



جامعة كربلاء
كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

دراسة مناعية و نسجية لإناث الجرذان المصابات بتكيس المبايض المتعدد المستحث
وتقييم تأثير المعاملة للمستخلص النانوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis*

رسالة مقدمة إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة
الماجستير في علوم الحياة

كُتبت بواسطة

الاء علي شاهين ضاري اليساري

بكالوريوس علوم حياة / جامعة كربلاء - 2018 م

بإشراف :

أ.م.د. علاء حسين مهدي الصافي

أ.م.د. قيصر عبدالسجاد محمدحسين السلطان

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ يَا أَيُّهَا النَّاسُ اتَّقُوا رَبَّكُمُ الَّذِي خَلَقَكُمْ مِنْ نَفْسٍ وَاحِدَةٍ

وَخَلَقَ مِنْهَا زَوْجَهَا وَبَثَّ مِنْهُمَا رِجَالًا كَثِيرًا وَنِسَاءً وَاتَّقُوا

اللَّهَ الَّذِي تَسَاءَلُونَ بِهِ وَالْأُمَّرُحَامَ إِنَّ اللَّهَ كَانَ

عَلَيْكُمْ مَرْقِبًا ﴿۱﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَلِيِّ

العظيم

سورة النساء / الآية (١).

﴿ إقرار المشرفين على الرسالة ﴾

نشهد بأن إعداد هذه الرسالة الموسومة بـ (دراسة مناعية و نسجية لإنتاج الجرذان المصابات بتكيس المبايض المتعدد المستحث وتقييم تأثير المعاملة للمستخلص الناتوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis*) التي قدمتها الطالبة (الاء علي شاهين ضاري) قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء ، وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة .

التوقيع:
الاسم : د. علاء حسين مهدي
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: جامعة كربلاء/ كلية التربية للعلوم
الصرفة / قسم علوم الحياة
التاريخ: 2٨ / ٥ / 2024

التوقيع:
الاسم : د. قيصر عبدالسجاد محمدحسين
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم
الصرفة / قسم علوم الحياة .
التاريخ: 22 / ٥ / 2024

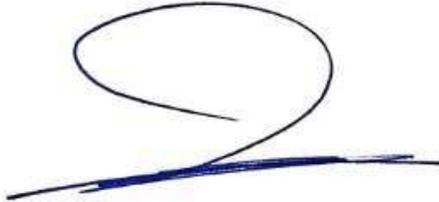
توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذين المشرفين ، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع:
الاسم : ا.د. نصير مرزا حمزة
المرتبة العلمية : أستاذ
مكان العمل : جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة /
قسم علوم الحياة .
التاريخ: 22 / ٥ / 2024

﴿ إقرار المقوم اللغوي ﴾

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (دراسة مناعية و نسجية لإثاث الجرذان المصاحبات بتكيس المبايض المتعدد المستحث وتقييم تأثير المعاملة للمستخلص الناتوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis*) في كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة / جامعة كربلاء ، والتي قدمتها الطالبة (الاء علي شاهين ضاري) قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.



التوقيع:

الاسم : د. مسلم مالك الاسدي

المرتبة العلمية : أستاذ دكتور

العنوان : جامعة كربلاء / كلية العلوم الإسلامية

التاريخ : 2024 / 01 / 21

﴿ إقرار المقوم العلمي الأول ﴾

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (دراسة مناعية و نسجية لإناث الجرذان المصابات بتكيس المبايض المتعدد المستحث وتقييم تأثير المعاملة للمستخلص النانوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis*) ، في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء ، بأنه قد تمت مراجعتها من الناحية العلمية وقومت علمياً بالتقارير المرفقة و وبذلك أصبحت مؤهلة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم : د. سالم حسين حسن

المرتبة العلمية : أستاذ دكتور

العنوان : جامعة الفرات الأوسط / المعهد التقني

كربلاء .

التاريخ : / / 2024

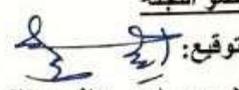


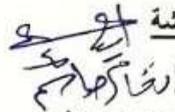
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة كربلاء
كلية التربية للعلوم الصرفة
شعبة الدراسات العليا

{ إقرار لجنة المناقشة }

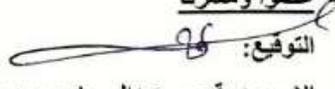
نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعين أدناه نشهد بأننا قد أطلعنا على الرسالة الموسومة بـ (دراسة
مناعية و نسجية لإثاث الجردان المصابات بتكيس المبايض المتعدد المستحث وتقييم تأثير المعاملة
للمستخلص النانوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis*) في كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم
الحياة / جامعة كربلاء، والتي قدمتها الطالبة (اء علي شاهين ضاري) كجزء من متطلبات نيل درجة
الماجستير في علوم الحياة ، وبعد إجراء المناقشة العلنية وجد إنها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه نوصي
بقبول الرسالة بتقدير (امتياز).

عضو اللجنة
التوقيع: 
الاسم: د. مؤيد نعيم كريم
المرتبة العلمية: مدرس
مكان العمل: جامعة كربلاء / كلية العلوم
التاريخ: 2024/10/29

عضو اللجنة
التوقيع: 
الاسم: د. ايسر عاشور خلف
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
مكان العمل: جامعة كربلاء / كلية التربية
للعلوم الصرفة .
التاريخ: 2024/10/29

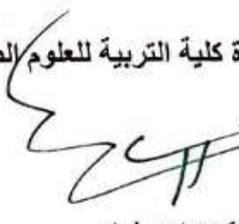
رئيس لجنة المناقشة
التوقيع: 
الاسم: د. انغام جاسم محمد علي
المرتبة العلمية: أستاذ دكتور
مكان العمل: جامعة الفرات الاوسط
التقنية / كلية التقنيات الصحية و الطبية .
التاريخ: 2024/10/21

عضواً ومشرفاً
التوقيع: 
الاسم: د. علاء حسين مهدي
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
مكان العمل: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم
الصرفة .
التاريخ: 2024/10/22

عضواً ومشرفاً
التوقيع: 
الاسم: د. قيصر عبدالسجاد محمدحسين
المرتبة العلمية: أستاذ مساعد
مكان العمل: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم
الصرفة .
التاريخ: 2024/10/22

{ مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة }

أصادق على ما جاء في اللجنة أعلاه .

التوقيع: 
الاسم: د. حميدة عيدان سلمان
المرتبة العلمية: أستاذ
العنوان : جامعة كربلاء كلية التربية للعلوم
الصرفة
التاريخ: 2024/11/10

الإهداء

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿وَقُلْ إِعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ إِلَىٰ عَالِمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ
بِمَا كُنتُمْ تَعْمَلُونَ ﴿١٠٥﴾﴾

صدق الله العلي العظيم

الحمد لله الذي بفضلة تم الصالحات أهدي عملي هذا لوجه الله سبحانه وتعالى ..
إلى من بلغ الرسالة و أدى الأمانة و نصح الأمة إلى نبي الرحمة ونور العالمين .. سيدنا محمد
صل الله عليه وسلم وابن عمه علي المرتضى و آله الطيبين الطاهرين صلوات الله عليهم
أجمعين ...

إلى رمز الشموخ و الإصرار .. إلى ينبوع العطاء المتفاني .. إلى من أبصرت بهما طريق
حياتي .. إلى بسمه الحياة وسر الوجود.. أمي وأبي الغاليين أمد الله في عمرهما...
إلى مصدر فخري و سندي في الحياة.. اخواني الأعزاء (أسامة ، مصطفى ، مثنى)
حفظهم الله ...

إلى من كن لي الونيس و مصدر الدعم و التفاؤل .. أخواتي الغاليات (زينب و انيسة)
حفظهن الله ...

إلى رمز البسمة والسرور و فرحة قلوبنا بنات اخي الغاليات .. (رهف و رفيف) روعي
حفظهن الله ..

إلى رفقاء المشوار .. إلى أخوة جمعني بهم ميدان العلم .. زملائي و زميلاتي الكرام ...
إلى من حملوا أقدس رسالة في الحياة .. إلى اللذين مهدوا لنا طريق العلم و المعرفة ..
اساتذتي الأفاضل ...

إلى كل من كان له أثر في انجاز هذا العمل من قريب او بعيد ..

... أهدي ثمرة جهدي ...

الإهداء علي

شكر وتقدير

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿وَقَدْ آتَيْنَا لُقْمَانَ الْحِكْمَةَ أَنْ اشْكُرْ لِلَّهِ ۚ وَمَنْ يَشْكُرْ فَإِنَّمَا يَشْكُرُ لِنَفْسِهِ ۗ وَمَنْ كَفَرَ فَإِنَّ اللَّهَ غَنِيٌّ حَمِيدٌ﴾ (١٢)

صدق الله العلي العظيم

لك الحمد ربي كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم سلطانك أن يحمد ، اللهم لا أحصي ثناءً عليك أنت كما أثنيت على نفسك والصلاة والسلام على سيد المرسلين وشفيع المؤمنين الحبيب المصطفى سيدنا محمد "صلى الله عليه وعلى آله الطيبين الطاهرين ". والحمد لله الذي أغناني بفضله وسخر لي جمعاً من الخيرين ممن كانت رفقتهم عوناً لي لإتمام هذا العمل وفي نهايته لا يسعني إلا أن أقدم خالص شكري وتقديري لهم جميعاً.

يطيب لي أن أقدم كلمة شكر إلى رئاسة جامعة كربلاء و عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة المتمثلة بالأستاذ الدكتور حميدة عيدان سلمان المحترمة امتناناً لهم , كما اخص بالشكر و التقدير السيد رئيس القسم أ.د. نصير مرزا حمزة ومقررة القسم أ.د. لقاء حسون صكبان لما ابدياه من مساعدة وتسهيل الاجراءات لإكمال عملي ، وأقدم خالص شكري وبفائق تقديري و امتناني العميق إلى الاستاذين الكريمين أ.م.د. قيصر عبدالسجاد السلطان و أ.م.د. علاء حسين الصافي عرفانا مني بالجميل لما كان لهما من عظيم الأثر في مساندتهما وتشجيعهما لي لإنجاح هذا العمل اسأل الله ان يحفظهما ، واخص بالشكر مقررة الدراسات العليا أ.م.د. بان موسى حسن المحترمة لتقديمها الدعم المعنوي والتسهيلات كافة لإتمام عملي هذا ، واتقدم بالشكر الجزيل الى اساتذتي بالقسم كافة لما قدموه لنا من المعلومات السديدة طيلة مدة الدراسة ، كما واخص بالشكر الدكتورة اللطيفة فرح جواد كاظم لمساعدتها و تعاونها معي بما قدمته لي من معلومات لإتمام هذا الجهد ، كما أتقدم بالشكر إلى زملاء الدراسة و اخص بهم ايه حسين عذاب لمرافقتها و مساندتها لي في المختبر طوال مدة الدراسة ، وأتقدم بشكري الجزيل إلى اخصائية النسائية والتوليد الدكتورة نبيلة عبدالجليل الياسري و الدكتورة حميدة هادي عبدالواحد لمساعدتهما الكبيرة لي في بعض الاستشارات الطبية لإنجاز هذا الجهد ...

وفي هذا العمل لا يسعني إلا أن أتقدم بمحبتتي وأمتناني إلى من لهم كل الفضل بالمساعدة والدعاء .. الذين كانوا الحافز المعنوي في تخطي أصعب المواقف في الحياة و كانوا سندي في كل لحظه امي و ابي الغاليين .. واخوتي واخواتي الأعزاء ..

وأخيراً أقدم أسمى مشاعر التقدير إلى كل من ساندني ووجهني إلى الصواب ومن لم يرد ذكر .

.. والله ولي التوفيق ..

الإعالي

الخلاصة

The Summary

هدفت الدراسة الحالية إلى تحضير وتشخيص المركب النانوي الأخضر من سقان نبات الهليون الطازج *Asparagus officinalis* وتحسين فعاليته البيولوجية وتقييم فعاليته الحيوية قبل وبعد تحميله بعقار الميتفورمين (Metformin (Met.) في إناث الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات (PCOS) Polycystic Ovary Syndrome . إذ أجريت هذه الدراسة في مختبرات قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء ، تمت خلال المدة من 2023 /10/8 ولغاية 2024 /2/20 ، وقد تم استخدام 40 من الجرذان البيض منها خمسة ذكور لحدوث الحمل فقط في المحور الأخير من التجربة و35 من إناث الجرذان وقسمت إلى سبع مجاميع شملت كل مجموعة خمس إناث ، كانت المجموعة الأولى (G1) مجموعة السيطرة جرعت بالمحلول الملحي الفسيولوجي ، اما المجموعة الثانية (G2) مجموعة الاستحثاث فقد جرعت فموياً بمادة الليتروزول Letrozole المذاب في 1% من كاربوكسي مثيل السليلوز (CMC) Carboxymethylcellulose و الذي تم تحضيره حسب متوسط اوزان الاناث ولمدة 28 يوماً ، المجموعة الثالثة (G3) جرعت فموياً بعقار الميتفورمين Met. بتركيز 500 ملغرام/ 60 كيلو غرام من وزن الجسم ، و جرعت المجموعة الرابعة (G4) فموياً بالمستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازج الطري Asp. بتركيز 300 ملغرام/ كيلو غرام من وزن الجسم ، المجموعة الخامسة (G5) جرعت فموياً بمركب الهليون النانوي Asp.NPs بتركيز 300ملغرام/كيلو غرام من وزن الجسم ، المجموعة السادسة (G6) جرعت فموياً بالمستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازج الطري المحمل بعقار الميتفورمين Asp.+Met. بتركيز (300) ملغرام/كيلو غرام من وزن الجسم ، المجموعة السابعة (G7) جرعت فموياً بمركب الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين Asp.NPs+Met. بتركيز (300) ملغرام/كيلو غرام من وزن الجسم . وقد تم استحثاث تكيس المبايض في جميع المجاميع عدى مجموعة السيطرة بعد ذلك تركت المجموعة الثانية مجموعة السيطرة الموجبة و عولجت المجاميع المتبقية ، حيث جرعت الحيوانات في المجاميع المعاملة جميعها مره واحده باليوم ولمدة 28 يوماً بعدها تم التضحية بأثنين من كل مجموعة وتبقت ثلاثة إناث لإكمال عملية الاستشفاء و حدوث الحمل إلى أن تم التضحية بها في نهاية التجربة .

تم في هذه الدراسة تحضير و تشخيص مركب الهليون النانوي ومستخلص سيقان الهليون الطازج الطري قبل وبعد التحميل بعقار الميتفورمين ، إذ تم تحضير مركب الهليون النانوي من تسحيح 20% من مستخلص سيقان الهليون على 80% من محلول نترات الفضة $AgNO_3$ وتم تحميلها بالعقار بعدها تم تشخيصها .

إذ أوضحت مطيافية حيود الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) Fourier transform infrared technique عن ظهور مستويات حيود جديدة و إزاحة واضحة في الموجات للمركبات النانوية الهجينة و المستخلص المائي لسيقان الهليون مما يدل بشكل واضح على نجاح عملية التحميل . كما أثبتت صور مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic Force Microscope عن ظهور تغيرات في سطح المركب النانوي المحمل بالعلاج و المستخلص المائي لنبات الهليون المحمل بالعلاج ، وأن هذه التغيرات ضمن المقاسات و الابعاد النانوية جميعها التي تتوافق مع نتائج طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR). كما بينت صور المجهر الإلكتروني الماسح Scanning electron Microscopy (SEM) تجانس توزيع الجزيئات و اغلب اشكال الجزيئات كروي ، مع وجود اختلاف واضح بين صور المركب النانوي و المستخلص المائي قبل و بعد تحميلها بعقار الميتفورمين ، كما بينت أن معدل أحجام الحبيبات ضمن المدى المحدد للمركبات النانوية الهجينة .

اشارت نتائج الدراسة الحالية الخاصة بالمحور الفسلجي إلى وجود تغيرات في الهرمونات المدروسة ، إذ اشارت نتائج مجموعة استحثاث (PCOS) في إناث الجرذان البيض (G2) إلى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى كل من هرمون البروجسترون Prog و هرمون الاستراديول E2 ، و ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون التستوستيرون Testo مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) ، بينما في المجاميع العلاجية أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون Prog و انخفاض معنوي في مستوى هرمون E2 في (G3) مقارنة مع (G2)، كما إشارات إلى وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون التستوستيرون Testo و انخفاض معنوي في مستوى هرموني Prog , E2 في (G4) مقارنة مع (G2) ، بينما اشارت لوجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون E2 و Testo و ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون Prog في (G5) مقارنة مع (G2) ، و انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون Testo و ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون Prog في (G6) مقارنة مع (G2) ، كما بينت وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون E2 و Testo و ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون Prog في (G7) مقارنة مع (G2) .

وأشارت نتائج المجاميع العلاجية مقارنة مع عقار الميتفورمين إلى وجود تغيرات واضحة في مستوى الهرمونات ، إذ اشارت لوجود ارتفاع ملحوظ في هرمون (LH) لجميع المجاميع العلاجية مقارنة مع (G3) ، بينما اشارت لوجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون (FSH) في (G5) و انخفاض ملحوظ في (G6 , G7) ، وأشارت لوجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في هرمون (E2) في كل من (G4 , G5 , G6 , G7) ، و انخفاض معنوي

(P<0.05) في مستوى هرمون (Testo.) في كل من (G4 , G5 , G6 , G7) ، وبينت أيضاً وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى هرمون (Prog.) في كل من مجموعة (G6 , G7) و انخفاض ملحوظ في مجموعة (G4 , G5) .

أوضحت نتائج الدراسة الحالية لمعايير الدم إلى وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في معايير الدم (عدد كريات الدم البيضاء WBC ، و نسبة الخلايا اللمفية Lym ، و نسبة الخلايا الحبيبية GRAN ، و عدد كريات الدم الحمراء RBC) في مجموعة استحداثا PCOS (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) . إما المجاميع المعاملة بالعلاجات (G3 , G4 , G5 , G6 , G7) حصل فيها انخفاض معنوي (P<0.05) في جميع المعايير الدمية (WBC ، Lym ، GRAN ، RBC) مقارنة مع مجموعة استحداثا PCOS (G2) .

بينما عند مقارنة المجاميع العلاجية بعقار الميتفورمين نلاحظ وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى (WBC ، Lym) في (G4 , G7) و ارتفاع ملحوظ في (G5 , G6) ، ووجود ارتفاع معنوي (P<0.05) لمستوى (GRAN) في (G4 , G6 , G7) و ارتفاع ملحوظ في (G5) ، وأشارت لوجود ارتفاع ملحوظ في مستوى (RBC) في (G4 , G5 , G6 , G7) .

كما اشارت نتائج المعايير المناعية المدروسة وهي الساييتوكينات IL-10 و IL-17 ، إلى حدوث ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى (IL-10 , IL-17) في المجموعة الثانية (G2) مجموعة استحداثا PCOS مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) ، بينما نلاحظ أنه حصل ارتفاع معنوي (P<0.05) لمستوى الساييتوكين IL-10 في جميع المجاميع العلاجية (G5 , G6 , G7 , G3 , G4) مقارنة مع مجموعة استحداثا PCOS (G2) ، بينما لوحظ انخفاض معنوي (P<0.05) في مستوى IL-17 في جميع المجاميع العلاجية (G3-Met. ، G4-Asp. ، G5- Asp.NPs ، G6- Asp.+Met. ، G7- Asp.NPs+Met.) مقارنة مع مجموعة استحداثا PCOS (G2).

بينما عند مقارنة مستوى IL-10 للمجاميع العلاجية مع عقار الميتفورمين نلاحظ وجود انخفاض معنوي (P<0.05) في (G4 , G5 , G7) و ارتفاع (G6) ، وأشارت لوجود انخفاض معنوي (P<0.05) في مستوى IL-17 في (G4 , G5 , G7) و ارتفاع ملحوظ في (G6) .

أظهرت نتائج المقاطع النسجية الملونة بملون الهيموتوكسلين – الايوسين لمبايض إناث الجرذان مجموعة السيطرة والمجاميع المستحث فيها تكيس المبايض والمعاملة بالمعاملات العلاجية التي كانت نتائجها مشابهة لما موجود في الجرذان الطبيعية تقريباً ، حيث تم الاستحداثا بصورة ناجحة في جميع المجاميع وظهرت تغيرات في شكل وحجم المبيض وعدد الاكياس الذي كان كبير ، ثم تم علاج هذا الاستحداثا بصورة جيدة إذ اظهرت (G3) أن عقار الميتفورمين عالج التكيس ولكن احتاج لمدة زمنية طويلة ، بينما (G4) و (G5) و (G7) فإن مدة العلاج كانت فقط 28 يوماً وذلك

بخفض عدد الاكياس التي تكونت في المبيض ، إما (G6) فقد اخذت اكثر من 28 يوماً للاستشفاء التام .

بينما أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن معدل عدد الولادات 8-9 في (G7) المجموعة المعالجة بـ Asp.NPs+Met. ونسبة شفاء عالية جداً تمت خلال مدة قصيرة جداً ، بينما كان معدل الولادات 5-6 في المجاميع (G5,G4) المعالجة بـ Asp. و Asp.NPs و نسبة الشفاء عالية فيها تمت خلال فترة قصيرة ، بينما كان معدل الولادات 3-4 في المجاميع (G6,G3) المعالجة بـ Meto. و Asp.+Meto. وكانت نسبة الشفاء جيدة في مجموعة (G6) وتمت الشفاء ضمن مدة متوسطة ، بينما مجموعة (G3) كانت فترة الشفاء أطول 28 يوماً و احتاجت للشفاء مدة طويلة .

نستنتج من هذه الدراسة إنه عند المعاملة بالمركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين لمدة 28 يوماً اعطى نتائج جيدة في تخفيض مستوى الهرمونات و رفع بعضها الآخر و خفض معايير الدم و تثبيط الالتهاب و خفض عدد الاكياس في المقاطع النسيجية المدروسة بشكل كبير او انعدام وجود هذه الاكياس ، كما نستنتج ان المعاملة بالمستخلص المائي لسيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين قد اعطى نتائج جيدة لا تقل جودة عن نتائج مركب الهليون النانوي الأخضر .

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
IV -I	الخلاصة
XII-V	قائمة المحتويات
XIV- XIII	قائمة الجداول
XVII-XV	قائمة الأشكال
XXI-XVIII	قائمة المختصرات
3-1	1- الفصل الأول : المقدمة Introduction
1	1-1. المقدمة Introduction
3	2-1. الهدف من الدراسة Aim of the study
45 -4	2- الفصل الثاني : استعراض المراجع Literature Review
4	1-2. متلازمة المبايض متعددة الكيسات Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)
4	1-1-2. مقدمة عن متلازمة المبايض متعددة الكيسات Introduction to Polycystic Ovary Syndrome
5	2-1-2. تعريف متلازمة المبايض متعددة الكيسات Definition of polycystic ovary syndrome
6	3-1-2. تصنيف متلازمة المبايض متعددة الكيسات Classification of polycystic ovarian syndrome
6	4-1-2. الوصف الخارجي للمبيض المتعدد الكيسات Morphology of Polycystic Ovarian Syndrome
7	5-1-2. الفسلجة المرضية لمتلازمة المبايض متعددة الكيسات Theories of polycystic ovary syndrome
8	2-2. تشريح و فسلجة المبايض Ovarian anatomy and physiology
8	1-2-2. تشريح المبايض Ovarian anatomy
9	2-2-2. تطور ونضج حويصلة المبيض Development and Maturation of Ovarian Follicle
11	3-2-2. تكوين الحويصلات Folliculogenesis

12	Ovarian Function	4-2-2 . وظائف المبيض
12	Hypothalamus-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis	3-2. محور ما تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة التناسلية (HPG)
14	HPG Axis Hormones Associated with PCOS	4-2. التنظيم الهرموني لـ HPG المرتبط بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات
14	Follicular Stimulating Hormone	1-4-2. هرمون تحفيز الحويصلات
14	Luteinizing Hormone	2-4-2. الهرمون اللوتيني
15	Oestrogen or Estradiol	3-4-2. الاستروجين او الأسترايول
16	Testosterone	4-4-2. التستوستيرون
16	Progesterone	5-4-2. هرمون البروجسترون
17	Sign and Symptoms of PCOS	5-2. علامات وأعراض متلازمة المبايض متعددة الكيسات
17	Irregular Menstruation	1-5-2. عدم انتظام الدورة الشهرية
17	Hirsutism and Acne	2-5-2. الشعرانية وحب الشباب
17	Weight Gain and Body Mass Index (BMI)	3-5-2. زيادة الوزن ومؤشر كتلة الجسم
18	Causes of Polycystic Ovary Syndrome	6-2. أسباب متلازمة المبايض متعددة الكيسات
18	Insulin resistance	1-6-2. مقاومة الانسولين
18	Metabolic Disorders	2-6-2. الاضطرابات الأيضية
18	Oxidative Stress and Antioxidants	3-6-2. الإجهاد التأكسدي ومضادات الأكسدة
19	Insomnia or Lack of Sleep	4-7-2. الأرق أو قلة النوم
19	Weakened Immune System and Inflammatory Cytokines	5-6-2. ضعف الجهاز المناعي و السيتوكينات الالتهابية
20	Obesity	6-5-2. السمنة
20	Genetic Factors	7-6-2. العوامل الوراثية
21	Environmental Factors	8-6-2. العوامل البيئية
21	Risk Factors for Polycystic Ovary Syndrome	7-2. عوامل خطر الإصابة بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات
21	Infertility and Miscarriage	1-7-2. العقم والإجهاض
21	Dermatitis	2-7-2. التهاب الجلد
22	Obstructive Sleep Apnea	3-7-2. توقف التنفس أثناء النوم

22	Endometrial Tumor Formation	4-7-2. تكوين ورم بطانة الرحم
22	Complications during Pregnancy	5-7-2. المضاعفات أثناء الحمل
22	8-2. معايير تشخيص متلازمة المبايض متعددة الكيسات Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome	
22	Clinical Examination	1-8-2. الفحص السريري
22	Blood Tests	2-8-2. تحاليل الدم
23	Pelvic ultrasound	3-8-2. الموجات فوق الصوتية للحوض
23	9-2. التكوّن في متلازمة المبايض متعددة الكيسات Oogenesis in PCOS	
24	The metformin drug	10-2. عقار الميتفورمين
24	Mechanism of action	1-10-2. آلية العمل
24	Pharmacokinetics	2-10-2. الحركية الدوائية
25	Clinical uses	3-10-2. الاستخدامات السريرية
25	Side effects	4-10-2. الآثار الجانبية
25	Contraindications	5-10-2. موانع الاستعمال
26	Role of Metformine in PCOS	6-10-2. دور الميتفورمين في متلازمة تكيس المبايض
26	11-2. البروتينات المناعية / السيتوكينات Immune proteins/ cytokines	
26	Introduction to Cytokines	1-11-2. مقدمة عن السيتوكينات
27	Interleukins (IL)	2-11-2. الإنترلوكينات
28	Interleukin-10 and PCOS	3-11-2. إنترلوكين-10 و PCOS
29	Interleukin-17 and PCOS	4-11-2. إنترلوكين-17 و PCOS
30	12-2. النباتات الطبية Medicinal plants	
30	Defining medicinal plants and categorizing them according to their chemical content	1-12-2. تعريف النباتات الطبية و تقسيمها حسب محتواها الكيميائي
31	<i>Asparagus. officinalis</i>	2-12-2. نبات الهليون
32	Scientific classification of plants	3-12-2. التصنيف العلمي للنبات
32	Definition of fresh green Asparagus	4-12-2. تعريف نبات الهليون الأخضر الطازج
36	Biological properties of A. officinalis extracts	5-12-2. الخصائص البيولوجية لمستخلصات A. officinalis

