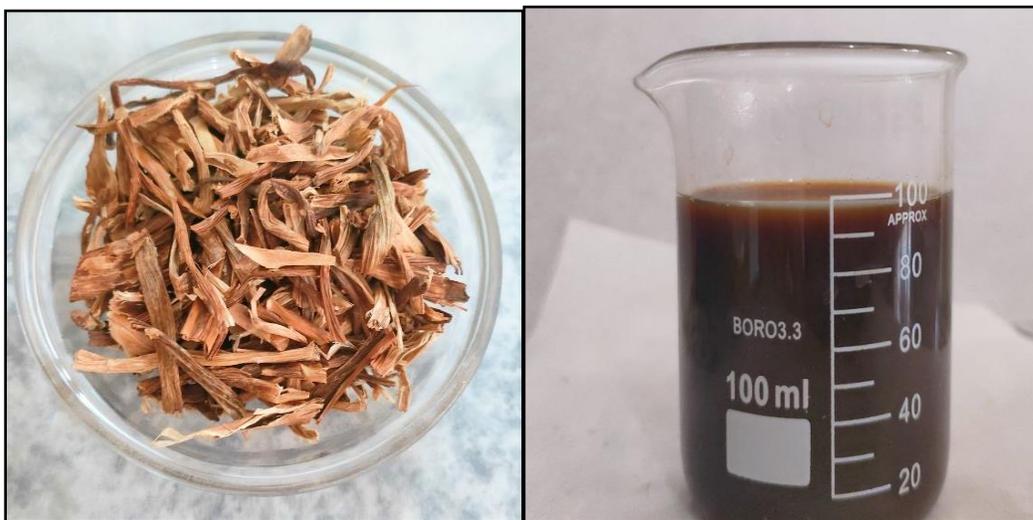
$$\text{وزن الجرعة ملغم} \backslash \text{كغم} = \frac{\text{وزن الجرعة المقررة} \times \text{وزن الحيوان}}{1000}$$

4-3 النباتات المستعمل Plants Used

تم شراء جذور الهليون المستعملة في هذه الدراسة من الأسواق المحلية وقد صنفت من قبل الأستاذ المساعد الدكتورة نيبال مطير طراد تخصص (تصنيف نبات) ، كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء .

3-4-1 تحضير جذور الهليون Preparation of asparagus officinalis

وضعت جذور الهليون في الفرن لتجفيفها ثم طحنت وتم وزنها ومزج الخليط مع 70% من الكحول وترك لمدة 48 ساعة مع التحريك المستمر بعد ذلك تم ترشيحه وتصفيته بواسطة عدة طبقات من الشاش وصبه في أواني معقمة ووضع الخليط في الفرن ليجف بدرجة حرارة 120°C في فصل الشتاء وبدرجة حرارة الغرفة في فصل الصيف ثم جمع المستخلص الخام من خلال قشطه ووضعها بأواني زجاجية معقمة في الثلاجة لاستخدامها في التجربة لاحقاً (Symes et al.,2018)، وتم تحضير الجرعة بتركيز 400 mg/kg وحسب اوزان الحيوانات (Jashni et al.,2016)



صورة(3-1) توضح تحضير مستخلص جذور الهليون

5-3 حيوانات التجربة Experimental Animals

استعملت في هذه الدراسة 35 جرذاً بالغاً من نوع Albino Rates بأعمار تراوحت بين (3-4) شهر وبلغت أوزانها (150-250) غم وتركت لمدة اسبوعين لتتأقلم ووضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية خاصة بتربية الجرذان، مزودة بغطاء حديدي مشبك يحتوي على معلق امامي ومجهز بقناني خاصة بشرب الماء مزودة بحلمة في نهايتها في درجة حرارة تتراوح بين (25-30) م و فترة الاضاءة 12 ساعة تقريباً طوال فترة الدراسة وتغذيتها على العليقة الحيوانية الخاصة التي تسمى ب Pellets .

6-3 تصميم التجربة Experimental Design

صممت هذه التجربة لدراسة التأثيرات النسجية، الكيمياء نسجية، الكيمياء النسجية المناعية والوظيفية لجذور الهليون على متلازمة تكيس المبايض وخصوبة الإناث تراوحت أعداد الإناث البالغة (35) جرذ وأوزانها تتراوح ما بين (150-250) غم قسمت بشكل عشوائي إلى 5 مجاميع، 6 جرذ لكل مجموعة وتمت معالجتها على النحو التالي شكل (1-3) :

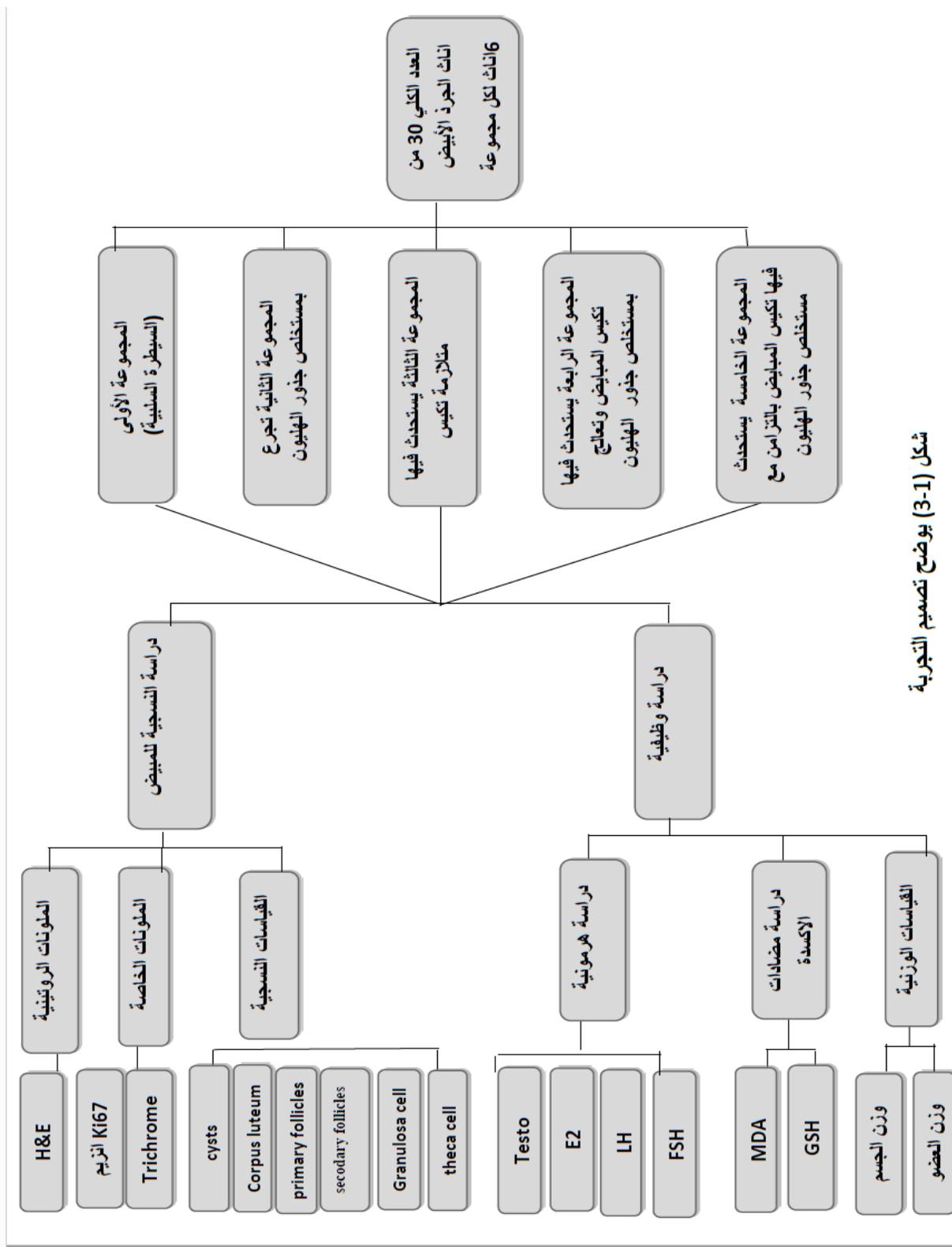
1- المجموعة الأولى G1: جرعت فمويا بكاربوكسي مثيل السليلوز 1% CMC لمدة 28 يوم و عدت مجموعة سيطرة سلبية .

2- المجموعة الثانية G2: جرعت فمويا بمستخلص جذور الهليون *Asparagus officinals* بتركيز 400 ملغم | كغم لمدة 28 يوم .

3- المجموعة الثالثة G3: جرعت فمويا بمادة الليتريزول 1gm المذاب في 1% CMC لمدة 28 يوم حيث استحث في هذه المجموعة متلازمة تكيس المبايض و عدت مجموعة سيطرة موجبة .

4- المجموعة الرابعة G4: جرعت فوميا بمادة الليتريزول 1gm المذاب في 1% CMC لمدة 28 يوم لاستحث التكيس و عولجت ب 400 ملغم | كغم بمستخلص الهليون *Asparagus officinals* لمدة 28 يوم أخرى (أي ان مدة هذه المجموعة كانت 56 يوم).

5- المجموعة الخامسة G5: جرعت فمويا بمستخلص جذور الهليون *Asparagus officinals* بتركيز 400 ملغم | كغم وبعد ساعتين وجرعت فمويا بمادة الليتريزول 1gm المذاب في 1% CMC لمدة 28 يوم .



شكل (3-1) يوضح تصميم التجربة

7-3 جمع العينات النسجية Collection of tissue samples

خدرت الجرذان بالكلوروفورم وتم التضحية بالجرذان بالطريقة المغلقة وبعد موتها تم استئصال المبايض وغسلها بالماء المقطر وتم وزنها بالميزان الحساس وتم حفظها في محلول الفورمالين لمدة 48 ساعة فقط إلى حين استعمالها للتقطيع النسجي .

8-3 جمع عينات المصل Collection of serum samples

تم سحب عينات الدم عن طريق طعنة القلب لكل من الجرذان المعاملة وغير المعاملة (سيطرة)، وتم الاحتفاظ بالدم لمدة لا تزيد عن ساعتين في أنبوبة Gel Tube وجمع المصل باستعمال جهاز الطرد المركزي بمعدل 3000 دورة/ دقيقة لمدة 15 دقيقة وجمد بدرجة 20°C - واستعملت عينات المصل لقياس بعض المعايير التي تشمل:

1- تركيز بعض الهرمونات وهي :

- تركيز هرمون الاستروجين Estrogen
- تركيز هرمون التستوستيرون testosterone
- تركيز الهرمون المحفز للجريب Follicle stimulating hormone (FSH)
- تركيز الهرمون اللوتيني Luteinizing hormone (LH)
- 2- المعايير الكيموحيوية
- تركيز المالوندايالديهايد Malondialdehyde (MDA)
- تركيز الكلوتاثيون المختزل Reduced Glutathion (GSH)

9-3 الطرائق Methods

1-9-3 تحضير المقاطع النسجية Histological Tissue Preparations

تم تحضير المقاطع النسجية وفقا لطريقة (2013) Suvarna وجماعته وكما يأتي :

1- محاليل التثبيت Fixation fluid

وضعت النماذج في محلول فورمالين Formalin تركيز 10 % لمدة 48 ساعة.

2- الأنكاز Dehydration

مررت النماذج ب بسلسلة تصاعدية من الكحول الأثيلي (70%، 80%، 90%، 100%) لمدة ساعتين دقيقة لكل تركيز لسحب الماء من الأنسجة.

3- الترويق Clearing

وضعت النماذج في الزايلين بتبديلين لمدة 5 دقيقة لكل تبديل لجعل العينات اكثر شفافية.

4- التشرب Infiltration

وضعت النماذج في شمع البارافين تبديلات متتالية في درجة انصهار 54-56 درجة مئوية ووضعت في فرن درجة حرارته 60 درجة مئوية ولمدة نصف ساعة لكل تمريره لضمان عملية التشرب بالكامل .

5- الطمر Embedding

وضعت النماذج المشربة في قالب على شكل حرف L ثم صب الشمع الذائب وتركت النماذج لتتصلب بدرجة حرارة المختبر وفصلت عن القالب و تم الاحتفاظ بها حتى وقت تقطيعها .

6- التقطيع Sectioning

بعد تبريد القوالب تم تقطع العينة باستعمال مشراح اليدوي الدوار Rotary microtome بسمك 5 مايكروميتر و نقل الشريط بواسطة ملقط إلى حمام مائي بدرجة 50 درجة مئوية لغرض تسطح النسيج لمدة (1-2 دقيقة) ثم حملت أشرطة المقاطع على شرائح زجاجية Slides وتركت لتجف بدرجة حراره المختبر 37 درجة مئوية.

2- 9-3 Histological Study الدراسة النسجية

1-2-9-3 ملون الهيموتوكسلين والأيوسين Haematoxylin and Eosin Staining

1- ملون الهيموتوكسلين هارس Harris's Haematoxylin Stain

وتعد من الملونات القاعدية وتستعمل لتلوين النوى باللون الأزرق وحضر الملون وفقاً للطريقة المتبعة (Suvarna et al.,2013):

المادة	الكمية
مسحوق الهيموتوكسلين Haematoxylin powder	غم (2.5)
شـبـب Potassium Or Ammonium alum البوتاسيوم أو الأمونيوم	غم (50)
كحول أثيلي مطلق Absolute alcohol	مل (25)
ماء مقطر Distilled water	مل (500)
أوكسيد الزئبق الاحمر Red mercuric oxide	غم (1.25)
حمض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	مل (20)

طريقة التحضير Preparation Method :

- 1- حل بلورات الهيماتوكسيلين في الكحول الإيثيلي .
- 2- حل الشبب في الماء المقطر عن طريق التسخين .
- 3 خلط المحلول الأول مع المحلول الثاني .
- 4- يستمر التسخين للغليان إن أمكن
- 5- إزالة المحلول المغلي عن الحرارة وتم اضافة 1.25غم من أوكسيد الزئبق ببطء.
- 6- تسخين المحلول حتى يصبح ذو لون أرجواني داكن.
- 7 - وبعد ذلك تبريد المحلول في حمام مائي بارد ليكون جاهزاً للاستعمال.

8- تم إضافة 20 مل من حمض الخليك الثلجي إلى المحلول.

9- رشح المحلول قبل الاستعمال .

2- ملون الأيوسين **Eosin stain** وتم تحضيرها وفقا لطريقة (Suvarna et al.,2013)

المادة	الكمية
أيوسين Eosin	(1) غم
حمض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	(1) مل
الكحول الأيثيلي 70 % Ethyl alcohol	(99) مل

أذيب الأيوسين في الكحول ثم أضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشحت قبل الاستعمال وتم تخزينها بدرجة حرارة الغرفة 37 درجة مئوية .

طريقة التحضير Preparation Method :

- 1- وضعت الشرائح في الزيلين لمدة 15 دقائق لأزاله الشمع .
- 2- ثم ترطيب المقاطع عن طريق نقلها إلى الكحول المطلق ، ثم إلى الكحول الايثيلي 100% و 90% و 80% و 70% لمدة 5 دقائق لكل تمريرة.
- 3- غُسلت الشرائح في المياه الجارية لمدة دقيقة ووضعت في ملون هيماتوكسيلين هاريس لمدة 3 دقائق.
- 4- بعد ذلك غُسلت الشرائح في الماء الجاري لمدة دقيقة .
- 5- ثم لونت بالأيوسين لمدة 5 دقائق.
- 6- بعد ذلك تم غسل الشرائح بالماء المقطر لمدة دقيقتين .
- 7- جففت الشرائح عن طريق وضعها في سلسلة تصاعديّة من الكحول الايثيلي 70% و 80% و 90% و 100% لمدة 5 دقائق .
- 8- وضعت الشرائح في الزايلين لمدة 10 دقائق
- 9- حملت الشرائح بواسطة المادة المثبتة PDX وتركت لتجف بدرجة حرارة المختبر .

3-9-3 الدراسة الكيمياء نسجية Histochemical Studies

1-3-9-3 ملون التميز الثلاثية الألوان Gomori's One Step Trichrome Stain تم استعمالها لتلوين النسيج الضام وألياف العضلات الملساء و الألياف المغراوية إذ تظهر هذه الألياف بلون أخضر أما الياف العضلات الملساء والنواة تظهر باللون الأحمر وفقاً لطريقة (Hansen,2006).

المادة	الكمية
Chromotrope 2R	0.6 غم
الأخضر الفاتح Light Green	0.3 غم
حمض الخليك الثلجي Glacial Acetic Acid	1.0 مل
حمض الفوسفورتنكستك Phosphotungstic Acid	0.8 غم
ماء مقطر Distilled Water	100 مل

أذيبت كل المكونات بالترتيب بالماء المقطر ثم أضيف إليها حامض الهيدروكلوريك HCl المركز, و تركت لمدة 24 ساعة بالثلاجة عند 4 درجة مئوية قبل الاستعمال.

طريقة التصبغ Staining Procedure:

- 1- أزيل الشمع من الشرائح باستعمال الزايلين لأزاله الشمع لمدة 10 دقائق لكل مرحلة .
- 2- مررت الشرائح بسلسلة تنازلية التركيز من كحول الأيثلي (100% , 90% , 80% , 70%) لمدة دقيقتين لكل تركيز ثم غسلت بالماء المقطر.
- 3- وضعت الشرائح في محلول بوين في الفرن 56 درجة مئوية لمدة ساعة .
- 4- غسلت الشرائح بماء الحنفية الجاري حتى اختفاء اللون الأصفر .
- 5- لونت الشرائح بالهيماتوكسولين ولمدة دقيقة ونصف كصبغة مضادة .
- 6- غسلت الشرائح بماء الحنفية
- 7- لونت المقاطع بصبغة Trichrome لمدة 15 – 20 دقيقة .
- 8- وضعت الشرائح في 0.2% حامض الخليك actic acid لمدة دقيقتين .
- 9- عمل Blot يعني وضع كل مقطع بين ورقتي ترشيح والمسح عليها براحة اليد بهدوء.
- 10- غمست الشرائح بالماء المقطر .
- 11- مررت الشرائح بالكحول الايثلي بتركيز 90% ثم 100% و روقت الشرائح بالزايلين xylene.

9-3-4 الدراسة الكيمياء النسجية المناعية Immunohistochemistry Study

9-3-4-1 تعبير انزيم Ki67 في انسجة المبيض

اعتمدت هذه الطريقة على مبدأ الكشف عن مستضد خاص في النسيج باستخدام الجسم مضاد إذ يتم الكشف عن معقد المستضد والجسم المضاد (Antigen – antibody complex) و الذي يلتصق بالشريحة الزجاجية إذ كانت طريقة التلوين المناعي المستخدمة في الدراسة الحالية هي تقنية Polydetector plus RP حسب طريقة (shi *et al.*, 1991) وتضمنت ما يلي :

- 1- قطعت القوالب الشمعية الحاوية على النسيج وبسمك 5 مايكروميتر ووضعت على شرائح مشحونة بشحنة موجبة .
- 2- سخنت الشرائح الزجاجية في فرن درجة حرارته 60 م لمدة ساعتين .
- 3- وضعت الشرائح بعد إخراجها من الفرن في 3 تغيرات زايلين لمدة 5 دقائق لكل تغير لازالة الشمع.
- 4- مررت الشرائح الزجاجية في ثلاث تغيرات من الايثانول تنازليا (100%، 90% لمدة 10 دقائق لكل تغير ثم 70% لمدة 5 دقائق.
- 5- وضعت الشرائح الزجاجية في محلول Target Retrieval وتم وضعها في حمام مائي ترفع درجة حرارته تدريجيا الى ان تصل 40 درجة مئوية.
- 6- تركت لتبرد في درجة حرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة.
- 7- غسلت الشرائح بمحلول Tris-buffered saline (TBS) لمدة 5 دقائق .
- 7- تم تحديد منطقة النسيج دائريا بواسطة قلم PAP.
- 8- حضنت الشرائح الزجاجية بعد اضافة كمية من بيروكسيد الهيدروجين (Hydrogen peroxide) تركيز 3% على كل المقاطع النسجية لمدة 5 دقائق بدرجة حرارة الغرفة و غسلت الشرائح بمحلول (TBS) لمدة 5 دقائق.
- 9- أضيفت الاجسام المضادة الأولية الى المقاطع النسجية لمدة 45 دقيقة في درجة حرارة الغرفة ثم غسلت الشرائح بمحلول (TBS) لمدة 5 دقائق.
- 10- حضنت الشرائح الزجاجية بكمية من مادة الربط (Biotinylated Goat Antibody) (القنينة 1) لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة الغرفة ثم غسلت الشرائح بمحلول (TBS) لمدة 5 دقائق.

- 11- حضنت الشرائح مع كمية كافية من Strept ABC complex (القنينة 2) لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة الغرفة ثم غسلت الشرائح بمحلول (TBS) لمدة 5 دقائق.
- 12- غسلت الشرائح بمحلول Tris-buffered saline (TBS) لثلاث تغيرات ولمدة 5 دقائق لكل تغير .
- 13- حضنت الشرائح باستخدام محلول DBA لمدة 10 دقائق , حيث تم تحضير DAB عن طريق إضافة قطرة واحدة من كاشف PALY DAB Chromogenic لكل مل من Poly Detector DAB Buffer.
- 14- غسلت الشرائح بمحلول (TBS) لمدة 5 دقائق بعدها بالماء المقطر لمدة 5 دقائق .
- 15- صبغت الشرائح بصبغة الهيموتوكسولين Hematoxylin لمدة دقيقتين .
- 16- غسلت الشرائح بالمياه غير المتأينة لمدة 5 دقائق.
- 17- حملت الشرائح بمادة التحميل وتركت لتجف بدرجة حرارة المختبر.

5-9-3 الفحص والتصوير المجهرى Microscopic study and photography

تم تصوير المقاطع النسجية باستعمال مجهر ضوئي نوع MEIJI light microscope مزود بكاميرا رقمية Digital Camera نوع Canon عالية الدقة تحت قوى (40X, 10X) وقد تم قياس الابعاد باستخدام المقياس العيني الدقيق Ocular.