36	Antioxidant activity	1-5-12-2. النشاط المضاد للأكسدة
36	Antidiabetic activity	2-5-12-2. نشاط مضاد لمرض السكر
37	Hypolipidemic activity	3-5-12-2. نشاط نقص شحميات الدم
37	Anti-cancer action	4-5-12-2. العمل المضاد للسرطان
37	Antifungal and antimicrobial properties	5-5-12-2. خصائص مضادة للفطريات و الميكروبات
37	Side effects of the plant	6-15-2. الآثار الجانبية للنبات
38	Nanotechnology	13-2. تقنية النانوتكنولوجي
38	Nanoparticles	2-13-2. الجسيمات النانوية
40	Synthesis Nanoparticles	3-13-2. تخليق الجسيمات النانوية
40	Synthesis of Green Nanoparticles	4-13-2. تخليق الجسيمات النانوية الخضراء
41	Nanomedicine	5-13-2. طب النانو
42	Importance of using nanoparticles in drug delivery systems	6-13-2. اهمية استعمال الدقائق النانوية في أنظمة إيصال الدواء
42	Techniques used in the diagnosis of silver nanoparticles	7-13-2. التقنيات المستعملة في تشخيص جسيمات الفضة النانوية
42	Electron microscopic techniques	1-7-13-2. تقنيات المجاهر الالكترونية
4	Atomic Force Microscope (AFM)	1-1-7-13-2. مجهر القوة الذرية
42	Scanning Electron Microscope (SEM)	2-1-7-13-2. المجهر الالكتروني الماسح
43	Transmission Electron Microscope(TEM)	3-1-7-13-2. المجهر الالكتروني النافذ
43	Visual analytical techniques	2-7-13-2. تقنيات التحليلية البصرية
43	Fourier Transform Infrared Technique (FT-IR)	1-2-7-13-2. تقنية مطياف الأشعة تحت الحمراء
43	UV-vis spectroscopy	2-2-7-13-2. تقنية التحليل الطيفي للأشعة المرئية فوق البنفسجية
43	X-ray diffraction techniques (XRD)	3-2-7-13-2. تقنية الحيود للأشعة السينية
63-44	Materials and Methods	3- الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل
44	Materials and Device	1-3. المواد والأجهزة المستعملة
44	Used Devices	1-1-3. الأجهزة المستعملة

45	Used Tools	2-1-3. الأدوات المستعملة
47	Chemicals Materials Used	3-1-3. المواد الكيميائية المستعملة
48	Tests used	2.1.3 الفحوصات المستعملة
48	Methods	2-3. طرائق العمل
48	Diagram of the study	1-2-3. تصميم الدراسة
50	Animals of the experiment	2-2-3. حيوانات التجربة
50	Study Groups	3-2-3. مجاميع الدراسة
51	Induction of polycystic ovary syndrome	3-2-3. إستحثاث تكيس المبايض
52	Preparation of Stemes <i>Asparagus officinalis</i>	4-2-3. تهيئة سيقان نبات الهليون
52	Preparation of aqueous extract of <i>Asparagus officinalis</i> stemes	5-2-3. تحضير المستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازجة
53	Synthesis of Silver Nanoparticles using <i>Asparagus officinalis</i> stemes	6-2-3. تحضير جسيمات الفضة النانوية باستخدام المستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازجة
54	Glucophage (Metformin) drug	7-2-3. عقار الغلوكوفاج (الميتفورمين)
55	Loading the drug metformin on the aqueous extract of asparagus stems and on the green nanocomposite	8-2-3. تحميل عقار الميتفورمين على المستخلص المائي لسيقان الهليون و على المركب النانوي الأخضر
55	Characterization of Biosynthesized silver Nanoparticles	9-2-3. تشخيص جسيمات الفضة النانوية المخلفة حيويًا
56	Collecting Blood Samples and Sacrificing Animals	10-2-3. جمع عينات الدم و التضحية بحيوانات التجربة (الإناث)
57	Animal dissection	11-2-3. تشريح الحيوانات
57	Blood test	12-2-3. فحوصات الدم
57	Evaluation of Physiological Tests (Blood Count (CBC)	1-12-2-3. تقدير الفحوصات الفسلجية فحص صور الدم (CBC)
57	Evaluation of Immunological Tests	2-12-2-3. تقدير الفحوصات المناعية
59	Hormonal Assays	12-2-3. تقدير القياسات الهرمونية
60	Histological preparations	13-2-3. التحضيرات النسجية
61	Dehydration and Clearing	1-13-2-3. الانكاز والترويق

61	Infiltratio	2-13-2-3.الارتشاح
61	Embedding	3-13-2-3. الطمر
61	Trimming and Sectioning	4-13-2-3. التشذيب والتقطيع
61	Staining	5-13-2-3. التصبيغ
61	Harris' Hematoxylin	1-5-13-2-3. صبغة الهيماتوكسيلين هارس
62	Eosin stain	2-5-13-2-3. صبغة الايوسين الكحولي
63	Mounting	6-13-2-3.الارساء او التحميل
63	Microscopic study and photography	7-13-2-3. الفحص والتصوير المجهرى
63	Statistical analysis	3-3. التحليل الاحصائي
109-64	4- الفصل الرابع :النتائج و المناقشة Results and Discussion	
64	1-4. تشخيص المعاملات العلاجية	
	Diagnosis of therapeutic transaction	
64	Fourier Transform Infrared (FTIR)	1-1-4. طيف الأشعة تحت الحمراء
64	Diagnosis of Metformin	1-1-1-4. تشخيص عقار الميتفورمين
65	Characterization of fresh, free-range <i>Asparagus officinalis</i> stem extract	4-1-1-4. تشخيص مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الحر
65	Characterization of green <i>Asparagus</i> Nanocomposites	3-1-1-4. تشخيص مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر
66	Diagnosis of free <i>Asparagus</i> stem extract loaded with Metformin	4-1-1-4. تشخيص مستخلص سيقان الهليون الحر المحمل بعقار الميتفورمين.
67	Diagnosis of <i>Asparagus</i> stem Nanocomposite loaded with Metformin	5-1-1-4. تشخيص مركب سيقان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين
68	Atomic Force Microscope (AFM)	2-1-4. مجهر القوة الذرية
68	Diagnosis of Metformin	1-2-1-4. تشخيص عقار الميتفورمين
69	Characterization of fresh, free-range <i>Asparagus</i> stem extract	2-2-1-4. تشخيص مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الحر
70	Characterization of green <i>Asparagus</i> Nanocomposites	3-2-1-4. تشخيص مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر
71	Diagnosis of free <i>Asparagus</i> stem extract loaded with Metformin	4-2-1-4. تشخيص مستخلص سيقان الهليون الحر المحمل بعقار الميتفورمين.

72	5-2-1-4. تشخيص مركب سيقان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين Diagnosis of Asparagus stem Nanocomposite loaded with Metformin
73	3-5-4. المجهر الالكتروني الماسح Scanning Electron Microscopy (SEM)
73	1-3-1-4. تشخيص عقار الميتفورمين Diagnosis of Metformin
74	2-3-1-4. تشخيص مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الحر Characterization of fresh, free-range Asparagus stem extract
74	3-3-1-4. تشخيص مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر Characterization of green Asparagus Nanocomposites
75	4-3-1-4. تشخيص مستخلص سيقان الهليون الحر المحمل بعقار الميتفورمين. Diagnosis of free Asparagus stem extract loaded with Metformin
76	5-3-1-4. تشخيص مركب سيقان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين Diagnosis of Asparagus stem Nanocomposite loaded with Metformin
77	4-1-4. الخصائص الفيزيائية للمعاملات العلاجية Physical properties of therapeutic agents
78	2-4. دراسة مستوى بعض الهرمونات في إناث الجرذان Studying the level of some Hormones in female rats
83	3-4. دراسة مستويات المعايير الدمية في دم اناث الجرذان Studying the levels of Blood Parameters in the blood of female rats
88	4-4. دراسة تأثير أستحداث متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعاملات العلاجية على بعض المعايير المناعية (IL-10) و (IL-17) في مصل الدم لاناث الجرذان. Study of the effect of PCOS and therapeutic treatments on Immune parameters in the blood serum of female rats
94	5-4. دراسة المعايير النسجية Study of histological parameters
94	1-5-4. مجموعة السيطرة Control Group (G1)
95	2-5-4. مجموعة متلازمة تكيس المبايض Polycystic Ovary Syndrome Group (G2)
95	3-5-4. مجموعة عقار الميتفورمين Metformin Drug Group (G3)
95	4-5-4. مجموعة مستخلص سيقان الهليون Asparagus stems extract Group(G4)
95	5-5-4. مجموعة المركب النانوي Nanocomposite Group (G5)
96	6-5-4. مجموعة مستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين

	Asparagus stem extract loaded with Metformin Drug Group(G6)
96	7-5-4. مجموعة المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين Nanocomposite loaded with MetforminDrug Group (G7)
102	4-6. دراسة عدد الولادات في المجاميع المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعاملة بالعلاجات . Study of the number of births in groups induced by PCOS and treated with treatments
108-106	Conclusions and Recommendations الاستنتاجات والتوصيات
106	Conclusions الاستنتاجات
108	Recommendations التوصيات
148-109	Sources and References المصادر
109	1. المصادر و المراجع باللغة العربية Sources and References in Arabic
110	2. المصادر و المراجع باللغة الإنكليزية Sources and References in English
CXLV-CXLI	الخلاصة باللغة الانكليزية

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
الفصل الثالث : المواد و طرائق العمل		
44	يوضح الأجهزة المستعملة مع اسم الشركة المصنعة والمنشأ	جدول (1-3)
45	يوضح الأدوات المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ	جدول (2-3)
47	يوضح المواد الكيميائية المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ	جدول (3-3)
48	يوضح الفحوصات المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ	جدول (4-3)
62	المواد المطلوبة في تحضير صبغة هيماتوكسيلين هارس	جدول (5-3)
62	المواد المطلوبة في تحضير صبغة الايوسين	جدول (6-3)
الفصل الرابع : النتائج و المناقشة		
77	الخصائص الفيزيائية لعقار الميتفورمين ، و مستخلص سيقان نبات الهليون قبل وبعد تحميله بعقار الميتفورمين ، و مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر قبل وبعد تحميله بعقار الميتفورمين .	جدول (1-4)
79	يوضح تأثير تكيس المبايض والعلاج بعقار الميتفورمين وبالمركب النانوي و مستخلص سيقان الهليون الطازج و المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين و مستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين على مستوى الهرمون اللوتيني LH والمحفز لنمو الجريبات FSH والاستراديول E2 والتستوستيرون Testo. والبروجستيرون Prog. في مصل دم اناث الجرذان البيض.	جدول (2-4)
85	يوضح تأثير تكيس المبايض والعلاج بعقار الميتفورمين وبالمركب النانوي و مستخلص سيقان الهليون الطازج و المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين و مستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين على مستويات المعايير الدموية (WBC ، LYM ، GRAN ، RBC) في دم اناث الجرذان البيض.	جدول (3-4)
89	يوضح تأثير تكيس المبايض والعلاج بعقار الميتفورمين وبالمركب النانوي و مستخلص سيقان الهليون الطازج و المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين و مستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين على مستويات المعايير المناعية (IL-10) مصل اناث الجرذان البيض.	جدول (4-4)
92	يوضح تأثير تكيس المبايض والعلاج بعقار الميتفورمين وبالمركب النانوي و مستخلص سيقان الهليون الطازج و المركب النانوي	جدول (5-4)

	<p>المحمل بعقار الميتفورمين و مستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين على مستويات المعايير المناعية (IL- 17) مصل اناث الجرذان البيض.</p>	
<p>103</p>	<p>يوضح عدد الولادات و وقت الشفاء في المجاميع المدروسة مجموعة السيطرة ، و مجموعة استحثاث PCOS ، و مجموعة عقار الميتفورمين ، و مجموعة مستخلص سيقان نبات الهليون الحر ، مجموعة مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر ، و مجموعة مستخلص سيقان نبات الهليون بعد تحميله بعقار الميتفورمين ، و مجموعة مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر بعد تحميله بعقار الميتفورمين .</p>	<p>جدول (4-6)</p>

قائمة الأشكال

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
41-7	الفصل الثاني : إستعراض المراجع	
7	يوضح المبيض غير الطبيعي (المبيض المصاب بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات)	الشكل (1.2)
10	رسم تخطيطي لمقطع في المبيض السليم و اجزاءه. إذ يوضح المراحل المختلفة لنضج الحويصلات والإباضة وتكوين الجسم الأصفر	الشكل (2.2)
12	تمثيل مبسط لتكوين الحويصلات ونمو البويضات في الثدييات ، و موضحة مراحل تطور الحويصلة ، ويتم تمثيل طبقات الخلايا المختلفة في كل مرحلة كخطوط كاملة بدون انقسامات خلوية	الشكل (3.2)
13	بدأ دورة المبيض للنمو الحويصلي، تليها الإباضة وتكوين الجسم الأصفر، عندما يفرز منطقة ما تحت المهاد GnRH. وهذا يحفز الغدة النخامية الأمامية لإفراز LH و FSH	الشكل (4.2)
23	يوضح صور الموجات فوق الصوتية التي توضح الاختلافات بين الحويصلات الطبيعية والحويصلات متعددة الكيسات في المبيض	الشكل (5.2)
24	مقارنة تشريحية بين المبيض الطبيعي الذي يظهر تكوين البويضات الطبيعي والمبيض المتعدد الكيسات الذي يظهر توقف نمو الجريبات ونقص التبويض	الشكل (6.2)
28	يوضح السيتوكينات المختلفة و الخلايا المولدة لها و موقع فعاليتها	الشكل (7.2)
31	يوضح أجزاء نبات الهليون	الشكل (8.2)
33	يوضح صور سيقان نبات الهليون الطازجة الطرية	الشكل (9.2)
36	يوضح المكونات النشطة بيولوجيا في نبات الهليون . A. officinalis L	الشكل (10.2)
49	يوضح طرق مختلفة لصنع الجسيمات النانوية و التخفيض الحيوي المعتمد على العامل المساعد	الشكل (11.2)
41	يوضح المكونات الكيميائية المحتملة للمستخلص النباتي المسؤول عن الاختزال الحيوي لأيونات المعادن	الشكل (12.2)
54-49	الفصل الثالث : المواد و طرائق العمل	
49	مخطط تصميم التجربة	شكل (1.3)
52	يوضح خطوات تهيئة نبات الهليون الطازج الطري للاستخلاص .	شكل (2.3)
53	يوضح خطوات عصر و تجفيف سيقان نبات الهليون الطازج للحصول على مستخلص بشكل مسحوق.	شكل (3.3)
54	يوضح خطوات تحضير المركب النانوي الأخضر من سيقان نبات الهليون الطازج	شكل (4.3)
99-64	الفصل الرابع : النتائج و المناقشة	
64	يوضح طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لعقار الميتفورمين	شكل (1.4)

	(Met.) .	
65	يوضح طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الحر (Asp.)	شكل(2.4)
66	يوضح طيف الاشعة تحت الحمراء FTIR للمركب سيقان الهليون النانوي الأخضر (Asper.NPs)	شكل(3.4)
67	يوضح طيف الاشعة تحت الحمراء FTIR لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين (Asper.+Met.)	شكل(4.4)
68	يوضح طيف الاشعة تحت الحمراء FTIR لمركب سيقان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين (Asper.NPs+Met.)	شكل(5.4)
69	يوضح صورة ثلاثية الابعاد بمجهر القوى الذرية لعقار الميتفورمين (Met.)	شكل(6.4)
70	يوضح صورة ثلاثية الابعاد بمجهر القوى الذرية لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الحر(Asp.)	شكل(7.4)
71	يوضح صورة ثلاثية الابعاد بمجهر القوى الذرية لمركب سيقان الهليون النانوي الأخضر (Asp.NPs.)	شكل(8.4)
72	يوضح صورة ثلاثية الابعاد بمجهر القوى الذرية لمستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين (Asp./Met.)	شكل(9.4)
73	يوضح صورة ثلاثية الابعاد بمجهر القوى الذرية مركب سيقان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين(Asp.NPs./Met.)	شكل(10.4)
73	يوضح صورة المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات عقار الميتفورمين (Met.) وعلى قوة التكبير 500 نانومتر، و 1000 مايكرومتر	شكل(11.4)
74	يوضح المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مستخلص سيقان نبات الهليون الحر(Asp.)، وعلى قوة التكبير 500 نانومتر، و 1000 مايكرومتر	شكل(12.4)
75	يوضح المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر (Asp.NPs.)، وعلى قوة التكبير 500 نانومتر، و 1000 مايكرومتر	شكل(13.4)
75	يوضح المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين (Asp./Meto.)، وعلى قوة التكبير 500 نانومتر، و 1000 مايكرومتر	شكل(14.4)
76	يوضح المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مركب سيقان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين (Asp.NPs./Meto.)، وعلى قوة التكبير 500 نانومتر، و 1000 مايكرومتر	شكل(15.4)
96	مقطع نسجي في مبيض انثى الجرذان البيض لمجموعة السيطرة، يلاحظ فيها تركيب نسجي طبيعي متمثل بالقشرة الخارجية Outer cortex(OC) واللب الداخلي (CM) Central medulla و وجود حويصلات جراف(GF) Graafian follicles و الجسم الأصفر Corpus luteum (Cl) بكثرة و الحويصلات الابتدائية Primordial follicles (PF) إضافة الى وجود الرتق الحويصلي Atretic follicles (AF) (40X H&E).	شكل(16.4)

97	<p>مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات ممثل بالقشرة الخارجية Outer cortex(OC) واللب الداخلي Central medulla (CM) وجود الجسم الأصفر corpus luteum (CL) بقلّة و يلاحظ وجود التكيّسات او الحويصلات الكيسية المتوسّعة (Cysts follicles CF) بصورة كبيرة جداً ووجود الحويصلات الابتدائية Primordial follicles (PF) إضافة الى الكثير من الرتق الحويصلي Atretic follicles (AF) (40X H&E).</p>	شكل(17.4)
97	<p>مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعاملة بعلاج الميتفورمين ، ممثل بالقشرة الخارجية Outer cortex(OC) واللب الداخلي Central medulla (CM) ، و يلاحظ وجود الحويصلات الكيسية المتوسّعة (CF) Cysts follicles بصورة قليلة جداً او منعدمة ووجود الحويصلات الابتدائية Primordial follicles (PF) و الحويصلات الأولية Primary follicles (PrF) و وجود حويصلات جراف Graafian follicles (GF) و الجسم الأصفر corpus luteum (CL) إضافة الى الكثير من الرتق الحويصلي Atretic follicles (AF) (40X H&E).</p>	شكل(18.4)
98	<p>مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعالجة بمستخلص سيقان نبات الهليون الطازجة الطرية ممثل بالقشرة الخارجية Outer cortex(OC) واللب الداخلي Central medulla (CM) ، إذ يلاحظ فيه ووجود الحويصلات الابتدائية Primordial follicles (PF) و الحويصلات الأولية Primary follicles (PrF) و وجود حويصلات جراف Graafian follicles (GF) ، أيضاً يلاحظ فيها وجود الجسم الأصفر corpus luteum (CL) كما يلاحظ غياب الحويصلات الكيسية (CF) Cysts follicles (40X) H&E.</p>	شكل(19.4)
98	<p>مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعاملة بالمركب النانوي لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الطري ، ممثل بالقشرة الخارجية Outer cortex (OC) واللب الداخلي Central medulla (CM) ، و يلاحظ وجود الحويصلات الثانوية Secondary follicles (SF) ، و وجود الرتق الحويصلي Atretic follicles (AF) و الجسم الأصفر Corpus luteum (CL) ، إضافة لوجود الحويصلات الكيسية بصورة قليلة جداً او منعدمة Cysts follicles (CF) (40X H&E).</p>	شكل(20.4)
99	<p>مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعالجة بمستخلص سيقان نبات الهليون الطازجة الطرية ممثل بالقشرة الخارجية Outer cortex(OC) واللب الداخلي Central medulla (CM) ، إذ</p>	شكل(21.4)

	<p>يلاحظ فيه ووجود الحويصلات الابتدائية Primordial follicles (PF) و الحويصلات الأولية (SF) Secondary follicles ، أيضاً يلاحظ فيها وجود الجسم الأصفر (CL) Corpus luteum كما يلاحظ قلة أو غياب الحويصلات الكيسية (CF) (40X H&E) Cysts follicles</p>	
99	<p>مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعاملة بالمركب النانوي لمستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين ، ممثل بالقشرة الخارجية Outer cortex (OC) واللب الداخلي Central (CM) medulla ، و يلاحظ وجود الحويصلات الكيسية المتوسعة (CF) Cysts follicles بصورة قليلة جداً أو منعدمة ، إضافة لوجود حويصلات جراف (GF) Graafian follicles و الجسم الأصفر (CL) Corpus luteum بكثره (40X H&E).</p>	شكل (22.4)

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح باللغة العربية	المصطلح باللغة العربية
ACE	Angiotensin-Converting Enzyme	الإنزيم المحول للأنجيوتنسين
ACTH	Adrenocorticotrophic Hormone	الهرمون الموجه لقشر الكظر
AF	Atretic Follicles	الرتق الحويصلي
AFM	Atomic Force Microscope	مجهر القوة الذرية
AgNPs	Silver Nanoparticles	جسيمات الفضة النانوية
AMH	Anti-Mullerienne Hormone	الهرمون المضاد لمولر
Asp	Asparagus	نبات الهليون
Asp.	Asparagus extract	مستخلص الهليون
Asp./ Meto.	Asparagus extract loaded with Metformin	مستخلص الهليون المحمل بعقار الميتفورمين
Asp.NPs	Asparagine Nanocomposite	مركب الهليون النانوي
Asp.NPs /Meto.	Asparagine Nanocomposite loaded with Metformin	مركب الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين
B12	Vitamin B12	فيتامين ب 12
BMI	Body Mass Index	مؤشر كتلة الجسم
CBC	Complete Blood Count Test	تعداد الدم الكامل
CF	Cysts Follicles	الحويصلات الكيسية
CL	Corpus Luteum	الجسم الأصفر
CM	Central Medulla	اللب الداخلي
CMC	Carboxymethylcellulose	كابوكسي مثيل السليلوز
COX2	Cyclooxygenase II	إنزيم الأكسدة الحلقية الثاني
DPX	Dibutylphthalate Polystyrene Xylene	ثنائي بوتيل فتاليت بوليسترين زيلين
E1	Oestrone	استرون
E2	Estradiol	هرمون الاستراديول
E2	Estradiol17β	استراديول
E3	Estriol	استريول
EDTA	Ethylene Diamin Tetraacetic Acid	مادة مانعة للتخثر
FN-γ	False Negative -γ	عدم وجود سمية -γ
FSH	Follicular Stimulating Hormone	الهرمون المحفز لنمو الحويصلات

FT-IR	Fourier Transform Infrared Technique	تقنية مطياف الأشعة تحت الحمراء
GF	Graafian Follicle	حويصلة كراف
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone	الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية
GRAN	Granulocytosis	الخلايا الحبيبية
H&E	Hematoxylin & Eosin stain	صبغة الأيوسين و الهيماتوكسولين
HA	Hyperandrogenic Anovulation	انقطاع الإباضة المفرط الأندروجين
HDL	High- Density Lipoprotein	البروتين الدهني عالي الكثافة
HPG	Hypothalamus-Pituitary-Gonadal	محور ما تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة التناسلية
IGT	Impaired Glucose Tolerance	ضعف تحمل الجلوكوز
IL-1	Interleukin-1	الإنترلوكين 1-
IL-10	Interleukin-10	الإنترلوكين 10-
IL-11	Interleukin-11	الإنترلوكين 11-
IL-12	Interleukin-12	الإنترلوكين 12-
IL-17	Interleukin-17	الإنترلوكين 17-
IL-17A	Interleukin-17A	الإنترلوكين A17-
IL-17E	Interleukin-17E	الإنترلوكين E17-
IL-18	Interleukin-18	الإنترلوكين 18-
IL-2	Interleukin-2	الإنترلوكين 2-
IL-4	Interleukin-4	الإنترلوكين 4-
IL-6	Interleukin-6	الإنترلوكين 6-
IL-8	Interleukin-8	الإنترلوكين 8-
ILs	Interleukins	الإنترلوكينات
IR	Insulin Resistance	مقاومة الأنسولين
ITG	Increased Triglyceride	الدهون الثلاثية
L.S.D	Least Significant Differences	الفرق المعنوي الأصغر
LDL	Low-Density Lipoprotein	البروتين الدهني المنخفض الكثافة
LH	Luteinizing Hormone	الهرمون اللوتيني
LYM	Lymphocytes	الخلايا اللمفاوية
Meto.	Metformin	الميتفورمين
NK	Natural killers	الخلية القاتلة الطبيعية

NPs	Nanoparticles	جسيمات النانوية
OC	Outer Cortex	القشرة الخارجية
OS	Oxidative Stress	الإجهاد التأكسدي
PCOM	Polycystic Ovarian Morphology	تشكل المبيض المتعدد الكيسات
PCOS	Polycystic Ovary Syndrome	متلازمة المبايض المتعددة الكيسات
PF	Primordial Follicles	الحويصلات الأبتدائية
PrF	Primary Follicles	الحويصلات الأولية
Prog.	Progesterone	هرمون البروجستيرون
Prol.	Prolactin Hormone	هرمون البرولاكتين
RBC	Red Blood Cells	خلايا الدم الحمراء
ROS	Reactive Oxygen Species	أنواع الأكسجين التفاعلية
Sa	Arithmetical mean height	متوسط الارتفاع الحسابي
SDA	Superoxide Dismutase Activity	نشاط ديسموتاز الفائق أكسيد
Sdq	Root mean square gradient	الانحدار السطحي
Sdr	Developed interfacial area ratio	نسبة المساحة البينية المطورة
SEM	Scanning Electron Microscope	المجهر الإلكتروني الماسح
SF	Secondary Follicles	الحويصلات الثانوية
SHBG	Sex Hormones Related to Globin	الهرمونات الجنسية المرتبطة بالكلوبين
Sku	Kurtosis	قيم شدة إضاءة مساحة السطح
Sp	Maximum peak height	ذروة أقصى ارتفاع
Sq	Root mean square height	مربع جذر متوسط الارتفاع
Ssk	degree the roughness shap	درجة توزيع قيم النتوءات
Std	Texture direction	اتجاه الملمس
Sv	Maximum pit height	أقصى ارتفاع للحفرة
Sz	Maximum pit height	أقصى ارتفاع
TEM	Transmission Electron Microscope	المجهر الإلكتروني النافذ
Testo.	Testosterone	هرمون التستوستيرون
TGF-β	Transforming Growth Factor-β	عامل النمو المحول-β
Th-1	T-helper 1	الخلايا التائية المساعدة-1
Th-17	T-helper 17	الخلايا التائية المساعدة-17
Th-2	T-helper 2	الخلايا التائية المساعدة-2
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α	عامل نخر الورم-α

TSH	Thyroid Stimulating Hormone	الهرمون المحفز للغدة الدرقية
UV-VST	Ultraviolet-Visible Spectroscopy Technology	تقنية التحليل الطيفي للأشعة المرئية فوق البنفسجية
WBC	White Blood Cell	كريات الدم البيضاء
XRD	X -ray diffraction techniques	تقنية الحيود للأشعة السينية



الفصل الأول

المقدمة

Introduction

1.1. المقدمة

Introduction

تعد متلازمة المبايض المتعددة الكيسات (PCOS) Polycystic Ovary Syndrome والمعروفة أيضاً باسم انقطاع الإباضة المفرط الأندروجين (HA) Hyperandrogenic Anovulation أو متلازمة شتاين ليفينثال (El Hayek *et al.*, 2016)، من الأمراض الشائعة بين النساء والتي تسبب لهن حالة من القلق و الرعب الدائم وتعد واحدة من أكثر حالات الاضطراب المعقد في الغدد الصماء والتمثيل الغذائي انتشارا والتي تؤثر على النساء في سن الإنجاب ، و يتميز هذا الاضطراب عادةً بعدم الإباضة، و خلل الدورة الشهرية، والعقم، والشعرانية، وحب الشباب، والسمنة ، ومقاومة الأنسولين، وتكيس المبايض ، و يعد نمط الحياة أو النظام الغذائي ، والملوثات البيئية ، وعلم الوراثة ، وتغيرات الغدد الصم العصبية ، من بين عوامل الخطر التي تهيج الإناث للإصابة بـ (PCOS) (Motlagh Asghari *et al.*, 2022). وفي هذه المتلازمة تكون حالة مبيض واحد على الأقل الذي يتميز بحجم أكبر من 10 ملم و يحتوي على الأقل على ما يقدر بعشرة أكياس صغيرة، بأقطار تتراوح من 2 إلى 9 ملم (Singh *et al.*, 2023, Balen *et al.*, 1993). و قد تساهم هذه العوامل في زيادة متلازمة التمثيل الغذائي عن طريق التسبب في فرط أنسولين الدم، والإجهاد التأكسدي، وفرط الأندروجينية، وضعف تكوين الجريبات، ودورات الحيض غير المنتظمة أيضاً (Singh *et al.*, 2023).

ويعد عقار الميتفورمين من العلاجات المهمة المستعملة لعلاج متلازمة المبايض المتعددة الكيسات ، إذ أثار استعمال عقار الميتفورمين من قبل النساء المصابات بمتلازمة المبايض المتعددة الكيسات قدراً هائلاً من الاهتمام ، إذ توجد أعداد كبيرة من التجارب حول فعالية الميتفورمين في علاج النساء المصابات بمتلازمة المبايض المتعددة الكيسات (Lord *et al.*, 2003). إذ تم تصنيف الميتفورمين كواحد من العوامل العلاجية في متلازمة المبايض متعددة الكيسات على الرغم من تأثيراته المضادة للعديد من الأمراض فهو مفيدة في الأورام الخبيثة في الأعضاء مثل الثدي والكلية والدماغ والمبيض والرئة وبطانة الرحم (Bjornsdottir *et al.*, 2020). أظهرت الدراسات السريرية أيضاً بعض الأدلة على دور الميتفورمين الوقائي للأعصاب و فوائد علاجية مختلفة للميتفورمين مثل تنظيم مقدمات السكري، والسمنة، ومرض متلازمة المبايض المتعددة الكيسات، والاضطراب الأيضي في فيروس نقص المناعة البشرية، ومختلف أنواع السرطان والشيخوخة (Dutta *et al.*, 2023). و يعمل عقار الميتفورمين أيضاً على تحسين مستوى الكلوكوز ومقاومة الأنسولين و وزن الجسم المفرط لدى مصابات متلازمة المبايض متعددة الكيسات بشكل ملحوظ (Peng *et al.*, 2023).

عادت العلاجات الطبية التقليدية لتصبح أكثر رواجاً مؤخراً بسبب أن العلاجات الكيميائية تحتوي على العديد من المركبات التي تكون لها آثار جانبية مضرّة بصحة الإنسان مما أدى إلى انخفاض فعالية الأدوية الاصطناعية وموانع استخدامها المتزايدة (Petrovska, 2012). إذ تم استعمال النباتات الطبية منذ العصور القديمة وربما تعد أصل الطب الحديث ، كانت المركبات ذات الأصل النباتي ولا تزال مصدراً مهماً لمركبات الأدوية ولقد شكلت النباتات أساس أنظمة الطب التقليدي المتطورة التي كانت موجودة وما زالت تزود البشرية بعلاجات جديدة (Salmerón-Manzano *et al.*, 2020).

نبات الهليون الطازج *Asparagus officinalis L.* يتميز بأنه غني بالمركبات الفعالة مثل الفينولات والصابونين الستيريدي و الكريستين و حمض الهليون وغيرها من المكونات البيولوجية الفعالة لعلاج العديد من الأمراض (Sui *et al.*, 2017) . إذ تمت زراعة الهليون (*Asparagus officinalis L.; Asp*) للغذاء والاستعمال الطبي منذ أوائل الإمبراطورية الرومانية ، واليوم يمثل *Asp.* محصولاً معمرًا منتشرًا في جميع أنحاء العالم ، ويتم استعمال مختلف أجزاءه بشكل مستخلصات نباتية إذ تم تحضير المستخلصات المائية من الجزء الصالح للأكل من النبات (الجزر و الساق الطازج الطري) وتميزت بمحتواها الكيميائي العالي من حمض الهليون الذي له فعالية ضد الالتهاب و الكريستين الذي يعمل على علاج المياض وزيادة نمو الحويصلات بشكل سليم و غيرها (Guo *et al.*, 2020).

شهدت العقود الماضية نمواً هائلاً في أبحاث طب النانوي، والذي تطور إلى مجال متعدد التخصصات يشمل الكيمياء والفيزياء والبيولوجيا والصيدلة والفيزيولوجيا المرضية والمناعة والعلوم السريرية في أبحاث العلاج بطريقة جسيمات النانو ، و يؤدي تطبيق الجسيمات النانوية في توصيل الأدوية إلى زيادة قابلية الذوبان وتقليل سمية جزيئات الدواء الحرة (Guo *et al.*, 2021). ولقد تم استكشاف الجسيمات النانوية وتكنولوجيا النانو على نطاق واسع واستعمالها في تطوير أنظمة توصيل الأدوية لتعزيز الكفاءة والفعالية ، فالجسيمات النانوية هي جسيمات صغيرة بأبعاد تتراوح من 1 إلى 100 نانومتر، ويمكن تصميمها لتغليف الأدوية وتسهيل نقلها داخل الجسم و يتم استعمال الجسيمات النانوية وتكنولوجيا النانو في تطبيقات توصيل الأدوية داخل الجسم وتغليف الأدوية لحمايتها من التحلل وتحسين استقرارها، بالإضافة إلى التحكم في إطلاق الأدوية على مدى فترة ممتدة، وتعزيز تغلغل الدواء أو عن طريق تحميل الدواء على المركب النانوي والتسليم المستهدف لاستهداف خلايا أو أنسجة معينة، يمكن للجسيمات النانوية أن تشمل على معززات اختراق تسهل تغلغل الدواء في الجسم أو للخلايا المستهدفة (Khan *et al.*, 2024).

Aim of the study**2.1. الهدف من الدراسة**

هدفت الدراسة الحالية إلى تحضير وتشخيص المركب النانوي الأخضر لسيفان نبات الهليون الطازج و دراسة تأثير كل من مستخلص نبات الهليون الطازج *Asparagus officinalis* و المركب النانوي الأخضر المحضر من سيفان نبات الهليون الطازج على تكيس المبايض المستحث وتحسين الفعالية البيولوجية وتقييم الفعالية الحيوية للمستخلص و المركب النانوي الاخضر قبل وبعد تحميلها بعقار الميتفورمين في إناث الجرذان البيض المستحث فيها تكيس المبايض . وتم ذلك من خلال المحاور التالية:-

- 1- تحضير و تشخيص مستخلص سيفان الهليون الطازج و المركب النانوي الأخضر .
- 2- قياس الفعالية البيولوجية للمركب والمستخلص مقارنة بالعقار الحر قبل وبعد التحميل .
- 3- قياس مستوى الهرمونات المرتبطة PCOS وهي (LH و FSH و Testo. و E2 و Prog.) في إناث الجرذان المصابة بـPCOS و المعالجة بالمستخلص و المركب و العلاج قبل وبعد التحميل .
- 4- قياس بعض المعايير الدموية والتي شملت كريات الدم الحمراء (RBC) Red Blood Cells ونسبة الخلايا الليمفاوية (Lym) Lymphocytes والعدد الكلي لخلايا الدم البيض (WBC) White Blood Cell و نسبة الخلايا الحبيبية (GRAN) Granulocytosis في إناث الجرذان المصابة بـPCOS و المعالجة بالمستخلص و المركب و العلاج قبل وبعد التحميل .
- 5- قياس مستوى تركيز بعض المعايير المناعية مثل (IL_10 , IL_17) في إناث الجرذان المصابة بـPCOS و المعالجة بالمستخلص و المركب و العلاج قبل وبعد التحميل .
- 6- دراسة مقاطع نسجية للمبيض في إناث الجرذان المصابة بـPCOS و المعالجة بالمستخلص و المركب و العلاج قبل وبعد التحميل .
- 7- دراسة عدد الولادات و زمن الشفاء و ارتباطها بالمعاملات العلاجية المعطاة خلال الدراسة بعد الاستحثاث .

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, rendered in a light gray color, framing the central text.

الفصل الثاني

إستعراض المراجع

Literature Review

Literature Review

2- استعراض المراجع

1-2. متلازمة المبايض متعددة الكيسات (PCOS) Polycystic Ovary Syndrome

1-1-2. مقدمة عن متلازمة المبايض متعددة الكيسات

Introduction to Polycystic Ovary Syndrome

تعد متلازمة المبايض المتعددة الكيسات (PCOS) Polycystic Ovary Syndrome واحدة من أهم الأمراض المعروفة واضطرابات الغدد الصماء وأكثرها انتشارا لدى النساء ، إذ تحتوي متلازمة المبايض متعددة الكيسات على كلمة كيسات أي أنها الأكياس هي التي تتكون في المبايض وحولها وهي التي تؤدي إلى عدم توازن الهرمونات ، ومن ثم تسبب اختلال التوازن الجنسي، إذ أن الهرمونات لها دور في تنظيم إنتاج الأندروجين مما يعني أن المبيض في النساء الطبيعيات ينتج كمية قليلة من الهرمونات الجنسية الذكورية (الأندروجين) ، لكن لدى النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات يحدث خلل في السيطرة الهرمونية الذي يزيد من مستوى إنتاج الاندروجين في المبيض، إذ تتراوح أعمارهم النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات بين 18 – 45 سنة (Rosenfield, 2015, Trivax and Azziz, 2007).

تؤدي متلازمة المبايض المتعددة الكيسات إلى اختلال توازن الهرمونات و تغيرات عديدة في جسم النساء المصابات بها ، في الواقع هذه التغييرات سلبية وغير مرغوب فيها لدى النساء مما يؤدي إلى مشاكل نفسية و صحية خطيرة تتزايد لدى النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات ومنها أمراض القلب و الضغط و السكر، و بالإضافة لما يترتب على ذلك من آثار على الصحة الإنجابية والنفسية والتمثيل الغذائي للإناث خلال سن الإنجاب (Fernandez *et al.*, 2018). و حدد شتاين و ليفينثال، وهما طبيبان أمريكيان في أمراض النساء، في عام 1935 هذا الاضطراب في الغدد الصماء لأول مرة، والذي يعرف باسم متلازمة شتاين ليفينثال ، ووجدوا صلة بين انقطاع الطمث والشعرانية وتضخم المبايض المتعددة الكيسات (Fernandez *et al.*, 2018, Stein and Leventhal, 1935).

وتشير التقديرات إلى متلازمة المبايض متعددة الكيسات هي اضطراب شائع يصيب الإناث في جميع أنحاء العالم ويبدأ بعد سن البلوغ ويرتبط ارتباط كبير بخطر الإصابة بالعقم، خاصة عند الإناث في جنوب الهند ، و أن معدل انتشار هذه المتلازمة يتراوح بين 10-20% من النساء في جميع أنحاء العالم اللاتي لديهن عامل خطر الإصابة بهذا الاضطراب ، بالإضافة إلى ذلك، تم ربط ارتفاع معدل الإصابة بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات بالعديد

من الحالات، خاصة عند الإناث اللاتي يعانين من زيادة الوزن (Goussalya *et al.*, 2020, Kataoka *et al.*, 2019). تتميز هذه المتلازمة في المقام الأول باضطراب الإباضة المزمن (غزارة الطمث أو انقطاع الطمث)، وتشكل المبيض المتعدد الكيسات (PCOM) Polycystic Ovarian Morphology، وفرط الأندروجين الوظيفي في المبيض (الذي يظهر إما كأعراض سريرية مثل الشعرانية، حب الشباب، أو اضطرابات كيميائية حيوية بما في ذلك زيادة مستويات هرمون التستوستيرون الحر في المصل، ومؤشر الأندروجين غير طبيعي)، علاوة على ذلك، إلى جانب خصائصها السريرية الأولية، فإن هذه المتلازمة ترتبط بالعديد من الحالات الأيضية، والتي تشمل مقاومة الأنسولين (Insulin Resistance (IR)، واضطراب شحوم الدم، وعدم تحمل الجلوكوز، وتراكم الدهون في البطن الذي يتفاقم بسبب السمنة (Dumesic *et al.*, 2020).

و تعد السمنة وحب الشباب وعدم انتظام الدورة الشهرية والحيض مع دورة التبويض هو بعض الاعراض التي تتكرر عند المراهقات المصابات بمتلازمة المبايض المتعددة الكيسات و التي غالبا ما يتم تأخر تشخيصها على أنها إصابة بمتلازمة المبايض المتعددة الكيسات على الرغم من أنها من أكثر الاضطرابات شيوعاً (Ebersole and Bonny, 2020, Warren-Ulanch and Arslanian, 2006).

2-1-2. تعريف متلازمة المبايض متعددة الكيسات

Definition of polycystic ovary syndrome

وهي مجموعة من الأكياس الصغيرة منتظمة الشكل ذات شكل شبيهة باللؤلؤ أو حبات الحمص بحجم اللؤلؤ في المبيض حيث تحيط الأكياس بالبيوض غير ناضجة المملوءة بالسوائل، و تتسبب في تضخم المبايض إذ يعود سبب ذلك لتوسع و تضخم الحويصلات بشكل كبير (Priyadarshini *et al.*, 2022). كما يحدث انخفاض وتحطم في طبقات الخلايا الحبيبية Granulosa Cells بسببها مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج Apoptosis بينما من جهة أخرى تزيد طبقات خلايا القراب Theca Cells التي تنتج الأندروستيستيرون Androstenedione وهو هرمون الستيرويد والسلائف المباشرة لهرمون التستوستيرون و الإسترون الذي بدوره يتحول إلى تستوستيرون ويؤدي إلى أعراض زيادة الأندروجين فضلاً عن انخفاض في عملية التبويض التي تسبب قلة أو عدم نضوج الحويصلات الناضجة أو حويصلة كراف Graafian Follicle و من ثم يتسبب بانخفاض في اعداد الجسم الأصفر Corpus luteum (Teede *et al.*, 2018).

3-1-2. تصنيف متلازمة المبايض متعددة الكيسات

Classification of polycystic ovarian syndrome

اكتشفت متلازمة المبايض متعددة الكيسات لأول مرة من قبل شتاين وليفينثال في عام 1935 عندما تم وصف النساء اللواتي يعانين من السمنة, و كثرة وجود الشعر بصورة غير طبيعية, و اللاباضة المزمنة و توسع المبايض بعد الوفاة, ولكن قد تم تعديل الوصف العام لهذه المتلازمة في السنوات اللاحقة لتشمل الخصائص الحيوية وشكل المبيض باستعمال الموجات فوق الصوتية (Azziz *et al.*, 2004). وفي عام 2003 وخلال مؤتمر روتردام قام علماء الجمعية الأوروبية للتناسل البشري وعلم الأجنة و الجمعية الأمريكية للتناسل بالاتفاق على تعديل تعريف متلازمة المبايض متعددة الكيسات لتعكس التشخيص الإيجابي لها وذلك عندما تلقتي اثنين من المعايير الثلاثة الآتية:-

1. فرط الأندروجين البايوكيميائي و/أو السريري.

2. اللاباضة المزمنة (عدم حدوث الاباضة المزمنة).

3. تكيس المبايض حسب التصوير في الموجات فوق الصوتية.

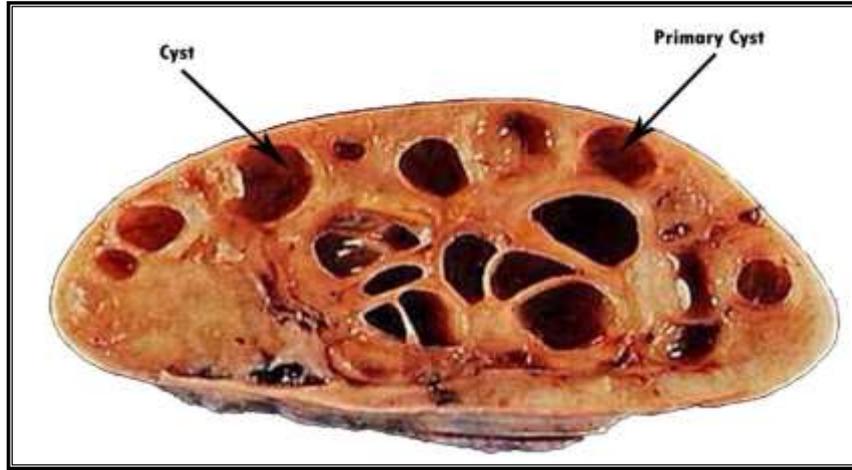
تعد هذه المعايير مهمة جداً لتشخيص متلازمة المبايض متعددة الكيسات وذلك بسبب عدم التجانس في الأعراض , وقد صنفت هذه المتلازمة كاضطراب وذلك باستبعاد الأسباب الأخرى للاباضة , وفرط الأندروجين أو الاضطرابات الأخرى المرتبطة فيها مثل اضطراب الغدة الكظرية الخلقى , وفرط هرمون الحليب في الدم , وكذلك أمراض الغدة الدرقية و امراض منطقة تحت المهاد , إذ يجب إن تستبعد بعد التشخيص (Li *et al.*, 2021, ESHRE and ASRM, 2004) . إذ أن من أهم الخصائص في متلازمة المبايض متعددة الكيسات هي ارتفاع مستوى التستوستيرون , و تشير البحوث إلى أن الفلق , والاكتئاب , والعوانية ومختلف المشاكل النفسية الأخرى في النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات تكون أكثر وأشد مما هو عليه في النساء غير المصابات حسب (Farrell and Antoni, 2010).

3-2-4. الوصف الخارجي للمبيض المتعدد الكيسات

Morphology of Polycystic Ovarian Syndrome

تتفاوت تعريف الخاصة بشكل المبيض في النساء المصابة بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات في مختلف الدراسات على مر السنين , وكان التعريف الأول هو التعريف الذي وضعه العالمان ستاين وليفينثال Stein and Leventhal إذ وصفا المظهر الخارجي للمبايض في متلازمة المبايض متعددة الكيسات (PCOS) , إذ تكون المبايض متضخمة وعادة ما تكون في شكل كروي مميز و فيه بعض

النتوءات بشكل فقاعات ، كان الوصف النسيجي Histological Description لمتلازمة المبايض متعددة الكيسات هو وجود كيسات متعددة Multiple Cysts ، نادرا ما تكون أكبر من 15 ملم و هذه الأوكياس مبطنة بطبقة من خلايا القراب الضخمة A hypertrophic Theca Cell ، التي يكون نموها غير طبيعي مما يؤدي لقلة الاباضة ، ولوحظ أيضاً وجود الغلالة البيضاء Tunica Albuginea ، وهي السدى الغنية بالكولاجين مباشرة تحت النسيج الظهارية لسطح المبيض ، وكانت واسعة أكثر منها في المبيض الطبيعي وان الأجسام الصفراء Corpora lutea فيها قليلة جداً أو معدومة ، كما في الشكل (1.2) (Schmidt, 2011, Daumit et al., 2003).



الشكل (1.2) يوضح المبيض غير الطبيعي (المبيض المصاب بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات)

. (Buergelt et al., 2018, Damjanov and Linder, 2000)

5-1-2. الفسلجة المرضية لمتلازمة المبايض متعددة الكيسات

Pathophysiology of polycystic ovary syndrome

إن الفهم المكتمل للفسيولوجيا المرضية الكامنة وراء متلازمة المبايض متعددة الكيسات لا يزال غير معروف ، وذلك بسبب عدم تجانس هذا الاضطراب ، وعموما توجد هناك العديد من الآليات المرضية المحتملة الكامنة (Joham et al., 2022, King, 2006) ، وتوجد عدة آليات لتفسير امراضية متلازمة المبايض متعدد الكيسات منها أن زيادة إفراز Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) الذي بدوره يؤدي إلى زيادة إفراز الهرمون اللوتيني (LH) إذ أن إفرازه يكون بأسلوب نابض ، والنساء مع متلازمة المبايض متعددة الكيسات لديهن زيادة في كل من ساعة و وتيرة نبض هرمون LH مما أدى إلى زيادة إفرازه على مدار 24 ساعة، و يعتقد أن هذه الزيادة

في إفراز هرمون LH تحدث نتيجة لزيادة في وتيرة نبض (GnRH) ، و أن زيادة LH يؤدي إلى زيادة في إنتاج الأندروجين من قبل خلايا القراب Theca Cells ضمن المبيض (Balen, 2004, Tsilchorozidou *et al.*, 2004). أو أن السبب هو تغيير في إفراز وعمل الأنسولين عادة ما يؤدي ذلك إلى حدوث فرط الأنسولين Hyperinsulinemia ومقاومة الأنسولين ، ويتم تعريف مقاومة الأنسولين على أنها انخفاض استجابة الكوكوز إلى كمية معينة من الأنسولين ، و هي تمثل اضطراب التمثيل الغذائي المرتبطة مع متلازمة تكيس المبايض ، إذ أن النساء الذين يعانون من متلازمة المبايض متعددة الكيسات سواء كن بدينات أم ذوات وزن طبيعي أو نحيفات تكون لديهن معدلات أعلى من فرط الأنسولين Hyperinsulinemia ومقاومة الأنسولين مقارنة مع الضوابط المطابقة ، ومن المعروف أن مقاومة الأنسولين تسبق تطور مرض السكر من النوع الثاني (Ehrmann *et al.*, 2006)، و يعمل الأنسولين بالتآزر مع LH على تعزيز إنتاج الأندروجين في خلايا القراب Theca Cells في المبيض ، ويعمل أيضا على تقليل تخليق و إفراز الهرمونات الجنسية المرتبطة بالكوليين Sex Hormones Related to Globin (SHBG) في الكبد ، مما يزيد من كمية هرمون التستوستيرون الحر Free Testosterone، والنساء مع متلازمة تكيس المبايض المتعدد يكون لديهن فرط في هرمون التستوستيرون الحر، ولكن قد يكون تركيز هرمون التستوستيرون الكلي ضمن المدى الطبيعي أو مرتفع بشكل طفيف (Tsilchorozidou *et al.*, 2004). أو يكون بسبب خلل في تخليق الأندروجين الذي يؤدي إلى زيادة إنتاج الأندروجين للمبيض ، إذ أن الزيادة في LH جنبا إلى جنب مع فرط الأنسولين، يؤدي إلى زيادة في إنتاج الأندروجين من قبل خلايا القراب Theca cells في المبيض ، و العامل الأساسي الأكثر احتمالاً الذي بسببه يزداد إفراز هرمون التستوستيرون في متلازمة المبايض المتعددة الكيسات هي زيادة النشاط الأنزيمي في المبيض المشارك في تركيب سلائف التستوستيرون Precursor of Testosterone (Bednarska and Siejka, 2017, Hill, 2003).