6-9-3 القياسات النسجية Histological Morphometric

تم حساب القياسات النسجية للشرائح المحضرة من نسيج المبيض باستعمال المقياس العيني المـتري الدقيق (Ocular micrometer, OM) (Galigher and Kozoloff, 1964) المثبت في المجهر الضوئي . بعد معايرة الـ Ocular مع الـ Micrometer stage لكل قوة تكبير تم قياس عدد الجريبات البدائية , الأولية , الثانوية , الجسم الأصفر و عدد الاكياس لكل مليمتـر مربع في انسجة المبايض وقياس سمك الطبقة الحبيبية والغمدية في الجريب الثانوي للمبيض .

7-9-3 القياسات الهرمونية Hormonal Assays

تم استعمال عينات المصل لقياس الهرمونات التالية: الأستروجين (E2) ، التوستسترون (TESTO) ، الهرمون المحفز لنمو الحويصلات (FSH) والهرمون اللوتيني (LH) باتباع تقنية : Enzyme linked fluorescent Assya Technique واستخدم جهاز Bio Merieux (Mini VIDAS) مع عدة فحص للهرمونات التالية:

- 1- عدة قياس الأستروجين Estrogen kits
- 2- عدة قياس التوستسترون testosterone kits
- 3- عدة قياس الهرمون المنبه لنمو الجريبات FSH kits
- 4- عدة قياس الهرمون اللوتيني LH kits

1-7-9-3 قياس تركيز الهرمونات Estimation of hormones Concentration

تم قياس تركيز الهرمونات الاستراديول , التستوسترون, الهرمون المحفز لنمو الجريبات والهرمون اللوتيني وذلك باتباع الخطوات المرفقة مع عدة الفحص الخاصة بالهرمون (Simoni et al.,1997) المتكون من المواد الآتية :

- 1- أشرطة (STR) Strips الخاصة بهرمونات بهرمون Estradiol ,testosterone ,FSH ,LH: وهي أشرطة جاهزة للاستعمال من 10 حفر wells مغطاة بصفيحة رقيقة ومعلمة لغرض تمييزها .
 - 2 - Solid phase receptacles (SPRs) : وهي جاهزة للاستعمال تشبه تماماً (Tip) المستعمل في الماصة الدقيقة الا انها معلمة في نهايتها العريضة بالرمز الهرمون لغرض تمييزها أيضاً .
 - 3 - control Estradiol (C1) ,testosterone ,FSH ,LH (S1) calibrator : وهذه المواد جاهزة للاستخدام .
 - 4 - بطاقة MIE وهي بطاقة جاهزة تحتوي على المعلومات المشفرة الرئيسة لبيانات المعايرة المستعملة في تقويم الاختبار الخاص بتركيز الهرمونات Estradiol ,testosterone ,FSH ,LH .
- اعتمد مبدأ قياس تركيز هرمونات على طريقة Enzyme immunoassay sandwich method with a final Fluorescent detection .

طريقة العمل

تتضمن طريقة العمل الخطوات التالية :

- 1 - وضعت بطاقة M / e الخاصة بعدة الفحص في المكان المخصص لها في جهاز Minividas ليتعرف عن طريقها على الاختبار بشكل أوتوماتيكيا إذ بدونها لا يتمكن الجهاز من إظهار النتيجة ومن ثم طباعتها .
- 2 - تم استعمال شريط SPR & STR واحد لكل من مصل الدم القياسي والسيطرة Standard & Control وتوضع في المكان المخصص لها في الجهاز .
- 3 - تم سحب 100 µl من عينة مصل الدم وتوضع في الحفرة (1) الخاصة بها على الشريط (STR) Strip ويتم ذلك لمصل الدم القياسي والسيطرة .
- 4 - تم اتباع الخطوات الخاصة بالجهاز والموجودة في الـ MANUAL الخاص بالجهاز ليقوم الجهاز بالبدء بعملية المعايرة أوتوماتيكيا والتي تستغرق مدة 45 دقيقة .
- 5 - بعد أن تمت المعايرة وطباعة النتائج استخرجت STR و SPR من الجهاز ووضعت في حاوية خاصة حيث ان هذه الأشرطة تستعمل لمرة واحدة فقط .

3-9-8 القياسات الكيموحيوية Biochemical Analysis

3-9-8-1 قياس تركيز المألونديالديهيد (MDA) في مصل الدم

استعملت طريقة التفاعل مع حامض الثايوربايتيورك thiobarbituric acid (TBA) تم قياس تركيز المألونديالديهيد (MDA) الذي يمثل احد النواتج الرئيسية لعملية اكسدة الدهن ويعد مستواه مؤشرا لهذه العملية إذ يعتمد القياس على التفاعل بين المألونداي الدايهيد مع (TBA) (Trush *et al.*, 1981).

المحاليل المستعملة

1- محلول الثايوبارباتيورك (TBA-solution)

يحضر بإذابة 0.6 غم من مسحوق الTBA بوضعه في أنبوبة زجاجية ويضاف تدريجيا الماء المقطر ليصل إلى الحجم النهائي 100 مللتر وبعد ذلك توضع في حمام ساخن بدرجة حرارة 37 م لمدة 24 ساعة ويحضر هذا المحلول عند الاستعمال.

2- محلول حامض الخليك الثلجي ثلاثي الكلور (Trichloro Acetic Acid (TCA-solution)

يحضر هذا المحلول بتركيزين ، التركيز الأول 17.5% يحضر بإذابة 17.5 غم من مادة TCA في 100 مللتر من الماء المقطر ، والتركيز الثاني 70% يحضر بإذابة 70 غم من المادة نفسها في 100 مللتر من الماء المقطر ويحفظ في الثلاجة لحين الاستعمال.

طريقة العمل

- 1- يؤخذ 150 مايكروليتر من مصل الدم ويضاف اليه 1 مل من محلول TCA بتركيز 17.5% ويضاف 1 مللتر من محلول TBA الى المزيج ، ويرج جيدا وتحضن الأنابيب في ماء مغلي لمدة 15 دقيقة .
- 2- تبرد العينات ويضاف اليها 1 مللتر من محلول TCA بتركيز 70% ويترك المزيج بدرجة 37 مئوية لمدة 20 دقيقة .

3- يفصل الراشح باستعمال جهاز الطرد المركزي بسرعة 2000 دورة/دقيقة ولمدة 5 دقائق .

4- تقرأ الامتصاصية عند الطول الموجي 532 نانوميتر باستعمال جهاز المطياف الضوئي ويحسب مستوى

$$MDA \text{ حسب المعادلة الاتية : } serum \ MDA = \frac{Absorbance}{dx \epsilon} \times D.F$$

الحسابات: نستخرج تركيز المألون ثنائي الدهيد حسب المعادلة أعلاه

➤ serum MDA = تركيز المألون ثنائي الدهيد .

➤ Absorbance = الامتصاصية (من الجهاز).

➤ d = عرض الخلية (1 سم وهو ثابت).

➤ ε = معامل الممتصية ($1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)

➤ D.F = معامل التخفيف ويساوي 5.15 42

3-8-9-2 قياس تركيز الكلوتاثيون (GSH) في مصل الدم

تم قياس تركيز الكلوتاثيون في مصل الدم باستعمال طريقة كاشف المان Ellman المتبعة من قبل (Moron *et al*, 1979)

المحاليل المستعملة

1-محلول حامض السلفوساليسيليك Solution sulfosalicylic acid

يحضر بإذابة 4غم من حامض السلفوساليسيليك في 100 مليلتر من الماء المقطر ويحفظ في الثلاجة .

2-محلول دارى الفوسفات Solution phosphate buffer

يحضر بمزج (0.6M KH₂PO₄) و (0.08 M Na₂HPO₄) ويضبط الاس الهيدروجيني عند 8.

3- محلول كاشف المان Elman's

يحضر بتركيز 0.1 ملي مول بإذابة 0.00396 غم من مادة 2- Nitrobenzoic acid 5-5 dithiobis في 100 مليلتر من المحلول المنظم ويحفظ الكاشف في الثلاجة .

طريقة العمل

1-مزج حجم متساوي (150) مايكروليتر من مصل الدم ومحلول حامض Sulfosalicylic acid بتركيز 4%
2-فصل الشرائح بإستعمال جهاز الطرد المركزي بسرعة 2000 دورة /دقيقة لمدة 5 دقائق. 3 سحب 150 مايكروليتر من الشرائح الى انبوبة اختبار وأضيف اليها 4.5 مللتر من كاشف المان 0.1 Ellmans ملي مول، وتترك لمدة 5 دقائق.

4- فرقت الامتصاصية للمحلول باستعمال جهاز الطيف الضوئي عند الطول الموجي 412 نانوميتر تم حساب تركيز الكلوتاتايون في مصل الدم باستخدام المعادلة الآتية:

$$\frac{\text{Absorbance}}{E \times L} = \text{تركيز الكلوتوتايون (ميكرومول / مول)}$$

$$E=13600 \text{ M}^{-1}\text{CM}^{-1}$$

$$L = \text{light path (Cm)}$$

9-9-3 التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تم إجراء التحليل الإحصائي باستعمال تحليل التباين الاحادي (ANOVA) one analysis of variance (ANOVA) (way anova table) واختبار معنوية الفروقات بين القياسات النسجية باستعمال اختبار اقل فرق معنوي (Steel and Torries, 1980) (P<0.05) عند مستوى معنوية (LSD) least significant differences.

4- النتائج والمناقشة Results And Discussion

1-4 تأثير مستخلص جذور الهليون على متلازمة تكيس المبايض

أشارت النتائج إلى إن مستخلص جذور الهليون له تأثير فعال على التطور المبيض وعلاج متلازمة تكيس المبايض.

1-1-4 الدراسة النسجية Histological study

1-1-1-4 ملون هيماتوكسلين الأيوسين Haematoxylin and Eosin Staining

أظهرت النتائج النسجية لمقاطع المبايض التغييرات التالية:

• مجموعة السيطرة Control Group

أظهرت المقاطع تركيب نسجي طبيعي للمبيض يتكون من قشرة خارجية واللب الداخلي، مع وجود جريبات في مراحل مختلفة من التطور والجسم الأصفر (صورة 1-4).

• مجموعة الهليون Asperges Group

أظهر الفحص المجهرى لمقاطع المبايض في الحيوانات المعاملة بمستخلص جذور الهليون زيادة في الجريبات المبيضية في مرحلة مختلفة من النمو والعديد من جريبات جراف الناضجة (صورة 2-4).

• مجموعة تكيس المبايض PCOS Group

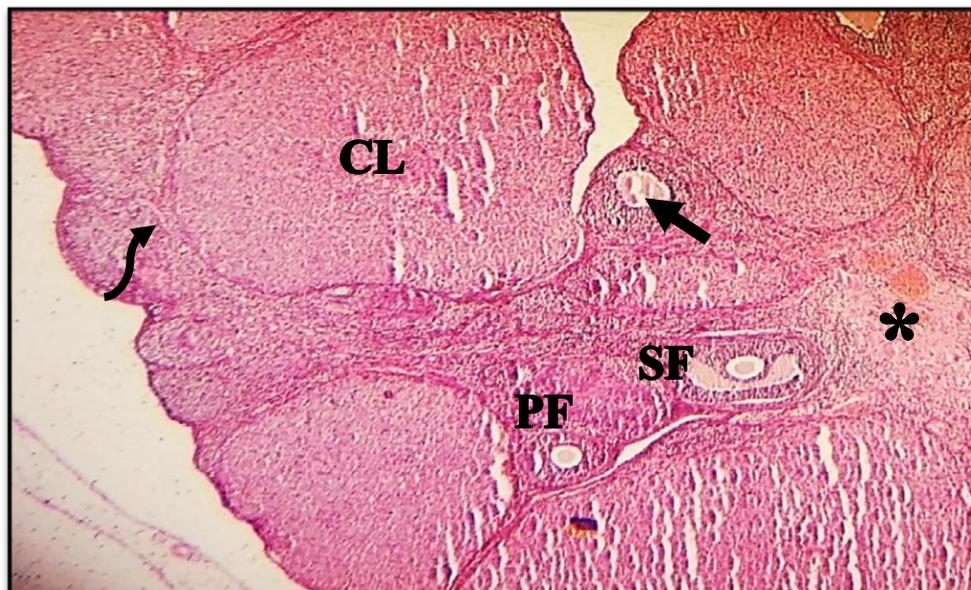
أظهرت مقاطع الجرذان المستحث فيها تكيس المبايض بواسطة الليتريزول العديد من الجريبات المتكيسة المتوسعة على سطح المبيض مع طبقة حبيبية رقيقة، وجريبات أخرى تظهر حطام الخلايا في تجويفها الداخلي فضلا عن وجود الكثير من الرتق الجريبي (صورة 3-4).

• مجموعة العلاجية Treatment Group

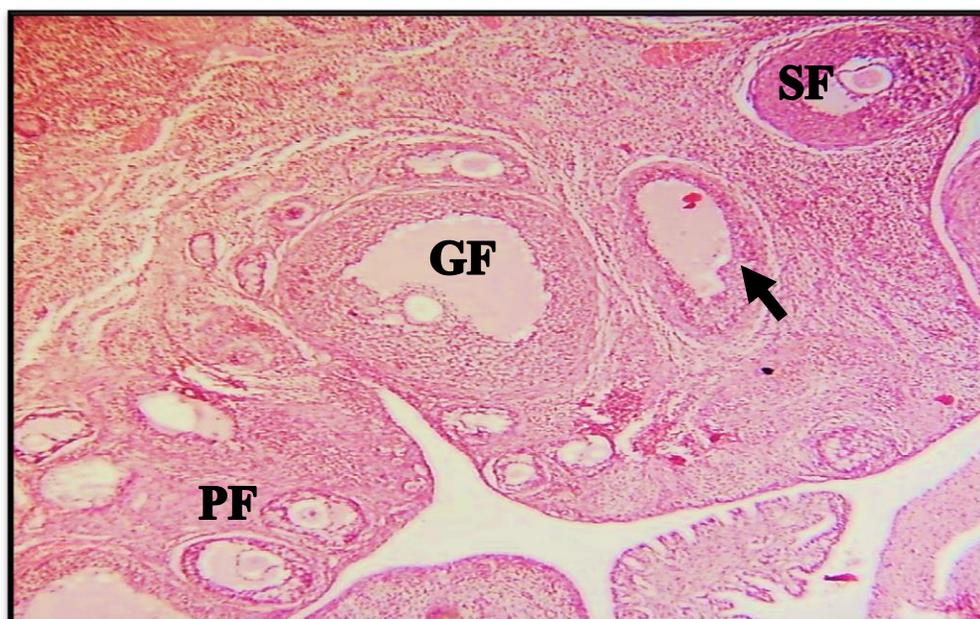
تظهر انسجة المبايض التي تم الحصول عليها من الجرذان المعالجة بمستخلص جذور الهليون جريبات في مراحل نمو مختلفة فضلا عن الجسم الأصفر وغياب الجريبات المتكيسة (صورة 4-4).

• مجموعة الوقائية preventive Group

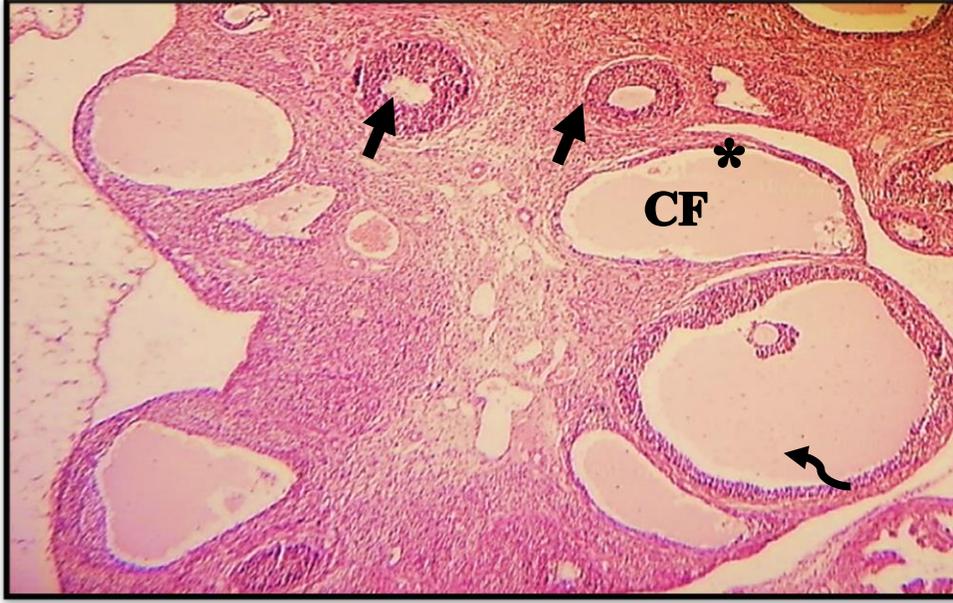
أظهر الفحص النسجي في هذه المجموعة وجود جريبات مبيضية وجسم اصفر فضلا عن الرتق الجريبي وعدد قليل من الجريبات المتكيسة (صورة 4-5).



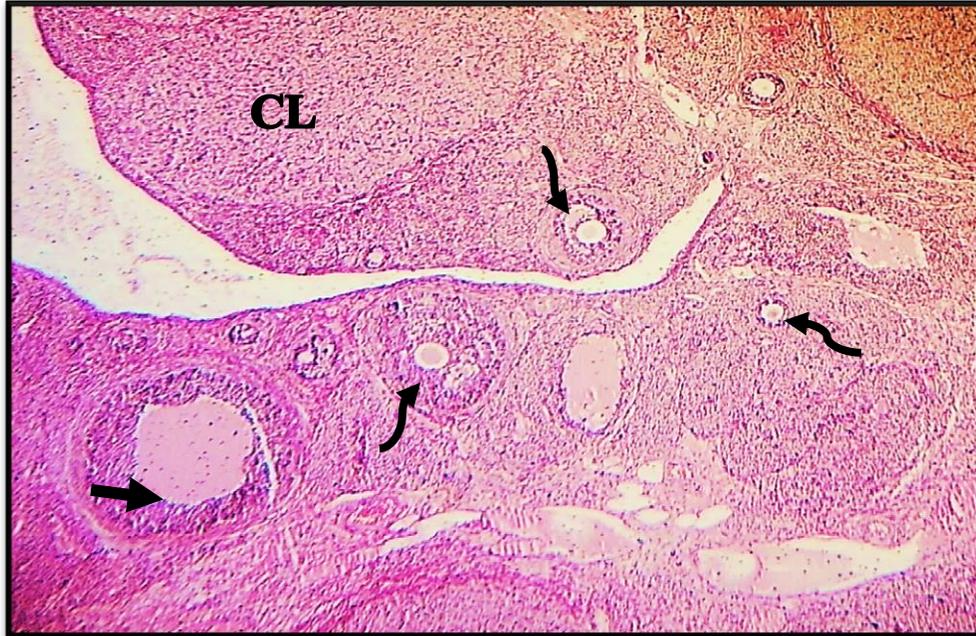
صورة (1-4) مقطع نسجي في المبيض لمجموعة السيطرة، يلاحظ فيه تركيب نسجي طبيعي متمثل بالقشرة الخارجية (سهم حلزوني) واللب الداخلي (نجمة) ووجود الجريب الثانوي (SF) secondary follicle ، الجريب الاولي primary follicle (PF) والجسم الأصفر (CL) corpus luteum فضلا عن وجود الرتق الجريبي (السهم) Atretic follicle (100X H & E).



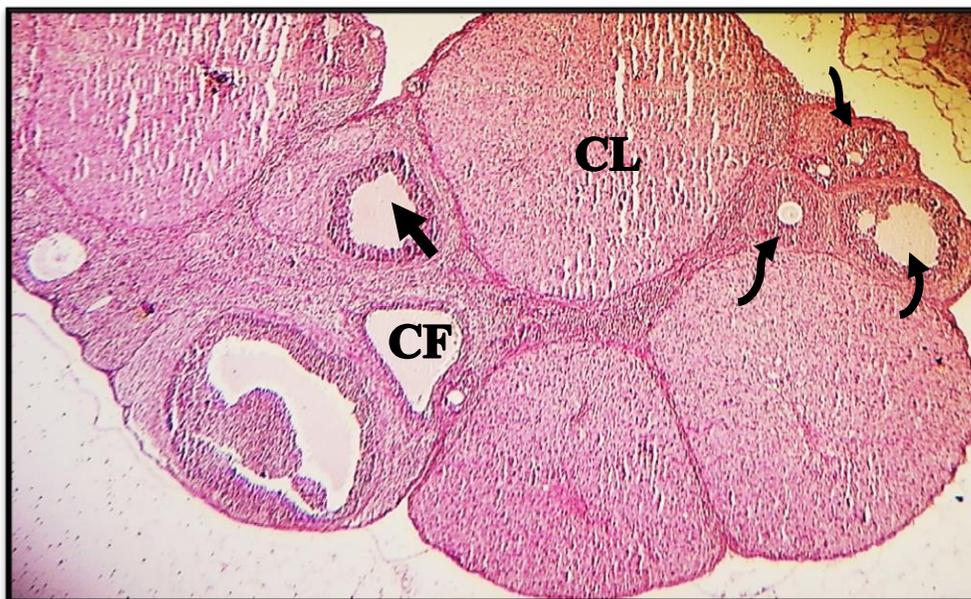
صورة (2-4) مقطع نسجي في المبيض لمجموعة الهليون، يلاحظ فيه العديد من الجريبات الاولية (PF) primary follicles ، الجريب الثانوي secondary follicle (SF) و حويصلات جرافف (GF) graafian follicle مع وجود الرتق الجريبي (السهم) Atretic follicle (100X H & E).



شكل (3-4) مقطع نسجي في المبيض للمجموعة المستحدث فيها تكيس المبايض يلاحظ الكثير من الجريبات المتكيسة المتوسعة (CF) مع طبقة حبيبية رقيقة (نجمة) ووجود جريبات متحطمة (سهم حلزوني) فضلا عن الكثير من الرتق الجريبي (السهم) Atretic follicle (100X H & E).