Ovarian anatomy and physiology

2-2. تشريح و فسلجة المبايض

Ovarian anatomy

2-2-1. تشريح المبايض

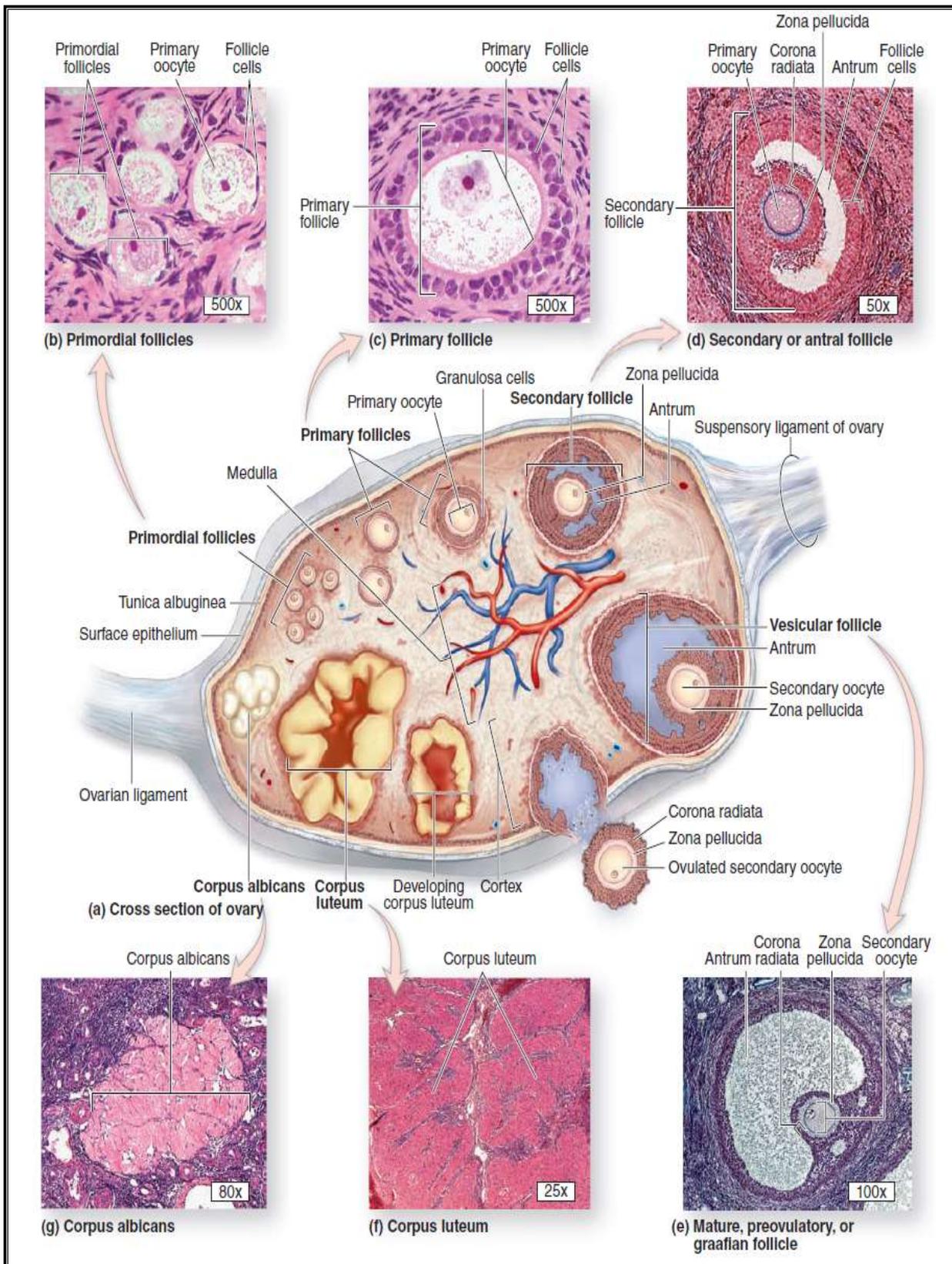
تظهر المبايض، أو الغدد التناسلية الأنثوية، تشريحياً كأعضاء صماء مزدوجة داخل الصفاق موجودة في الربعين السفلي الأيمن والأيسر من تجويف البطن الأنثوي، من المهم ملاحظة أن المبيضين يشاركان في التكاثر وتوليد الهرمونات (Tetkova *et al.*, 2019). والمبايض هي عبارة عن أجسام لوزية طولها يبلغ حوالي 3 سم وعرضها 1.5 سم وسمكها 1 سم في أنثى الجرد الناضجة ويزن حوالي 60 ملغرام (Maynard and Downes, 2019). يتم تثبيت المبيض داخل جوف الأنثى بواسطة أربطة النسيج الضام المتعددة و يكون بين الصفاق والرحم ، إما في البنية الداخلية للمبيض، فإنه يبدو كأنه مفصول

بكبسولة ليفية بيضاء إلى منطقتين، المنطقة المركزية (اللب او النخاع) الذي يحتوي على النسيج الضام الليفى والشرايين الدموية ، والمنطقة الخارجية (القشرة) التي تحتوي على البويضات، و يحتوي كل مبيض على قشرة تحتوي على خلايا جرثومية غير ناضجة (البويضات) وبدلا من ذلك فإن كل بويضة في قشرة المبيض تنمو أو تتطور إلى قوامها الخاص الذي يشبه الفقاعة، وهو ما يعرف باسم حويصلة المبيض، ويتم إطلاقه عن طريق عملية محددة تسمى الإباضة وهي كسر البويضة ، الحويصلة وليس عن طريق الإخصاب كما في الشكل (2.2) يوضح تركيب المبيض السليم و الذي يحتوي على عدة أنواع متميزة من الحويصلات التي تتوافق مع مراحل نمو البويضة المختلفة ، و تحتوي كل حويصلة في المبيض على بصيلات ناضجة تتكون من خلايا داخلية متعددة الطبقات تسمى الخلايا الحبيبية وقشرة خارجية تسمى خلايا القراب التي تنتج غالبية الهرمونات الجنسية الأنثوية ، بما في ذلك هرمون الاستروجين والبروجستيرون (O'Loughlin *et al.*, 2022, Michael, 2021).

2-2-2. تطور ونضج حويصلة المبيض

Development and Maturation of Ovarian Follicle

تعزز حويصلة المبيض الناضجة ، وهي الوحدة التشريحية والوظيفية لمبيض الثدييات ، نضوج البويضات، وهو أمر ضروري للتكاثر الطبيعي الناجح (Jones and Shikanov, 2019). عند الولادة في جميع الثدييات، يكون لدى الإناث عدد محدود من البويضات ، ويتناقص هذا العدد طوال حياة المرأة ، الحويصلات الأبتدائية التي تحتوي على البويضات هي المسؤولة عن تزويد الجهاز التناسلي الأنثوي بالبويضات طوال حياتها الإنجابية ، و التنشيط الحويصلي الأولي هو العملية التي يتم من خلالها تنشيط الحويصلات الأبتدائية Primordial Follicles الخاملة في تجمع الحويصلات النامية من أجل توليد بويضات ناضجة ، يشار إلى هذه العملية باسم التجنيد أو التنشيط الحويصلي الأولي ، هناك ثلاث مراحل في تطور الحويصلات التي يتم تنشيطها، والتي تشمل الحويصلات الأولية Primary Follicles والثانوية Secondary Follicles وأخيراً الحويصلات الناضجة Mature Follicles تسمى الحويصلات الغارية Antral Follicles (Oktem and Urman, 2010). يُعرف تكوين الحويصلات بأنه العملية التي تنمو من خلالها الحويصلات الأبتدائية و تطورها إلى حويصلات كاملة النمو (الحويصلات الغارية Antral Follicles) او حويصلة كراف Graffian Follicle قبل عملية الإباضة مباشرةً كما هو موضح في الشكل (3.2) (Zhang and Liu, 2015).



الشكل (2.2) رسم تخطيطي لمقطع في المبيض السليم و اجزاءه. إذ يوضح المراحل المختلفة لنضج الحويصلات والإباضة وتكوين الجسم الأصفر . (Mescher, 2013).

3-2-2. تكوين الحويصلات

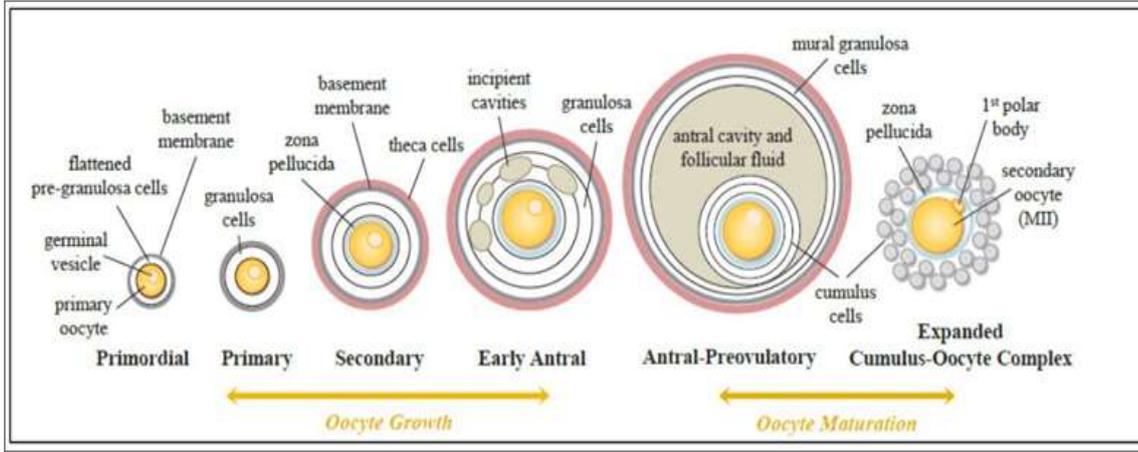
Folliculogenesis

تنقسم عملية نمو أو نضج و تطور الحويصلات إلى ثلاث مراحل متميزة (Zuccotti *et al.*,)

:(2011)

- 1- المرحلة الانتقالية Transition Stage .
- 2- نمو الحويصلات Follicle Growth .
- 3- الإباضة Ovulation.

ونتيجة لذلك، يتم احتجاز البويضات في الانقسام الاختزالي الأول خلال المراحل الأولى من نمو الأنثى، من حياة الجنين إلى الطفولة والمراهقة، يحدث هذا عندما الزيادات تعزز استئناف الانقسام الأختزالي ، أثناء تكوين الحويصلات ينمو حجم حويصلة المبيض والبويضات مع مرور الوقت (Lew, 2019) . وأخيراً في عملية تكوين الحويصلات عندما يتم تنشيط الحويصلات للنمو، تفرز هذه الحويصلات عوامل نمو عديدة ومحددة تتحكم في نموها ، أحد هذه العوامل تفرز من الخلايا الحبيبية ، والتي تتضمن الأكتيفينات والهرمون المضاد لمولر (AMH) Anti-Mullerienne Hormone عبر محور ما تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة التناسلية-Hypothalamus Pituitary-Gonadal (HPG) ، والتي تلعب دوراً في عملية تكوين الحويصلات ، أيضاً يتشكل الغار وهو تجويف مملوء بالسائل مع توسع الحويصلة خلال هذه المدة، و يعتمد نمو الحويصلة على هرمونات الغدة التناسلية (مثل الهرمون المحفز لنمو الحويصلات FSH والهرمون اللوتيني LH) للحفاظ على نموه بشكل جيد أو سليم أثناء عملية التكوين كما هو موضح بالشكل (3.2) (Damdimopoulou *et al.*, 2019). هناك العديد من الحويصلات الأولية التي تظهر خلال المراحل العديدة من نمو وتطور الحويصلات ، بما في ذلك مرحلة النضوج أو مرحلة تكون الحويصلات الغارية ، قبل أن تلتزم بشكل دوري بالانقسام الاختزالي المستمر بعد البلوغ ، وهناك العديد من الحويصلات الغارية التي يحدث فيها موت الخلايا المبرمج و القليل منها فقط التي تصل مرحلة النضج ، ويحصل ارتفاع في مستوى هرمون LH يؤدي إلى استمرار الإنقسام الاختزالي (Li *et al.*, 2010).



الشكل (3.2) تمثيل مبسط لتكوين الحويصلات ونمو البويضات في الثدييات ، و موضحة مراحل تطور الحويصلة ، ويتم تمثيل طبقات الخلايا المختلفة في كل مرحلة كخطوط كاملة بدون انقسامات خلوية (Upton, 2016) .

Ovarian Function

4-2-2 . وظائف المبيض

للمبيض وظيفتان أساسيتان تتمثل بـ :-

1. الدور الأول أو الوظيفة الأولى للمبيض : هي توليد البويضات الناضجة (التي تنشأ من هياكل تشبه البثور تدعى بالحويصلات) التي يمكن تخصيبها وتشارك في إدخال نصف المواد الوراثية لجيل جديد .
2. الدور الثاني أو الوظيفة الثانية للمبيض : هي إفراز الهرمونات التي تنظم التكاثر ، مثل هرمون الأستروجين والبروجسترون .

و يتم التحكم في كل من هاتين الوظيفتين المهمتين للمبيض بواسطة حويصلة المبيض الناضجة ، وتعد هي الوحدة الوظيفية للمبيض (Anderson and Spears, 2015).

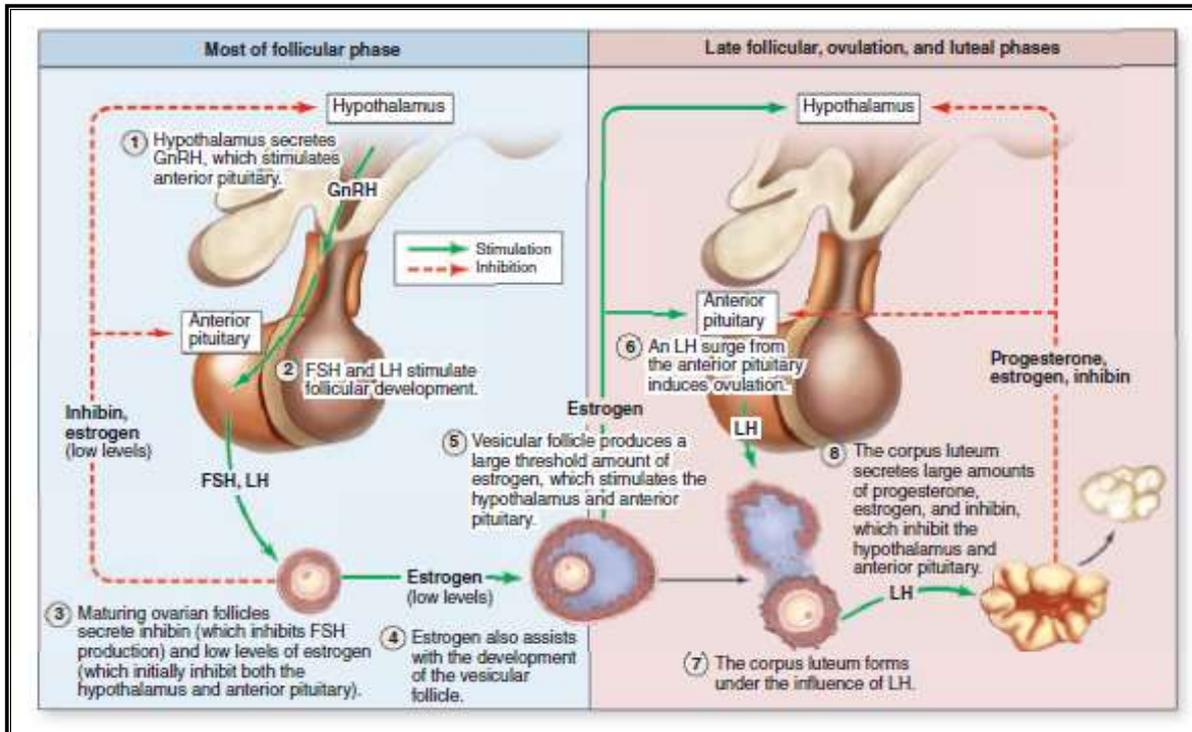
3-2. محور ما تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة التناسلية (HPG)

Hypothalamus-Pituitary-Gonadal (HPG) Axis

عمليتي التكاثر و الخصوبة عمليتان فيسيولوجيتان مهمتان جداً لبقاء النوع يتم تنظيمهما بواسطة هرمونات محور HPG ، و منطقة ما تحت المهاد والغدة النخامية التي تعد هي الهياكل الرئيسية التي تنظم نظام الغدد الصماء ، إذ يتم إطلاق الهرمون المطلق الموجه للغدة التناسلية (GnRH) Gonadotropin-Releasing Hormone من الغدة تحت المهاد و المسؤولة عن تنظيم التكاثر ، عادة يحدث الإنتاج الطبيعي لهرمون GnRH من الغدة تحت المهاد على شكل نبضات ، مما يشجع على إطلاق هرموني LH و FSH من الغدة النخامية الأمامية ، و تتمثل وظيفة هذه الهرمونات في العمل على الغدة التناسلية لزيادة إنتاج الأمشاج مع المساعدة أيضا في إطلاق الغدة التناسلية للستيرويدات الجنسية Sex

Steroids، بما في ذلك هرمونات التستوستيرون Testosterone و الاستراديول Estradiol والبروجستيرون Progesterone (Acevedo-Rodriguez *et al.*, 2018).

هناك عوامل داخلية وخارجية مختلفة منها الناقلات العصبية والبيبتيدات العصبية التي لها تأثيرات على إفراز GnRH والذي يعد جزيئاً رئيساً فيها ، وله وظيفة مهمة في تنظيم إفراز الهرمونات التناسلية ، أي يعمل على تعطيل هذه الحلقات التنظيمية التي يمكن أن تسبب اضطرابات الغدد الصماء الإيجابية مثل تكون متلازمة المبايض متعددة الكيسات PCOS (Chaudhari *et al.*, 2018). تتحكم آليات ردود الفعل السلبية والإيجابية بواسطة منشطات الغدد التناسلية (الاستروجين والتستوستيرون) في إطلاق GnRH و Gonadotropin (Herbison, 2015). ومن أهم ردود الفعل السلبية Feedback Inhibition هي التي تحدث عندما يكون للستيرويدات الجنسية المنتجة من الغدد التناسلية ، مثل هرمون الاستروجين تأثيرات واضحة على هرموني LH وFSH المنطلقة أثناء نمو الحويصلات المبيضية وتطورها وكما هو موضح في الشكل (2-4) ، مما يمنع النضج المفرط لهذه الحويصلات بعد انتهاء عملية تطور ونمو الحويصلات ، إذ يؤدي التركيز العالي لهرمون الاستروجين في الدم الذي تنتجه الحويصلات إلى زيادة إفراز الهرمون اللوتيني (LH) ويشار إليه باسم تدفق الهرمون اللوتيني وهو مسؤول عن عملية النضج النهائي للبويضة والإباضة (Ajmal *et al.*, 2019).



الشكل (4.2) بدأ دورة المبيض للنمو الحويصلي، تليها الإباضة وتكوين الجسم الأصفر، عندما يفرز منطقة ما تحت المهاد GnRH. وهذا يحفز الغدة النخامية الأمامية لإفراز FSH وLH. (Mescher, 2013).

4-2. التنظيم الهرموني لـ HPG المرتبط بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات

HPG Axis Hormones Associated with PCOS

Follicular Stimulating Hormone

1-4-2. هرمون تحفيز الحويصلات

الهرمون المنبه للحويصلات (FSH) هو احد الهرمونات التي تنتجها الغدة النخامية ، و هو عضو في عائلة هرمون البروتين السكري الذي يتم إفرازه من الخلايا الموجهة للغدد التناسلية في الغدة النخامية الأمامية لتنظيم التكاثر في الثدييات ، بالتنسيق مع الهرمون اللوتيني LH و الهرمون المحفز للدرقية TSH (Simoni and Casarini, 2014)، في الأنثى يعمل هرمون FSH دوراً مهماً في المبيض في تنظيم وحفظ الأمشاج ، كما أنه هو عامل البقاء الرئيسي أثناء تكوين الحويصلات و الإباضة وتولد الستيرويد (Messinis *et al.*, 2014). كما يتم إنتاج الأندروجينات بواسطة خلايا القراب في المبيض في طور النمو والنضج استجابةً لهرمون LH ، ويعمل أيضاً هرمون FSH على تنظيم نشاط الأروماتيز الذي تنتجه الخلايا الحبيبية ، إذ تعمل وظيفة إنزيم الأروماتيز على تحويل الأندروجينات التي تفرزها خلايا القراب في المبيض إلى استراديول (Casarini *et al.*, 2016). كما تؤدي زيادة هرمون FSH أيضاً إلى تعزيز إنتاج الاستراديول في البصيلات النامية فضلاً عن عدد مستقبلات LH على خلايا القراب والخلايا الحبيبية في خلايا القراب والخلايا الحبيبية ، لكن في حالة نقص إفراز هرمون FSH فإن ذلك سيؤدي إلى زيادة مستقبل LH على الخلايا الحبيبية ذات الحويصلة الواحدة أو أكثر ، و تنقسم دورة المبيض إلى أربع مراحل هي، المرحلة الحويصلية Follicular Phase ، والإباضة Ovulation ، والمرحلة الأصفرية Luteal Phase ، والتحلل الأصفر Luteolysis ، أن الدور الأهم لهرمون FSH موجود في المرحلة الحويصلية من دورة المبيض التي تعزز نضوج الحويصلة ، بينما يتضاءل هذا الدور عند حدوث إباضة الحويصلة follicle (Santi *et al.*, 2018) . و في المقابل، يُظهر لدى النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات نبضات أو إفرازات نبضية لهرمون GnRH بصورة مستمرة مع زيادة في هرمون LH وإفراز غير كافٍ لـ FSH، كل هذه العوامل يمكن أن تؤدي إلى الإفراط في إنتاج هرمون الاستروجين oestrogen والعقم infertility due بسبب فشل عملية التبويض ovulatory (Dumesic *et al.*, 2015).

Luteinizing Hormone

2-4-2. الهرمون اللوتيني

الهرمون اللوتيني (LH) هو هرمون يفرز من الغدة النخامية الأمامية يلعب دوراً مهماً في الأنجاب و الإباضة في النساء و يعمل على إنتاج الأندروجينات في الذكور ، وهذا الهرمون يُعرف أيضاً بأنه هرمون بروتين سكري يفرز من خلايا محددة في الغدة النخامية الأمامية تسمى الخلايا الموجهة للغدد

التناسلية gonadotropic cells كاستجابة للهرمون المطلق للهرمون اللوتيني الذي يفرز من منطقة ما تحت المهاد ، كما تؤثر وظيفة الهرمون اللوتيني الموجود في الدورة الأنثوية على مدة وتسلسل الأحداث التي تحدث طولها ، بما في ذلك الإباضة ، وإعداد الرحم لتخصيب البويضة ، وكذلك إفراز هرموني الاستروجين والبروجسترون بواسطة المبيضين ، كما تستجيب خلايا القراب في المبيض لتحفيز الهرمون اللوتيني عن طريق إفراز هرمون التستوستيرون ، الذي يتحول إلى هرمون الاستروجين بواسطة الخلايا الحبيبية المجاورة ، في النساء، يتم إحداث إباضة الحويصلات الناضجة في المبيض عن طريق زيادة كبيرة في إفراز الهرمون اللوتيني – تدفق الهرمون اللوتيني قبل الإباضة (Kumar and Sait, 2011). عندما يتعلق الأمر بتنظيم نمو حويصلة المبيض الشاذة في متلازمة المبايض متعددة الكيسات ، وإن سمة الغدد الصم العصبية الأكثر وضوحاً هي زيادة إفراز LH ، والذي يتم قياسه من حيث التردد والسعة، بالإضافة إلى انخفاض إفراز هرمون FSH ونتيجة لذلك، بدأت خلية القراب في الحويصلة في زيادة إنتاج الأندروجين بسبب زيادة تردد نبض الهرمون اللوتيني، في حين أن انخفاض مستويات هرمون FSH يقلل من تطور الحويصلة (النضج) و من ثم يقلل عملية الإباضة (Solorzano *et al.*, 2012).

Estradiol or Oestrogen

3-4-2. الاستروجين او الأسترايول

هرمون الاستروجين هو أحد هرمونات الستيرويد الجنسية الأنثوية الأساسية التي تتحكم في نمو ووظائف الإنجاب لدى الإناث (Tang *et al.*, 2019b). يتم تخليق واستقلاب هرمون الاستروجين في المبيض في خلايا القراب والخلايا الحبيبية في حويصلة المبيض الناضج، كما تتم عملية تخليق الأندروجين والخطوة الأخيرة في تحويله إلى هرمون الاستروجين عن طريق إنزيم محدد يسمى إنزيم الأروماتيز Aromatase Enzyme (Findlay *et al.*, 2019, Lew, 2019, Schiffer *et al.*, 2018). أيضاً، يمكن تصنيع هرمون الاستروجين في الأعضاء خارج الغدد التناسلية ، بما في ذلك الغدة الكظرية والقلب والكبد والدماغ والعضلات والعظام (Cui *et al.*, 2013). إذ يلعب هرمون الاستروجين دوراً مهماً في دورة الشبق التي تحدث في إناث الجرذان البيض و التي تشابه في مراحلها الدورة التي تحدث في النساء ، كما يتم إنتاج ثلاثة أنواع من هرمون الاستروجين بشكل طبيعي في الجسم، بما في ذلك استرايول (E_2) Estradiol 17β ، و استرون (E_1) Oestrone ، و استريول (E_3) Estriol (Lobo *et al.*, 2016). تحدث عملية الإباضة وترتبط بإنتاج قليل من هرمون الاسترايول، والذي يتم إطلاقه في الغالب من التحويل الزائد المحيطي، في حين أن إنتاج البروجسترون يكون في حده الأدنى ، من ناحية أخرى فإن قسم الاسترايول المزمّن دون سيطرة ، في الإناث التي تعاني من عدم الإباضة مع متلازمة المبايض متعددة الكيسات ، قد يساهم في زيادة استجابة المبيض لهرمون FSH في الأحوال الطبيعية، إذ انه يعمل هرمون الأستروجين كمنظم رئيسي في آلية التغذية الراجعة ، أما في دورة

المبييض وخاصة في المراحل الحويصلية و الأصفرية المبكرة من الدورة الشهرية يكون لإفراز هرمون الاستروجين تأثير مثبت على عملية الإباضة (Homer *et al.*, 2017).

Testosterone

4-4-2. التستوستيرون

يعد هرمون التستوستيرون أحد أهم الهرمونات الجنسية ، إذ يتم إفرازه بشكل أساسي من الخصية عند الذكر أما عند الإناث فيتم إنتاجه عن طريق المبيضان و المشيمة أثناء الحمل ، ولكن تفرز كميات صغيرة منه بواسطة قشرة الغدة الكظرية عند كلا الجنسين (van den Houdt *et al.*, 2024). حيث يتم تحفيز إطلاق هرمون التستوستيرون من المبيض بواسطة هرمون LH ، حيث يمارس هرمون الاستروجين ردود فعل سلبية على المبيض ، بينما في قشرة الغدة الكظرية ، يتم تحفيز إفراز هرمون التستوستيرون عن طريق الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) Adrenocorticotropic Hormone مع ردود فعل سلبية عن طريق مستوى الكورتيزول في الغدة الكظرية (Cappola *et al.*, 2007). كما تشير معظم الدراسات السابقة إلى ارتفاع تركيز هرمون التستوستيرون لدى النساء اللواتي يعانين من متلازمة المبايض متعددة الكيسات ، بسبب الزيادة الناتجة في مستويات LH، وزيادة إنتاج المبيض لهذا الهرمون (هرمون التستوستيرون) (Jahan *et al.*, 2016, Amoura *et al.*, 2015).

Progesterone

5-4-2. هرمون البروجسترون

هو أحد الهرمونات الجنسية التي يفرزها الجسم الأصفر ، يؤدي هرمون البروجسترون دوراً مهماً في زرع الجنين داخل الرحم ، ودعم المرحلة الصفراء و تشير الأدلة والدراسات إلى أن عملية الولادة لدى النساء تحدث تحت تأثير انخفاض هرمون البروجسترون في الرحم ، أي انسحاب هرمون البروجسترون من وظيفته داخل الرحم و هي الحفاظ على الجنين داخل الرحم ومنع التقلصات ، وكما هو معروف أن مستوى حدوث عملية الإباضة و عملية الإجهاض لدى النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات يكون مرتفعاً بسبب وجود مستويات منخفضة من هرمون البروجسترون في مرحلة الطور الأصفر لدى النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات ، وهناك من يرون إن هذا النقص في هرمون البروجسترون له دور في تطور بناء الخلايا الجنسية للأندروجينات وهذا ما تم التوصل إليه في المصابات بهذه المتلازمة ، كما تم الإشارة إلى ان قلة او انخفاض هرمون البروجسترون و الاباضة ربما يسبب الافراز غير الطبيعي للغدد النخامية و ما تحت المهاد التي تحدد معدل افراز الهرمون اللوتيني LH الذي يعد إحدى صفات النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات ، فضلا عن ذلك فإن النساء المصابات بـ PCOS تحتاج إلى وجود تركيز عالي جداً من هرمون البروجسترون لتثبيط النبض المتزايد في الغدد التناسلية و الهرمون اللوتيني مقارنة مع النساء

السليمان من المتلازمة ، وهذا قد فسر وجود عدم الإباضة و عدم انتظام الدورة الشهرية و التأخر بالحمل و الاجهاض المستمر لدى النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات (Dozortsev *et al.*, 2020, Unfer *et al.*, 2005).