صورة (4-4) مقطع نسجي في المبيض للمجموعة المعالجة بمستخلص جذور الهليون يلاحظ فيها العديد من الجريبات في مراحل تطور مختلفة (سهم حلزوني) و كثرة الجسم الأصفر (CL) corpus luteum كما يلاحظ تراجع الجريبات المتكيسة وقلّة الرتق الجريبي (السهم) Atretic follicle (100X H & E).



صورة (4-5) مقطع نسيجي في المبيض للمجموعة الوقائية يلاحظ فيها عدد من الجريبات المبيضية في مراحل النمو (سهم حلزوني) و وفرة الجسم الأصفر (CL) corpus luteum مع عدد قليل من الجريبات المتكيسة المتحطمة (CF) Cysts follicle و الرتق الجريبي Atretic follicle (السهم) (100X H & E).

أوضحت نتائج الدراسة الحالية التي استحدثت فيها تكيس المبايض إلى ظهور الجريبات المتكيسة بشكل كبير وهذه الميزة تتفق مع التغيرات المرضية في مبايض الانسان وذلك بسبب الليتريزول الذي استخدم في الاستحداث إذ يعد مثبطا للاروماتيز بشكل فعال (Kauffman *et al.*, 2015) مما أدى إلى تراكم الأندروجين الزائدة في المبيض وإثر على نمو الجريبات المبيضة وتحطمها و تكوين جريبات متكيسة على سطح المبيض. وبينت نتائج المقاطع النسجية في جميع الحيوانات التي تلقت 400mg من مستخلص جذور الهليون زيادة نمو وتطور الجريبات المبيضية ونضج البويضات وبالتالي تحسين الخصوبة وهذا يرجع للمكونات الفعالة في جذور الهليون الذي يحتوي على مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية النباتية النشطة بيولوجيًا، بما في ذلك الفينولات، والفلافونويد، والألياف الغذائية (Lee *et al.*, 2014; Motoki *et al.*, 2019) كما أشار Guo وجماعته (2020) إن جذور الهليون غنية بالعديد من الاحماض الامينية ومشتقاتها مثل حمض الاسبارتيك والارجنين، إذ يحفز حمض الاسبارتيك إفراز هرمونات الغدد التناسلية (Krishna *et al.*, 2017) ان تركيب حمض الارجنين يحفز تكوين وبقاء نمو الجريبات المبيضية كما يتحول الأرجنين إلى أكسيد النتريك الذي يعد أحد أهم العوامل التي تنظم افراز موجهات الغدد التناسلية المتمثلة بالهرمون اللوتيني

والهرمون المحفز للجريبات التي تعمل على تحفيز هرمونات المبيض ونمو الجريبات المبيضية ونضجها (Ansari *et al.*,2017).

تتميز جذور الهليون بوجود مركبات الاستروجين النباتية Phytoestrogen وأحد أهم هذه المركبات هو الكيورستين Quercetin (Zhang *et al.*,2019) إذ أوضح Pourhoseini وجماعته (2022) ان هذه المركبات تشبه في وظائفها هرمون الاستروجين بالتالي ترتبط بمستقبلات الهرمون وتزيد من إفراز هرمون المحفز للجريبات (FSH) وهذا يؤدي إلى نضوج الجريبات وتحسين الخصوبة لاحتواء النباتات على الفلافونويدات

إن احتواء جذور الهليون على الأحماض الأمينية مثل الاسبارجين والتربتوفان التي تنظم عمل موجهات الغدد التناسلية والتي تؤثر على الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني التي تؤثر على جريبات المبيض وخصوبته (Karunakaran *et al.*,2011).

كما تعد جذور الهليون غنية بالعديد من الفيتامينات والمعادن التي تنظم نمو الجريبات من خلال دورها كعوامل مساعدة في تنشيط الانظمة الانزيمية المختلفة لنضج البويضات وتعمل على تكوين الستيرويد وبالتالي يؤثر على وظيفة المبيض ومعدلات الاباضة (Nandi *et al.*,2012).

2-4 الدراسة الكيميائية النسجية Histochemical study

1-2-4 ملون كوموري ثلاثي الألوان Gomori's One-Step Trichrome Stain

أظهر الملون كوموري ثلاثي الألوان نتائج مختلفة لمقاطع المبايض وتشمل:

• مجموعة السيطرة Control Group

أظهرت المقاطع النسجية للمبايض الملونة بملون كوموري ثلاثي الألوان Trichrome قلة في الالياف المغراوية السدى صورة (4-6).

• مجموعة الهليون Asperges Group

أظهرت مبايض الحيوانات التي تلقت 400 mg من مستخلص جذور الهليون الياف المغراوية بشكل اقل مقارنة مع مجموعة السيطرة صورة (4-7).

• مجموعة تكيس المبايض PCOS Group

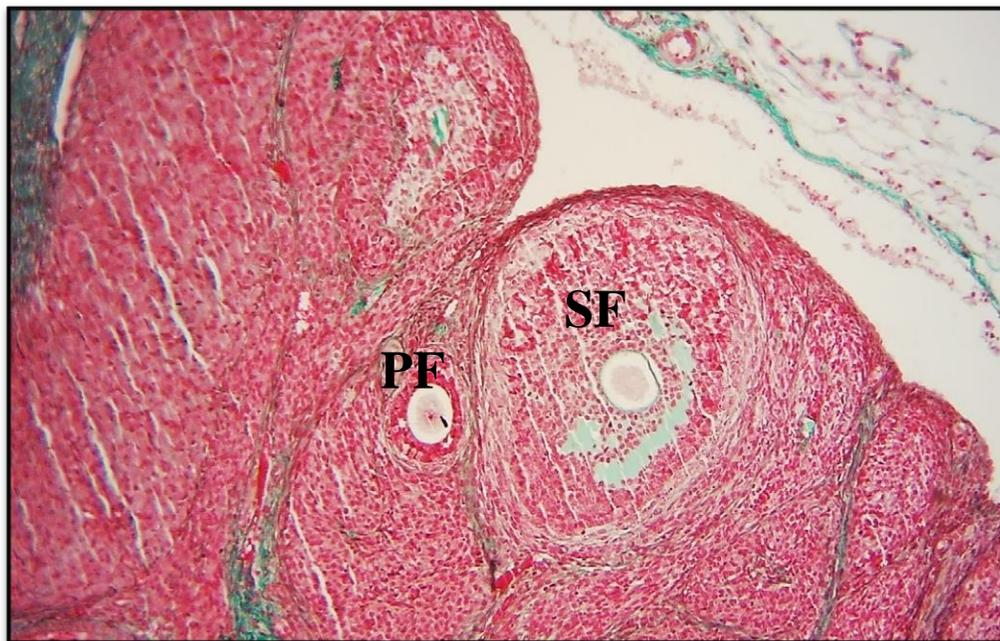
تميزت مقاطع مبايض الجرذان المستحث فيها تكيس المبايض بواسطة الليتريزول بوفرة وكثافة الالياف المغراوية (السدى) مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجاميع الأخرى صورة (4-8).

• مجموعة العلاجية Treatment Group

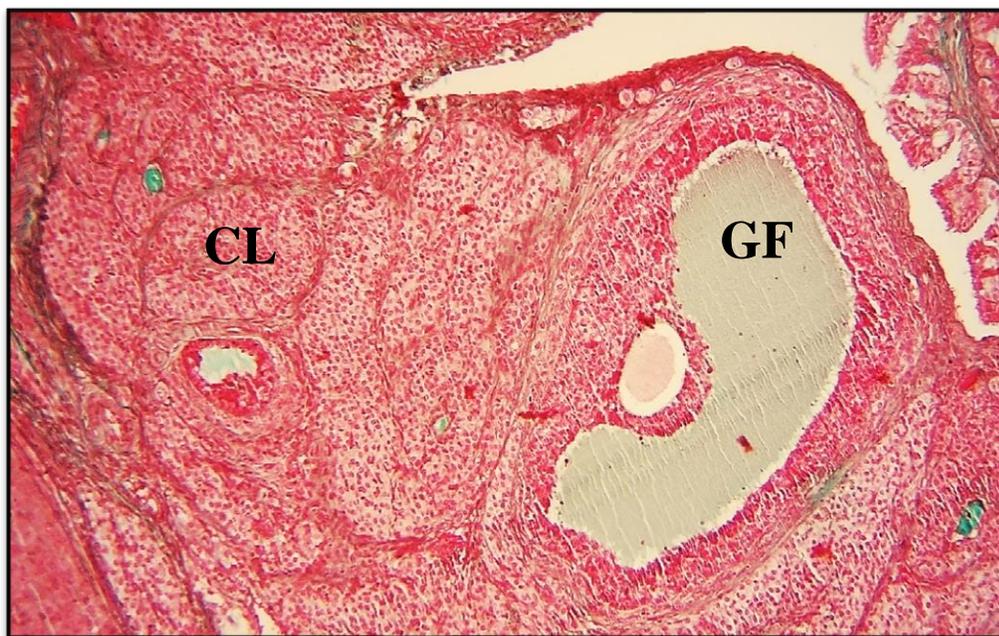
تظهر انسجة المبايض التي تم الحصول عليها من الجرذان المعالجة بمستخلص جذور الهليون انخفاض في السدى وقلة الالياف المغراوية مقارنة مع مجموعة التكريس صورة (4-9).

• مجموعة الوقائية preventive Group

أظهر الفحص النسجي في هذه المجموعة قلة في الالياف المغراوية (السدى) مقارنة مع مجموعة التكريس صورة (4-10).



صورة (4-6) مقطع نسجي في المبيض لمجموعة السيطرة ، يلاحظ قلة الألياف المغراوية مع وجود الجريب الثانوي (SF) secondary follicle و الجريب الاولي (PF) Primary follicle (400X Trichrome)



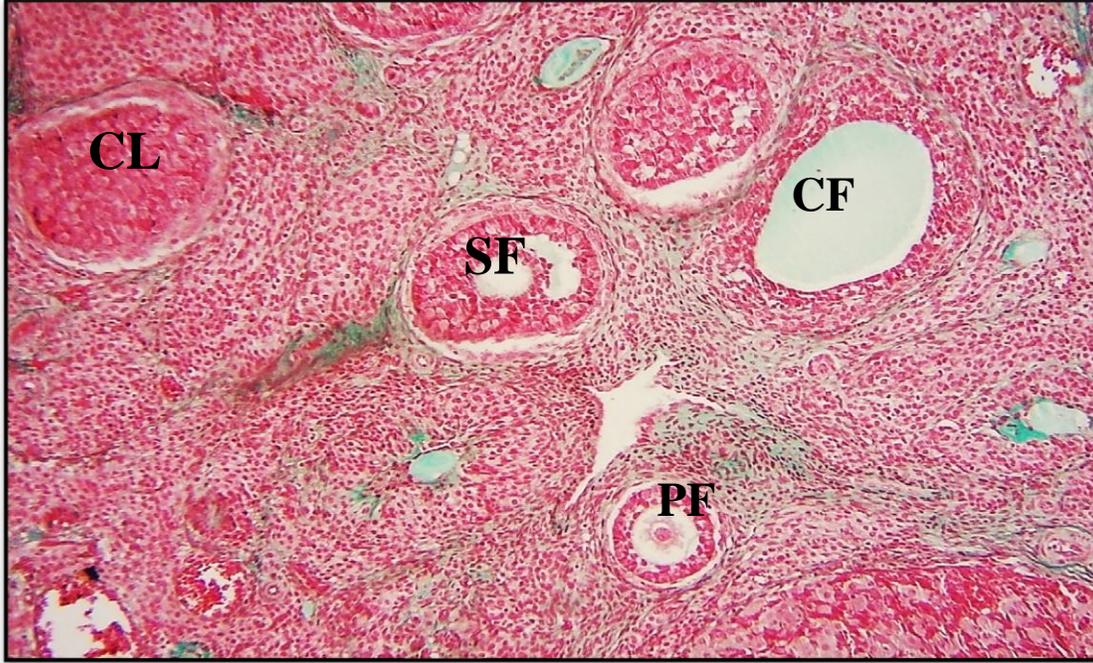
صورة (4-7) مقطع نسجي في المبيض لمجموعة الهليون ، يلاحظ فيه قلة الألياف المغراوية مع وجود حويصلة جراف (GF) graafian follicle والجسم الاصفر (CL) corpus luteum (400X Trichrome)



صورة (8-4) مقطع نسجي في المبيض لمجموعة تكيس المبايض، يلاحظ فيه وفرة الألياف المغراوية (سهم) مع وجود جريب متكيس (CF) Cysts follicle (400X) (Trichrome)



صورة (9-4) مقطع نسجي في المبيض للمجموعة المعالجة بالهليون ، يلاحظ فيه انخفاض السدى و قلة الألياف المغراوية مع وجود حويصلة جراف graafian (GF) follicle و الجريب الاولي (PF) Primary follicle (400X) (Trichrome)



صورة (4-10) مقطع نسجي في المبيض للمجموعة الوقائية، يلاحظ فيه قلة الألياف المغراوية مع وجود الجريب الثانوي (SF) secondary follicle و الجريب الاولي Primary follicle (PF), الجسم الاصفر (CL) corpus luteum وجريب متكيس (CF) Cysts follicle (400X Trichrome)

اوضحت نتائج المقاطع النسجية لملون كوموري ثلاثي الألوان انخفاض السدى وقلة في كثافة الالياف المغراوية في مجموعة السيطرة والمجاميع الأخرى التي جرعت 400mg من مستخلص جذور الهليون وتشمل مجموعة الهليون بدون استحثاث للتكيس، المجموعة العلاجية و المجموعة الوقائية مقارنة مع مجموعة استحثاث التكيس التي تميزت بوجود وفرة في الياف الكولاجين بين الجريبات المتكيسة والسدى كما يعزي التلوين القوي في قشرة المبيض إلى زيادة الطبقة الغمدية الخارجية theca externa للجريبات المتكونة من الياف الكولاجين الذي أدى إلى ترسيبه في قشرة المبيض (Vlieghe et al.,2023).

تخضع مكونات النسيج الضام وخاصة أنواع الكولاجين المحيطة بجريبات المبيض لتغيرات جذرية اثناء نمو وتطور هذه الجريبات (Auersperg et al.,1994) و إن تخليق الكولاجين غير الطبيعي وزيادة حجم وكثافة سدى المبيض يميزان متلازمة تكيس المبايض (Clément et al.,2002) إذ يتميز المبيض في هذه الحالة بزيادة إنتاج الأندروجين في المبيض مع سمك الغلالة البيضاء وظهور أربطة ليفية في قشرة المبيض يتكون من العديد من الحويصلات المتكيسة (Papachroni et al.,2010).

وان احتواء مستخلص جذور الهليون على العديد من الأحماض الأمينية , الفيتامينات , المعادن والمركبات الاستروجينية أدى إلى نمو الجريبات ونضجها وتقليل التليف كذلك تعمل هذه المركبات مثل الكيورستين، التربتوفان، الارجنين على تنظيم عمل الهرمونات وتنشيط عملها إذ تعمل كعوامل وسطية كما تساهم الخلايا الحبيبية في تمايز ونمو جريبات المبيض عن طريق افراز هرمون الاستروجين الذي ينظم عملها ويقلل من الطبقة الغمدية واتفقت هذه الدراسة مع (Badawi et al.,2018), (Sapmaz et al.,2022) . كما ياتر حمض السيستين على استقرار الأغشية الحيوية من خلال التأثير على ديناميكياتها الجزيئية وبالتالي تحسين وظيفة الميتوكوندريا وتقليل تلف الحمض النووي (Vanella et al.,2000; Ceriello,2003; Mingorance et al.,2011) وهذا ما اشار اليه Di Emidio وجماعته(2020) عند دراسة انسجة المبيض باستخدام صبغة الملون كوموري باستعمال حمض السيستين الذي أدى إلى تحسين انسجة المبايض وتقليل ترسيب الكولاجين .

3-4 الدراسة الكيميائية النسجية المناعية Immunohistochemical study

1-3-4 التعبير الكيميائي النسجي المناعي للبروتين Ki67 في المبايض

أظهر التلوين المناعي للبروتين المرتبط بالتكاثر الخلوي cellular proliferation النتائج التالية:

• مجموعة السيطرة Control Group

أظهرت مقاطع المبايض لمجموعة السيطرة السالبة نشاطاً مناعياً إيجابياً للبروتين Ki67 في نوى خلايا الطبقة الحبيبية وخلايا الطبقة الغمدية في جدار الجريب الثانوي (صورة 4-11).

• مجموعة الهليون Asperges Group

أوضحت مقاطع المبايض في الحيوانات المعاملة بمستخلص جذور الهليون تفاعلاً إيجابياً قوياً للبروتين المرتبط بالتكاثر الخلوي في الحويصلات المبيضية النامية للطبقة الحبيبية والطبقة الغمدية (صورة 4-12).

• مجموعة تكيس المبايض PCOS Group

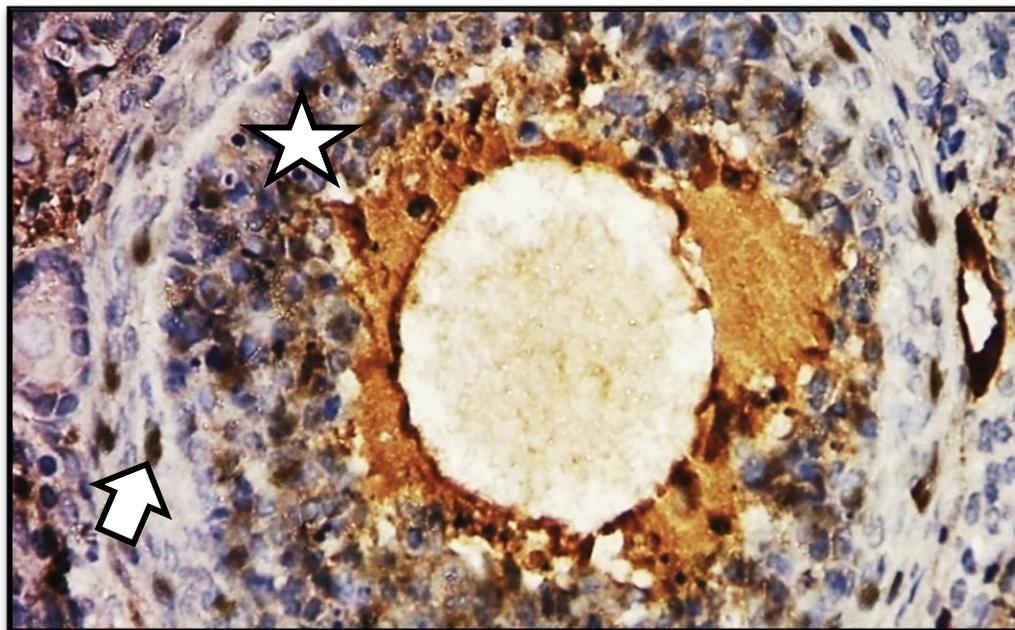
أظهرت مقاطع الجرذان المستحث فيها تكيس المبايض (السيطرة الموجبة) بواسطة الليتريزول تفاعلاً سلبياً للطبقة الحبيبية الرقيقة بينما تظهر الطبقة الغمدية تفاعلاً إيجابياً (صورة 4-13).

• مجموعة العلاجية Treatment Group

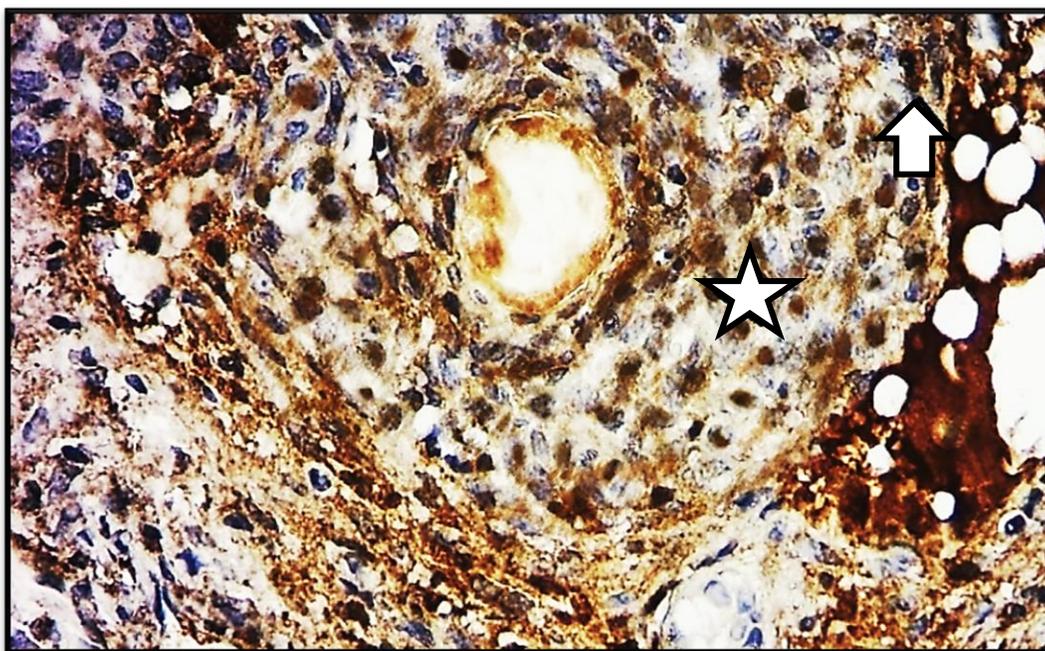
بينت أنسجة المبايض التي تم الحصول عليها من الجرذان المعالجة بمستخلص جذور الهليون تفاعلاً إيجابياً للبروتين Ki67 للعديد من خلايا الطبقة الحبيبية و خلايا الطبقة الغمدية (صورة 4-14).