5-2. علامات وأعراض متلازمة المبايض متعددة الكيسات

Sign and Symptoms of PCOS

وفقا للدراسات، تتميز النساء المصابات بـ PCOS بأنه يظهر لديهن العديد من الاعراض و هي الشعرانية، وعدم انتظام الدورة الشهرية، وزيادة الوزن وهي السمات السائدة لمتلازمة المبايض متعددة الكيسات (Faal *et al.*, 2019, Wong *et al.*, 2019).

Irregular Menstruation

1-5-2. عدم انتظام الدورة الشهرية

هو الفاصل الزمني بين الدورات الشهرية وهو ان الدورات تختلف مدتها بصورة غير طبيعية فمنها دورات مدتها 35 يوماً أو 25 يوماً أو دورات غير منتظمة بشدة بسبب إفراز الهرمونات بصورة غير طبيعية طول الدورة الشهرية (He *et al.*, 2020; Lambalk *et al.*, 2017).

Hirsutism and Acne

2-5-2. الشعرانية وحب الشباب

الشعرانية وحب الشباب هي إحدى أعراض فرط الأندروجينية في PCOS ، حيث الشعرانية هي النمو غير المرغوب فيه للشعر الداكن والخشن بنمط يشبه الذكور (Shah and Lieman, 2022) . وحب الشباب هو نمو البثور والحبوب في مناطق مختلفة من الجسم ، و يعد فرط الأندروجين السبب الرئيسي لحب الشباب والشعرانية بسبب زيادة و تراكم الأندروجينات بصورة كبيرة و غير طبيعية في المبيض (Soumya, 2021).

3-5-2. زيادة الوزن ومؤشر كتلة الجسم (BMI) Weight Gain and Body Mass Index

أن حالة تراكم الدهون الزائدة في الجسم مرتبطة بـ PCOS ، ولكن ليست كل النساء المصابات بـ PCOS يعانين من السمنة المفرطة ، على الرغم من ذلك تلعب السمنة والدهون الحشوية دورا رئيسيا في الفيسيولوجيا المرضية لـ PCOS (Jeanes and Reeves, 2017)، تعتمد التعريفات الدولية للسمنة لدى البالغين على مؤشر كتلة الجسم (BMI) وهو الوزن (كجم)/الطول (م)² (Luo *et al.*, 2021a).

2-6 أسباب متلازمة المبايض متعددة الكيسات Causes of Polycystic Ovary Syndrome

1-6-2 مقاومة الانسولين Insulin resistance

نشاط الأنسولين له علاقة وطيدة بزيادة الأندروجينات في PCOS ، لذلك يمكن أن يحاكي إفراز الأنسولين التأثير المباشر لهرمون LH على خلايا القراب في المبيض، وهذا يؤدي إلى زيادة في الأندروجينات و هذا دليل آخر على العلاقة بين فرط الأندروجينية ومقاومة الأنسولين إذ أن التحسينات في مقاومة الأنسولين أظهرت أنها تقلل من مستويات فرط الأندروجينية لدى النساء المصابات بـ PCOS، وذلك جاء وفقاً للحقائق المذكورة في النقاط أعلاه، تم ربط فرط الاندروجينية بانقطاع الإباضة لفترة طويلة لدى النساء المصابات بـ PCOS ، وبذلك نجد انه لم يؤثر الأندروجين فقط على الاستجابات الأيضية والغدد الصماء، ولكن أيضاً على وظيفة محور HPG (Wu *et al.*, 2014).

2-6-2 الاضطرابات الأيضية Metabolic Disorders

ان 10% من النساء اللواتي يعانين من PCOS يعانين أيضاً من مرض السكري من النوع الثاني و30-35% يعانين من ضعف تحمل الجلوكوز (Impaired Glucose Tolerance (IGT)، إذ يساهم فرط أنسولين الدم في انقطاع الإباضة المعتمد على الأندروجين من خلال آليات مختلفة ، إذ أنه في حالة زيادة مستويات الأنسولين يلعب هذا دوراً رئيسياً في تحفيز تأثيرات هرمون LH على إنتاج الأندروجين في خلايا القراب وبذلك يؤدي إلى زيادة إنتاج هرمون التستوستيرون الذي يؤدي إلى إباضة غير طبيعية (Kadam¹ *et al.*, 2014) . من ناحية أخرى، ينتشر اضطراب شحوم الدم بشكل كبير عند النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات ، إذ ما يقرب من 70% من هؤلاء النساء لديهن صورة دهنية مصلية تؤدي لتصلب الشرايين التي تتكون من زيادة قيم الدهون الثلاثية (Increased (TG) Triglyceride، ومستويات منخفضة من البروتين الدهني عالي الكثافة الكولسترول (HDL) High-Density Lipoprotein، وزيادة البروتين الدهني الكلي والمنخفض الكثافة الكولسترول Low-Density Lipoprotein (LDL)، و تغيير جودة مستويات LDL (Macut *et al.*, 2013) .

3-6-2 الإجهاد التأكسدي ومضادات الأكسدة

Oxidative Stress and Antioxidants

يُعرف الإجهاد التأكسدي (Oxidative Stress(OS) بأنه توازن مؤكسد/مضاد للأكسدة مدمر وحجم زائد من أنواع الأكسجين التفاعلية (Reactive Oxygen Species(ROS) ومن المرجح أن تتأثر الفيزيولوجيا المرضية لمجموعة واسعة من الاضطرابات، بما في ذلك متلازمة المبايض متعددة الكيسات بالحالة المؤكسدة (Mohammadi, 2019). زيادة على ذلك فهو يرتبط ارتباطاً وثيقاً بميزات متلازمة

المبايض متعددة الكيسات الأخرى بما في ذلك فرط الأندروجينية ، وخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (Zuo *et al.*, 2016). وفي الدراسات المختبرية على بعض الحيوانات المختبرية تبين أن OS يعزز بشكل كبير نشاط إنزيمات تكوين الستيرويد ، مما يؤدي إلى زيادة في إنتاج الأندروجين، وقد وجد أن المواد الكيميائية المضادة للأكسدة تقلل من نشاط هذا الإنزيم (González *et al.*, 2006). و قد تم إجراء تحليل متتالي لـ 68 دراسة لتقييم الإجهاد التأكسدي في PCOS، إذ شملت هذه الدراسات أكثر من 4000 مريضة مصابة بـ PCOS و 3700 مشاركة في مجموعة السيطرة ، و كان لدى النساء المصابات بـ PCOS تركيزات أعلى من المالونديالدهيد Malondialdehyde ، ومستويات أعلى من نشاط ديسموتاز الفائق أكسيد (SODA) Super Oxide Dismutase Activity ، وانخفاض مستويات الجلوتاثيون Glutathione مقارنة مع مجموعة السيطرة ، ومع ذلك فإن مضادات الأكسدة لها تأثير وقائي في إدارة PCOS (Murri *et al.*, 2013).

Insomnia or Lack of Sleep

4-7-2. الأرق أو قلة النوم

هناك العديد من العوامل التي تؤدي إلى قلة النوم ، والأرق ولكن PCOS مرتبطة بهذه العوامل و لا سيما ما يسمى اضطراب النوم أو توقف التنفس أثناء النوم ، إذ ان قلة النوم والسهر المستمر و الاجهاد و الإرهاق يسبب خلل في مستوى الهرمونات و تنظيمها داخل الجسم ومن ثم يتسبب في مشاكل صحية مختلفة و PCOS هي إحدى هذه المشكلات (Fernandez *et al.*, 2018).

5-6-2. ضعف الجهاز المناعي و السيتوكينات الالتهابية

Weakened Immune System and Inflammatory Cytokines

وهو سبب شائع لعدم انتظام الدورة الشهرية بسبب انخفاض مستويات هرمون البروجسترون لدى النساء. بالنسبة للنساء المصابات بـ PCOS، يؤدي إلى تحفيز مفرط لجهاز المناعة، مما يؤدي إلى إنتاج المزيد من هرمون الاستروجين، ويزيد من إنتاج السيتوكينات الالتهابية، مما يؤدي إلى إنتاج الأجسام المضادة الذاتية (Mobeen *et al.*, 2016). وخلال الأونة الأخيرة، ركز عدد متزايد من الأبحاث على تأثير الالتهاب المستمر منخفض الدرجة في PCOS ، وهي حالة تؤثر على الجهاز التناسلي للأنثى ، إذ كانت هناك بعض التكهات بأن الالتهاب المرتبط بـ PCOS قد يتأثر بالأنسجة الدهنية الحشوية والمستويات الأعلى من السيتوكينات المسببة للالتهابات مثل عامل نخر الورم α -(TNF- α) ، و الإنترلوكين 6 (IL-6) (Goswami *et al.*, 2021). تشير زيادة العوامل الالتهابية مثل TNF- α و IL-6 وغيرها إلى وجود التهاب جهازي أو موضعي في الجسم إذ أظهرت دراسات مختلفة وجود علاقة مباشرة بين زيادة السيتوكينات الالتهابية من ناحية و PCOS من ناحية أخرى

(Ciaraldi *et al.*, 2013, Dulloo and Montani, 2012). تلعب أدوارًا مختلفة في تنظيم تكوين الحويصلات والإباضة ووظيفة الجسم الأصفر ، إذ يشارك TNF- α في تنظيم وظيفة المبيض ، مما يؤثر على الانتشار والتميز ونضج الحويصلات وتولد الستيرويد وموت الخلايا المبرمج ، علاوة على ذلك يتم التعبير عن TNF- α بواسطة الخلية البيضية والخلايا القرابية والخلايا الحبيبية والجسم الأصفر في المبيض ، وقد يلعب الاضطراب في السيتوكينات الالتهابية دورًا مهمًا ليس فقط في اضطراب الخصوبة ولكن أيضًا في العديد من المشكلات الإنجابية الأخرى التي تعاني منها نساء PCOS ، إذ يعد ارتفاع هذه السيتوكينات الالتهابية لدى النساء المصابات بـPCOS بمثابة إشارات لتغيير الوظيفة المناعية لدى النساء المصابات بـPCOS (Abdulmohsin, 2018).

Obesity

6-5-2. السمنة

ترتبط السمنة ارتباطاً وثيقاً بـ PCOS (Barber and Franks, 2021)، على الرغم من أنها ليست معياراً تشخيصياً لـPCOS، لكن النساء المصابات بـ PCOS البدنيات وغير البدنيات لديهن أنسجة دهنية حشوية أكثر من النساء غير المصابات بـ PCOS، والأنسجة الدهنية الحشوية ارتبطت بشكل إيجابي مع إجمالي مستويات الأندروجين مما يشير إلى أن السمنة تلعب دوراً مهماً في PCOS ، و بالمقارنة مع مريضات بـ PCOS ذوات الوزن الطبيعي، فإن المصابات بـPCOS ذوات الوزن الزائد يلاحظ لديهن زيادة كبيرة في مستويات هرمون التستوستيرون و الأندروجينات الحرة (Tang *et al.*, 2019b). ويعانين من سمنة البطن و هي حالة من الأندروجينية النسبية حيث تحفز الأندروجينات تراكم الدهون في البطن وتتسبب في خلل في الأنسجة الدهنية، بما في ذلك زيادة تراكم الدهون ومقاومة الأنسولين (Na *et al.*, 2022). يتم أيضاً التعبير بشكل مفرط عن الإنزيمات الدهنية والجينات المضادة للدهنية في الأنسجة الدهنية لدى المصابات بـ PCOS (Kazemi *et al.*, 2021)، مقارنة اللاتي يعانين من فرط نشاط الغدة الدرقية للأندروجينات، مما يعني أن الأندروجينات تلعب دوراً مهماً في تراكم الأنسجة الدهنية (Zeng *et al.*, 2020). إذ أن مقاومة الأنسولين وارتفاع مستويات الدم تحفز إنتاج الأندروجينات، مما يزيد من ضعف التبويض وبالتالي انخفاض الخصوبة ، تتجلى السمنة بشكل رئيسي في زيادة مستويات الكوليسترول في الأحماض الدهنية الحرة والدهون الثلاثية والعديد من تشوهات البروتين الدهني (Rogero and Calder, 2018).

Genetic Factors

7-6-2. العوامل الوراثية

هناك العديد من الجينات المسؤولة عن ما لا يقل عن 10% من PCOS، التي تحدث بين السكان والعائلات ، الاختلافات الجينية بين الأجناس المختلفة التي ترتبط بزيادة الأندروجين ومقاومة الأنسولين

وفقدان الحمل المتكرر (Ajmal *et al.*, 2019)، كما حددت الدراسات الارتباط بين الوراثة و PCOS ، إذ تحتوي المبايض على 19 موقعا جينيا يقع في مسارات الغدد الصم العصبية والتمثيل الغذائي والإنجابي (Khan *et al.*, 2019, De Leo *et al.*, 2016). وتشير التحليلات العشوائية للجينات أيضا إلى وجود علاقة سببية بين PCOS والمتغيرات المرتبطة بالمرض ، مثل مؤشر كتلة الجسم والأنسولين و انقطاع الطمث والاكتئاب والصلع (Crespo *et al.*, 2018, Al- Joubori, 2014).

8-6-2. العوامل البيئية Environmental Factors

تتميز العديد من عوامل نمط الحياة و التعرضات البيئية بالنمو الواضح الذي يؤدي إلى زيادة اختلال التوازن الأيضي و حياة النوم بسبب الأندروجينية المفرطة، كما أن تناول الوجبات السريعة التي تحتوي على الدهون والكربوهيدرات البسيطة يؤدي إلى خطر الإصابة بالسمنة والسكري وأمراض القلب والأوعية الدموية و PCOS (Barber and Franks, 2021). كما أظهرت الدراسات أن العديد من عوامل الخطر البيئية قد تساهم في ظهور PCOS، مثل: الألم المستمر ، والإفراط في تناول الطعام، وعدم ممارسة الرياضة، واضطرابات الغدد الصماء (Bala *et al.*, 2021, Shi *et al.*, 2021).

7-2. عوامل خطر الإصابة بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات

Risk Factors for Polycystic Ovary Syndrome

1-7-2. العقم والإجهاض Infertility and Miscarriage

يشير العقم إما إلى صعوبة الحمل و الولادة أو عدم القدرة الكاملة على ذلك ، إذ بسبب فرط الأندروجينية والمستويات المفرطة من الهرمونات الجنسية الأخرى التي تسبب تعطل عملية الإباضة ، وهي العملية التي يتم من خلالها إطلاق خلايا البويضات بشكل طبيعي من المبيضين، و فشل هذه العملية يؤدي إلى فترات غير منتظمة في عملية التبويض و هناك احتمال أكبر لحدوث مضاعفات أو الإجهاض إذا كانت المرأة حامل (Asadi, 2021). أن السبب الأكثر شيوعاً لعقم التبويض هو وجود PCOS لدى النساء ، وهي حالة يمكن تشخيصها في حوالي 90-95% من النساء المصابات بضعف عملية الإباضة ويطلبن العلاج في العيادات الإنجابية (Naqvi *et al.*, 2019).

2-7-2. التهاب الجلد Dermatitis

يمكن أن تؤدي التغيرات الهرمونية التي تم التكلم عنها وتحديدها مع الأندروجينات إلى حدوث مشاكل في التهاب الجلد كما قد تتأثر الحالة الجلدية لدى النساء المصابات بـ PCOS مسببة ظهور بقع

مخملية ذات لون داكن في ثنايا الجسم وتجاويد الجسم مثل الإبطين والرقبة ، و ايضاً يمكن أن يصبح الجلد المصاب أكثر سمكا وسوادا (Nabi et al., 2022) .

Obstructive Sleep Apnea

3-7-2. توقف التنفس أثناء النوم

ويرتبط بالسمنة ومتلازمة تكيس المبايض. يعد انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم أمرا شائعا في النساء اللواتي يعانين من PCOS ومقاومة الأنسولين (Fogel et al., 2001). وقد أظهر الباحثون أن خطر انقطاع التنفس، وبالمقارنة، فإن PCOS أعلى بنسبة 40 مرة لدى النساء المصابات بالأرق وهو أعلى بحوالي 30 مرة (مع مطابقة الأدلة حسب الوزن) (Schorge et al., 2008) .

Endometrial Tumor Formation

4-7-2. تكوين ورم بطانة الرحم

يزيد خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم حوالي ثلاث مرات عند النساء المصابات بـ PCOS ، ومن بين المصابين بتضخم بطانة الرحم، وسرطان بطانة الرحم، و PCOS، إذ يعد ورم الرحم خطرا طويلا الأمد للإصابة بانقطاع الإباضة المزمن (Schorge et al., 2008).

Complications during Pregnancy

5-7-2. المضاعفات أثناء الحمل

لقد ثبت أن خطر الإصابة بسكري الحمل وارتفاع ضغط الدم الناجم عن الحمل والولادة، والوفيات المبكرة وفي الفترة المحيطة بالولادة أعلى مرتين إلى ثلاث مرات لدى النساء المصابات بـ PCOS (Boomsma et al., 2006) .

8-2. معايير تشخيص متلازمة المبايض متعددة الكيسات

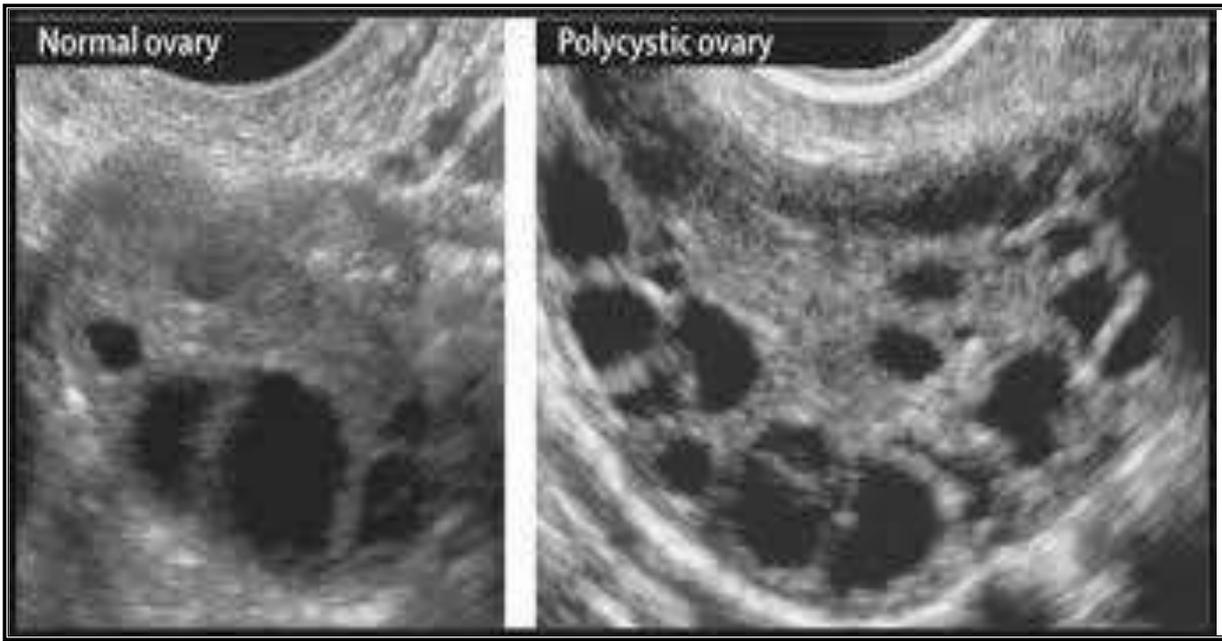
Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome

التشخيص هو الغرض الأساسي من اكتشاف أو تحديد مرض تكيس المبايض بواسطة العلم الأعراض، أو عن طريق إجراء عدة اختبارات (Joham et al., 2022) ومن هذه الاختبارات هي :

1-8-2. الفحص السريري Clinical Examination : يتم فحص الحوض وفحص جميع علامات وأعراض هذا المرض، على سبيل المثال، ضغط الدم مؤشر كتلة الجسم، الشعرانية، حب الشباب، الثعلبية، العقم، التعب، آلام الحوض، تغيرات المزاج، مشاكل في النوم، وعدم انتظام الدورة الشهرية (Kiconco et al., 2022).

2-8-2. تحاليل الدم Blood Tests : هناك العديد من الاختبارات التي يتم إجراؤها للتحقق من PCOS، بما في ذلك فحص الدم والفحص الهرموني للتحقق من مستوى الهرمونات في الجسم ، مثل هرمون (FSH , LH , Testo. , Prog. , E2 , Prol.) (Hoeger et al., 2021) .

2-8-3. الموجات فوق الصوتية للحوض **Pelvic ultrasound** : فحص المبيض والتأكد من وجود أكياس متعددة من خلال وجود عقيدات صغيرة بحجم اللؤلؤة، وكذلك فحص حجم المبيضين ثلاثة أضعاف الحجم الطبيعي في PCOS ، يمكن للموجات فوق الصوتية أيضا اكتشاف التغيرات في المبيض و سمك بطانة الرحم لدى حوالي 90% من النساء المصابات بـ PCOS (Teede *et al.*, 2018). ظهور الحويصلات كسلسلة من اللآلي موجهة حول محيط المبيض (Lee and Rausch, 2012). إن انقطاع الإباضة المزمن (ضعف المبيض)، فرط الأندروجينية، و تشكل المبيض المتعدد الكيسات (PCOM) Polycystic Ovary Morphology هي المعايير التشخيصية الحالية لـ PCOS (Monzo *et al.*, 2019). كما يوضح الشكل (5.2)



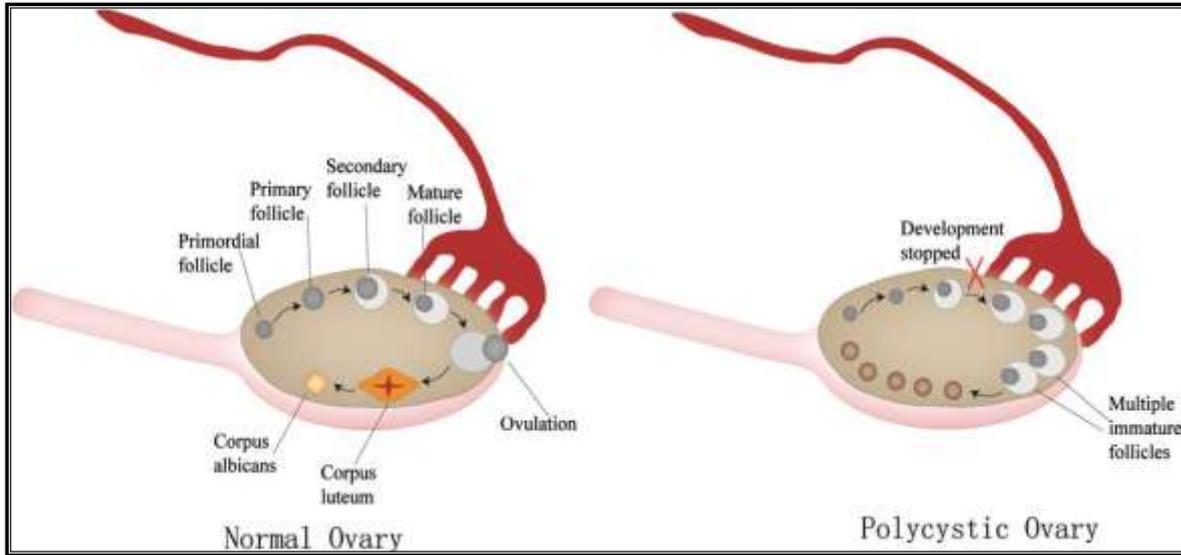
الشكل (5.2) يوضح صور الموجات فوق الصوتية التي توضح الاختلافات بين الحويصلات الطبيعية والحويصلات متعددة الكيسات في المبيض (Deepika.2019).

Oogenesis in PCOS

9-2. التكوّن في متلازمة المبايض متعددة الكيسات

تختلف عملية تكوين البويضات تماماً عن تلك التي تتم لدى المرأة الخصبة ذات الدورة الطبيعية ، كما هو موضح في الشكل (6.2) ، إذ أنه أثناء تكوين الحويصلات، إذ لا تعتمد كل حويصلة ابتدائية على الهرمون موجهة الغدد التناسلية لتتحول إلى حويصلة أولية في مراحل مختلفة من النضج، كما يتباطأ نمو الحويصلات بسبب حقيقة أن الهرمون المحفز للحويصلات (FSH) لا يعمل بشكل جيد وينبغي أن تتفاعل السيتوكينات الحويصلية المبيضية مع مسارات إشارات الأنسولين مما يسبب فرط أنسولين الدم (Escobar-Morreale and San Millán, 2007)، و يسبب الأنسولين تضخم القراب ويفرز الأندروجينات والتستوستيرون عن طريق تحفيز هرمون LH ، إذ يبطئ الأندروجين من

تطور الحويصلة السائد ويمنع موت الخلايا المبرمج للحويصلات الأصغر، لذلك تستمر العديد من الحويصلات غير الناضجة في النمو و التكون داخل المبيض (Naqvi *et al.*, 2019).



الشكل (6.2) مقارنة تشريحية بين المبيض الطبيعي الذي يظهر تكوين البويضات الطبيعي والمبيض المتعدد الكيسات الذي يظهر توقف نمو الجريبات ونقص التبويض (Naqvi *et al.*, 2019).

The metformin drug

10-2. عقار الميتفورمين

هو أحد أنواع العلاجات التي تستعمل في علاج PCOS، ويعد أكثر العلاجات استعمالاً، على الرغم من أن العديد من الدراسات السابقة تشير إلا أن هذا العلاج ذو تأثير منخفض، ولكن دراسات أخرى أثبتت التأثير الكبير لهذا العلاج الذي يظهر بعد مدة ليست بقليلة و تختلف هذه المدة بين النساء المصابات بـPCOS (Lord *et al.*, 2003).

1-10-2. آلية العمل Mechanism of action: يخفض الميتفورمين مستويات السكر في الدم عن طريق آليتين للعمل، الأولى عن طريق التحفيز المباشر لمحلل السكر داخل العضلات والدهون، وانخفاض ثانوي في تكوين السكر في الكبد والكلية (Kar, 2012, Presannakumari, 2011). كما يعمل الميتفورمين على إبطاء امتصاص الجلوكوز من الجهاز الهضمي ويزيد من تحويل الجلوكوز إلى اللاكتوز عن طريق الإخراج (Boyle *et al.*, 2010, Zhou *et al.*, 2001).

2-10-2. الحركية الدوائية Pharmacokinetics: يتم تناوله عن طريق الفم، ويتم امتصاصه بشكل رئيسي من الأمعاء الدقيقة، ولا يرتبط الدواء ببروتينات البلازما، ويتم إفرازه في البول (Kennedy and Masharani, 2018, Davis *et al.*, 2017) عمر النصف للميتفورمين من 1.5-3 ساعات (Kennedy and Masharani, 2018, Nolte, 2004). يقلل الدواء من التمثيل الغذائي

الكبدى لحمض اللاكتيك وفقا لمنع تكوين الكلوكوز، في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي، يتراكم الميتفورمين ويؤدي إلى زيادة خطر الحمض اللبني الذي يبدو أنه من المضاعفات المرتبطة بالجرعة (Kennedy and Masharani, 2018, Davis *et al.*, 2017).

3-10-2. الاستخدامات السريرية Clinical uses : يعتبر الميتفورمين هو الخط العلاجي الأول في بعض النساء المصابات بتكيس المبايض ، كما أنه علاج مهم يعمل على تحفيز عملية الإباضة (Wang *et al.*, 2022, Solomon *et al.*, 2002). و يحمي من فقدان الحمل (Raperport *et al.*, 2021, Seli and Duleba, 2002). يتم استخدامه مع السلفونيل يوريا sulfonyleureas ، والثيازولينيديون Thiazolidinediones، و الأنسولين لدى مرضى السكري من النوع الثاني الذين يكون العلاج الأحادي عن طريق الفم غير كافيًا لهم (Trevor *et al.*, 2004, Nolte, 2010). ولقد كان استخدام الميتفورمين من قبل النساء الحوامل اللواتي يعانين من سكري الحمل محدودًا لاعتبارات السلامة و خوفًا على الجنين من أي آثار جانبية ، كما يستخدم هذا الدواء أيضًا في علاج متلازمة المبايض المتعددة الكيسات (Altmäe *et al.*, 2010). إذ يزيد الميتفورمين بشكل كبير من استجابة التبويض لسيترات الكلوميدين (Genazzani *et al.*, 2006, Ehrmann *et al.*, 1997). أثناء الحمل ، إذا تم استخدام الميتفورمين، يكون هذا الاستعمال وقائي ضد المضاعفات وليس علاج (Løvvik *et al.*, 2019, Vanky *et al.*, 2004). ويزيد من معدلات الحمل ويقلل من خطر الإجهاض (Hunt, 2017, Al-Rubaie *et al.*, 2011).

4-10-2. الآثار الجانبية Side effects: للميتفورمين آثار جانبية عدة والتي يمكن رؤيتها فقط في المرضى الذين هم في خطر كبير أو لديهم استعداد كبير للإصابة بقصور الكلى أو الكبد أو قصور القلب الاحتقاني (Hp, 2007). فحوالي 20% من المرضى تظهر عليهم أعراض الغثيان والإسهال وعدم الراحة في البطن والطعم المعدني في الفم وفقدان الشهية ، و عادة ما يتم تقليل هذه الآثار الجانبية عن طريق زيادة جرعة الدواء ببطء وتناولها مع وجبات الطعام ، كما يسبب عقار الميتفورمين انخفاضًا في مستويات B12 وحمض الفوليك في المصل بسبب سوء الامتصاص (De Jager *et al.*, 2010).

5-10-2. موانع الاستعمال Contraindications: يمنع تناول عقار الميتفورمين لدى المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد، إدمان الكحول، الفشل الكلوي، تاريخ الحمض اللبني، أمراض الرئة واحتشاء عضلة القلب ، و يجب التوقف الفوري عن تناول الدواء (Stephan, 2006). كما يعد الميتفورمين هو أحد أدوية الحمل من الفئة B (Luo *et al.*, 2021b, Legro *et al.*, 2001).

2-10-6. دور الميتفورمين في متلازمة تكيس المبايض Role of metformine in PCOS: عند

تناول الميتفورمين في متلازمة المبايض متعددة الكيسات تم إظهار العديد من المزايا مثل:

1. انخفاض هرمون الذكورة (الأندروجينات) في نشاط النساء النحيلات والنساء اللواتي يعانين من السمنة بحوالي 20% (Kahal *et al.*, 2011).
2. تنظيم الدورة الشهرية ومعدلات التبويض، ويحدث ذلك خلال 3 أشهر أو أكثر من بدء العلاج لدى بعض مجموعات المصابات و حسب استجابة المريضة (Yanovski *et al.*, 2011).
3. يستخدم في بداية الحمل لتقليل الخسائر وتقليل نسبة احتمال حصول الإجهاض (Palomba *et al.*, 2009).
4. خفض مؤشر كتلة الجسم بحوالي 4% (Yanovski *et al.*, 2011).
5. يخفض نسبة سكري الحمل من 31% إلى 3% ويمنع أو يؤخر ظهور مرض السكري (Wc, 2002).

Immune proteins/ cytokines**2-11. البروتينات المناعية / السيتوكينات****Introduction to cytokines****2-11-1. مقدمة عن السيتوكينات**

السيتوكينات عبارة عن بروتينات تنظيمية تفرز من خلايا الجهاز المناعي ، قابلة للذوبان منخفضة الوزن الجزيئي ، تلعب دورا أساسيا في تعديل توازن المناعة الخلوية / الخلوية وتشارك في مجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية خاصة التي تنظم وتنشط النمو Activation and regulate growth والتمايز Differentiation و تنشيط الخلايا المناعية. (Chokkalingam *et al.*, 2013, Kleiner *et al.*, 2013).

يتم إنتاج السيتوكينات بواسطة الخلايا المناعية مثل الخلايا الليمفاوية البائية B-Lymphocyte والخلايا اللمفاوية التائية المنشطة T-Lymphocyte والبلاعم Macrophages والخلايا البدنية Mast cell والخلية القاتلة الطبيعية (NK) Natural killers وكذلك الخلايا الليفية Fibroblasts والخلايا البطانية Endothelial ، السيتوكينات ليست هرمونات أو عامل نمو إنها تعمل بشكل مختلف مقارنة بالهرمونات (Chokkalingam *et al.*, 2013).

تشمل السيتوكينات كل من الكيموكينات Chemokines والإنترفيرون Interferons و الإنترلوكينات Interleukins و الليمفوكينات Lymphokines وعامل نخر الورم Tumour necrosis factor (Ma *et al.*, 2015) ، تعمل السيتوكينات بوساطة الارتباط بمستقبلات معينة على الخلايا المستهدفة و التعبير لهذه المستقبلات عن خلايا الهدف يحدد مقدار الاستجابة ونوعها من عدمها

(Angiolilli *et al.*, 2016) ، السيتوكينات لها تأثيرات بيولوجية تآزريه ومتعددة الاتجاهات وتنقسم إلى:

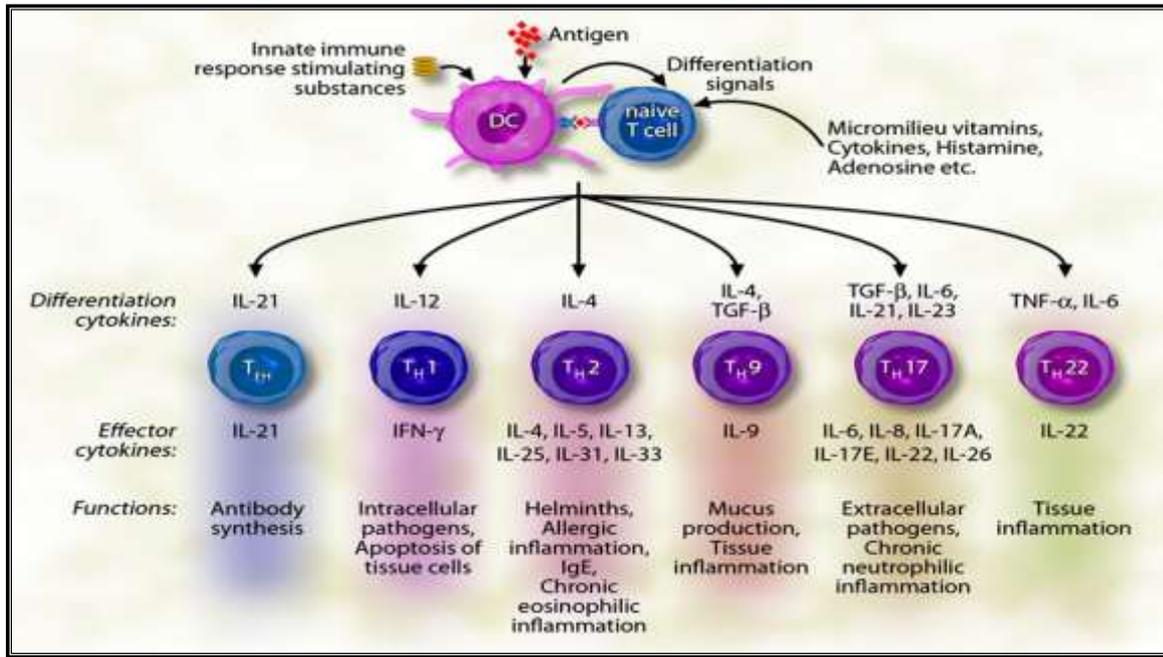
1. السيتوكينات المسببة للالتهابات Inflammatory cytokines : تتمثل السيتوكينات الالتهابية بالانترلوكينات بـ (TNF- α , FN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 and IL-17).
2. السيتوكينات المضادة للالتهابات Anti-inflammatory cytokines : و تتمثل هذه السيتوكينات بـ (IL-4, IL-10 and TGF- β) .

تتميز السيتوكينات بأن لها دورا أساسيا في التسبب في أمراض المناعة الذاتية ، إذ إن التوازن الديناميكي بين السيتوكينات المسببة للالتهابات والمضادة للالتهابات في جهاز المناعة البشري يحدد مصير استقطاب الخلايا التائية أثناء الاستجابة المناعية ومع ذلك فإن السيتوكينات المسببة للالتهابات تساهم في بدء وانتشار التهاب المناعة الذاتية في حين أن السيتوكينات المضادة للالتهابات تسهل تراجع الالتهاب والتعافي من المرحلة الحادة من المرض تتجسد هذه الآلية من خلال تفاعل T-helper 1/ T-helper 2 والذي كان له تأثير كبير على معظم الدراسات حول دور السيتوكينات في المناعة الذاتية (Shachar and Karin, 2013, Romero-Adrián *et al.*, 2010)، ولها دورا مهما في الحالة الصحية والمرض وتحديدًا في الاستجابات المناعية والحالات الالتهابية والصدمات والسرطان ، تتوسط هذه البروتينات المنظمة في العمليات داخل الاستجابة المناعية الفطرية والتكيفية التي تتميز بتنشيط الخلايا التائية فضلاً عن كونها السيتوكينات المميزة لمجموعات فرعية مختلفة من الخلايا Th على سبيل المثال Th1 و Th2 (Abbas *et al.*, 2014, Monteleone *et al.*,) (2004).

2-11-2. الإنترلوكينات

Interleukins (IL)

هي نوع من السيتوكينات، كان يُعتقد في البداية أنه يتم التعبير عنها عن طريق كريات الدم البيضاء وحدها، ولكن تبين لاحقاً أنه يتم إنتاجها بواسطة العديد من خلايا الجسم الأخرى ، كما إنها تلعب أدواراً أساسية في تنشيط الخلايا المناعية وتمايزها، فضلاً عن الانتشار والنضج والهجرة والالتصاق و لديها أيضاً خصائص مؤيدة للالتهابات ومضادة للالتهابات (Vaillant and Qurie, 2022) ، وبالتالي فإن الوظيفة الأساسية للإنترلوكينات هي تعديل النمو والتمايز والتنشيط أثناء الاستجابات الالتهابية والمناعية ، يتكون الإنترلوكين من مجموعة كبيرة من البروتينات التي يمكنها إثارة العديد من التفاعلات في الخلايا والأنسجة عن طريق الارتباط بمستقبلات عالية الألفة في أسطح الخلايا ، تُستخدم الإنترلوكينات أيضاً في الدراسات على الحيوانات لدراسة الجوانب المتعلقة بالطب السريري (Akdis *et al.*, 2011).



الشكل (7.2) يوضح السيتوكينات المختلفة و الخلايا المولدة لها و موقع فعاليتها (Akdis *et al.*, 2011).

3-11-2. انترلوكين-10 و PCOS

Interleukin-10 and PCOS

انترلوكين - 10 هو السيتوكين الذي تنتجه خلايا Th2 والخلايا التائية والخلايا الوحيدة/البلاعم (Xing *et al.*, 2017). كما إنه يعد السيتوكين الرئيسي المضاد للالتهابات الذي يلعب دوراً حاسماً في تنظيم الجهاز المناعي (Schottelius *et al.*, 1999). يقع جين IL-10 البشري على الكروموسوم رقم (1) وقد تم تعيينه عند التقاطع بين (1q31 و 1q32) (Vozarova *et al.*, 2003).

ارتبط IL-10 بالسمنة ومرض السكري من النوع 2 ومتلازمة مقاومة الأنسولين (van Exel *et al.*, 2002). غالباً ما يكون مرضى PCOS لديهم مقاومين للأنسولين، ومن ثم يعانون من فرط أنسولين الدم، والذي يبدو أنه يلعب دوراً ممرضاً في PCOS ويعد من الأعراض الرئيسية فيها (Dunaif, 1997, Dunaif *et al.*, 1989). و عادة ما يرتبط الالتهاب بـ PCOS، التي تؤثر على تكوين الحويصلات المبيضية، وتغيير تكوين الستيرويد في المبيض وفرط أنسولين الدم لدى هؤلاء النساء (D'Andrea *et al.*, 1993). أن إنترلوكين-10 هو السيتوكين المضاد للالتهابات الذي ينظم عمل السيتوكينات المؤيدة للالتهابات أثناء حدوث الالتهاب، و قد تم خلال دراسات سابقة التوصل تعدد أشكال الجينات IL-10 في PCOS و تم أيضاً توثيق ارتفاع مستويات IL-10 لدى النساء المصابات بـ (Talaat *et al.*, 2016, D'Andrea *et al.*, 1993)PCOS.

كما أشارت الدراسات إلى أن السمنة والتغير الحاصل في الالتهاب والبروتينات المعدنية هي عوامل أساسية مهمة مرتبطة بالتشوهات الأيضية والهرمونية والإنجابية في PCOS ، نتيجة لتأثر انترلوكين-10 بالزيادة الحاصلة في مؤشر كتلة الجسم في النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات (Wu *et al.*, 2015, Karadeniz *et al.*, 2008). ومن الممكن أن تكون الزيادة في السيتوكينات المضادة للالتهابات في PCOS بمثابة استجابة لزيادة السيتوكينات المؤيدة للالتهابات (Vasyukova *et al.*, 2023).

4-11-2. انترلوكين-17 و PCOS

Interleukin-17 and PCOS

الإنترلوكين-17 هو عبارة عن سايتوكين مسبب للالتهابات يشارك في أمراض المناعة الذاتية والالتهابات والتي تنتجها بشكل أساسي خلايا Th17 وبواسطة البلاعم والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا المتغصنة والخلايا البدنية والخلايا التائية والخلايا الليفية والخلايا النخاعية والخلايا الظهارية (Millar *et al.*, 2015, Ahn *et al.*, 2016). وقد تم تحديد الخلايا التائية المساعدة 17 (TH17) على أنها سلالة جديدة من الخلايا التائية المساعدة وقد ثبت أنها مهمة في أمراض المناعة الذاتية والأمراض الالتهابية المزمنة ، و حسب دراسات سابقة تم التوصل إلى أن مستوى الإنترلوكين-17 و خاصة IL-17A يكون أعلى في النساء المصابات بـPCOS مما هو عليه في النساء السليمات ، بغض النظر عما إذا كن يعانين من زيادة الوزن أو السمنة ، ففي دراسة لمستوى IL-17 في النساء النحيفات المصابات بـPCOS وجد أن لديهن مستويات مرتفعة من IL-17 مما هي عليه في النساء الطبيعيات وهذا يؤكد أن IL-17 يمكن أن يكون أحد أسباب هذه المتلازمة ، بسبب أن الآلية الدقيقة للالتهاب في PCOS غير واضحة حالياً ، و أن دور السمنة التي تعمل كعامل مؤيد للالتهابات، فضلاً عن أنه يعد العامل الأكثر دراسة لأنه يوجد غالباً عند النساء المصابات بالالتهاب (Vasyukova *et al.*, 2023). و يتم تفسير الالتهاب المزمن منخفض الدرجة الناجم عن السمنة عن طريق تضخم الخلايا الشحمية مما يؤدي إلى إطلاق الأحماض الدهنية الحرة، مما يزيد من مستوى السيتوكينات المؤيدة للالتهابات في البلاعم من خلال مستقبلات تشبه الشبكة الرقيقة (Huber *et al.*, 2008). يمكن أن يكون سبب الالتهاب المزمن منخفض الدرجة لدى النساء النحيفات المصابات بـPCOS بسبب فرط الأندروجين في الدم ، حيث تم ملاحظة الزيادة الحاصلة في المعلمات الالتهابية بعد زيادة مستويات الأندروجين و التي تكون هي إحدى أسباب PCOS (Gonzalez *et al.*, 2015). و في دراسات سابقة تم التوصل إلى أن المستويات الالتهابية أعلى لدى النساء البدنيات المصابات بـPCOS مقارنة بالنساء النحيفات المصابات بـPCOS وهذا يدل ان

زيادة تضخم الخلايا الشحمية يسبب زيادة الإنترلوكين IL-17 المؤيد للالتهاب (Vasyukova *et al.*, 2023).

12-2. النباتات الطبية Medicinal plants

12-2-1. تعريف النباتات الطبية و تقسيمها حسب محتواها الكيميائي

Defining medicinal plants and categorizing them according to their chemical content

تعرف النباتات الطبية بأنها تلك النباتات التي تمتلك في جزء واحد من أجزائها أو جميع أجزائها خصائص علاجية للأمراض المختلفة أو تقليل أعراضها ، أو لها تأثير فسيولوجي على جسم الإنسان أو الحيوان ، وأيضاً تؤثر على أداء الأعضاء في جسم الإنسان أو الحيوان سواء كان تأثيرها منشطاً أو مثبطاً ، كما أن لها تأثير على الكائنات الحية التي تتطفل على جسم الإنسان أو الحيوان خارجياً أو داخلياً و يكون هذا التأثير إما التنشيط أو القتل أو الطرد (Srivastava, 2018).

هذه النباتات إما أنواع من النباتات البرية تلك التي تنمو تلقائياً في مجموعات تحافظ على نفسها بنفسها في النظم البيئية الطبيعية أو أنواع من النباتات المزروعة من قبل الأنسان و التي يتم تنشأتها و العناية بها و بـجودتها وانتقائها و تربيتها في بيئات و مزارع تعتمد على الإدارة لوجودها (Clairet *et al.*, 2019, Calixto, 2000).

أثبتت الأدوية المستخرجة من النباتات و الأعشاب الطبية أنها العلاج الرئيسي في نظام الطب التكميلي، و تم استعمالها على نطاق واسع منذ العصور القديمة بسبب فوائدها الكبيرة و قلة الآثار الجانبية لها إذا استخدمت بجرعات مناسبة ، و كان هذا دافعا الى استعمال النباتات الطبية وفوائدها الحيوية في إنتاج عقاقير وادوية (de Sousa Araújo *et al.*, 2016)، يمكن تقسيم المحتويات الكيميائية النباتية الى قسمين (Seigler, 2012):

1 - مركبات الأيض الرئيسية او الاولية : و تعتبر هي المواد او المركبات غير المؤثرة طبياً والتي تشارك بشكل مباشر في النمو و التكاثر و متطلبات الطاقة للنبات مثل الكربوهيدرات carbohydrates ، الاحماض الأمينية amino acids .

2 - مركبات الأيض الثانوية : و تعد هذه المواد او المركبات مركبات عضوية ينتجها النبات وهي لا تشارك بشكل مباشر في النمو الطبيعي للنبات او تطوره او تكاثره غالبا ما تؤدي مركبات الايض الثانوية دورا مهما في الدفاع عن النبات ضد الكائنات الحية مثل الآفات الزراعية والكائنات المجهرية و غالبا ما

تستعمل هذه المركبات في العقاقير و الاصبغ و المنكهات ، وتقسم هذه المركبات حسب طبيعتها الكيميائية الى الزيوت الطيارة volital oil ، القلويدات alkaloids ، الجلايكوسيدات glycosides ، التانينات Tannins ، الفينولات phenolis والتربينات terpenes وبين (Zeb and Zeb, 2021,) ، انه يمكن استعمال الاجزاء المختلفة من النبات في العلاج وتشمل (الجذور Roots ، الرايزومات Rhizomes ، الابصال Bulbs ، الدرناات Tubers ، اللحاء Bark ، الأوراق Leaves ، الجزر الهوائي Aerial part ، الازهار Flowers ، الثمار Fruits ، البذور Seeds ، الساق Stem) (Khatak et al., 2010).

2-12-2. نبات الهليون

Asparagus. officinalis

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



الشكل (8.2) يوضح أجزاء نبات الهليون (Bowes, 2020, Bowes, 1996).

Scientific classification of plants**3-12-2. التصنيف العلمي للنبات**

تم تصنيف نبات الهليون علمياً حسب (Iqbal et al., 1983) Chakravarty (2017) وكالاتي:

Kingdom: Plantae.

Phylum: Angiosperms.

Class: Monocots.

Order: Asparagales.

Family: Asparagaceae.

Subfamily: Asparagoideae.

Genus: *Asparagus*.

Species: *Asparagus. Officinalis*

4-12-2. تعريف نبات الهليون الأخضر الطازج**Definition of fresh green *Asparagus***

نبات الهليون (*Asparagus. officinalis L*) هو نبات عشبي معمر يمكن أن ينمو ليصل طوله إلى 100-150 سم وله ساق قوي وله أوراق ريشية تشبه الإبرة ، و أزهاره مرتبة في مجموعات من أربعة إلى خمسة عشر زهرة في وردة بطول 6-32 نانومتر وعرض 1 مم ، ولون أزهاره بيضاء مخضرة إلى صفراء ، الجذر غير محدد وحزمة كثيره ، الثمار عبارة عن توت أحمر صغير (يبلغ قطرها حوالي 6-10 ملم) وهي سامة للإنسان ، ويعد نبات الهليون ذو قيمة غذائية وعلاجية عالية، ويزرع على نطاق واسع في الصين وبلدان أخرى ، و هي سريعة التلف نظراً لتصلبها السريع بعد الحصاد، يتم استعمال حوالي 50% فقط من الرماح عادةً للاستهلاك البشري، وغالباً ما يستعمل الباقي لتغذية الحيوانات أو غيرها من المنتجات منخفضة القيمة (Lee et al., 2014). مع وجود السليلوز والمواد الكيميائية الضوئية الوفيرة، قد تكون المنتجات الثانوية للهليون مصدراً واعداً للمركبات ذات القيمة المضافة الجديدة (Nindo et al., 2003)، بما في ذلك الفينولات و الفلافونويدات و أحماض الهيدروكسيسيناميك و الصابونين (Fuentes-Alventosa et al., 2013) ، بالإضافة إلى الألياف الغذائية (Fuentes-Alventosa et al., 2009).

الهليون الأخضر (*Asparagus officinalis* L) هو من الخضروات الغنية بالفيتامينات (A، B1، C، E، وغيرها) والمعادن (Fe، P، Ca، Mg) (Negi et al., 2010). تم اكتشاف أن بعض المركبات الموجودة في الهليون الأخضر بما في ذلك البروتوديوسين والأسباراجين والساساسابوجينين وأحماض الفوليك تمنح فوائد صحية مختلفة مثل المضادة للالتهابات وأمراض القلب والأوعية الدموية ومضادة للسرطان (Anastasiadi et al., 2020, Shou et al., 2007).

تعد مجموعات الروتين والفينول من أهم المركبات بسبب خصائصها المضادة للأكسدة القوية (Zeb and Zeb, 2021, Nindo et al., 2003, Vinson et al., 1998). في معالجة الهليون، تتم معالجة نسبة صغيرة فقط من الوزن الإجمالي للنبات (2% - 3%) (Nindo et al., 2003)، في حين يتم التخلص من الباقي، والذي يتكون في الغالب من قطع المؤخرة، بسبب لمحتواها العالي من السليولوز. ومع ذلك، تم الإبلاغ عن أن شرائح مؤخرة الهليون الأخضر غنية بالمركبات النشطة بيولوجيًا المفيدة للصحة مثل المواد الكيميائية النباتية والألياف (Nindo et al., 2003). ولذلك فإن تقنيات المعالجة المناسبة من شأنها أن تساهم في الحفاظ على المركبات المفيدة للجسم والتي لها تأثير في تطوير المنتجات الاقتصادية و الصحية المحتملة من هذا الجزء من النبات وكما هو موضح بالشكل (9.2) (Nguyen et al., 2019).



شكل الساق في بداية النمو



الساق الناضجة

القسم الحولية على الوريقات
المرحبة

الشكل (9.2) يوضح صور سيقان نبات الهليون الطازجة الطرية (Guo et al., 2020).

وقد تمت زراعته كخضروات من قبل قدماء المصريين واليونانيين والرومان، وصورها موجودة على التوابيت المصرية منذ 5000 سنة (Pegiou et al., 2019). وفي مختلف الحضارات، كان لهذا النبات دورا مهما إذ أنه يعمل كمنشط جنسي، وقد تم الاعتراف بالهليون باعتباره نباتا طبيا رسميا في دساتير الأدوية في العديد من البلدان، مثل فرنسا والمكسيك والبرتغال وفنزويلا، وقد أثبتت الدراسات الحديثة أن له تأثيراً مدرّاً للبول ويعزز عملية التبرز، كما اثبتت الدراسات في السنوات السابقة أن محتويات الهليون (البروتين والدهون والفيتامينات والمعادن و الاحماض الامينية و الاملاح) أعلى بخمس مرات من الخضروات العادية الأخرى (Guo et al., 2020, Hu, 2000). باعتباره عشباً

صينياً تقليدياً وفقاً للكتاب الطبي الشهير "خلاصة وافية للمواد الطبية"، إذ يحتوي الهليون على مجموعة متنوعة من المواد الكيميائية النباتية النشطة بيولوجياً، بما في ذلك السكريات النشطة بيولوجياً والصابونين الستيريودية و الفلافونويد والألياف الغذائية والسكريات قليلة التعدد النشطة بيولوجياً (Fuentes-Alventosa et al., 2013). الخصائص الفسيولوجية مثل مضادات الأكسدة (Fadda et al., 2018)، ومضادات الصرع (Elsaid et al., 2015)، ومضادات الأورام (Sullivan et al., 2017)، وخافضات شحيمات الدم (Guo et al., 2020, Kahlon et al., 2007).

تتواجد المواد النشطة بيولوجياً في الأجزاء الهوائية و الجذرية ، تتركز في الأجزاء الهوائية في الساق و بشكل رئيسي في رماحه و التي تكون موجودة في نهاية الساق الطري و يوضح الشكل (10.2) مكونات الهليون الرئيسية النشطة بيولوجياً ، كما يتميز بتواجد أنواع من الصابونينات الرئيسية و هي الأسبارانين و البروتوديوسين و الياموجينين و السارساسابوجينين (Al-Snafi, 2015) و يحتوي أيضاً على أنواع عديدة من الصابونينات الستيريودية، بما في ذلك الأسباراجوسيدات نوع (A ، B ، D ، F ، H ، I) ، والصابونين الستيريودية المرة (Olas, 2024). كانت المركبات الفينولية هي النقطة المحورية في العديد من التحليلات الخاصة بالهليون ، وقد تم تحديد 32 مركباً فينولياً في الهليون الأخضر (Jiménez-Sánchez et al., 2016) و كان الروتين أهمها ، الذي يمثل 60-80% من إجمالي محتوى المركبات الفينولية لمستخلصات الهليون الأرجواني والأخضر ، وتم أيضاً ملاحظة أن الروتين هو المركب الفينولي الأكثر وفرة في كامل *A. officinalis*. (Solana et al., 2015). وتحديد الفلافونويدات المهمة و التي تساوي 1.51-7.29 مجم/جم من الوزن الجاف للهليون الأخضر، وأقل من 0.5 مجم/جم من الوزن الجاف للهليون الأبيض (Fan et al., 2015). و تم عزل مضادات الأكسدة إيسورهامنيتين و كيرسيتين و كيمفيرول من سيقان و رماح *A. officinalis* ، وقد تم ملاحظة أن ناتج الاستخلاص يتأثر بشكل كبير بتركيبية المذيبات ودرجة الحرارة ووقت الاستخلاص (Çomaklı et al., 2023).