• مجموعة الوقائية preventive Group

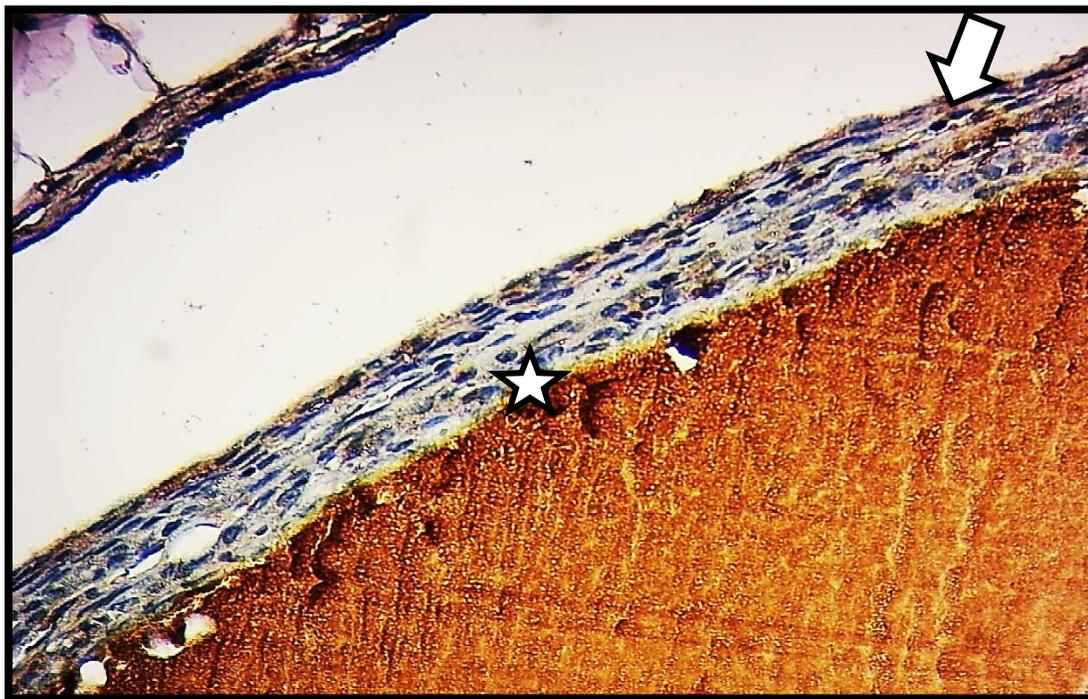
أظهر الفحص النسجي في هذه المجموعة تفاعلاً إيجابياً لخلايا طبقة الحبيبية وتفاعلاً إيجابياً ضعيفاً في خلايا الطبقة الغمدية (صورة 4-15).



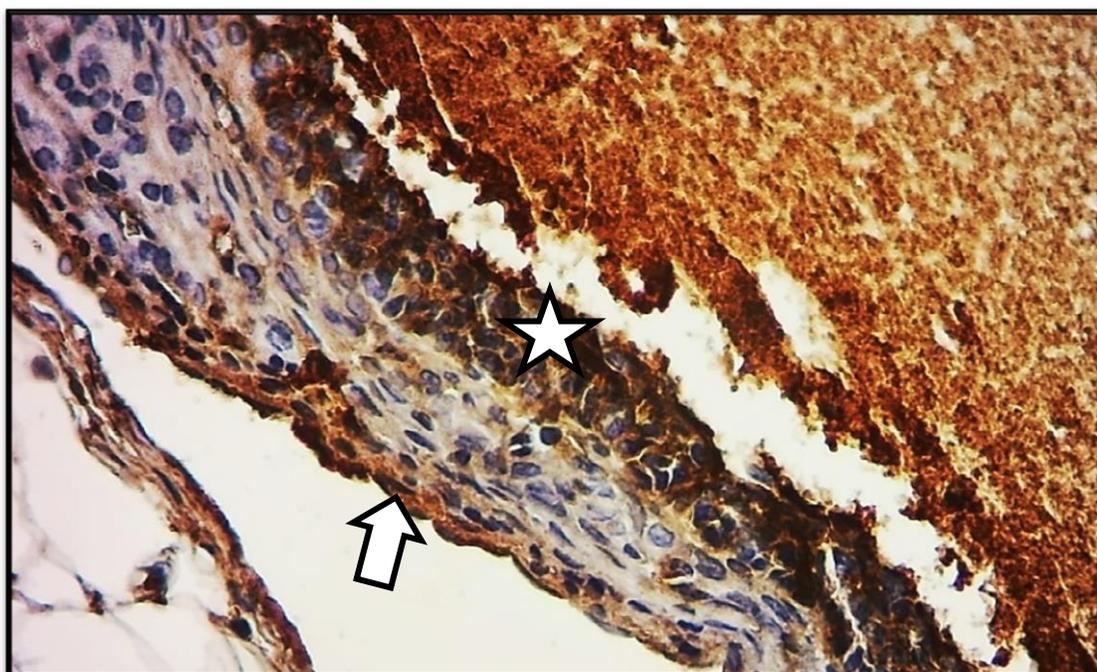
صورة (4-11) مقطع نسجي في المبيض لمجموعة السيطرة ، يلاحظ تفاعلا إيجابيا
 الطبقة الحبيبية Granulosa layer (النجمة) والطبقة الغمدية Theca layer
 (Ki67 immunostaining X400) (سهم)



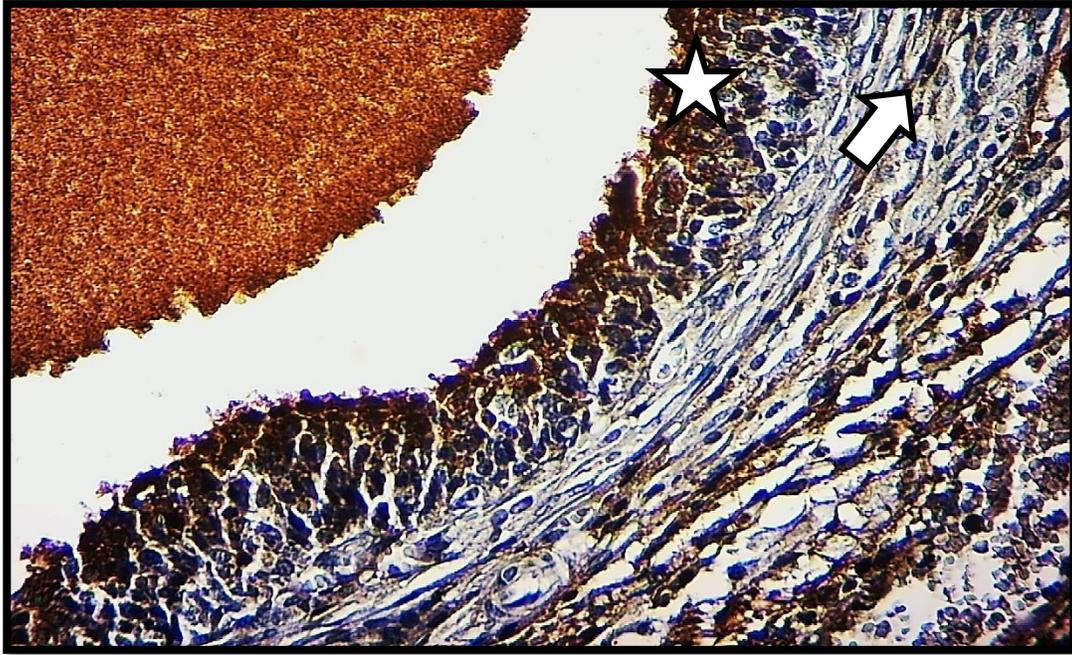
صورة (4-12) مقطع نسجي في المبيض لمجموعة جذور الهليون ، يلاحظ تفاعلا إيجابياً
 قويا في خلايا الجريب الاولي الطبقة الحبيبية Granulosa layer (النجمة) والطبقة
 الغمدية Theca layer (سهم) (Ki67 immunostaining X400)



صورة (4-13) مقطع نسجي في المبيض لمجموعة تكيس المبايض ، يلاحظ تفاعلا سلبيا للطبقة الحبيبية Granulosa layer (النجمة) وتفاعلا ايجابيا للطبقة الغمدية Theca layer (سهم) (Ki67 immunostaining X400)



صورة (4-14) مقطع نسجي في المبيض للمجموعة العلاجية ، يلاحظ تفاعلا ايجابيا للطبقة الحبيبية Granulosa layer (النجمة) والطبقة الغمدية Theca layer (سهم) (Ki67 immunostaining X400)



صورة (4-15) مقطع نسي في المبيض للمجموعة الوقائية ، يلاحظ تفاعلا إيجابيا
 الطبقة الحبيبية Granulosa layer (النجمة) وضعيف للطبقة الغمدية Theca layer
 (Ki67 immunostaining X400) (سهم)

بينت نتائج الملون المناعي للبروتين المرتبط بالخلايا التكاثرية تفاعلاً سلبياً للطبقة الحبيبية بينما كان إيجابياً للطبقة الغمدية في الجريبات المتكيسة وهذا بسبب تراكم الاندروجينات مما يمنع تنظيم عمل الهرمون المحفز لمنو الجريبات FSH والهرمون اللوتيني LH الذي بدوره يعمل على نمو الخلايا الحبيبية والخلايا الغمدية مما يشير إلى تلف الخلايا وتحطمها وهذه النتيجة اتفقت مع Tadros وجماعته (2018) , Lombardi وجماعته (2014).

ان قدرة مادة الليترزول على احداث بيروكسيد الدهون في الاغشية الخلوية عن طريق تعزيز الاجهاد التاكسدي الذي يمكن ان يكون ناتجا عن خلل في وظائف الميتوكوندريا التي تؤدي دورا مهما في نمو وتطور البويضات إذ تكون الميتوكوندريا مسؤولة عن انتاج الطاقة ATP وان فقدان امكانياتها الوظيفية يؤدي إلى تلف الحمض النووي وتفعيل سلسلة الموت المبرمج (Cristina, 2020) كما يؤدي فقدان التوازن التاكسدي وإنتاج الجذور الحرة للاكسجين في الميتوكوندريا إلى تحديد مصير البويضة والخلايا المحيطة بها (Zapatera et al., 2015).

كما أوضحت نتائج الدراسة الكيمياء نسجية المناعية تفاعلا ايجابيا في التعبير المناعي Ki67 الذي ظهر في نوى الخلايا الحبيبية والخلايا الغمدية لمجموعة مستخلص جذور الهليون في الجريبات الثانوية كما أظهرت المجاميع التي جرعت الهليون بعد واثاء استحثاث التكريس المتمثلة بالمجموعة العلاجية والوقائية ان التفاعل الإيجابي الذي ظهر في الخلايا الحبيبية والغمدية تعكس زيادة في نمو وتطور هذه الخلايا وهذا يثبت الدور الفعال لمستخلص جذور الهليون الذي يعمل على منع موت الخلايا المبرمج مما يحتويه على احماض امينية تعمل على تنظيم الهرمونات ومنع الاجهاد التأكسدي كالروتين الكيورستين, الارجنين (Guo et al.,2020) التي تعوض نقص أوكسيد النترريك لتحسين الغدد التناسلية وعمل الهرمونات التي لها دور فعال في زيادة نمو هذه الخلايا (Wu et al.,2020) كما يزيد الجلوتامين من نشاط الكلوتاثايون ويقلل الاجهاز التأكسدي بالتأزر فيتامين C,D ومعدن السيلينيوم التي تؤدي دور في الاستجابة المناعية وتشارك في انتاج الغلوبولين المناعي (Di Renzo et al.,2022) .

كذلك اثبتت مركبات جذور الهليون فعاليتها في تحفيز تكوين البويضات،تشارك في الانقسام البويضي من خلال السيطرة على محور هرمونات المبيض والغدة النخامية الذي يلعب دورا في تنظيم مستويات الهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات إذ يؤدي نمو الجريبات في مراحل مختلفة والتوسع الجريبي في قشرة المبيض إلى تقليل التليف الذي يحدث بسبب ترسيب الياف الكولاجين وذلك بسبب تحسن في التركيب النسجي لقشرة المبيض فضلا عن نمو وزيادة انقسام الخلايا الحبيبية بفضل المكونات الفعالة لمستخلص جذور الهليون التي تعمل على الحماية بفعل تحفيز مضادات الاكسدة التي تمنع موت الخلايا المبرمج .

4-4 القياسات النسجية Histological Morphometric

1-4-4 حساب عدد الجريبات المبيضية Ovarian follicle

أظهرت نتائج دراسة القياسات النسجية للجريبات المبيضية المبينة في الجدول (1-4) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في عدد الحويصلات البدائية Primordial Follicle , الحويصلات الأولية Primary Follicle , الحويصلات الثانوية Secondary follicle والحويصلات جراف Graphain follicle في مجموعة الاستحثاث PCOS (G3) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) بينما بينت النتائج ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في جميع الجريبات المبيضية في مجموعة الهليون (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة كذلك نلاحظ ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في المجموعتين العلاجية والوقائية (G4,G5) على التوالي في عدد جميع الجريبات المبيضية مقارنة مع مجموعة الاستحثاث PCOS (G3) .

2-4-4 حساب عدد الجسم الأصفر Corpus luteum

أوضحت النتائج في الجدول (1-4) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في عدد الجسم الأصفر في مجموعة الاستحثاث PCOS (G3) مقارنة مع مجموعة السيطرة , في حين أظهرت النتائج ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في عدد الجسم الأصفر في مجموعة مستخلص جنور الهليون (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة , كما بينت نتائج القياسات النسجية ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في المجموعة العلاجية والوقائية (G4,G5) مقارنة مع مجموعة الاستحثاث PCOS (G3).

3-4-4 حساب عدد الجريبات المنكيسة Cysts Follicle

في جدول (1-4) أظهرت النتائج زيادة معنوية ($P<0.05$) في عدد الجريبات الكيسية في مجموعة الاستحثاث PCOS (G3) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) بينما أوضحت النتائج غياب الجريبات الكيسية أي وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مجموعة السيطرة (G1) ومجموعة الهليون (G2) في حين بينت نتائج قياس عدد الجريبات الكيسية في مجموعتي العلاجية والوقائية (G4,G5) انخفاض معنوي ($P<0.05$) مقارنة مع مجموعة الاستحثاث PCOS (G3).

جدول (1-4) يوضح تأثير المستخلص الكحولي لجذور الهليون في اناث الجرذان المستحث فيها PCOS لمدة 28 يوم على اعداد الجريبات المبيضية, الجسم الأصفر, عدد الجريبات المتكيسة .

الاكياس Cysts F.	الجسم الأصفر Corpus L.	حويصلة كراف Graphain F.	الحويصلات الثانوية Secondary F.	الحويصلات الأولية Primary F.	الحويصلات البدائية Primordial F.	المعايير (μm) المجاميع
0 \pm 0.00 ^d	4.5 \pm 0.22 ^b	2.5 \pm 0.22 ^b	3.3 \pm 0.21 ^b	4.33 \pm 0.21 ^b	5.3 \pm 0.21 ^b	مجموعة السيطرة control (G1)
0 \pm 0.00 ^d	5.66 \pm 0.21 ^a	3.5 \pm 0.22 ^a	4.6 \pm 0.21 ^a	5.5 \pm 0.22 ^a	6.5 \pm 0.22 ^a	مجموعة الهليون asperges(G2)
5.83 \pm 0.31 ^a	0.33 \pm 0.21 ^e	0.50 \pm 0.22 ^e	0.67 \pm 0.21 ^e	1.33 \pm 0.21 ^e	1.84 \pm 0.26 ^e	مجموعة الاستحثاث PCOS (G3)
1.66 \pm 0.33 ^c	3.83 \pm 0.17 ^c	1.83 \pm 0.17 ^c	2.8 \pm 0.17 ^{bc}	3.66 \pm 0.21 ^c	4.6 \pm 0.20 ^c	المجموعة العلاجية treatment (G4)
3.50 \pm 0.34 ^b	2.83 \pm 0.17 ^d	1.17 \pm 0.17 ^d	1.67 \pm 0.21 ^d	2.67 \pm 0.21 ^d	3.67 \pm 0.21 ^d	المجموعة الوقائية preventive(G5)
0.74	0.57	0.59	0.59	0.62	0.65	LSD

القيم تمثل متوسطات \pm الخطأ القياسي

الحروف الصغيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تعني وجود فروقات معنوية عند مستوى احتمالية ($P<0.05$)

في جدول (1-4) أظهرت نتائج القياسات النسجية في مجموعة الحيوانات المعاملة بالليترزول التي استحث فيها تكيس المبايض انخفاض معنوي ($P<0.05$) في أعداد الجريبات المبيضية والجسم الأصفر وارتفاع معنوي ($P<0.05$) في عدد الجريبات المتكيسة وهذا يعزى للزيادة في تكوين الاندروجين داخل المبيض الذي يحفزه الليترزول إذ يعد مثبط للاروماتيز مما يؤثر سلبا على مستويات الهرمونات بالتالي يؤدي إلى انقطاع الاباضة وعدم خصوبة المبيض وهذا ما اشارت اليه العديد من الدراسات (Ullah *et al.*,2017; Reddy *et al.*,2016; Kauffman *et al.*,2015).

كما بين الجدول (1-4) زيادة معنوية ($P < 0.05$) في العدد الاجمالي للجريبات المبيضية والجسم الأصفر وانخفاض معنوي ($P < 0.05$) في عدد الجريبات المتكيسة للمجاميع المعاملة بالهليون يرجع سبب هذه الزيادة إلى خصائص مستخلص جذور الهليون من المركبات الفعالة والنشطة بيولوجيا إذ يعزز الكيورستين نمو الجريبات المبيضية (Pourhoseini *et al.*, 2022) كما يشارك الارجنين و الاسبارتيك في تكوين ونضج البويضات بسبب القدرة التحفيزية في استجابة الغدة النخامية المحررة للهرمونات المناسل Gonadotropic releasing hormones (GnRH) المفرزة من تحت المهاد مما يساهم في زيادة افراز الهرمونات الجنسية التكاثرية (Krishna *et al.*, 2017) ويعمل الجلوتامين ضد الاجهاد التاكسدي ويمنع موت الخلايا المبرمج (Wu *et al.*, 2021) وجاءت هذه النتائج متوافقة مع ماتوصل إليه الباجيثن عند دراسة نباتات تحتوي على الفلافونويدات كالنعناع (Alaee *et al.*, 2020) , الشمر (Ghavi *et al.*, 2019) , الجينسينغ, (عشبة الماكا) (Ozioko *et al.*, 2022) (كف مريم (Hamza *et al.*, 2019), بذور الكتان (Moini Jazani *et al.*, 2019).

فضلا عن احتواء مستخلص جذور الهليون على الفيتامينات والمعادن (Lee *et al.*, 2014; Motoki *et al.*, 2019) التي تعمل كعوامل مساعدة في تنظيم عمل الهرمونات بالتالي تؤثر على نمو وتمايز الجريبات المبيضية وتحسن الخصوبة (Dubey *et al.*, 2021; Jurczewska & Szostak-Węgierek, 2022).

كما اشارت العديد من الدراسات بفعالية نشاط الهليون كمضاد للاكسدة مشابه لفيتامين C الذي يعزز الخصوبة عن طريق تقليل مستوى الجذور الحرة و يعزز جودة البويضات , عدد الجريبات ومستويات هرمون الاستراديول عن طريق مكملات فيتامين C مما يؤدي إلى تحسين الخصوبة خاصة العقم المتربط بمتلازمة تكيس المبايض (Azouz *et al.*, 2021 ; Wong *et al.*, 2020 ; Panti *et al.*, 2018).

4-4-4 قياس سمك خلايا الجريبات المبيضية

أظهرت النتائج في الجدول (4-2) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في سمك الخلايا الحبيبية granulosa cells في مجموعة الاستحثاث PCOS (G3) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) بينما أوضحت النتائج ارتفاعاً معنوياً ($P<0.05$) في خلايا الطبقة الحبيبية granulosa cells في مجموعة الهليون (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) كذلك بينت النتائج ارتفاعاً معنوياً ($P<0.05$) في المجموعتين العلاجية والوقائية على التوالي (G4,G5) مقارنة مع مجموعة الاستحثاث PCOS (G3).

كما أوضحت النتائج ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في سمك الخلايا الغمدية Theca cells في مجموعة الاستحثاث (G3) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) في حين أظهرت النتائج انخفاض لكن ليس معنوي في مجموعة الهليون (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) كذلك بينت النتائج في الجدول (4-2) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في المجموعتين العلاجية والوقائية (G4,G5) مقارنة مع مجموعة الاستحثاث PCOS (G3).

جدول (2-4) يوضح تأثير المستخلص الكحولي لجذور الهليون في اناث الجرذان المستحث فيها PCOS لمدة 28 يوم على سمك الطبقة الحبيبية والطبقة الغمدية .

طبقة الغمدية Theca layer	الطبقة الحبيبية Granulosa layer	المعايير (μm) المجاميع
1.31±0.1 c	61.74 ±1.24 b	مجموعة السيطرة (G1) control
1.32±0.06 c	68.74±1.67 a	مجموعة الهليون asperges(G2)
1.82±0.07 a	27.89±1.42 e	مجموعة الاستحثاث PCOS (G3)
1.40±0.09 b	58.24±1.44 b c	المجموعة العلاجية treatment (G4)
1.67±0.08 ab	47.83±1.68 d	المجموعة الوقائية preventive(G5)
0.24	4.37	LSD

القيم تمثل متوسطات ± الخطأ القياسي

الحروف الصغيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تعني وجود فروقات معنوية فوق مستوى احتمالية $P<0.05$

أظهرت النتائج الجدول (2-4) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في سمك الخلايا الحبيبية في مجموعة استحثاث التكريس لان نمو وتكاثر الخلايا الحبيبية يتناسب طرديا مع تكون الجريبات المبيضية التي بدورها تتمايز بفعل الهرمونات التي فشلت في هذه العملية بسبب تراكم الاندروجينات (Wang *et al.*,2021) أما الارتفاع المعنوي ($P<0.05$) في سمك الخلايا الغمدية فيفسر أن هذه الطبقة تحتوي على خلايا غمدية خارجية تتكون من الياف الكولاجين وخلايا ليفية يزداد تكاثرها في متلازمة تكيس المبايض Jozkowiak *et al.*,2022).