تم اكتشافها العديد من المواد الكيميائية النباتية التي توجد في أحد المستخلصات هذا النبات وهو مستخلص الأسيون من الأجزاء الهوائية لنبات *A. officinalis* (حمض الكوماريك ،مركب الروتين، حمض 4-هيدروكسي بنزويك ، وحمض الفيروليك ، حمض المالك ، حمض الإيزوفيرليك ، حمض الستريك ، حمض الكافيك ، حمض الهليون) (Chen et al., 2022). أحد المركبات الفريدة الموجودة في الهليون هو حمض الهليون (1،2-ديثيولان-4- حمض الكربوكسيل)، وهو مركب يحتوي على الكبريت على كل من النكهة والخصائص البيولوجية للهليون و الميزة التي تميزه أنه حمض ذو نظام حلقي هو)

1،2-ديثيولان) (Hildebrandt *et al.*, 2019, Mitchell and Waring, 2014). وقد زادت الأبحاث في السنوات القليلة الماضية (Sangseethong *et al.*, 2015, Gregorova *et al.*, 2015, Ghorpade *et al.*, 2017, Tang *et al.*, 2019a). على حمض الهليون نفسه، وتمت ملاحظة العديد من الخصائص المفيدة له مثل : مضاد للسرطان، ومضاد للأكسدة، ومضاد للفطريات ، مضاد للبكتيريا، مضاد للزحار، مضاد للالتهابات، مضاد للإجهاد، مضاد للولادة ، مضاد للقرحة ومضاد للتخثر، وينبغي أن يقلل من خطر الروماتيزم والسكري (Kowalczyk *et al.*, 2019, Sangseethong *et al.*, 2015). واكتشفوا مركبات أخرى تحتوي على الكبريت، بما في ذلك الأسبارابنتين في رماح الهليون الأبيض والأخضر (Nakabayashi *et al.*, 2015).

يمتلك *A. officinalis* العديد من مركبات الكبريت، بما في ذلك حمض الهليون، الذي يمنع نشاط إنزيم الأكسدة الحلقية الثاني (COX-2) : وهو إنزيم مرتبط بأشياء من بينها الالتهاب و السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية (Jang *et al.*, 2004). كما وجد آخرون أن مركباً آخر يحتوي على الكبريت يتم عزله من حراب الهليون الأبيض والأخضر، وهو الأسبارابنتين، يثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) في المختبر؛ يلعب هذا الإنزيم دوراً مهماً في تنظيم ارتفاع ضغط الدم لدى البشر (Nakabayashi *et al.*, 2015). كما تم ملاحظة أن الستيرويدات المعزولة من جذور نبات *A. officinalis* يبدو أن لها تأثيرات سامة للخلايا ، على الرغم من أن مستخلصات *A. officinalis* ومكوناتها المعزولة، وخاصة الصابونين، يبدو أن لها خصائص بيولوجية مختلفة وإمكانات مؤيدة للصحة، فإن هذه الملاحظات تقتصر حالياً على النماذج المخبرية والحيوانية في الجسم الحي (Olas, 2024). وبسبب احتواء الهليون على العديد من المركبات الكيميائية النباتية مثل السكريات و البوليفينول و الأنتوسيانين والصابونين، تظهر فعاليته البيولوجية و تأثيراته المختلفة بأنه (مضادة للسرطان، ومضادة للورم، ومضادة للأكسدة، ومعدلة للمناعة، وخافضة لسكر الدم، ومضادة لارتفاع ضغط الدم ومضادة للصرع من خلال التجارب المخبرية وفي الجسم الحي (Guo *et al.*, 2020).

كان المركب الفينولي الرئيسي في مستخلص جذور و سيقان نبات الهليون هو حمض الكافيك مصحوباً بالروتين و الكيرسيتين و الصابونينات المختلفة (Huang *et al.*, 2008). وقد وجدت دراسات أخرى أن سيقان *A. officinalis* هي مصدر قيم جداً ، حيث تم عزل أصباغ كاروتينويد مختلفة من سيقان *A. officinalis* الناضجة وغير الناضجة، بما في ذلك اللوتين، زياكسانثين، كابسانثين، كابسوروبين، فيولاكسانثين، موتاتوكسانثين، نيوزانثين ، وبيتا كاروتين (Deli *et al.*, 2000).



- Dietary Fibres.
- Phienolic Compounds.
- Saponins.
- Alkaloids.
- Carotenoids.
- Vitamins. .
- Sugrsr.
- Lipids.
- Proteins.
- Minerals.
- Sulphur-containing compounds.
- Including asparagusic acid.
- 1,2-dithiolane-4-carboxylic acid.
- Dimethyl sulphide.
- Methanethiol and Methinal.
- Steroidal saponins.
- Arginine
- Routine.
- Flavonoids.
- Amino acids .
- Folic acid.
- Cursin.
- Tryptophan.
- Glutamine.
- Asparagine.
- Terpenes.

الشكل (10.2) يوضح المكونات النشطة بيولوجيا في نبات الهليون *A. officinalis* L. (Olas, 2024).

5-12-2. الخصائص البيولوجية لمستخلصات *A. officinalis*

Biological properties of *A. officinalis* extracts

1-5-12-2. النشاط المضاد للأكسدة Antioxidant activity: ومن المثير للاهتمام أنه في دراسة أجريت على 34 نوعًا من الفاكهة والخضروات، تم وضع *A. officinalis* في المركز السابع باعتباره ذو تأثير مضاد للأكسدة ، وفي المركز الثالث عشر في قوة تقليل الحديدك (Pellegrini *et al.*, 2003). ومع ذلك، تشير الدراسات إلى أن الهليون يظهر أعلى خصائص مضادة للأكسدة بين 23 نوع من الخضار المستهلكة بشكل شائع على أساس الوزن الجاف (Vinson *et al.*, 1998). ويشير الباحثون إلى أن مستخلص *A. officinalis* يقلل من الإجهاد التأكسدي (بيروكسيد الدهون في الخصية، وتركيز أكسيد النيتريك، ومحتوى الجلوتاثيون)، وبالتالي الحماية من موت الخلايا المبرمج والالتهابات ، كما تم أيضا ملاحظة أن مستخلص سيقان *A. officinalis* يحتوي على الأرجينين، الذي يتم تحويله إلى أكسيد النيتريك و هو أحد أهم المنظمات الأساسية للهرمون اللوتيني وإفراز الهرمون المحفز لنمو الحويصلات (Olas, 2024).

2-5-12-2. نشاط مضاد لمرض السكر Antidiabetic activity: درس تأثير نقص السكر في الدم من المستخلص المائي للمنتجات الثانوية *A. officinalis* في نموذج الفئران المصابة بالسكري الناجم عن الستربتوزوتوسين (Zhao *et al.*, 2011)، أدى تناول المكملات لمدة 21 يوما إلى انخفاض ملحوظ

في تركيزات الجلوكوز والدهون الثلاثية في الدم ولكنها زادت من تركيز الجليكوجين الكبدي ووزن الجسم في الجرذان المصابة بداء السكري (Hafizur et al., 2015, Hafizur et al., 2012). وجد أن مستخلص *A. officinalis* له تأثيرات مضادة لمرض السكري في الجرذان غير المصابة بالسمنة و المصابة بداء السكري من النوع 2 مع إضافة 250 و 500 ملغم / كغم من المستخلص يوميًا لمدة 28 يوماً ، ومع ذلك تم العثور على تحسن ملحوظ بشكل خاص بالنسبة لجرعة 500 ملغم/كغم، والتي ارتبطت بزيادة في إفراز الأنسولين (Olas, 2024).

3-5-12-2. نشاط نقص شحميات الدم Hypolipidemic activity: تم العثور على مستخلص-N Butanol من منتجات الهليون الثانوية لإظهار خصائص نقص شحميات الدم في الفئران التي تتغذى على نظام غذائي غني بالدهون ، على سبيل المثال، أدى تناول المستخلص لمدة ثمانية أسابيع (40 و 80 و 160 ملغم/كغم من وزن الجسم) إلى انخفاض الكوليسترول الكلي والبروتين الدهني منخفض الكثافة في المصل ، مما يؤدي إلى زيادة وزن الجسم و البروتين الدهني عالي الكثافة وإنزيمات المصل المختلفة (Zhu et al., 2010, Zhu et al., 2011).

4-5-12-2. العمل المضاد للسرطان Anti-cancer action: وجدت بعض الدراسات أن *A. officinalis* قد يمارس تأثيرات مضادة للسرطان عبر آليات مختلفة (Al-Snafi, 2015)، أي أنه يمنح تأثير مضاد للطفرات، وتعزيز المرحلة الخلوية الثانية من إنزيمات إزالة السموم، وتثبيط الالتهاب المزمن، وتعزيز الهضم الصحي والوظيفة المناعية، وأخيراً، تثبيط الإجهاد التأكسدي (Li et al., 2023, Witaszak et al., 2020).

5-5-12-2. خصائص مضادة للفطريات و الميكروبات Antifungal and antimicrobial properties: وقد وجد أن الأجزاء الإيثانولية والميثانولية من رماح الهليون الأخضر و الأبيض قد يكون لها خصائص مضادة للفطريات ، وقد تم دعم ذلك بوساطة تأثيرات محتملة أخرى مضادة للفطريات (Motoki et al., 2019, Shimoyamada et al., 1990) ومضادات الميكروبات (Motoki et al., 2019, Khorasani et al., 2010).

6-15-2. الآثار الجانبية للنبات Side effects of the plant

يعد الهليون بشكل عام آمناً عند تناوله في الجرعات الموصى بها ومع ذلك، فلا ينصح باستخدام الهليون إذا كان الشخص يعاني من أمراض الفشل الكلوي أو لديه استعداد للإصابة بهذا المرض ، أو من الأشخاص المصابين بالضغط ، أو إذا كان الشخص يعاني من الإسهال (Iqbal et al., 2017).

Nanotechnology

13-2. تقنية النانوتكنولوجي

Nanoparticles

2-13-2. الجسيمات النانوية

الجسيمات النانوية هي الوحدة الأساسية لتقنية النانو ، إذ تعرف بأنها جسيمات لها أكثر من بعد واحد بقياس 100 نانومتر أو أقل ، كما إنهم يتصرفون بشكل مختلف عن المادة على نطاق واسع (Kushwaha *et al.*, 2015). يمكن تصنيف الجسيمات النانوية إلى جسيمات نانوية عضوية وتشمل جسيمات الكربون النانوية مثل "fullerenes" ، وغير العضوية الجسيمات النانوية والتي تشمل الجسيمات النانوية المغناطيسية ومعدن نوبل الجسيمات النانوية مثل "silver" والجسيمات النانوية شبه الموصلة مثل "zinc oxide" (Panigrahi, 2013).

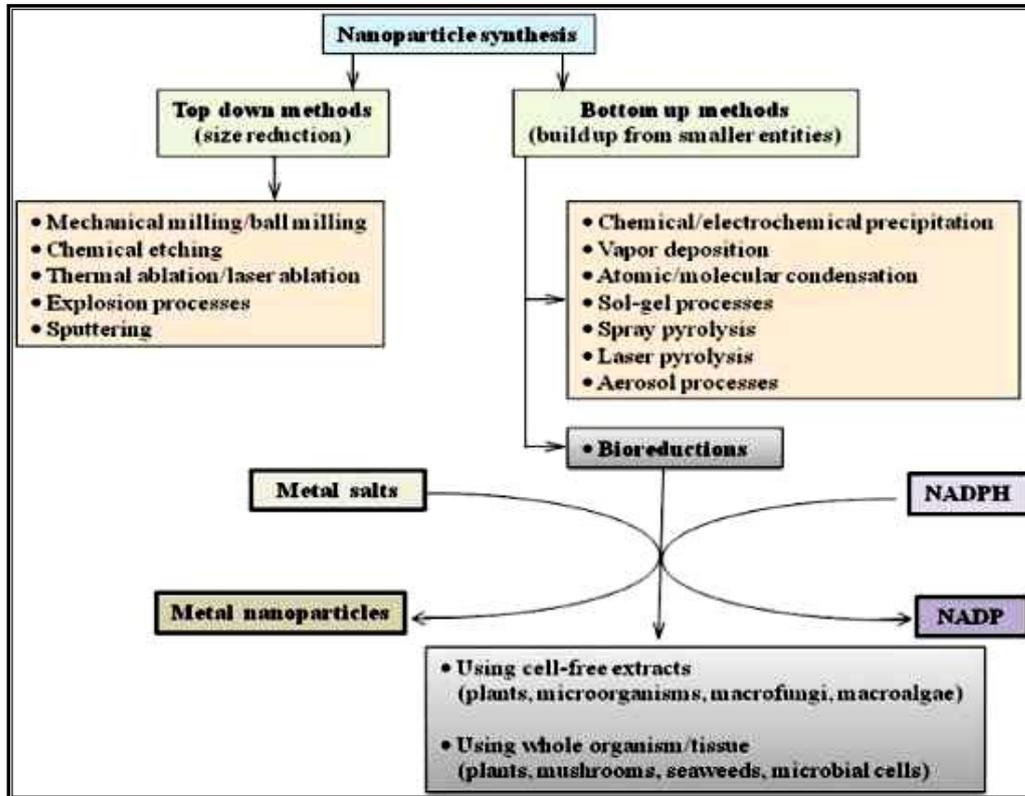
الجسيمات النانوية تعرف أيضاً بأنها مجموعات من الذرات يتراوح حجمها بين 1-100 نانومتر ، يمكن أن تصبح الخصائص الفيزيائية والكيميائية للمواد النانوية شديدة للغاية و مختلفة عن تلك الموجودة في نفس المادة في شكلها كبير الحجم (Biswas and Dey, 2015, Rai *et al.*, 2009).

تتضمن تقنية النانو تصنيع الجسيمات النانوية باستعمال أساليب هي إما من أعلى إلى أسفل أو من أسفل إلى أعلى ، في التوليف من أعلى إلى أسفل، الجسيمات النانوية يتم إنتاجها عن طريق تقليل الحجم الطبيعي للمادة إلى الحجم المناسب المراد استخدامه للمادة ويتم التخفيض عن طريق المعالجات الفيزيائية والكيميائية المختلفة ، تؤدي طرق الإنتاج التوليفي من أعلى إلى أسفل إلى ظهور عيوب في البنية السطحية للمنتج وهذا يمثل قيداً رئيسياً لأن كيمياء السطح والخصائص الفيزيائية الأخرى للجسيمات النانوية تعتمد بشكل كبير على البنية السطحية ، إما في التوليف من أسفل إلى أعلى، يتم بناء الجسيمات النانوية من كيانات أصغر، على سبيل المثال من خلال ضم الذرات والجزيئات والجسيمات الأصغر معاً . ، في التوليف من أسفل إلى أعلى، يتم تشكيل وحدات البناء النانوية للجسيمات النانوية أولاً ثم يتم تجميعها لإنتاج الجسيم النهائي ، ويعتمد هذا التوليف في الغالب على طرق الإنتاج الكيميائية والبيولوجية ، والتي تظهر الآلية المحتملة لتخليق الجسيمات النانوية بواسطة النهج من الأسفل إلى الأعلى في الشكل (11.2) (Mittal *et al.*, 2013).

من الجدير بالذكر أن الدقائق أو الجسيمات النانوية يمكن أن تكون طبيعية موجودة أصلاً في الطبيعة مثل الياف السليلوز النانوية nanofibers cellulose وكذلك جسيمات السليكون ومركباته مثل Nano carbide silicon، والبلاتين platinum والبلاديوم palladium وفي أغلب الحالات يتم معالجة هذه الدقائق أو الجسيمات لتصبح ملائمة للاختبارات العملية والتطبيقات الصناعية ، و كما يمكن الحصول على جسيمات النانو صناعياً ومن أمثلتها جسيمات النانو المستخدم فيها الذهب والفضة والنحاس والزنك ،

جسيمات النانو أثبتت نشاطاً قوياً مضاداً للميكروبات ضد البكتيريا الموجبة والسالبة لصبغة جرام .
(Shankar *et al.*, 2014)

إذ تستخدم الجسيمات النانوية ذات الأساس المعدني النبيلة (NPs) على نطاق واسع جداً في العديد من التطبيقات مثل المستحضرات الصيدلانية الحيوية و تطوير أشكال صيدلانية مبتكرة وعند مقارنة الجسيمات النانوية بالأجسام العادية لفهم مدى صغر حجمها فمثلاً شعر الإنسان أحد المواد الأكثر نحافة التي نراها أغلب الأوقات ،ويبلغ متوسط قطر الشعرة الواحدة من شعر الإنسان ما يقرب من 60000-10000 نانومتر فيما تعرّف الجسيمات النانوية بأن قطرها يتراوح ما بين 1-100 نانومتر كما ذكرنا سابقاً ، ويمكننا أيضاً مقارنة الجسيمات النانوية بجزيء واحد من جزيئات الماء ، إذ يمكن استخدام هذه المقارنة لتوضيح أن بعض الجسيمات النانوية ليست أكبر بكثير من مركب واحد ثلاثي الذرة يبلغ عرض جزيئات الماء حوالي 0.27 نانو متر ،في حين أن أصغر الجسيمات النانوية لا يزيد عرضها عن 1 نانومتر و هذا يعني أن بعض الجسيمات النانوية يمكن أن تكون أكبر من جزيء الماء الواحد بضع مرات فقط ، وقطر خلية الدم الحمراء حوالي 7000 نانومتر والورق بسمك 75000 نانومتر ونصف قطر الحلزون المزوج للحمض النووي 1نانو متر (Barhoum *et al.*, 2022) .



الشكل (11.2) يوضح طرق مختلفة لصنع الجسيمات النانوية و التخفيض الحيوي المعتمد على العامل المساعد
(Mittal *et al.*, 2013).

Synthesis Nanoparticles

3-13-2. تخليق الجسيمات النانوية

بشكل عام، يتم تحضير جزيئات الفضة النانوية بطرق مختلفة منها :

1. الطرق الفيزيائية Physical methods
2. الطرق الكيميائية Chemical methods
3. الطرق البيولوجية Biological methods

لتخليق جزيئات الفضة بالطرق الفيزيائية والكيميائية عيوب كثيرة ، فهي أكثر تكلفة، وتستهلك الطاقة، وسمية للبيئة، وغير مناسبة للتطبيقات البيولوجية ، كما ينطوي عملها استعمال المواد الكيميائية السامة ووهي مواد خطيرة و مسؤولة عن مخاطر بيولوجية مختلفة (Vanaraj *et al.*, 2017, Ghaffari- Moghaddam *et al.*, 2014). إما طرق التخليق الحيوي للفضة فلها العديد من المزايا منها (هي فعالة من دون استعمال درجات الحرارة المرتفعة والضغط والطاقة ، ذات تكلفة قليلة ، و هي مواد غير سامه صديقة للبيئة) ، إذ تم العثور على الأغذية والتبئيت في مستخلصات النباتات أو الثقافات الميكروبية وبالتالي فهي غير سامة و متوفرة بصوره اكبر (Zuas *et al.*, 2014). و يمكن تصنيع جزيئات الفضة النانوية بالطرق البيولوجية (التخليق الحيوي) عن طريق الميكروبات (فايروسات ، بكتريا ، فطريات) ، أو عن طريق مستخلصات الطحالب و المستخلصات النباتية .

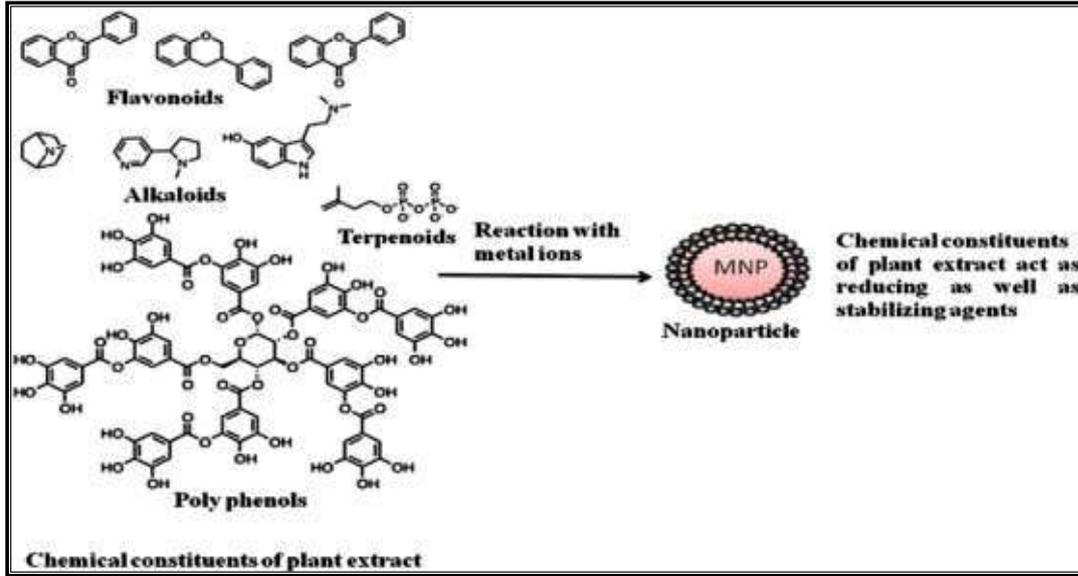
4-13-2. تخليق الجسيمات النانوية الخضراء

Synthesis of Green Nanoparticles

يعد تخليق الجسيمات النانوية حيويًا بوساطة النبات أكثر فائدة من العمليات البيولوجية الأخرى حيث لا يوجد أي مشكلة في الحفاظ على كثافة الخلية و نموها او الحفاظ عليها من التلوث بنمو ميكروبات أخرى ، يعد تخليق الجسيمات النانوية بوساطة النبات أمرًا سهلاً، وهو طريقة تخليق من خطوة واحدة دون أي فرص للطفرات كما هو الحال في الكائنات الحية الدقيقة ، و يمكن بسهولة توسيع نطاق الاستخراج والفصل لتخليق الجسيمات النانوية على نطاق واسع (Amargo *et al.*, 2023, Veerasamy *et al.*, 2011). إذ انه غالبًا ما يكون إنتاج الكائنات الحية الدقيقة أكثر تكلفة من إنتاج المستخلصات النباتية (Mittal *et al.*, 2013). يحقق التوليف الأخضر للجسيمات النانوية باستخدام المركبات النباتية كمواد اختزال حيوية زخمًا أكبر، مع مجموعة متنوعة من المواد النباتية، مثل مستخلصات الأوراق والفواكه واللحاء وقشور الفاكهة والجذور و الكالس (Pandit *et al.*, 2022, Rai and Yadav, 2013). و يُزعم أن مركبات الفلافونويد و التيربينويد والقلويدات الموجودة في المستخلص هي المسؤولة عن تقليل

وتثبيت الجسيمات النانوية كما هو موضح في الشكل (11.2) (Halimi *et al.*, 2018, Dubey *et al.*, 2009). و تحظى طرق الاختزال المستحث بالصور باهتمام واسع بسبب المزايا التالية (Jara *et al.*, 2021, Dong *et al.*, 2004):

1. يمكن إجراء الاختزال المتحكم فيه لأيونات المعادن دون استخدام فائض من عامل الاختزال.
2. يتم امتصاص الإشعاع بغض النظر عن وجود المواد المذابة والمنتجات الممتصة للضوء .
3. تعد الطرق المدعومة بالصور أكثر تنافسية وفعالية من حيث التكلفة .



الشكل (12.2) يوضح المكونات الكيميائية المحتملة للمستخلص النباتي المسؤول عن الاختزال الحيوي لأيونات المعادن (Huang *et al.*, 2007).

Nanomedicine

5-13-2. طب النانو

خلال السنوات الأخيرة، زاد الاهتمام العالمي بمختلف جوانب أبحاث تكنولوجيا النانو وتم الاعتراف بتطوير أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية ، بالإضافة إلى ذلك تشارك الجسيمات النانوية في تطبيقات أكثر تنوعاً، مثل الطاقة والإلكترونيات والمجالات الطبية (Soares *et al.*, 2018, Pita *et al.*, 2016, Bleeker *et al.*, 2013). يعد الطب النانوي مجالاً ناشئاً لتطبيقات تكنولوجيا النانو التي تستخدم الجسيمات النانوية في المجالات الطبية مثل التحكم والوقاية والرصد والتشخيص وعلاج الأمراض (Ding *et al.*, 2014, Hampton, 2014).

2-13-6. أهمية استعمال الدقائق النانوية في أنظمة إيصال الدواء

Importance of using nanoparticles in drug delivery systems

إن استعمال الدقائق النانوية في تقنية إيصال الدواء الى الهدف المحدد في الجسم يحقق الفوائد الآتية (Mohanraj *et al.*, 2016, Mohanraj and Chen, 2006):

1. يمكن التحكم في حجم الدقائق النانوية و خصائصها السطحية بسهولة لغرض الحصول على إيصال فعال للدواء الى الهدف.
2. زيادة الكفاءة العلاجية وتقليل الآثار الجانبية.
3. السيطرة على تحرر الدواء Controlled release
4. إمكانية إيصال الدواء الى الموقع الخاص بالهدف. Site-specific targeting
5. إعطاء الدواء عن طريق الفم (Oral) والتنقيط الانفي (Nasal) والحقن (Parenteral) والتقطير داخل العين (Intra – Ocular) وغيرها.

2-13-7. التقنيات المستعملة في تشخيص جسيمات الفضة النانوية

Techniques used in the diagnosis of silver nanoparticles

يوجد العديد من الفحوصات المستعملة لتشخيص الخصائص السطحية والتركيب والنقاء و الاستقرارية لجسيمات الفضة النانوية AgNPs ومن هذه التقنيات :

2-13-7-1. تقنيات المجاهر الالكترونية

Electron microscopic techniques

تستعمل هذه التقنيات لدراسة الخصائص السطحية والشكلية والحجمية للجسيمات النانوية وتشمل:

2-13-7-1-1. مجهر القوة الذرية

Atomic Force Microscope (AFM)

يعد من الأجهزة المميزة المستعملة في تحليل الجسيمات النانوية ، بسبب قدرتها على تحديد الهياكل السطحية ذات الدقة المكانية العالية ، إذ يتم استخدام هذه التقنية عند قياس العينات ذات الأسطح المسطحة ذرياً للحصول على صور ذات مقياس ذري (Venkateshaiah *et al.*, 2020).