كما أوضح الجدول (2-4) وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في سمك الخلايا الحبيبية في المقابل كان هنالك انخفاض معنوي ($P<0.05$) في سمك الخلايا الغمدية في المجاميع التي جرعت مستخلص جذور الهليون وهذا يعزى لنفس أسباب تكوين الجريبات المبيضة إذ تعمل المركبات الفينولية والاستروجينات النباتية فضلا عن الفيتامينات والمعادن الموجودة في جذور الهليون (Lee *et al.*,2014; Motoki *et al.*,2019) على تكاثر الخلايا الحبيبية وتمايزها نتيجة نضج وتمايز الجريبات الثانوية أما قلة سمك الخلايا الغمدية فيرجع أيضا إلى المركبات النشطة بيولوجيا لجذور الهليون التي تعمل على تقليل التليف بسبب نضج الجريبات وتمايزها بشكل سليم وهذه النتيجة توافقت مع (Jashni *et al.* ; Lombardi *et al.*,2014 ; Tadros *et al.*,2018) .al.,2016

يستخدم الجلوتامين في جميع خلايا الجسم لتخليق النيوكليوتيدات البيورين و البيرميدين الضرورية لتكاثر الخلايا إذ تعمل مضادات الاكسدة في العديد من مسارات التخليق الحيوي التي تشارك في الحفاظ على سلامة الخلية ووظيفتها ويعد احد الركائز الطاقة الرئيسة لخلايا الانقسام السريع وله أهمية أساسية في عملية التمثيل الغذائي للخلايا, كذلك الارجنين الذي يوجد في مقدمة الامينات المتعددة polyamines التي تشارك في تكرار الحمض النووي وانقسام الخلايا وله دور مضاد لموت الخلايا المبرمج (Showell *et al.*,2020).

5-4 الدراسة الهرمونية Hormonal Study

أظهرت نتائج الدراسة الفسلجية المبينه على الجدول (3-4) إن المجموعة الجرذان المستحث فيها تكيس المبايض والتي جرعت الليترزول لمدة 28 يوم (G3) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرموني الاستراديول E2 والهرمون المحفز لمنو الجريبات FSH مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) بينما أدى تجريع الجرذان بمستخلص جذور الهليون إلى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هذه الهرمونات مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) كما اشارت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى E2,FSH في المجموعتين العلاجية والوقائية (G4,G5) مقارنة مع مجموعة الاستحثاث PCOS (G3).

كما إشارات النتائج المبينة في الجدول (3-4) إلى وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون التستوستيرون T والهرمون اللوتيني LH في مجموعة الاستحثاث PCOS (G3) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) بينما أظهرت النتائج انخفاضا معنويا ($P<0.05$) لمستوى هذه الهرمونات في مجموعة الهليون (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) فيما بينت النتائج انخفاض معنوي ($P<0.05$) للمجموعتين العلاجية والوقائية (G4,G5) مقارنة مع مجموعة استحثاث PCOS.

الجدول (3-4) تأثير مستخلص جذور الهليون على مستوى هرمونات الاستراديول, التستوستيرون, الهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجسم الأصفر في المجاميع المعاملة لإناث الجرذان لمدة 28 يوم .

الهرمون المحفز لنمو الحوصلات FSH (ng/ml)	الهرمون اللوتيني LH (ng/ml)	التستوستيرون Testosterone(ng/ml)	الاستراديول Estrogen(pg/ml)	الهرمونات المجاميع
7.76±0.09b	1.56±0.07d	0.82±0.03cd	29.32±0.54b	مجموعة السيطرة control (G1)
8.11±0.14a	1.21±0.03e	0.69±0.01e	32.82±0.73a	مجموعة الهليون asperges(G2)
4.77±0.10e	3.17±0.07a	2.73±0.04a	18.18±0.67e	مجموعة الاستحثاث PCOS (G3)
7.23±0.09c	1.83±0.09c	1.22±0.02c	27.41±0.76bc	المجموعة العلاجية treatment (G4)
6.73±0.13d	2.18±0.09b	1.65±0.07b	24.33±0.77d	المجموعة الوقائية preventive(G5)
0.32	0.22	0.11	2.03	LSD

القيم تمثل متوسطات ± الخطأ القياسي

الحروف الصغيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تعني وجود فروقات معنوية فوق مستوى احتمالية $P<0.05$

توضح النتائج المبينة في الجدول (3-4) وجود انخفاضاً معنوياً ($P < 0.05$) في مستوى الهرمون المحفز للجريبات و الاستراديول بالعكس منها فبين الجدول ارتفاع منوي ($P < 0.05$) في مستوى الهرمون اللوتيني والتستوستيرون في المجموعة المعاملة بالليترزول لاستحثاث تكيس المبايض , ان محور المبيض والغدة النخامية تؤدي دوراً مما في تنظيم مستويات الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني إذ يمكن ان يعزز لليترزول من النسبة المتزايدة للاندروجينات وتعطيل الاباضة عن طريق عدم تحفيز الهرمون المحفز للجريبات FSH بسبب تثبيط الاروماتيز بالتالي انخفاض مستوى هرمون الاستراديول من الخلايا الحبيبية (Dewailly *et al.*, 2016) إذ يضعف التعبير عن الانزيم P450arom في الخلايا الحبيبية بشكل ملحوظ وبالتالي ، يكون الانزيم غير الكافي لتحويل الأندروجين إلى الإستروجين ، مما يزيد من مستويات الأندروجين في الدم (Tang *et al.*, 2019).

تشير نتائج الدراسة الحالية عند استعمال 1mg من مادة الليترزول letrozole تسبب في احداث تكيس المبايض مشابه لمتلازمة تكيس المبايض لدى النساء إذ يثبط هذا العقار نشاط الاروماتيز ويمنع تحويل التستوستيرون إلى استراديول مما يؤدي إلى زيادة أندر وجينات المبيض ، و فرط الأندروجين وزيادة تكون الستيرويد التي تؤدي إلى نمو غير طبيعي للجريب وتكيس المبايض إذ يسبب فرط الاندروجين سلسلة من الاضطرابات المرتبطة بخلل في نظام الغدد الصم زيادة الاجهاد التأكسدي مما له تأثيرات عكسية على نمو وتطور الجريبات المبيضية و انخفاض كفاءتها مقارنة مع مجموعة السيطرة .

بينما يزيد الهرمون اللوتيني من إفراز الاندروجينات بالتالي زيادة مستوى هرمون التستوستيرون (Saad *et al.*, 2023) وإن الزيادة الملحوظة في مستويات هذا الهرمون عند مقارنتها بالمجموعة السيطرة السالبة تشير إلى حالة فرط الاندروجين في متلازمة تكيس المبايض وزيادة في هرمون LH ، وانخفاض إفراز FSH ، كل هذه العوامل تؤدي إلى فشل التبويض (Dumesic *et al.*, 2015). وإن هذه النتائج اتفقت مع العديد من الدراسات عند استعمالهم الليترزول لمدة 21 يوم لاستحثاث متلازمة تكيس المبايض (Kauffman *et al.*, 2015; Poojary *et al.*, 2022)

كما أظهرت النتائج المبينة في الجدول (3-4) ارتفاع منوي ($P < 0.05$) في مستوى الهرمون المحفز للجريبات والاستراديول يقابلها انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الهرمون اللوتيني والتستوستيرون في المجاميع التي تلقت 400mg من مستخلص جذور الهليون المتمثلة بمجموعة الهليون , المجموعة العلاجية والمجموعة الوقائية إذ يمكن لمستخلص جذور الهليون ان يقلل بشكل فعال من مستويات التستوستيرون وقيمة الهرمون

اللوتيني وهذا يعزى للمكونات الفعالة في جذور الهليون مثل الارجنين والاسبارتك اللذين يتم تحويلهما إلى أوكسيد النتريك الذي يدخل كعامل مساعد لانزيم اروماتيز الذي ينظم الهرمونات الجنسية وامتلاك النبات القدرة على تعديل التعبير الجيني mRNA لمستقبلات الاندروجين وبذلك سيؤدي دور مهم في الحفاظ على المستويات الطبيعية لمستقبلات الهرمونات الستيرويدية (Krishna *et al.*,2017).

إذ يتم تحويل الاندروجين إلى الإستروجين بواسطة هذا إنزيم (Schiffer *et al.*, 2018; Findlay *et al.*, 2019; Lew, 2019). فضلا عن ما تحتويه هذه الجذور من فلافونويدات كالكورستين والروتين التي لها تأثير على تخفيف اضطرابات الغدد الصم المرتبطة بمتلازمة تكيس المبايض (Zhang *et al.*,2019) كما يساهم التربتوفان في تنظيم التعبير الجيني في الخلايا العصبية (Donner & Handa,2009) إذ يتم التعبير عن التربتوفان بكثرة في الخلايا العصبية السيروتونينية التي تتوسط انزيميا في تنظيم مستويات هرمون الاستروجين (Gundlah *et al.*,2005).

فضلا عن دور العوامل المساعدة في التنظيم الانزيمي للهرمونات المتمثلة بالفيتامينات والمعادن المختلفة وان هذه النتائج جاءت متوفقه مع (Zhou *et al.*,2021; Wawrzkieicz-Jałowicka *et al.*,2020) (الجبوري،2018).

كما قامت العديد من التجارب السريرية في دراسة فعالية المكملات الغذائية لفيتامين C على جودة البويضات وعدد الجريبات ومستوى الاستراديول مما يؤدي إلى تحسين خصوبة خاصة المرتبطة في العقم المصاحب لمتلازمة تكيس المبايض (Hussain *et al.*,2020).

كذلك اثبتت مركبات جذور الهليون فعاليتها في تحفيز تكوين البويضات،تشارك في الانقسام البويضي من خلال السيطرة على محور هرمونات المبيض والغدة النخامية الذي يؤدي دورا في تنظيم مستويات الهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات إذ يؤدي نمو الجريبات في مراحل مختلفة والتوسع الجريبي في قشرة المبيض إلى تقليل التليف الذي يحدث بسبب ترسيب الياف الكولاجين وذلك بسبب تحسن في التركيب النسجي لقشرة المبيض فضلا عن نمو وزيادة انقسام الخلايا الحبيبية بفضل المكونات الفعالة لمستخلص جذور الهليون التي تعمل على الحماية بفعل تحفيز مضادات الاكسدة التي تمنع موت الخلايا المبرمج .

6-4 دراسة مضادات الاكسدة antioxidants study

اشارت نتائج الدراسة الفسلجية المبينة في الجدول (4-4) الى وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوتاثيون GSH في المجموعة المستحدث فيها تكيس المبايض (G3) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) كما يلاحظ من الجدول ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في المجموعة التي جرعت مستخلص جذور الهليون (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما في المجموعتين العلاجية والوقائية (G4,G5) التي جرعت بمستخلص جذور الهليون قبل وبعد استحداث المرض أظهرت ارتفاعا معنويا ($P<0.05$) لمستوى الكلوتاثيون مقارنة مع مجموعة استحداث PCOS (G3).

فيما بينت نتائج هذه الدراسة (جدول 4-4) حصول ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى المانولديهايد MDA في مجموعة استحداث PCOS (G3) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) أما عند تجريع الجرذان بمستخلص جذور الهليون (G2) فقد أدى إلى انخفاض معنوي ($P<0.05$) عند المقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) كذلك أوضحت النتائج انخفاضا معنويا ($P<0.05$) لمستوى المانولديهايد MDA في المجموعتين العلاجية والوقائية (G4,G5) مقارنة مع مجموعة استحداث PCOS (G3).

الجدول (4-4) تأثير مستخلص جذور الهليون على مستوى الكلوتاثيون GSH والمانولديهايد MDA للمجاميع المعاملة لإنتاج الجرذان المستحدث فيها PCOS

المانولديهايد MDA $\mu \text{ mol / L}$	الكلوتاثيون GSH $\mu \text{ mol / L}$	المعايير المجاميع
18.16±0.63d	29.73±1.72b	مجموعة السيطرة (G1) control
14.4±0.83e	37.99±1.58a	مجموعة الهليون asperges(G2)
40.33±1.40a	11.52±1.82e	مجموعة الاستحداث PCOS (G3)
28.89±1.66c	25.93±1.78bc	المجموعة العلاجية treatment (G4)
34.73±1.16b	19.78±1.51d	المجموعة الوقائية preventive(G5)
3.48	4.91	LSD

أظهرت نتائج الدراسة الفسلجية المبينة في الجدول (4-4) في المجموعة المعاملة بالتريزول لاستحثاث تكيس المبايض انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوتاثيون GSH و وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى المانولديهايد الذي يعد نتيجة لبيروكسيد الاحماض الدهنية غير المشبعة وذلك بسبب الارتباط الطردي مع المتغيرات الفسيولوجيا المتمثلة بفرط الاندروجين, ارتفاع مؤشر كتلة الجسم (Kazemi *et al.*,2021) المصاحبة لمتلازمة تكيس المبايض وانخفاض مستويات مضادات الاكسدة الكلوتاثيون بسبب استنزاف مخازن مضادات الاكسدة في الدم نتيجة استهلاكها اثناء عملية إزالة الجذور الحرة استجابة لزيادة أنواع ROS او سبب حصول نقص في Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) والذي له دور في بناء الكلوتاثيون (Fernández-Sánchez *et al.*,2011) كما تؤدي هذه المستويات الفسيولوجية دوراً محوريا في الجهاز التناسلي الانثوي اثناء تكوين الجريبات ونضج البويضات إذ يزيد الاجهاد التأكسدي من تلف الحمض النووي داخل الخلايا و يؤدي الخلل الوظيفي في الميتوكوندريا والإفراط في إنتاج ROS تدريجياً إلى انخفاض جودة وكمية البويضات وهذا ما اشارت اليه العديد من الدراسات (Blagojevic *et al.*,2022; Fathi ,2020; Artimani *et al.*,2018).

إن زيادة الإجهاد التأكسدي وأنواع الأكسجين التفاعلية داخل الخلايا تعد من العمليات الرئيسية المشاركة في الفيزيولوجيا المرضية للمرض (Matthäus, 2002a; Amin Rezvanfar *et al.*, 2016). وان زيادة MDA في مجموعة التكيس بسبب مادة الليترزول التي يمكن ان تؤدي الى زيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلايا مما يؤدي الى زيادة في بيروكسيد الدهون او ارتباطه بالفسفوليبيدات إذ يؤدي الإجهاد التأكسدي المتزايد إلى تكوين بيروكسيدات الدهون مما يترتب عليه تلف انويه الخلايا في منطقة ما تحت المهاد وهذا يتسبب في انخفاض تخليق وإفراز هرمون GnRH مما يؤدي إلى عدم قدرة الغدة النخامية على إنتاج وإفراز FSH و LH ، مما سيكون له تأثير على تخليق هرمون الاستروجين (Sadeu and Foster, 2011) كما تؤدي أنواع الاكسجين التفاعلية إلى اجهاد الشبكة الاندوبلازمية المرتبطة بانخفاض جودة البويضات وقلة الإباضة (Babayev& Seli ,2015).

كما أشار الجدول (4-4) الى وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الكلوتاثيون GSH مع انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى المانولديهايد MDA في المجاميع التي جرعت مستخلص جذور الهليون بما فيها المجموعة العلاجية والوقائية وهذا يرجع للأحماض الامينية الوفيرة في جذور الهليون المتمثلة مثل الكافيين إذ أظهرت الدراسات أن حمض الكافيين يظهر أنشطة بيولوجية مهمة مثل مضادات الاكسدة للتحكم

في بيروكسيد الدهون (Symes *et al.*,2018). ويعد الارجنين حمض اميني شبه أساسي موجود في العديد من جزيئات اجسامنا يشارك في مضاعفة الحمض النووي وانقسام الخلايا كما يمنع الموت المبرمج (Wu *et al.*,2021). كما تعمل جذور الهليون على زيادة تصنيع البروتين من خلال تحفيز نشاط RNA polymerase مما يؤدي الى تنشيط عمل مضادات الاكسدة وخفض MDA ويؤثر النبات على عمل ونشاط خلايا الكبد المضادة للأكسدة (Symes *et al.*,2018)

الكلوتاتايون يحمي الخلايا من الجذور الحرة ومكون من ثلاث احماض أمينية هي الجلوتامين glutamine، السيستين Cysteine و الكلايسين glycine التي توجد في مستخلص جذور الهليون (Lee *et al.*,2014; Motoki *et al.*,2019) ولها دور في العديد من عمليات التمثيل الغذائي مثل تخليق البروتين و الاستجابة ضد الاجهاد التاكسدي الذي يسبب اضطرابات الخصوبة بمعنى يزيد من نشاط الكلوتاتايون ويقلل الاجهاد التأكسدي وهذا ما توافق مع (Krishna *et al.*,2017). كما ينظم الجلوتامين العديد من الجينات المشاركة في التمثيل الغذائي للخلايا ونقل الإشارات العصبي، تنظيم الإصلاح الخلوي وتعديل مسارات الإشارات داخل الخلايا كما يؤدي الجلوتامين على تنشيط جينات التحكم في الاستجابة الالتهابية، تكاثر الخلايا وبقائها وموت الخلايا المبرمج (Ko & Sabanegh,2012) كذلك اثبتت دراسة أهمية مركب الكافيين النشطة بيولوجيا وفعالته في جذور الهليون كعامل مضاد للأكسدة (Symes *et al.*,2018).

ومن أهم المعادن والفيتامينات في جذور الهليون (Zhang *et al.*,2019) التي تشارك في خفض الاجهاد التأكسدي هي السيلينيوم يشارك في تكوين الكلوتاتايون كما يعد فيتامين C,E من المغذيات الأساسية التي لها وظائف متعددة في الجسم مرتبطة بقدرتها على التبرع بالإلكترونات إذ تعد من أهم مضادات الاكسدة وعامل مساعد للتخليق الخلوي (Di Renzo *et al.*,2022 ; Panti *et al.*,2018). كما يمكن لفيتامين C ان يقضي على أنواع الاكسجين التفاعلية في الامشاج الأنثوية إذ يؤدي فرط انتاج أنواع الاكسجين التفاعلية اضرار مرتبطة بالحمض النووي للخلايا ويؤثر عدم توازن أنواع الاكسجين التفاعلية على قد كبير من العمليات الفسيولوجية بما في ذلك نضوج البويضات وتطورها مما يجعل فيتامين C مركباً مهماً مضاداً للأكسدة وتعزيز الخصوبة (Skoracka *et al.*,2020).

7-4 دراسة القياسات الوزنية

أظهرت نتائج دراسة القياسات الوزنية المبينة في الجدول (4-5) الى وجود ارتفاعا معنويا ($P<0.05$) في أوزان الحيوانات التي استحثاث فيها تكيس المبايض (G3) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) بينما اشارت النتائج إلى وجود انخفاضاً معنويا ($P<0.05$) في أوزان الحيوانات التي جرعت بمستخلص جذور الهليون (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) كما نلاحظ في الجدول انخفاضاً معنوياً ($P<0.05$) للمجموعتين العلاجية والوقائية (G4,G5) عند مقارنة مع مجموعة استحثاث PCOS (G3).

كما اشارت النتائج في الجدول (4-5) إلى وجود ارتفاعاً معنوياً في ($P<0.05$) في أوزان مبايض الحيوانات التي جرعت بالليتريزول لاستحثاث PCOS (G3) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) بينما أدى تجريع الحيوانات بمستخلص جذور الهليون (G2) انخفاض معنوي ($P<0.05$) في أوزان مبايضها عند المقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) فيما بينت النتائج انخفاضاً معنوياً ($P<0.05$) في أوزان المبايض في المجموعتين العلاجية والوقائية (G4,G5) مقارنة مع مجموعة استحثاث PCOS (G3).

الجدول (4-5) تأثير مستخلص جذور الهليون على وزن الجسم ووزن المبايض في جميع الحيوانات المعاملة لإنثا الجرذان المستحث فيها PCOS

المعايير	وزن الجسم (g)	وزن المبايض (g)
المجاميع		
مجموعة السيطرة (G1) control	156±2.19d	0.39±0.02de
مجموعة الهليون asperges(G2)	148.5±1.84e	0.40±0.02d
مجموعة الاستحثاث PCOS (G3)	187.5±2.14a	0.87±0.02a
المجموعة العلاجية treatment (G4)	171±2.98c	0.62±0.01c
المجموعة الوقائية preventive(G5)	180.6±2.19b	0.78±0.01b
LSD	6.45	0.05

القيم تمثل متوسطات ± الخطأ القياسي

الحروف الصغيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تعني وجود فروقات معنوية عند مستوى احتمالية ($P<0.05$)

أوضحت النتائج المبينة في الجدول (4-5) ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في المجموعة المستحث فيها تكيس المبايض في وزن الجسم و وزن المبيض بسبب زيادة مستويات هرمون التستوستيرون الحر النشط بيولوجيا الذي يحفز تكوين الأنسجة الدهنية الحشوية (Kazemi et al., 2021) كما إن فرط انسولين الدم الناتج عن السمعة يحفز المبايض والغدة الكظرية بشكل مباشر على إنتاج الاندروجين وهذا يؤدي تضخم المبايض بسبب توسع وتضخم الجريبات بشكل كبير مما يؤدي إلى ظهور أكياس بحجم اللؤلؤ على سطح المبيض مما يزيد من ضعف الإباضة (Priyadarshani et al., 2022). إذ ترتبط السمعة بشكل اساسي في زيادة مستويات الأحماض الدهنية الحرة fatty acids والكوليسترول والدهون الثلاثية والعديد من تشوهات البروتينات الدهنية (Rogero & Calder, 2018). فضلا عن ذلك ، تؤثر حالة الالتهاب المزمن المرتبط بالسمعة على فسيولوجيا المبيض بسبب ضعف حساسية الأنسولين (Aboeldaly et al., 2021). كما ترتبط زيادة الدهون الحشوية أيضا بالتغيرات الهرمونية التي تضعف منطقة ما تحت المهاد ووظيفة الغدة النخامية وتؤثر بشكل مباشر على وظيفة المبيض (Cooney & Dokras , 2018).

إن تراكم كمية كبيرة من الأنسجة الدهنية الحشوية يرتبط ارتباطاً إيجابياً بمستوى الأندروجين الكلي ، مما يشير إلى أن السمعة (زيادة الوزن) قد تؤدي دوراً مهماً في تطور متلازمة تكيس المبايض وتطورها (Jena et al., 2018) تؤدي هذه الحالة أيضاً إلى خلل في الأنسجة الدهنية مثل زيادة تراكم الدهون ومقاومة الأنسولين ، نتيجة لفرط الأندروجين (Cortón et al., 2007; Karimzadeh et al., 2012) تتشابه نتائج الدراسة الحالية مع نتائج Milutinović وجماعته (2017) اللذين وجدوا زيادة كبيرة في وزن جسم الفئران المصابة بمتلازمة تكيس المبايض مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة .

ان مرضى متلازمة تكيس المبايض ذوي الوزن الزائد يظهرون بشكل ملحوظ ارتفاعاً في مستويات هرمون تستوستيرون والأندروجينات الحرة (Tang et al., 2019a) وهذا يدعم نتائج الدراسة الهرمونية وكما تم مناقشته اعلاه.

كما بين الجدول (4-5) حصول انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في أوزان الجسم والمبايض في المجاميع التي تلقت مستخلص جذور الهليون وذلك بسبب المكونات النشطة البيولوجيا في هذا النبات والعديد من المركبات الاستروجينية والأحماض الامينية مثل الكيرستين , الارجنين , الجلوتامين , الروتين , الاسبارتك والاسبارجين الهليون (Zhang et al., 2019) فضلا عن الفيتامينات والمعادن التي اثبتت فعاليتها في تنظيم عمل الهرمونات

وتقليل من الاجهاد التأكسدي ومن بعض الاضطرابات المرتبطة بمتلازمة تكيس المبايض *Kriedt et al.,2019*) وإن هذه النتائج كانت متوافقة مع ما توصلت إليه الدراسات التي استخدمت المكملات الغذائية كعلاج يقلل من اضطرابات تكيس المبايض (*Shrivastava,2022; Hadijafari et al.,2020*) .

إذ اشارت دراسة عند استعمال جذور الهليون فإنه يعمل على تقليل من مستويات الكوليسترول في الدم وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة ومؤشر كتلة الجسم (*Guo et al.,2020*). بينما أوضح *Naseri* وجماعته (2013) عند اضافة جذور الهليون للعلاقة الحيوانات المجترة لتحسن من قابلية الهضم لما تحتويه من الياف غذائية كما يعد الخط العلاجي الأول المصابين بمتلازمة تكيس المبايض هو تغيير نمط الحياة ، بما في ذلك العلاج الغذائي والنشاط البدني يهدف العلاج بالتغذية الطبية في هؤلاء المرضى إلى تحسين الأعراض والعلامات ، بما في ذلك مقاومة الأنسولين والوظائف الأيضية والتناسلية (*Calcaterra et al.,2021*).

فضلا عن جودة هذه المركبات في تقليل وزن الجسم الذي يعد أيضا من اضطرابات تكيس المبايض لما له من تأثيرات في رفع مستوى الدهون وتحفيز انتاج الاندروجين وإنتاج الجذور الحرة وفقا لذلك فان تقليل الوزن عن طريق اتباع نظام غذائي وممارسة نشاط رياضي يمكن أن يخفف بشكل كبير من فرط الاندروجين في الدم وتحسين الاباضة.

5- الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

1-5 الاستنتاجات Conclusions

من نتائج الدراسة التي تم الحصول عليها، يمكن أن نستنتج :

1. تأثير استحات تكيس المبايض على نمو الجريبات المبيضية وعددها وقله الاباضة من خلال اختزال اعداد الجسم الأصفر .
2. اختزال الطبقة الحبيبية في الجريبات المبيضية مما يشير الى تلف الخلايا وتحطمها وعدم كفاية انزيم الاروماتيز في تحويل الاندروجينات الى استرديول .
3. زيادة الالياف المغراوية في نسيج المبايض بسبب مادة الليترزول المستحث بها التكيس.
4. تأثير مادة الليترزول بشكل سلبي على المعايير الفسلجية التي شملت الهرمونات الجنسية والقياسات الوزنية .
5. زيادة الاجهاد التأكسدي في حالة تكيس المبايض وانخفاض مضادات الاكسدة نتيجة استهلاكها اثناء عملية إزالة الجذور الحرة .
6. أهمية مستخلص جذور الهليون في التقليل من اضطرابات تكيس المبايض إذ تبين أن المعاملة بجذور الهليون بعد استحداث PCOS كان كفوء في تحسين التأثيرات الضارة الناتجة من استحداث التكيس.
7. قدرة المستخلص الكحولي لجذور الهليون على تحسين الخصوبة من خلال زيادة نمو الجريبات المبيضية , زيادة عددها وتحسين الاباضة من خلال زيادة اعداد الجسم الأصفر .
8. زيادة نمو الخلايا الحبيبية بسبب المكونات الفعالة لجذور الهليون أدت الى تحسين من عملية تحويل الاندروجينات الى استردا يول .
9. تأثير مستخلص جذور الهليون على نظام الغدد الصم وتنظيم الاضطرابات في مستوى الهرمونات الجنسية وهرمونات الغدد النخامية.
10. يحسن جذور الهليون من مضادات الاكسدة من خلال تنشيط عملها وخفض مستويات بيروكسيد الدهون في الدم .

2-5 التوصيات Recommendations

وفقا لنتائج الدراسة التي تم الحصول عليها، يمكننا أن نوصي بالاقترحات التالية: -

1. استعمال مستخلص جذور الهليون في دوره الوقائي للحماية من اضطرابات متلازمة تكيس المبايض.
2. استعمال مستخلص جذور الهليون في دورة العلاجى ولتعزيز الخصوبة في النساء التي تعاني من متلازمة تكيس المبايض.
3. اجراء دراسة باستعمال المجهر الالكتروني ومعرفة تأثير مستخلص جذور الهليون على نمو وتطور الجريبات المبيضية.
4. دراسة تأثير مستخلص جذور الهليون على الغدة الدرقية والغدة الكظرية بعد استحداث متلازمة تكيس المبايض.
5. إمكانية استخدام تأثير مستخلص جذور الهليون على ازالة المبايض ومرحلة سن اليأس.
6. التحليل الكيميوحيوي للمكونات الفعالة في جذور الهليون ودراسة تأثيرها على نمو الجريبات المبيضية.
7. إجراء دراسة هرمونية لمعرفة إثر مستخلص الهليون على هرمون الانسولين و مستويات الكلوكوز في الدم.
8. اجراء دراسة لمعرفة تأثير أجزاء نبات الهليون (الجذر والساق) بأستعمال مستخلصات (مائية او كحولية) على الجهاز التناسلي الذكري .

6- المصادر References

6-1 المصادر العربية Arabic References

الحاج ،حميد أحمد.(2013) . مبادئ علم الانسجه . الطبعة الاولى ، دار الميسره للنشر.
359:352

حسن ، احمد عبد المنعم (1991). انتاج المحاصيل الخضر ،ص672-682

سلام ، فوزي (1994). ألف باء الأعشاب والنباتات الطبية. بيروت، لبنان: دار الفكر. ص.47

العلوجي ، صباح ناصر (2014) . هرمونات الغدد الصم والغدد التناسلية . مؤسسة دار الفكر للطباعة والنشر ,الطبعة الثالثة ، عمان ، الأردن .

الحضري , أمين (2002). دواء لكل داء موسوعة العلاج بالنباتات والأعشاب و الزيوت الطبية. العربية للطباعة و النشر القاهرة (الطبعة الثالثة) . الجزء الأول ص14-15-16.

غالي، محمد عبد الهادي وخالد , جوان (2014) . الأساسيات في علم الانسجة الحيوانية . دار الدكتور للعلوم الادارية والاقتصادية . الطبعة الأولى , بغداد – العراق

الجبوري ، لقاء حسون صكبان (2014).دراسة جزيئية وفسلجية لمتلازمة تكيس المبايض المتعدد عند النساء في محافظة كربلاء-جامعة كربلاء كلية التربية للعلوم الصرفة -أطروحة دكتوراه.

الجبوري ، احمد عايد كاظم (2018). دراسة بعض المعايير الهرمونية والكيموحيوية والنسجية في الابقار المحمية المصابة بمتلازمة تكيس المبايض. جامعة المثنى- كلية الزراعة -رسالة ماجستير.

English References

2-6 المصادر الاجنبية

Abasian, Z., Rostamzadeh, A., Mohammadi, M., Hosseini, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2018). A review on role of medicinal plants in polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, neuroendocrine signaling, therapeutic status and future prospects. *Middle East Fertility Society Journal*, 23(4), 255-262.

Abedi, H. A., Jahromi, H. K., Sadeghi, N., Amjadi, S. P., & Jahromi, Z. K. (2016). Evaluating the effect of aqueous extract of the roots of native edible asparagus in Iran (*Asparagus officinalis* L) on the concentration of liver factors in male rats treated with cadmium chloride. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 8(4), 2008-2022.

Abinaya, S., Siva, D., Sabitha, R., & Achiraman, S. (2019). An overview of hyperandrogenism in PCOS and the prospective underlying factors. *Res. J. Life Sci. Bioinform. Pharmac. Chem. Sci*, 1(5), 179-186.

Aboeldalyl, S., James, C., Seyam, E., Ibrahim, E. M., Shawki, H. E. D., & Amer, S. (2021). The role of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome—a systematic review and meta-analysis. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2734.

Abou-El-Naga, M.; Habbak, Z.; El Bakary, E.R. and El-Sharawy, A. (2015). Potential effects of *Mentha piperita* (peppermint) on Letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in female albino rat. *International Journal of Advance Research*. 3(1), 211–226.

Acevedo-Rodriguez, A.; Kauffman, A.S.; Cherrington, B.D.; Borges, C.S.; Roepke, T.A. and Laconi, M. (2018). Emerging insights into hypothalamic-

pituitary-gonadal axis regulation and interaction with stress signalling. *Journal of Neuroendocrinology*. 30(10), 1–3.

Ajmal, N., Khan, S. Z., & Shaikh, R. (2019). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*: X, 3, 100060.

Akbar, S. (2020). *Asparagus officinalis* L.(Asparagaceae). In *Handbook of 200 Medicinal Plants* Springer, Cham:355-361.

Akre, S., Sharma, K., Chakole, S., & Wanjari, M. B. (2022). Recent advances in the management of polycystic ovary syndrome: a review article. *Cureus*, 14(8).

Al Wattar, B. H., Fisher, M., Bevington, L., Talaulikar, V., Davies, M., Conway, G., & Yasmin, E. (2021). Clinical practice guidelines on the diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and quality assessment study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(8), 2436-2446.

Alaee, S., Bagheri, M., Sadeghi, M., & Koohepeyma, F. (2020). Capacity of *Mentha spicata* (spearmint) Extract in Alleviating Hormonal and Folliculogenesis Disturbances in Polycystic Ovarian Syndrome Rat Model. *Journal of World's Poultry Research*, 10, 451–456.

Altaee HA; Almadfa ZA; Alkhafaji ZH.(2013). Effect of obesity on ovarian reserve parameters in mid-reproductive agewomen, *F1000Research* 1:43

Amin Rezvanfar, M.; Saeedi, S.; Mansoori, P.; Saadat, S.; Goosheh, M.; Saadi, H.A.S.; Baeri, M. and Abdollahi, M. (2016). Pharmaceutical Biology Dual targeting of TNF- α and free radical toxic stress as a promising strategy to manage experimental polycystic ovary Dual targeting of TNF-a and free radical toxic stress as a promising strategy to manage experimental polycystic ovary. *Pharmaceutical Biology*. 54(1), 80–90.

Anderson, R.A. and Spears, N. (2015). Cancer treatment and the ovary: clinical and laboratory analysis of ovarian toxicity, 1st ed. Clinical and Laboratory Analysis of Ovarian Toxicity. *Elsevier Inc.* 2(3),366-379.

Ansari, M., Zhandi, M., Kohram, H., Zaghari, M., Sadeghi, M., & Sharafi, M. (2017). Improvement of post-thawed sperm quality and fertility of Arian rooster by oral administration of d-aspartic acid. *Theriogenology*, 92, 69-74.

Arentz S, Abbott JA, Smith CA, Bensoussan A.(2014). Herbal medicine for the management of polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated oligo/amenorrhoea and hyperandrogenism; a review of the laboratory evidence for effects with corroborative clinical findings. *BMC Complement Altern Med*;14: 511.

Artimani, T., Karimi, J., Mehdizadeh, M., Yavangi, M., Khanlarzadeh, E., Ghorbani, M., ... & Kheiripour, N. (2018). Evaluation of pro-oxidant-antioxidant balance (PAB) and its association with inflammatory cytokines in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological endocrinology*, 34(2), 148-152.

- Ashraf, S.; Nabi, M.; Rasool, S. ul A.; Rashid, F. and Amin, S. (2019).** Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 20(1), 20-25.
- Auersperg, N., Maines-Bandiera, S. L., Dyck, H. G., & Kruk, P. A. (1994).** Characterization of cultured human ovarian surface epithelial cells: phenotypic plasticity and premalignant changes. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 71(4), 510-518.
- Azouz, A. A., Ali, S. E., Abd-Elsalam, R. M., Emam, S. R., Galal, M. K., Elmosalamy, S. H., ... & El Badawy, S. A. (2021).** Modulation of steroidogenesis by *Actaea racemosa* and vitamin C combination, in letrozole induced polycystic ovarian syndrome rat model: promising activity without the risk of hepatic adverse effect. *Chinese Medicine*, 16(1), 36.
- Azziz, R. (2016).** Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 106(1), 4-5.
- Dubey, P., Reddy, S., Boyd, S., Bracamontes, C., Sanchez, S., Chattopadhyay, M., & Dwivedi, A. (2021).** Effect of Nutritional Supplementation on Oxidative Stress and Hormonal and Lipid Profiles in PCOS-Affected .
- Babayev, E. Seli E.(2015).** Oocyte mitochondrial function and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*.27:175–81.
- Badawi, A. M., Ebrahim, N. A., Ahmed, S. B., Hassan, A. A., & Khaled, D. M. (2018).** The possible protective effect of *Bougainvillea spectabilis* leaves extract on estradiol valerate-induced polycystic ovary syndrome in rats

(biochemical and histological study). *European Journal of Anatomy*, 22(6), 461-9.

Bala, R., Singh, V., Rajender, S., & Singh, K. (2021). Environment, lifestyle, and female infertility. *Reproductive sciences*, 28(3), 617-638.

Baravalle, C., Salvetti, N. R., Mira, G. A., Pezzone, N., & Ortega, H. H. (2006). Microscopic Characterization of Follicular Structures in Letrozole-induced Polycystic Ovarian Syndrome in the Rat. *Archives of Medical Research*. (37) 7: 830-839.

Barber, T. M., & Franks, S. (2021). Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 95(4), 531-541.

Barbieri, R. L. (2019). Female infertility. In Yen and Jaffe's reproductive endocrinology (pp. 556-581). Elsevier.

Bhatnagar AS(2007). The Early Days of Letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 105(Suppl 1):3–5. doi: 10.1007/s10549-007-9699-0.

Blagojevic, I. M. P., Vekic, J. Z., Macut, D. P., Ignjatovic, S. D., Miljkovic-Trailovic, M. M., Zeljkovic, A. R., ... & Kotur-Stevuljevic, J. M. (2022). Overweight and obesity in polycystic ovary syndrome: association with inflammation, oxidative stress and dyslipidaemia. *British Journal of Nutrition*, 128(4), 604-612.

Bolouki, A., & Zal, F. (2020). Impact of War on Fertility and Infertility. *Archives of Iranian medicine*, 23(4Suppl1), S16-S22.

Bonardi, B., Massarotti, C., Bruzzone, M., Goldrat, O., Mangili, G., Anserini, P., ... & Lambertini, M. (2020). Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation with or without letrozole co-administration for fertility preservation: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology, 10*, 574669.

Borzan, V., Lerchbaum, E., Missbrenner, C., Heijboer, A. C., Goschnik, M., Trummer, C., ... & Obermayer-Pietsch, B. (2021). Risk of insulin resistance and metabolic syndrome in women with hyperandrogenemia: a comparison between PCOS phenotypes and beyond. *Journal of clinical medicine, 10*(4), 829.

Bowes, B. G. (1996). A colour atlas of plant structure. Manson Publishing Ltd.

Buzdar AU, Robertson JF, Eiermann W, Nabholz JM.(2002). An Overview of the Pharmacology and Pharmacokinetics of the Newer Generation Aromatase Inhibitors Anastrozole, Letrozole, and Exemestane. *Cancer 95*:2006–16. doi: 10.1002/cncr.10908.

Calcaterra, V., Verduci, E., Cena, H., Magenes, V. C., Todisco, C. F., Tenuta, E., ... & Zuccotti, G. (2021). Polycystic ovary syndrome in insulin-resistant adolescents with obesity: the role of nutrition therapy and food supplements as a strategy to protect fertility. *Nutrients, 13*(6), 1848.

Cappola, A.R.; Ratcliffe, S.J.; Bhasin, S.; Blackman, M.R.; Cauley, J.; Robbins, J.; Zmuda, J.M.; Harris, T. and Fried, L.P. (2007). Determinants

of serum total and free testosterone levels in women over the age of 65 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 92(2), 509–516.

Carson, S. A., & Kallen, A. N. (2021). Diagnosis and management of infertility: a review. *Jama*, 326(1), 65-76. ISO 690.

Casarini, L.; Reiter, E. and Simoni, M. (2016). β -arrestins regulate gonadotropin receptor-mediated cell proliferation and apoptosis by controlling different FSHR or LHCGR intracellular signaling in the hGL5 cell line. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 437(1), 11–21.

Ceriello, A. (2003). New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a “causal” antioxidant therapy. *Diabetes care*, 26(5), 1589-1596.

Çetinkaya Altunta, S., Çelik, Ö., Özer, Ü., & Çolak, S. (2022). Depression, anxiety, body image scores, and sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome according to phenotypes. *Gynecological Endocrinology*, 38(10), 849-855.

Chakravarty H. L. (1976). Plant wealth of Iraq, Volume 1, Baghdad Botany Directorate. Ministry of Agriculture and Agrarian Reform, Iraq.

Chaudhari, N.; Dawalbhakta, M. and Nampoothiri, L. (2018). GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 16(1), 1–13.

- Chelab, R. L., ALwaeli, E. R., & Jawad, E. S. (2020).** Identification of *Escherichia coli* by analysis of 16S rRNA and study some Virulence genes isolated from female genital tract Infections. *Journal of Education for Pure Science-University of Thi-Qar*, 10(2), 78-88.
- Chen, J., & Katznelson, L. (2022).** The role of growth hormone for fertility in women with hypopituitarism. *Growth Hormone & IGF Research*, pp: 63, 101458.
- Chen, P. P., Jia, R., Liu, Y. P., Cao, M. Y., Zhou, L., & Zhao, Z. M. (2022).** Progress of Adipokines in Female Reproductive System: A focus on Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, pp: 936.
- Choi S-H, Shapiro H, Robinson GE, Irvine J, Neuman J, Rosen B, Murphy J,(2005).** Stewart D. Psychological side-effects of clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin. *J Psychosom Obstet Gynecol*; 26(2):93-100.
- Clément, F., Monniaux, D., Thalabard, J. C., & Claude, D. (2002).** Contribution of a mathematical modelling approach to the understanding of the ovarian function. *Comptes Rendus Biologies*, 325(4), 473-485.
- Cooney, L. G., & Dokras, A. (2018).** Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertility and sterility*, 110(5), 794-809.
- Cortón, M.; Botella-Carretero, J.I.; Benguría, A.; Villuendas, G.; Zaballos, A.; San Millán, J.L.; Escobar-Morreale, H.F. and Peral, B. (2007).** Differential Gene Expression Profile in Omental Adipose Tissue in

Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 92(1), 328–337.

Crespo, R. P., Bachega, T. A., Mendonça, B. B., & Gomes, L. G. (2018). An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Archives of endocrinology and metabolism*, 62, 352-361.

Cristina R-V, E L. (2020). Clinical application of antioxidants to improve human oocyte mitochondrial function: a review. *Antioxid Basel Switz* .9:1–30.

Cui, J.; Shen, Y. and Li, R. (2013). Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: From periphery to brain. *Trends in Molecular Medicine*. 19(3), 197–209.

De Leo, V., Musacchio, M. C., Cappelli, V., Massaro, M. G., Morgante, G., & Petraglia, F. J. R. B. (2016). Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14(1), 1-17.

Desoukey, S. F., El-Nahas, S. E., Sabh, A. Z., Taha, Z. K., & El-Shabrawi, H. M. (2020). Antimicrobial effect of *Asparagus officinalis* L. extracts. *Plant Archives*, 20(2), 9253-9264.

Desoukey, S. F., El-Nahas, S. E., Sabh, A. Z., Taha, Z. K., & El-Shabrawi, H. M. (2020). Antimicrobial effect of *Asparagus officinalis* L. extracts. *Plant Archives*, 20(2), 9253-9264.

Dewailly, D., Robin, G., Peigne, M., Decanter, C., Pigny, P., & Catteau-Jonard, S. (2016). Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian

hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary. *Human reproduction update*, 22(6), 709-724.

Deyhoul N, Mohamaddoost T, Hosseini M.(2017). Infertility-related risk factors: A systematic review. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 5(1):24-9.

Di Emidio, G., Rea, F., Placidi, M., Rossi, G., Cocciolone, D., Virmani, A., ... & Tatone, C. (2020). Regulatory functions of L-Carnitine, acetyl, and propionyl L-Carnitine in a PCOS mouse model: focus on antioxidant/antiglycative molecular pathways in the ovarian microenvironment. *Antioxidants*, 9(9), 867.

Di Renzo, L., De Lorenzo, A., Fontanari, M., Gualtieri, P., Monsignore, D., Schifano, G., ... & SIERR. (2022). Immunonutrients involved in the regulation of the inflammatory and oxidative processes: implication for gamete competence. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(4), 817-846.

Diamant, M., Lamb, H. J., van de Ree, M. A., Endert, E. L., Groeneveld, Y., Bots, M. L., Kostense, P.J.; & Radder, J. K. (2005). The Association between Abdominal Visceral Fat and Carotid Stiffness Is Mediated by Circulating Inflammatory Markers in Uncomplicated Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. (90) 3:1495–1501.

Diamanti-Kandarakis, E. (Ed.). (2021). Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine. Elsevier.*pp:342-347*

- Dokras A , Saini S, Gibson-Helm M, Schulkin J, Cooney L, Teede H. (2017).**Gaps in knowledge among physicians regarding diagnostic criteria and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.*107(6):1380-1386.e1.
- Donner, N., & Handa, R. J. (2009).** Estrogen receptor beta regulates the expression of tryptophan-hydroxylase 2 mRNA within serotonergic neurons of the rat dorsal raphe nuclei. *Neuroscience*, 163(2), 705-718.
- Dubey, P., Reddy, S., Boyd, S., Bracamontes, C., Sanchez, S., Chattopadhyay, M., & Dwivedi, A. (2021).** Effect of nutritional supplementation on oxidative stress and hormonal and lipid profiles in PCOS-affected females. *Nutrients*, 13(9), 2938.
- Dumbala S, Bhargav H, Satyanarayana V, Arasappa R,Varambally S, Desai G, et al.(2020).** Effect of yoga on psychological distress among women receiving treatment for infertility. *In-ternational Journal of Yoga*; 13(2):115-9.
- Dumesic, D.A.; Oberfield, S.E.; Stener-Victorin, E.; Marshall, J.C.; Laven, J.S. and Legro, R.S. (2015).** Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine. Reviews.* 36(5), 487–525.
- Dwivedi, D., & Mishra, A. (2019).** A brief review on ethno-medicinal uses of plants of north east India with special reference to infertility and reproductive abnormalities. *Pharma Science Monitor*, 8, 215-221.
- Eiras MC, Pinheiro DP, Romcy KAM, Ferriani RA, Dos Reis RM, Furtado CLM.(2021).** Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease. *Reprod Sci*: 1-15. Dunaif A. Polycystic ovary syndrome in 2011:

Genes, aging and sleep apnea in polycystic ovary syndrome. *Nature reviews Endocrinology*. 8(2): 72.

Escobar-Morreale HF.(2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*;14(5):270-284.

Fan, R., Yuan, F., Wang, N., Gao, Y. & Huang, Y. (2015). Extraction and analysis of antioxidant compounds from the residues of *Asparagus officinalis* L. *Journal of Food Science and Technology*, 52, 2690–2700.

Farkhad, S. A., & Khazali, H. (2019). Therapeutic effects of isoflavone-aglycone fraction from soybean (*Glycine max* L. Merrill) in rats with estradiol valerate-induced polycystic ovary syndrome as an inflammatory state. *Gynecological Endocrinology*. 143(2), 602-611.

Fathi, F. H. (2020). Biomarkers of oxidative stress in polycystic ovary disorder. *Annals of the College of Medicine, Mosul*, 41(2), 112-116.

Feng, J., Wang, X., Ye, X., Ares, I., Lopez-Torres, B., Martínez, M., ... & Martínez, M. A. (2022). Mitochondria as an important target of metformin: The mechanism of action, toxic and side effects, and new therapeutic applications. *Pharmacological research*, 106114.

Fernandez, R. C., Moore, V. M., Van Ryswyk, E. M., Varcoe, T. J., Rodgers, R. J., March, W. A., ... & Davies, M. J. (2018). Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. *Nature and science of sleep*, 10, 45.

- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., ... & Morales-González, J. A. (2011).** Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International journal of molecular sciences*, 12(5), 3117-3132.
- Findlay, J.K.; Dunning, K.R.; Gilchrist, R.B.; Hutt, K.J.; Russell, D.L. and Walters, K.A. (2019).** Follicle selection in mammalian ovaries, 3rd ed, *The Ovary*. 3-17.
- Galigher, F. and Kozoloff, P. (1964).** Essential practical microtechnique. Lea and Febiger, Philadelphia: 41-44.
- Garcia-Touza, M. (2021).** Safety and Efficacy of Clomiphene Citrate in the Treatment of Secondary Hypogonadism. A Retrospective Study. *Journal of the Endocrine Society*, 5(Suppl 1), A761.
- Garthwaite, H., Stewart, J., & Wilkes, S. (2021).** Multiple pregnancy rate in patients undergoing treatment with clomifene citrate for WHO group II ovulatory disorders: A systematic review. *Human Fertility*, 0(0), 1-10
- Ghavi, F., Taghizadeh, M., Taebi, M., & Abdollahian, S. (2019).** Effect of Foeniculum vulgare essence on symptoms of polycystic ovarian syndrome (PCOS): a randomized double-blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Herbal Medicine*, 17, 100277.
- Giampieri F, Alvarez-Suarez JM, Mazzoni L, Forbes-Hernandez TY, Gasparrini M, González-Paramàs AM, et al. (2014).** An anthocyanin-rich strawberry extract protects against oxidative stress damage and improves

mitochondrial functionality in human dermal fibroblasts exposed to an oxidizing agent. *Food Funct*;doi: 10(1), 119.

Gundlah, C., Alves, S. E., Clark, J. A., Pai, L. Y., Schaeffer, J. M., & Rohrer, S. P. (2005). Estrogen receptor- β regulates tryptophan hydroxylase-1 expression in the murine midbrain raphe. *Biological psychiatry*, 57(8), 938-942.

Guo, Q., Wang, N., Liu, H., Li, Z., Lu, L., & Wang, C. (2020). The bioactive compounds and biological functions of *Asparagus officinalis* L.-A review. *Journal of Functional Foods*, 65, 103727.

Hadijafari, M., Khani, S., Abouhamzeh, B., Abdollahi, M., & Mirghazanfari, S. M. (2020). Yarrow (*Achillea millefolium* L.) Extract Produces Beneficial effects on Reproductive Parameters in Estradiol Valerate-Induced Polycystic Ovarian Syndrome in Rats. *Future Natural Products*, 6(1), 1-13.

Hall, J. E. (2016). Guyton and Hall textbook of medical physiology 13th ed. e- Book. Elsevier Health Sciences.pp:324-326

Hamza, A. H., AlBishri, W. M., & Alfaris, M. H. (2019). Effect of *Vitex agnus-castus* plant extract on polycystic ovary syndrome complications in experimental rat model. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 8(2), 63.

Hansen, L. (2006). Gomori rapid one step trichrome stain; origin: *Am J. Clin. Pathol.* 20(7):661-63.

- Herbison, A.E. (2015).** Physiology of the Adult Gonadotropin-Releasing Hormone Neuronal Network. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 8(1), 1415-1482.
- Hoeger, K. M., Dokras, A., & Piltonen, T. (2021).** Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(3), e1071-e1083.
- Homer, M. V.; Rosencrantz, M.A.; Shayya, R.F. and Chang, R.J. (2017).** The effect of estradiol on granulosa cell responses to FSH in women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 15(1), 1–6.
- Hosain, A. K. M., Mehedi, M. H. K., & Kabir, I. E. (2022).** PCONet: A convolutional neural network architecture to detect polycystic ovary syndrome (PCOS) from ovarian ultrasound images. arXiv preprint: 407(2), 22.
- Hussain T, Tan B, Murtaza G, Metwally E, Yang H, Kalhoro MS, et al. (2020).** Role of dietary amino acids and nutrient sensing system in pregnancy associated disorders. *Front Pharmacol*. 11:586979.
- Iqbal, M., Bibi, Y., Raja, N. I., Ejaz, M., Hussain, M., Yasmeen, F. & Imran, M. (2017).** Review on therapeutic and pharmaceutically important medicinal plant *Asparagus officinalis* L. *J Plant Biochem Physiol*, 5(180), 2.
- Jain, C., Khatana, S., & Vijayvergia, R. (2019).** Bioactivity of secondary metabolites of various plants: a review. *Int. J. Pharm. Sci. Res*, 10(2), 494-504.

Jashni, H. K., Jahromi, H. K., Ranjbary, A. G., Jahromi, Z. K., & Kherameh, Z. K. (2016). Effects of aqueous extract from *Asparagus officinalis* L. roots on hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormone levels and the number of ovarian follicles in adult rats. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 14(2), 75.

Jena, D.; Choudhury, A.; Mangaraj, S.; Singh, M.; Mohanty, B. and Baliarsinha, A. (2018). Study of visceral and subcutaneous abdominal fat thickness and its correlation with cardiometabolic risk factors and hormonal parameters in polycystic ovary syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 22(1), 321.

Joham, A. E., Norman, R. J., Stener-Victorin, E., Legro, R. S., Franks, S., Moran, L. J., & Teede, H. J. (2022). Polycystic ovary syndrome. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 113(2), 65-71.

Jozkowiak, M., Piotrowska-Kempisty, H., Kobylarek, D., Gorska, N., Mozdziak, P., Kempisty, B., ... & Spaczynski, R. Z. (2022). Endocrine Disrupting Chemicals in Polycystic Ovary Syndrome: The Relevant Role of the Theca and Granulosa Cells in the Pathogenesis of the Ovarian Dysfunction. *Cells*, 12(1), 174.

Jurczewska, J., & Szostak-Wgierek, D. (2022). The Influence of Diet on Ovulation Disorders in Women-A Narrative Review. *Nutrients*, 14(8), 1556.

Kanbour, S. A., & Dobs, A. S. (2022). Hyperandrogenism in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: Pathophysiology and Controversies. *Androgens: Clinical Research and Therapeutics*, 3(1), 22-30.

Karimi Jashni, H., Kargar Jahromi, H., Ghorbani Ranjbary, A., Kargar Jahromi, Z., & Khabbaz Kherameh, Z. (2016). Effects of aqueous extract from *Asparagus officinalis* L. roots on hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormone levels and the number of ovarian follicles in adult rats. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 14(2), 75-80.

Karimzadeh, L.; Nabiuni, M.; Sheikholeslami, A. and Irian, S. (2012). Bee venom treatment reduced C-reactive protein and improved follicle quality in a rat model of estradiol valerate-induced polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*.18(4), 384-392.

Karunakaran, S., Ramachandran, S., Coothankandaswamy, V., Elangovan, S., Babu, E., Periyasamy-Thandavan, S., ... & Ganapathy, V. (2011). SLC6A14 (ATB0,+) protein, a highly concentrative and broad specific amino acid transporter, is a novel and effective drug target for treatment of estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Biological Chemistry*, 286(36), 31830-31838.

Kasililika, A. G., Odukogbe, A. T. A., Dairo, M. D., Balandya, B. S., & Bunuma, E. K. (2021). Lifestyle and oxidative stress status in infertile women in Dar es Salaam, Tanzania: comparative cross-sectional study. *Middle East Fertility Society Journal*, 26(1), 1-8.

Kathleen M Hoeger, Anuja Dokras, Terhi Piltonen.(2021) Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment, *The Journal of*

Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 106, Issue 3, March 2021, Pages e1071-e1083

Kauffman, A. S., Thackray, V. G., Ryan, G. E., Tolson, K. P., Glidewell-Kenney, C. A., Semaan, S. J. Mellon, P. L. (2015). A novel letrozole model recapitulates both the reproductive and metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome in female mice. *Biology of reproduction*, 93(3), 69-1.

Kazemi, M., Pierson, R. A., Parry, S. A., Kaviani, M., & Chilibeck, P. D. (2021). Obesity, but not hyperandrogenism or insulin resistance, predicts skeletal muscle mass in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of 45 observational studies. *Obesity Reviews*, 22(8), e13255.

Khan, M. J., Ullah, A., & Basit, S. (2019). Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. *The application of clinical genetics*, 12, 249.

Kiconco, S., Mousa, A., Azziz, R., Enticott, J., Suturina, L. V., Zhao, X., ... & Joham, A. E. (2021). PCOS phenotype in unselected populations study (P-PUP): protocol for a systematic review and defining PCOS diagnostic features with pooled individual participant data. *Diagnostics*, 11(11), 1953.

Ko, E. Y., & Sabanegh Jr, E. S. (2012). The Role of Over-the-Counter Supplements for the Treatment of Male Infertility—Fact or Fiction. *Journal of andrology*, 33(3), 292-308.

- Kriedt, K. J., Alchami, A., & Davies, M. C. (2019).** PCOS: diagnosis and management of related infertility. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 29(1), 1-5.
- Krishna, M. B., Joseph, A., Thomas, P. L., Dsilva, B., Pillai, S. M., & Laloraya, M. (2017).** Impaired arginine metabolism coupled to a defective redox conduit contributes to low plasma nitric oxide in polycystic ovary syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 43(5), 1880-1892.
- Kumar, P. and Sait, S. (2011).** Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 4(1), 2–7.
- Kumar, S., Srivastava, P., Gupta, S., Dhanawat, M., Rani, S., Ajiboye, B. O., & Guatam, R. K. (2023).** Pharmacological Evaluation of Different Extracts of *Asparagus officinalis* (Asparagaceae) as an Analgesic, Anti-Inflammatory and Anti-arthritic Agent in Rats. *Pharmacognosy Research*, 15(1).
- L Mescher, A. (2018).** Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, FIFTEENTH 15th.ed.
- Lee, J. W., Lee, J. H., Yu, I. H., Gorinstein, S., Bae, J. H., & Ku, Y. G. (2014).** Bioactive compounds, antioxidant and binding activities and spear yield of *Asparagus officinalis* L. *Plant foods for human nutrition*, 69(2), 175-181.
- Legro, R. S., Brzyski, R. G., Diamond, M. P., Coutifaris, C., Schlaff, W. D., Casson, P.; Christman,G.M.; Huang,H.; Yan ,Q.; Alvero ,R.; Haisenleder ,D.J.; Barnhart ,K.T.; Bates ,G.W.; Usadi ,R.; Lucidi ,S.;**

Baker ,V.; Trussell ,J.C.; Krawetz ,S.A.; Snyder ,P.; Ohl ,D.; Santoro ,N.; Eisenberg ,E.; & Zhang, H. (2014). Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine.* (371) 2: 119-129.

Lew, R. (2019). Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 55(1), 2–13.

Li, T., & Zhang, M. (2015). Effects of modified atmosphere package (MAP) with a silicon gum film window on the quality of stored green asparagus (*Asparagus officinalis* L) spears. *LWT-Food Science and Technology,* 60(2), 1046-1053.

Lobo, R.A.; Pickar, J.H.; Stevenson, J.C.; Mack, W.J. and Hodis, H.N. (2016). Back to the future: Hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. *Atherosclerosis.* 254(1), 282–290.

Lombardi, L. A., Simões, R. S., Maganhin, C. C., Baracat, M. C. P., Silva-Sasso, G. R., Florencio-Silva, R., ... & Baracat, E. C. (2014). Immunohistochemical evaluation of proliferation, apoptosis and steroidogenic enzymes in the ovary of rats with polycystic ovary. *Revista da Associação Médica Brasileira,* 60, 349-356.

Lord, R. (2021). *Clinical Herbalism-E-Book: Plant Wisdom from East and West.* Elsevier Health Sciences.

Manokaran, K., Bhat, P., Nayak, D., Baskaran, R., Paramasivam, P., Ahmed, S. F., ... & Balaji, V. E. (2022). Oxidative stress and female reproductive disorder: A review. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 11(3), 107.

Mara Spritzer, P., Rocha Barone, C., & Bazanella de Oliveira, F. (2016). Hirsutism in polycystic ovary syndrome: pathophysiology and management. *Current pharmaceutical design*, 22(36), 5603-5613.

Mashele, S. S. (2019). Medicinal properties of selected asparagus species: a review. *Phytochemicals in Human Health*. 114(2), 65-68.

Mathew, G., Joy, P., Skaria, B. & Mathew, S. (2005). Cultivation prospects of tuberous medicinal plants. Paper presented at the Proceedings of the National Seminar on Achievements and Opportunities in Postharvest Management and Value Addition in Root and Tuber Crops, 63(2), 15-18.

Matthäus, B. (2002a). Antioxidant activity of extracts obtained from residues of different oilseeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 50(12), 3444–3452.

Measurement the Self-efficacy Among Infertile Women in Al-Hilla City, Iraq. *Iranian Rehabilitation Journal*, 20(1), 109-116.

Mescher, A.L. (2016) .Junqueira's Basic histology. Mescher A L (ed.). 14th (ed.). Mc Graw Hill Companies, Singapore. 483-488.

- Messinis, I.E.; Messini, C.I. and Dafopoulos, K. (2014).** Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. *Reproductive BioMedicine*. 28(6), 714–722.
- Milutinović, D.V.; Nikolić, M.; Veličković, N.; Djordjevic, A.; Bursać, B.; Nestorov, J.; Teofilović, A.; Antić, I.B.; Macut, J.B.; Zidane, A.S.; Matić, G. and Macut, D. (2017).** Enhanced Inflammation without Impairment of Insulin Signaling in the Visceral Adipose Tissue of 5 α -Dihydrotestosterone-Induced Animal Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 125(8), 522-529.
- Mingorance, C., Rodriguez-Rodriguez, R., Justo, M. L., Herrera, M. D., & de Sotomayor, M. A. (2011).** Pharmacological effects and clinical applications of propionyl-L-carnitine. *Nutrition reviews*, 69(5), 279-290.
- Mobeen, H., Afzal, N., & Kashif, M. (2016).** Polycystic ovary syndrome may be an autoimmune disorder. *Scientifica*. 11(2), 702-708.
- Moini Jazani, A., Nasimi Doost Azgomi, H., Nasimi Doost Azgomi, A., & Nasimi Doost Azgomi, R. (2019).** A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(2), 863-877.
- Moore, A.M. and Campbell, R.E. (2017).** Polycystic ovary syndrome: Understanding the role of the brain. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 46(1), 1–14.

- Moore, D. (2022).** Use of Herbal Remedies in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) and Hirsutism. *Asian Journal of Medical Principles and Clinical Practice*, 5(4).
- Moron, M. S., Depierre, J. W., & Mannervik, B. (1979).** Levels of glutathione, glutathione reductase and glutathione S-transferase activities in rat lung and liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 582(1), 67-78.
- Motoki, S., Tang, T., Taguchi, T., Kato, A., Ikeura, H., & Maeda, T. (2019).** Distribution of rutin and protodioscin in different tissue parts of asparagus (*Asparagus officinalis L.*). *HortScience*, 54(11), 1921-1924.
- Na, Z., Jiang, H., Meng, Y., Song, J., Feng, D., Fang, Y., ... & Li, D. (2022).** Association of galactose and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: A case-control study. *EClinicalMedicine*, 47, 101379.
- Nabi, N., Bhat, Y. J., Dar, U. K., Hakeem, A., Mir, S. A., Shah, I. H., & Tilwani, M. R. (2022).** Comparative study of the clinico-trichoscopic response to treatment of hirsutism with long pulsed (1064 nm) Nd: YAG laser in idiopathic hirsutism and polycystic ovarian syndrome patients. *Lasers in Medical Science*, 37(1), 545-553.
- Nandi, P. R., Mehta, B. K., & Sengupta, D. (2012).** Changes in concentration of minerals in follicular fluid of growing follicles. *Exp Anim Med Res*, 2, 166-169.
- Naseri, V., Hozhabri, F., & Kafilzadeh, F. (2013).** Assessment of in vitro digestibility and fermentation parameters of alfalfa hay-based diet following

direct incorporation of fenugreek seed (*Trigonella foenum*) and asparagus root (*Asparagus officinalis*). *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 97(4), 773-784.

Nimeh Fayyad H. (2012). Fertility in Iraq: Trends, evaluation and influential factors. Arab Center for Research and Policy Studies. 122(2), 204-208.

Nirav O.R.(2017) Current Management on PCOS (Polycystic Ovary syndrome)/ Stein-Leventhal Syndrome, Investigation in Gynecology Research and womens Health; 46-28.

Notaro, A. L. G., & Neto, F. T. L. (2022). The use of metformin in women with polycystic ovary syndrome: an updated review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 1-7.

Ozioko, E. N., Ajibade, G. A., Vantsawa, P. A., Appah, J., & Solomon, A. (2022). Effect of Letrozole and toxicity profile of five medicinal plants used in controlling parameters of polycystic ovarian syndrome in female wistar albino rat. *Int. J. Curr. Res. Med. Sci*, 8(2), 52-61.

Pachiappan, S., Matheswaran, S., Saravanan, P., & Muthusamy, G. (2017). Medicinal plants for polycystic ovary syndrome: A review of phytomedicine research. *International Journal of Herbal Medicine*, 5, 78-80.

Panti, A. A., Shehu, C. E., Saidu, Y., Tunau, K. A., Nwobodo, E. I., Jimoh, A., ... & Hassan, M. (2018). Oxidative stress and outcome of antioxidant supplementation in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 7(5), 1667.

- Papachroni, K. K., Piperi, C., Levidou, G., Korkolopoulou, P., Pawelczyk, L., Diamanti-Kandarakis, E., & Papavassiliou, A. G. (2010).** Lysyl oxidase interacts with AGE signalling to modulate collagen synthesis in polycystic ovarian tissue. *Journal of cellular and molecular medicine*, 14(10), 2460-2469.
- Pasquali R, Zanotti L, Fanelli F, .(2016)** Defining hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: A challenging perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 101(5):2013-2022.
- Pegiou, E., Mumm, R., Acharya, P., de Vos, R. C., & Hall, R. D. (2019).** Green and white asparagus (*Asparagus officinalis*): A source of developmental, chemical and urinary intrigue. *Metabolites*, 10(1), 17.
- Peng, M. F., Tian, S., Song, Y. G., Li, C. X., Ren, Z., & Li, M. (2021).** Effects of total flavonoids from *Eucommia ulmoides* Oliv. leaves on polycystic ovary syndrome with insulin resistance model rats induced by letrozole combined with a high-fat diet. *Journal of Ethnopharmacology*, 273, 113947.
- Poojary, P. S., Nayak, G., Panchanan, G., Rao, A., Kundapur, S. D., Kalthur, S. G., ... & Kalthur, G. (2022).** Distinctions in PCOS induced by letrozole vs dehydroepiandrosterone with high-fat diet in mouse model. *Endocrinology*, 163(9).
- Pourhoseini, S. A., Mahmoudinia, M., Najafi, M. N., & Kamyabi, F. (2022).** The effect of phytoestrogens (*Cimicifuga racemosa*) in combination with clomiphene in ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: A clinical trial study. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 12(1), 8.

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2021).** Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 116(5), 1255-1265.
- Prasad, K., Moulekhi, K. & Bisht, G. (2014).** Preliminary investigation on antioxidant phytochemical in some medicinal plants of kumaon region. *Research Journal of Phytochemistry*, 8, 199-204.
- Preston, R. and Wilson, E. (2017).** *Physiology* (4th ed.). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. Pp:413-418.
- Priyadarshani, A., Madan, V., & Jayaraj, P. (2022).** Veritable evaluation and inspection of PCOS and its apropos medicaments. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)*, 59(11), 1039-1047.
- Pundir, J., Achilli, C., Bhide, P., Sabatini, L., Legro, R. S., Rombauts, L., ... & Thangaratinam, S. (2021).** Risk of foetal harm with letrozole use in fertility treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 27(3), 474-485.
- Quinn, M., Shinkai, K., Pasch, L., Kuzmich, L., Cedars, M., & Huddleston, H. (2014).** Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. *Fertility and sterility*, 101(4), 1129-1134.
- Reddy, P. S., Begum, N., Mutha, S., & Bakshi, V. (2016).** Beneficial effect of Curcumin in Letrozole induced polycystic ovary syndrome. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 5(2), 116-122.

- Redondo-Cuenca, A., García-Alonso, A., Rodríguez-Arcos, R., Castro, I., Alba, C., Rodríguez, J. M., & Goni, I. (2022).** Nutritional composition of green asparagus (*Asparagus officinalis* L.), edible part and by-products, and assessment of their effect on the growth of human gut-associated bacteria. *Food Research International*, 133(2), 25-28.
- Rogero, M. M., & Calder, P. C. (2018).** Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*, 10(4), 432.
- Romani, A., Casciano, F., Stevanin, C., Maietti, A., Tedeschi, P., Secchiero, P., ... & Voltan, R. (2021).** Anticancer activity of aqueous extracts from *Asparagus officinalis* L. byproduct on breast cancer cells. *Molecules*, 26(21), 6369.
- Rooney, K. L., & Domar, A. D. (2022).** The relationship between stress and infertility. *Dialogues in clinical neuroscience*. 143(2), 85-88.
- Rudnicka, E., Kunicki, M., Calik-Ksepka, A., Suchta, K., Duszewska, A., Smolarczyk, K., & Smolarczyk, R. (2021).** Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12507.
- Saad, K. A., Threaf, M. F., & Tektook, N. K. (2023).** Determine levels of Estradiol, Follicle-stimulating hormone, Luteinizing hormone, anti-FSH, and anti-LH in Thyroiditis and Polycystic ovarian syndrome (comparison study). *Al-Nisour Journal for Medical Sciences*, 5(1).

- Sadeu, J.C. and Foster, W.G. (2011).** Cigarette smoke condensate exposure delays follicular development and function in a stage-dependent manner. *Fertility and Sterility*. 95(7), 2410-2417.
- Sakar, M. N., & Olak, S. C. (n.d.),(2021).** Comparison of the efficacy of letrozole stair-step protocol with clomiphene citrate stair-step protocol in the management of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome patients. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 166(2), 29-31.
- Sanae, M., & Yasuo, A. (2013).** Green asparagus (*Asparagus officinalis*) prevented hypertension by an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme activity in the kidney of spontaneously hypertensive rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(23), 5520-5525.
- Santi, D.; Casarini, L.; Marshall, G.R. and Simoni, M. (2018).** Follicle-stimulating hormone (FSH). *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2(1), 149–156.
- Sapmaz, T., Sevgin, K., Topkaraoglu, S., Tekayev, M., Gumuskaya, F., Efendic, F., ... & Irkorucu, O. (2022).** Propolis protects ovarian follicular reserve and maintains the ovary against polycystic ovary syndrome (PCOS) by attenuating degeneration of zona pellucida and fibrous tissue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 636, 97-103.
- Schiffer, L.; Arlt, W. and Storbeck, K.H. (2018).** Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 465(1), 4–26.

- Shahrajabian, M. H., & SUN, W. (2022).** Asparagus (*Asparagus officinalis* L.) and pennyroyal (*Mentha pulegium* L.), impressive advantages with wondrous health-beneficial phytochemicals. *Notulae Scientia Biologicae*, 14(2).
- Shalal, M. M., FICOOG, A. K. K., Jasim, M. S. K., & FICOOG, C. (2017).** Microbiological assessment of the cervix in patients with Infertility. *growth*, 21, 70-0.
- Shi, S.; Key , M. and Kalra, K. (1991) .** Antigen retrieval in formalin- fixed, paraffin embedded tissue : an enhancement method for immunohistochemical staining based on microwave oven heating of tissue sections . *J . Histochem. Cytochem .*, 39(6) : 741 - 748 .
- Shi, Y., Qi, W., Xu, Q., Wang, Z., Cao, X., Zhou, L., & Ye, L. (2021).** The role of epigenetics in the reproductive toxicity of environmental endocrine disruptors. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 62(1), 78-88.
- Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ.(2020).** Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 8:CD007807.
- Shrivastava, V. K. (2022).** Turmeric extract alleviates endocrine-metabolic disturbances in letrozole-induced PCOS by increasing adiponectin circulation: A comparison with Metformin. *Metabolism open*, 13, 100160.
- Simoni, M. and Casarini, L. (2014).** Mechanisms in endocrinology: Geneticsof FSH action - A 2014-and-beyond view. *European Journal of Endocrinology*. 170(3), 91–107.

Simoni, M., Gromoll, J., & Nieschlag, E. (1997). The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology . *Endocrine reviews*, 18(6), 739-773.

Singh, A., Gainer, S., Banerjee, P., Goel, A., Kumar, P., Mondal, B., ... & Bagchi, D. (2022). Efficacy of a Proprietary Fenugreek Seed Extract (*Trigonella foenum-graecum*, Furocyst®) in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of the American Nutrition Association*, 1-9.

Skakkebaek, N. E., Lindahl-Jacobsen, R., Levine, H., Andersson, A. M., Jørgensen, N., Main, K. M., ... & Juul, A. (2022). Environmental factors in declining human fertility. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(3), 139-157.

Skoracka, K., Eder, P., Łykowska-Szuber, L., Dobrowolska, A., & Krela-Kaźmierczak, I. (2020). Diet and nutritional factors in male (in) fertility—underestimated factors. *Journal of clinical medicine*, 9(5), 1400.

Smith CA, Bateson DJ, Weisberg E,(2013): A survey describing the use of complementary therapies and medicines by women attending a family planning clinic. *BMC Complement Altern Med*, 13(1):224.

Smith, P. (2018). The book of seeds: a lifesize guide to six hundred species from around the world. Ivy Press. 11(2), 416.

- Somigliana, E., Paffoni, A., Busnelli, A., Filippi, F., Pagliardini, L., Vigano, P., & Vercellini, P. (2016).** Age-related infertility and unexplained infertility: an intricate clinical dilemma. *Human Reproduction*, 31(7), 1390-1396.
- Spremovi Raenovi, S., Pupovac, M., Andji, M., Bila, J. (2022).** Prevalence, Risk Factors, and Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Biomedicines*, 10(1), 131.
- Steel, R. and Torries, J. (1980).** Principles and Procedures Statistics a biometrical Approach 2nd edition .Mc.Graw-Hill Higher Education.
- Stracquadano, M., & Ciotta, L. (2015).** Metabolic Aspects of PCOS. Springer International Publishing. 16 (2), 28.
- Sui, Z., Qi, C., Huang, Y., Ma, S., Wang, X., Le, G., & Sun, J. (2017).** Aqueous extracts from asparagus stems prevent memory impairments in scopolamine-treated mice. *Food & function*, 8(4), 1460-1467.
- Suvarna ,S.K.; Lyaton ,C. and Bancroft , J.D. (2013) .** Bancroft's Theory and practice of histological technique . 7th. ed. . Elsevier Limited., China . xiv-604.
- Symes, A., Shavandi, A., Zhang, H., Mohamed Ahmed, I. A., Al-Juhaimi, F. Y., & Bekhit, A. E. D. A. (2018).** Antioxidant activities and Caffeic acid content in New Zealand Asparagus (*Asparagus officinalis*) roots extracts. *Antioxidants*, 7(4), 52.
- Tadros, S. J., Mohamed, D. H., Ahmed, M. M., & Hussein, Y. H. A. (2018).** Effect of Adipose-derived stem cells versus clomiphen on treatment of

experimental polycystic ovary in rats: Histological and Immunohistochemical study. *Egyptian Journal of Histology*, 41(4), 373-385.

Tang, Z.R.; Zhang, R.; Lian, Z.X.; Deng, S.L. and Yu, K. (2019). Estrogen-receptor expression and function in female reproductive disease. *Cells* 8(10), 1-15.

Teede HJ , Misso ML, Costello MF,.(2018); International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.*;33(9):1602-1618.

Tian, Y., Niu, J.Q., Xie, M.Y., Zhang, P., Huang, Y.X. & Zheng, X.J. (2013). Studies on anti-fatigue function and hypoxia function of asparagus. *Science and Technology of Food Industry*, 13, 325–329.

Tiwari, S. (2008). Plants: a rich source of herbal medicine. *Journal of Natural Products*, 1, 27–35.

Trush, M. A., Mimnaugh, E. G., Ginsburg, E., & Gram, T. E. (1981). In vitro stimulation by paraquat of reactive oxygen-mediated lipid peroxidation in rat lung microsomes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 60, 279-286.

Uddin, M., Ghufran, M.A., Idrees, M. et al. (2012). Antibacterial activity of methanolic root extract of *Asparagus racemosus*. *Journal of Public Health and Biological Sciences*, 1, 32–35.

Ullah, A., Jahan, S., Razak, S., Pirzada, M., Ullah, H., Almajwal, A., ... & Afsar, T. (2017). Protective effects of GABA against metabolic and

reproductive disturbances in letrozole induced polycystic ovarian syndrome in rats. *Journal of Ovarian Research*, 10(1), 1-8.

Van Den Houdt, F. (2019). Testosteron. *Drugs and Aging*. 17(6), 154, 5.

Van Wyk, B. E., & Wink, M. (2018). Medicinal plants of the world. CABI. 13(2), 118 .

Vanella, A., Russo, A., Acquaviva, R., Campisi, A., Di Giacomo, C., Sorrenti, V., & Barcellona, M. L. (2000). L-propionyl-carnitine as superoxide scavenger, antioxidant, and DNA cleavage protector. *Cell Biology and Toxicology*, 16, 99-104.

Velavan, S., Nagulendran, K., Mahesh, R. & Begum, V.H. (2007). Phcog Rev.: plant review the chemistry, pharmacological and therapeutic applications of *Asparagus racemosus*-a review. *Pharmacognosy Reviews*, 1, 350–360.

Viuda-Martos, M., Fernández-López, J., & Pérez-Álvarez, J. A. (2010). Pomegranate and its many functional components as related to human health: a review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 9(6), 635-654.

Vlieghe, H., Leonel, E. C., Asiabi, P., & Amorim, C. A. (2023). The characterization and therapeutic applications of ovarian theca cells: An update. *Life sciences*, 121479.

Walker, K., Decherney, A. H., & Saunders, R. (2021). Menstrual dysfunction in PCOS. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 64(1), 119-125.

- Wang, J., Liu, Y., Zhao, J., Zhang, W., & Pang, X. (2013).** Saponins extracted from by product of *Asparagus officinalis* L. suppress tumour cell migration and invasion through targeting Rho GTPase signalling pathway. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93(6), 1492-1498.
- Wang, J., Wu, D., Guo, H., & Li, M. (2019).** Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life sciences*, 236, 116940.
- Wang, M. X., Yin, Q., & Xu, X. (2020).** A rat model of polycystic ovary syndrome with insulin resistance induced by letrozole combined with high fat diet. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 26, e922136-1.
- Wang, Z. (2022).** Polycystic Ovary Syndrome-Functional Investigation and Clinical Application. p178 .
- Wang, Z., Dong, H., Yang, L., Yi, P., Wang, Q., & Huang, D. (2021).** The role of FDX1 in granulosa cell of Polycystic ovary syndrome (PCOS). *BMC Endocrine Disorders*, 21(1), 1-8.
- Wawrzekiewicz-Jaowiecka, A., Kowalczyk, K., Trybek, P., Jarosz, T., Radosz, P., Setlak, M., & Madej, P. (2020).** In Search of New Therapeutics- Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7054.

- Wong, S. K., Chin, K. Y., & Ima-Nirwana, S. (2020).** Vitamin C: A review on its role in the management of metabolic syndrome. *International journal of medical sciences*, 17(11), 1625.
- Woodruff, T.K.; Lee, H.C.; Lee, J. and Edmonds, M. (2018).** Oocyte maturation during folliculogenesis, *Encyclopedia of Reproduction*. 3(1),172-17.
- Wu, G., Hu, X., Ding, J., & Yang, J. (2020).** The effect of glutamine on Dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome rats. *Journal of ovarian research*, 13(1), 1-7.
- Wu, G., Meininger, C. J., McNeal, C. J., Bazer, F. W., & Rhoads, J. M. (2021).** Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. *Amino Acids in Nutrition and Health: Amino Acids in Gene Expression, Metabolic Regulation, and Exercising Performance*, 167-187.
- Yaniv, Z. (2014).** Introduction: Medicinal plants in ancient traditions. In *Medicinal and Aromatic Plants of the Middle-East* (pp. 1-7). Springer, Dordrecht.
- Yoon, J. Y., & Cheon, C. K. (2019).** Evaluation and management of amenorrhea related to congenital sex hormonal disorders. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 24(3), 149.
- Zanini, S., Renzi, S., Limongi, A. R., Bellavite, P., Giovinazzo, F., & Bermano, G. (2021).** A review of lifestyle and environment risk factors for pancreatic cancer. *European journal of cancer*, 145, 53-70.

- Zapatera B, Prados A, Gómez-Martínez S, Marcos A.(2015).** Immunonutrition: methodology and applications. *Nutr Hosp.* 31(Suppl 3):145–54.
- Zehravi, M., Maqbool, M., & Ara, I. (2022b).** Healthy Lifestyle and Dietary Approaches to Treating Polycystic Ovary Syndrome: A Review. *Open Health*, 3(1), 60-65.
- Zehravi, M., Maqbool, M., & Ara, I. (2022a).** Polycystic ovary syndrome and infertility: an update. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 34(2), 1-9.
- Zeng, X., Xie, Y. J., Liu, Y. T., Long, S. L., & Mo, Z. C. (2020).** Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica chimica acta*, 502, 214-221.
- Zhang, F., Zhang, Y. Y., Sun, Y. S., Ma, R. H., Thakur, K., Zhang, J. G., & Wei, Z. J. (2019a).** Asparanin A from *Asparagus officinalis* L. induces G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis in human endometrial carcinoma ishikawa cells via mitochondrial and PI3K/AKT signaling pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(1), 213-224.
- Zhang, H., Birch, J., Pei, J., Ma, Z. F., & Bekhit, A. E. D. (2019b).** Phytochemical compounds and biological activity in *Asparagus* roots: a review. *International Journal of Food Science & Technology*, 54(4), 966-977.
- Zhang, H., Birch, J., Xie, C. et al. (2018a).** Optimization of extraction parameters of antioxidant activity of extracts from New Zealand and Chinese

Asparagus officinalis L root cultivars. *Industrial Crops and Products*, 119, 191–200.

Zhang, H., Birch, J., Xie, C., Yang, H., Dias, G., Kong, L., & Bekhit, A. E. D. (2018). Optimization of extraction parameters of antioxidant activity of extracts from New Zealand and Chinese *Asparagus officinalis* L root cultivars. *Industrial Crops and Products*, 119, 191-200.

Zhou, Y., Lan, H., Dong, Z., Cao, W., Zeng, Z., & Song, J. L. (2021). Dietary proanthocyanidins alleviated ovarian fibrosis in letrozole-induced polycystic ovary syndrome in rats. *Journal of Food Biochemistry*, 45(5), e13723.

Zhu, T., & Goodarzi, M. O. (2022). Causes and consequences of polycystic ovary syndrome: Insights from Mendelian Randomization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 107(3), e899-e911.

Zhu, X., Zhang, W., Zhao, J., Wang, J., & Qu, W. (2010). Hypolipidaemic and hepatoprotective effects of ethanolic and aqueous extracts from *Asparagus officinalis* L. by products in mice fed a high-fat diet. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90(7), 1129-1135.

Abstract

The study aimed to investigate the preventive and therapeutic effect of the alcoholic extract of *Asparagus officinalis* roots against the harmful effects of polycystic ovary syndrome (PCOS) induced by letrozole in female rats, *Rattus norvegicus*, by studying some histological changes and functional and hormonal parameters.

The study was conducted in the animal house of the College of Pharmacy - University of Karbala and the laboratories of the College of Education for Pure Sciences, Department of Life Sciences - University of Karbala, from the beginning of February 2022 to July 2022, thirty-five 35 female white rats of Albino Rates were used, which were divided randomly into five groups, with seven for each group It was treated as follows: The first group (G1) was dosed orally with 1% Carboxymethylcellulose sodium salt (CMC) for 28 days and counted as a negative control group. The second group (G2) was dosed orally with *Asparagus officinalis* root extract at a concentration of 400 mg / kg for a period 28 days, the third group (G3) orally dosed letrozole 1gm dissolved in CMC 1% for a period of 28 days to induce polycystic ovary syndrome, which was considered a positive control group ,The fourth group (G4) orally was dosed with Letrozole 1gm dissolved in CMC 1% for 28 days and then treated with 400 mg/kg of asparagus extract from *Asparagus officinalis* for another 28 days, the fifth group (G5) was dosed orally with asparagus root extract at a concentration of 400 mg \ kg and dosed orally with letrozole 1gm dissolved in CMC 1% for the same period above, many studies were conducted on it: histological study, histochemistry study, immunohistochemistry study and histological measurements as well as the hormonal study, the study of antioxidants and the study of weight measurements for each group and through these Studies have obtained the following results:

hematoxylin and eosin-stained histopathological sections When compared to the control group, from the polycystic ovary group showed a reduction in the corpus luteum and an increase in cystic follicles that had dilated on the surface of the ovary, while in the asparagus root extract-treated group, the ovarian follicles were seen in various stages of growth and development. Two groups, therapeutic and preventive, increased.

The study showed histochemistry in sections stained with Trichrome stain, which distinguished only the group of induce PCOS with abundance and density of collagen fibers, from groups that were characterized by low density in groups treated with asparagus root extract and the control group.

While the granulosa layer exhibited a negative interaction with the protein associated with cellular proliferation Ki67 in the group of induce PCOS immunohistochemical analysis, the theca layer showed a positive interaction. The granulosa layer cells and theca cells in the wall of the secondary follicle displayed positive immunoactivity for the protein Ki67 in the control group and groups given asparagus root extract.

Dosing animals with letrazole to induce polycystic ovaries G3 resulted in a significant ($p < 0.05$) decrease in the number of ovarian follicles, the number of corpus luteum, and an increase in the number and expansion of cystic follicles. A significant ($p < 0.05$) increase in the theca cell layer was observed, corresponding to a significant ($p < 0.05$) decrease in the granule cells layer, compared with the negative control group G1 and asparagine G2, G4, G5 groups, Which showed a significant increase ($P < 0.05$) in the ovarian follicles and the number of corpus luteum with a significant decrease ($P < 0.05$) in the number of cystic follicles compared with the G3 group, and a significant increase ($P < 0.05$) in the granulosa cells in the therapeutic and preventive groups G4, G5 While the decrease was not significant in the G2 asparagus group compared with the G1 control group.

The results of the hormonal study in the G3 polycystic ovaries group showed a significant decrease ($P<0.05$) in the level of the hormones estradiol E2 and the follicle growth stimulating hormone (FSH). Asparagus G2, G4, G5. Which showed a significant increase ($P<0.05$) in the level of estradiol E2 and the follicle growth hormone (FSH) against a significant decrease ($P<0.05$) in the level of testosterone T and luteinizing hormone (LH) compared with the G3 positive control group.

The results of antioxidants in the G3 group indicated a significant decrease ($P<0.05$) in the level of glutathione GSH, while there was a significant increase ($P<0.05$) in the level of malondialdehyde MDA compared with the negative control and asparagus groups G2, G4, G5, which showed a significant increase ($P<0.05$) in the level of glutathione (GSH), while there was a significant decrease ($P<0.05$) in the level of malondialdehyde MDA compared with the G3 positive control group.

As for the weight study, it showed a significant increase ($P<0.05$) in the polycystic ovary group in body weight and ovaries weight, compared with the negative control and asparagus G2, G4, and G5 groups, which indicated a significant decrease ($P<0.05$) in body weights and ovaries. compared with the G3 positive control group.

According to the results of the current study, the ovaries fertility parameters were improved by the asparagus root extract by promoting the follicles growth and development and lowering the prevalence of metabolic and endocrine problems brought on by the emergence of polycystic ovaries.

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education & Scientific Research
University of Kerbala College of Education for Pure Sciences
Department of Biology



**The preventive and therapeutic effect of the alcoholic extract
of *Asparagus officinalis* roots on some histological and
functional changes in female albino rats induced by
polycystic ovary syndrome**

A Thesis

Submitted to the Council of the College of Education for Pure Sciences
at the University of Kerbala in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree Doctor of Philosophy of Science in Biology (Zoology) /
Zoology

by

Farah Jawad kadhim Al-masoudi

B. Sc.in animal sciences, University of Kerbala/2016

M. SC. in animal sciences, University of Kerbala/2019

Supervised By

Prof Dr. Ashwaq kadhem Obeid Alyasari

2023 A.D.

1444 A.H.