2-13-7-2. المجهر الالكتروني الماسح

Scanning Electron Microscope (SEM)

يستعمل هذا الجهاز في التصوير السطحي و ذلك بسبب قدرته العالية على تحليل أجسام الجسيمات المختلفة وتوزيع الحجم والأشكال النانوية والتشكل السطحي للجسيمات

المكونة على المقياس الجزيئي و النانوي ، كما أنها توفر معلومات عن نقاء ودرجة تجمع أو تكتل الجسيمات (Zhang et al., 2016, Lin et al., 2014).

3-1-7-13-2. المجهر الالكتروني النافذ (TEM). Transmission Electron Microscope (TEM).

يستعمل هذا الجهاز لتوصيف الجسيمات النانوية (جسيمات الفضة النانوية) للحصول على مقاييس كمية للجسيمات أو حجم الحبيبات وتوزيع الحجم و الشكل (Zhang et al., 2016, Lin et al., 2014).

2-7-13-2. تقنيات التحليلية البصرية Visual analytical techniques

التقنيات المستعملة لتحليل الجسيمات النانوية بصرياً عديدة منها :

1-2-7-13-2. تقنية مطياف الأشعة تحت الحمراء

Fourier Transform Infrared Technique (FT-IR)

تستعمل هذه التقنية للتعرف على المجاميع الوظيفية الفعالة للجزيئات العضوية في مستخلص الكائنات الحية والمسؤولة عن اختزال نترات الفضة إلى جسيمات الفضة النانوية ، إذ يعمل هذا الجهاز على تتحسس شدة الامتصاص والطول الموجي الذي يحصل للجزيئة ثم تظهر حزم تمثل هذه الحزم الامتصاصية والتي يمكن معرفة مواصفاتها من الطول الموجي (100 - 4000) سم⁻¹ (Zhang et al., 2016).

2-2-7-13-2. تقنية التحليل الطيفي للأشعة المرئية فوق البنفسجية

Ultraviolet-Visible Spectroscopy Technology (UV-VST)

تستعمل هذه التقنية للتحقق من استقرارية الجسيمات النانوية و ذلك بواسطة قياس الطول الموجي للامتصاصية و الذي يظهر ذروة طيف الأشعة فوق البنفسجية لذرات الفضة عند طول موجي 320 نانومتر وتصل ذروتها إلى 420 نانومتر بسبب حدوث ظاهرة رنين البلازمون السطحي في التشتت النانوي لمعدن الفضة وتحدث هذه الظاهرة نتيجة لوصول قطر جسيمات الفضة لمقياس النانومتر (Chouhan, 2018) .

3-2-7-13-2. تقنية حيود الأشعة السينية

X- ray diffraction techniques (XRD)

يستعمل في هذه التقنية جهاز حيود الأشعة السينية و الذي يعمل على تحديد حجم الدقيقة النانوية فضلا عن تحديد تركيبها (Mehta et al., 2017).

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, framing the central text.

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

Materials and Methods

3. المواد و طرائق العمل

Materials and Device

3-1. المواد والأجهزة المستعملة

The devices Used

3-1-1. الأجهزة المستعملة

في هذه الدراسة استعملت العديد من الأجهزة وذلك حسب ما مدرج في الجدول الآتي :
جدول (3-1) يوضح الأجهزة المستعملة مع اسم الشركة المصنعة والمنشأ.

المنشأ Origin	الشركة Company	الأجهزة Devices	ت
Korea	Samsung	ثلاجة Refrigerator	1
Germany	Human	جهاز الاليزا ELISA Uno	2
Germany	Heraeus Christ	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	3
Italy	Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500	جهاز المشراح اليدوي الدوار Rotary Microtome	4
China	Mindray	جهاز فحص الهرمونات Chemiluminescence Immunoassay Analyzer	5
China	URIT	جهاز فحص صورة الدم CBC Complete Blood Count	6
U.S.A.	Perkin Elmer	جهاز مجهز القوى الذرية AFM workshop	7
Korea	Labtech	جهاز مزج ذو الصفيحة الساخنة Magnetic Stirrer with hot plate	8
U.S.A.	Chicago Surgical and Electrical co.	حمام مائي Water Bath	9
Germany	Hermile	خلاط كهربائي An electric Mixer	10
India	Lassco	صفيحة ساخنة Hot Plate	11
Korea	Daihan-lab. Tech	فرن Oven	12
Japan	Canon	كاميرا رقمية Digita Camera	13

Netherlands	Thermos Fisher scientific	المجهر الالكتروني الماسح (SEM) Scanning Electron Microscope	14
Netherlands	Thermos Fisher scientific	مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic Force Microscope	15
Japan	MEIJI	مجهر ضوئي ذو كاميرا Optical microscope with camera	16
Germany	Human scope	مجهر مركب ضوئي Optical compound microscope	17
Japan	National	محرك مغناطيسي Magnetic stirrer	18
U.S.A.	Perkin Elmer	مطياف الاشعة تحت الحمراء Fourier Transform Infrared (FTIR)	19
Germany	Sartorius	ميزان حساس Electric Balance	20

The tools Used

2.1.3 الأدوات المستعملة

في هذه الدراسة استعملت العديد من الأدوات وذلك حسب ما مدرج في الجدول الآتي :

جدول (2-3) يوضح الأدوات المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ .

المنشأ Origin	الشركة Company	الأدوات Tools	ت
Italy	Histoline	إبرة ساخنة Hot needle	1
U.S.A.	Oxford	أداة تجريب Gastric Gavage	2
Jordan	AFCO – Dispo	عبوات بلاستيكية مختلفة الأحجام Plastic containers of different sizes	3
China	China MHECO	أغطية الشرائح الزجاجية Cover slides	4
Germany	Esplf	أنابيب اختبار بلاستيك Plastic test tube	5
China	Acon Laboratories.Inc	انابيب ايندروف Eppendorf tubes	6
Jordan	AFCO – Dispo	أنابيب زجاجية غير حاوية على مادة مانعة للتخثر Gel tube	7
Jordan	Gold star	انابيب مانعة للتخثر EDTA tubes	8
Pakistan	S.I.E.	اواني تلوين زجاجية Glass coloring vessels	9

England	Volac	زجاجيات مختلفة Pyrex	10
Germany	Harshman	سلة اواني التصبيغ Basket Staining Gar	11
Pakistan	S.I.E.	سيت تشريح Dissecting set	12
S.A.R.	Medical ject	شاش طبي Medical Gauze	13
China	China MHECO	شرائح زجاجية Microscope Slides	14
Turkey	Kardelen Hidrophile Pamuk	قطن طبي Medical cotton	15
China	My Medikal	قفازات طبية Protective Medical Gloves	16
China	Yiwu Kangxin CO.Ltd	كمامات طبية Disposable Face Masks	17
Canada	Bio Basic	ماصة دقيقة Micropipette	18
S.A.R.	Medical ject	محاقن طبية (5ml ,3ml) Disposable Syringes	19
U.S.A.	Biologix	مرشح الحقنة المعقمة Sterile Syringe Filter	20
India	Himedia	مصباح لهب Burner	21
England	Volac	هاون خزفي Ceramic mortar	22
China	Sail Brand	ورق ترشيح Filter paper	23

The chemicals Materials Used

3.1.3 المواد الكيميائية المستعملة

في هذه الدراسة استعملت العديد من المواد الكيميائية وذلك حسب ما مدرج في الجدول الآتي :
الجدول (3-3) يوضح المواد الكيميائية المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ.

المنشأ Origin	الشركة Company	المواد Materials	ت
India	Himedia Lab. Put. Ltd	Dibutylphthalate Polystyrene Xylene DPX	1
Spain	Scharlau	زايلين Xylene	2
Italy	Histo-Line Lab,OWax	شمع البارافين Paraffin Wax	3
France	Merck Sante' s.a.s	عقار الغلوكوفاج (الميتفورمين) Glucophage (Metformen) 500 mg	4
England	BDH	فورمالديهايد 38-40% Formaldehyde 38-40%	5
India	HiMedia	كابوكسي مثيل السليلوز او مسحوق ملح الصوديوم Carboxymethylcellulose sodium salt (CMC) powder	6
Spain	Scharlau	كحول ايثيلي مطلق 100% Absolute Ethanol alcohol	7
Spain	Scharlau	كحول ايثانول 96% Ethanol Alcohol %96	8
Spain	Scharlau	كلوروفورم Chloroform	9
China	Beijing Solarbio Science & Technology Co.,Ltd. China	اللتريزول Ietrozole	10
Germany		ماء لا أيوني Deionized water	11
Germany		ماء مقطر Distilled Water	12
EuropeS.A.	BIOSORURCE	محلول ملحي 0.9% Normal Saline,NS	13
England	BDH	ملون هيماتوكسيلين وايسين Hemotoxylene and Eosin	14
Germany	Sigma- Aldrich	نترات الفضة Silver nitrate AgNo3	15

The kits used

2.1.3 الفحوصات المستعملة

في هذه الدراسة استعملت العديد من الفحوصات الهرمونية والمناعية وذلك حسب ما مدرج في الجدول الآتي :

الجدول (3-4) يوضح عدة الفحوصات المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ .

المنشأ Origin	الشركة Company	المواد Materials	ت
China	Lbiont	عدة فحص الانترلوكين 10 IL-10 kits	1
China	Lbiont	عدة فحص الانترلوكين 17 IL-17 kits	2
Germany	Veda Lab Veda	عدة فحص الهرمون اللوتيني LH kits	3
Germany	Veda Lab Veda	عدة فحص الهرمون المحفز للحوصلات FSH kits	4
China	URIT	عدة فحص صور الدم CBC	5
Germany	Veda Lab Veda	عدة فحص هرمون الاستراديول Estrogen kits	6
Germany	Veda Lab Veda	عدة فحص هرمون البروجسترون Progesterone kits	7
Germany	Veda Lab Veda	عدة فحص هرمون التوستستيرون testosterone kits	8

Methods

2-3. طرائق العمل

Diagram of the study

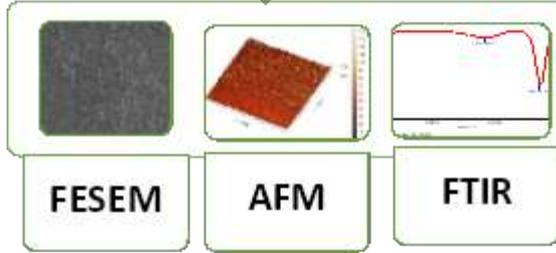
1-2-3. تصميم الدراسة

تم تصميم الدراسة وتوضيحها بمخطط حسب المحاور المدروسة و المعايير التي تم قياسها خلال هذه الدراسة و تأثير كل محور من محاورها على هذه المعايير و بالتفصيل :

تصميم الدراسة

تحضير وتشخيص مستخلص نبات الهليون الطازج الطري

تحضير وتشخيص المركب النانوي الأخضر لسيقان نبات الهليون الطازج الطري



FESEM

AFM

FTIR

تجريب الحيوانات

العدد الكلي (35) من اناث الجرذان البيض

• مجموعة السيطرة السائلة : تضمنت (5) إناث جرعت المحلول الملحي الفسيولوجي

G1

• مجموعة إستحداث PCOS : تضمنت (5) إناث أستحدث فيها PCOS حيث جرعت مادة الليترزول المذاب في CMC مرة واحدة كل يوم و لمدة 28 يوماً.

G2

• مجموعة العقار فقط : تضمنت (5) إناث مستحدث فيها PCOS ومعالجة بعقار الميتفورمين إذ جرعت به مرة واحدة كل يوم و لمدة 28 يوماً.

G3

• مجموعة المستخلص فقط : تضمنت (5) إناث مستحدث فيها PCOS ومعالجة مستخلص نبات الهليون الطازج إذ جرعت به مرة واحدة كل يوم و لمدة 28 يوماً.

G4

• مجموعة المركب النانوي فقط : تضمنت (5) إناث مستحدث فيها PCOS ومعالجة بالمركب النانوي لسيقان نبات الهليون الطازج إذ جرعت به مرة واحدة كل يوم و لمدة 28 يوماً.

G5

• مجموعة المستخلص المدمل بالعقار : تضمنت (5) إناث مستحدث فيها PCOS ومعالجة مستخلص نبات الهليون المدمل بالعقار إذ جرعت به مرة واحدة كل يوم و لمدة 28 يوماً.

G6

• مجموعة المركب النانوي المدمل بالعقار : تضمنت (5) إناث مستحدث فيها PCOS ومعالجة المركب النانوي المدمل بالعقار إذ جرعت به مرة واحدة كل يوم و لمدة 28 يوماً.

G7

جمع عينات الدم

قوصات صور الدم CBC
RBC,
WBC
LYM,
GRAN

قوصات الدم المناعية
•IL-10
•IL-17

القوصات الهرمونية
•FSH , LH
•E2 , Prog
•Testo

فحص التخثرات
النسجية في
تسج المبيض
القوصات النسجية

في الجزء الثاني من التجربة يتضمن المجاميع الثانوية إذ يوضع ذكر واحد مع ثلاث إناث لغرض التزاوج ، وحسب تقسيم المجاميع أعلاه لمعرفة أي المعاملات العلاجية هو الأفضل . من خلال مدى شفاء الاناث و زمن الاستشفاء الذي تمت خلاله عملية الانجاب و عدد الولادات.

الشكل (1.3) مخطط تصميم التجربة.

Animals of the experiment**2-2-3 . حيوانات التجربة**

استخدم في هذه التجربة حيوانات الجرذان البيض نوع Albino Rates وللمدة من 2023/10/8 ولغاية 2024 /2/20 ، (40) من الجرذان البيض بواقع خمس ذكور و 35 أنثى تشرح في نهاية التجربة ، وهي ناضجة جنسياً والتي تم جلبها من كلية الصيدلة - جامعة كربلاء بمعدل أعمار (3-4) أشهر وبمعدل أوزان (160-195) غم ، إذ وضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية خاصة بتربية الجرذان البيضاء ، و فرشت أرضية الأقفاص بنشارة الخشب Wooden shave وضعت جميع الحيوانات تحت ظروف ملائمة من درجة حرارة التي كانت تتراوح بين (25 - 30 م°) وفترة الاضائة 12 ساعة تقريباً طوال فترة الدراسة وتهوية المكان تهويه مناسبة و كانت تغذيتها تم وضع الذكور والإناث في أقفاص بلاستيكية منفصلة حيث وضع كل خمس إناث على حده وتركزت لمدة اسبوعين قبل البدء بالتجربة للتأقلم والتأكد من سلامتها الصحية وكونها غير حوامل (El-Missiry and El Gindy, 2000) وقد تم الاعتناء بنظافة الأقفاص وتبديل نشارة الخشب كل ثلاثة أيام وقد زودت الحيوانات بالماء والغذاء بصورة حرة ومستمرة (Khalifa et al., 1990).

Study Groups**3-2-3. مجاميع الدراسة**

تضمنت التجربة 35 من أنثى الجرذ الأبيض، قسمت بشكل عشوائي إلى سبع مجاميع ولمدتي معالجة وكل مجموعة فيها خمس إناث وعولجت المجاميع كالآتي :-
أولاً: (مجموعة السيطرة السالبة) (G1): تضمنت خمس من أنثى الجرذان البيض جرعت بالمحلول الملحي الفسيولوجي (0.9%) Normal Saline فقط (المسعودي، 2023) .
ثانياً : المجموعة الثانية (مجموعة السيطرة الموجبة/ مجموعة الإستحثاث) (G2) : تضمنت خمس من أنثى الجرذان البيض حيث جرعت فموياً مادة الليتروزول 1 mg المذاب في 1% من مسحوق كاربوكسي مثيل السيليلوز (CMC) Carboxymethylcellulose powder المذاب في 99% من الماء المقطر و لمدة 28 يوم لاستحثاث متلازمة المبايض متعددة الكيسات (المسعودي، 2023) .

ثالثاً : المجموعة الثالثة (المجموعة المعاملة بالعلاج فقط) (G3): تضمنت خمس من أنثى الجرذان البيض المستحث بها متلازمة المبايض المتعددة الكيسات ، بعدها عولجت الإناث بتجريعتها فموياً علاج الميتفورمين لمدة 28 يوم بتركيز 500 ملغم/ 60كلغم من وزن الجسم منذ بداية التجربة العلاجية إلى نهايتها (المسعودي، 2023) .

رابعاً : المجموعة الرابعة (المجموعة المعاملة بمستخلص سيقان الهليون فقط)(G4) : تضمنت خمس من أنثى الجرذان البيض المستحث بها متلازمة المبايض المتعددة الكيسات ، بعدها عولجت

الإناث بتجربتها فموياً بمستخلص سيقان الهليون *Asparagus officinalis* لمدة 28 يوم بتركيز 300 ملغم/ كلغم من وزن الجسم منذ بداية التجربة العلاجية إلى نهايتها (المسعودي، 2023).
خامساً : المجموعة الخامسة (المجموعة المعاملة بالمركب النانوي الأخضر فقط) (G5): تضمنت خمس من أنثى الجرذان المستحث بها متلازمة المبايض المتعددة الكيسات ،بعدها عولجت الإناث بتجربتها فموياً بالمركب النانوي الأخضر لمستخلص سيقان الهليون لمدة 28 يوم بتركيز 300 ملغم/ كلغم من وزن الجسم منذ بداية التجربة العلاجية إلى نهايتها (Al-slman, 2018).
سادساً : المجموعة السادسة (المجموعة المعاملة بستخلص سيقان الهليون المحمل بالعلاج) (G6): تضمنت خمس من أنثى الجرذان البيض المستحث بها متلازمة المبايض المتعددة الكيسات ،بعدها عولجت الإناث بتجربتها فموياً بمستخلص سيقان الهليون المحمل بالعلاج لمدة 28 يوم بتركيز 300 ملغم/ كلغم من وزن الجسم منذ بداية التجربة العلاجية إلى نهايتها (Al-slman, 2018).

سابعاً : المجموعة السابعة (المجموعة المعاملة بالمركب النانوي الأخضر المحمل بالعلاج) (G7): تضمنت خمس من أنثى الجرذان البيض المستحث بها متلازمة المبايض المتعددة الكيسات ، بعدها عولجت الإناث بتجربتها فموياً بالمركب النانوي الأخضر المحمل بالعلاج لمدة 28 يوم بتركيز 300 ملغم/ كلغم من وزن الجسم منذ بداية التجربة العلاجية إلى نهايتها (Al-slman, 2018).

جرعت إناث الجرذان البيض في المجاميع المعاملة مره واحدة يومياً (صباحاً) بواسطة أداة التجريع ، وبعد انتهاء مدة العلاج قسمت كل مجموعة الى مجموعتين ثانويتين تتكون أحدهما إثنان من الإناث ضحي بها بعد نهاية التجربة مباشرةً لمعرفة تأثير المحاليل العلاجية بواسطة فحص صور الدم و الهرمونات و المعايير المناعية و الصور النسيجية و المجموعة الأخرى تتكون من ثلاث من الإناث التي وضع معها ذكر واحد و تركت لمدة ثلاث أشهر لمتابعة الاستشفاء من المرض و لمعرفة هل الإناث شفيت تماماً ام لا ، وذلك من خلال حصول الحمل و عدد الولادات لمعرفة أي علاج هو الذي أعطى أعلى تأثير في شفاء الإناث المصابة بمتلازمة المبايض المتعددة الكيسات المستحثة ثم تم تشريحها ، كما تم سحب الدم من الأنثى في يوم التضحية .

3-2-3. إستحثاث تكيس المبايض Induction of polycystic ovary syndrome

خلال هذه الدراسة تم استعمال مادة الليتريزول Letrozole لاستحثاث تكيس المبايض في اناث الجرذ الأبيض نوع Albino Rates حيث تم أخذ 1mg من مادة الليتريزول و إذابتها في 1 % من مسحوق الكاربوكسي مثيل السليلوز Carboxymethylcellulose

powder(CMC) المذاب في 99% من الماء المقطر ثم مزجت جيداً مع بعضها البعض بعدها تم حساب الجرعة لكل مجموعة حسب متوسط الاوزان فيها ثم جرعت للحيوانات فمويماً باستعمال أداة التجريع Gavage وتكون الجرعة مرة واحدة في اليوم ، وتم حساب الجرعة حسب وزن كل حيوان وفق المعادلة التالية(Peng *et al.*, 2021, Wang *et al.*, 2020):

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

4-2-3. تهيئة سيقان نبات الهليون *Asparagus officinalis* Preparation of Stemes

تم شراء السيقان الطازجة لنبات الهليون من متاجر بيع الفواكهة و الخضروات في محافظة بغداد وتم تشخيصها من قبل اساتذة مختصين بتصنيف النبات في جامعة كربلاء ، وكانت السيقان سليمة ، غسلت السيقان بماء الحنفية ثلاث مرات للتخلص من أي غبار أو شوائب عالقة فيها، بعدها تم قص الأجزاء الغير مهمه منها ثم غسلت بماء مقطر مرتين (Symes *et al.*,2018) ، ثم وضعت في أواني زجاجية نظيفة ومعقمة و غلفت وحفظت في الثلاجة لحين الاستعمال .



الشكل (2.3) يوضح خطوات تهيئة نبات الهليون الطازج الطري للاستخلاص .

5-2-3. تحضير المستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازجة

Preparation of aqueous extract of *Asparagus officinalis* stemes

تم أخذ كل حزمة من سيقان نبات الهليون الطازج الطري ووزنها على حدة بعد ذلك قطعت إلى قطع متوسطة ومتساوية ووضعت كمية وزنها 65.17 غرام في الخلاط الكهربائي مع 50 مل

من الماء المقطر وبعد عصرها جيداً تم أخذ العصير و تصفيته بواسطة قطع من الشاش الطبي ثم رشح العصير بواسطة أوراق الترشيح Whatman no.1 مرتين متتاليتين بعد ذلك وضع الراشح الناتج في قارورة زجاجية معقمة ، ثم بعدها تم صبه في أواني من الزجاج المقاوم للحرارة ، ثم جفف الراشح بواسطة الفرن الكهربائي الموجود في كلية التربية للعلوم الصرفة / مختبر المناعة و الأحياء المجهرية على درجة حرارة 45 م° للحصول على مسحوق مستخلص جاف وتم مراقبة المستخلص بصوره دائمه حتى جف تماماً، تم جمع المستخلص بواسطة قشطه من الأواني الزجاجية ووضع المسحوق الناتج في أنبوبة محكمة الغلق وحفظ في الثلاجة لحين استعماله في التجربة وكررت العملية عدة مرات للحصول على كمية كافية من المستخلص الجاف *et symes (al.,2018)*.



الشكل (3.3) يوضح خطوات عصر و تجفيف سيقان نبات الهليون الطازج للحصول على مستخلص بشكل مسحوق.

6-2-3. تحضير جسيمات الفضة النانوية باستخدام المستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازجة

Synthesis of Silver Nanoparticles using *Asparagus officinalis* stems

تم تخليق جسيمات الفضة النانوية باخذ 1ملي مولاري من نترات الفضة و إذابته في 100 مل من الماء اللأأيوني على درجة حرارة 80 م° و تم أخذ المستخلص المائي المحضر من إذابة

(2.5 غم من مستخلص نبات الهليون المجفف المجهد الى 100مل من الماء المقطر الأيوني) وتم تسحيح 20 مل من المستخلص النباتي إلى 80 مل من نترات الفضة المذابة ولمدة ساعة وبنسبة (محلول نترات الفضة 80:مستخلص نباتي 20 (V/V) و PH=7 ، تم ملاحظة بدأ التغيير اللوني ، من اللون الغباري الفاتح جداً إلى ان يستقر على اللون البني المتوسط وتغلف الانابيب الزجاجية بورق السلكون الرقيق ثم تحفظ في الظلام في الثلاجة لمدة خمسة أيام إلى أن يتم استقرار اللون وكما هو موضح في الشكل (4.3) ، ولحين استعماله في التجربة حيث تم تجريعه لحيوانات التجربة ولمره واحدة في اليوم (Nahar et al., 2020).



الشكل (4.3) يوضح خطوات تحضير المركب النانوي الأخضر من سيقان نبات الهليون الطازج.

7-2-3 عقار الغلوكوفاج (الميتفورمين) Glucophage(Metformin) drug

تم استعمال عقار الغلوكوفاج (الميتفورمين) Glucophage (Metformin) drug المنتج من قبل شركة (Merck Sante's.a.s2, rue du Pressoir Vert-45400 SEMOY-France) ، كل علبه تحتوي على 5أشرطة و كل شريط يحتوي 20 قرص وكل قرص يحتوي على 500 ملغم وهي من الجرعة العلاجية المستخدمة للإنسان ومنها حضرت الجرعة العلاجية المطلوبة في الدراسة وحسب معادلة تحويل الجرعة العلاجية من الانسان الى الحيوان التي تم حسابها وفق (Al-safiy,2018; Rajasekaran and Nayak,2014; Shin et al.,2010).

3-2-8. تحميل عقار الميتفورمين على المستخلص المائي لسيقان الهليون و على المركب النانوي الأخضر

Loading the drug metformin on the aqueous extract of asparagus stems and on the green nanocomposite

لتحميل العقار على المستخلص المائي لسيقان نبات الهليون نقوم بأخذ دورق زجاجي مدرج ونضع فيه 40 مل من المستخلص المائي ثم نضيف له 1250 ملغم من عقار الميتفورمين ونغلف الدورق بورق السليكون و نتركه على جهاز التسخين الحراري مع التحريك المغناطيسي وبدرجة حرارة لا تتجاوز 50 م° ونترك الخليط حتى يصل إلى الثلث إي 13.33 بعدها نرفع الخليط ونضيف عليه من المستخلص المائي حتى نصل إلى نفس الحجم الأول 40 مل بعدها نعيده على الجهاز لمدة 10 دقائق لتتأكد بأن الخليط اصبح متجانس بعدها يحفظ في الثلاجة لحين أستعماله في التجربة (Al-slman, 2018).

تم استعمال نفس الطريقة لتحميل العقار على المركب النانوي الأخضر نقوم بأخذ دورق زجاجي مدرج ونضع فيه 40 مل من المركب النانوي ثم نضيف له 1250 ملغم من عقار الميتفورمين ونغلف الدورق بورق السليكون و نتركه على جهاز التسخين الحراري مع التحريك المغناطيسي وبدرجة حرارة لا تتجاوز 50 م° ونترك الخليط حتى يصل إلى الثلث إي 13.33 بعدها نرفع الخليط ونضيف عليه من المركب النانوي الاخضر حتى نصل إلى نفس الحجم الأول 40 مل بعدها نعيده على الجهاز لمدة 10 دقائق لتتأكد بأن الخليط اصبح متجانس بعدها يحفظ في الثلاجة لحين أستعماله في التجربة (Marza Hamza *et al.*, 2022, Wang *et al.*, 2021).

3-2-9. تشخيص جسيمات الفضة النانوية المخلقة حيويًا

Characterization of Biosynthesized silver Nanoparticles

1. مطياف الاشعة تحت الحمراء Fourier-transform infrared (FTIR)

جفف المحلول النانوي ومزج مع بروميد البوتاسيوم KBr وبنسبة 1:100 ، عرض المزيج على جهاز مطياف الاشعة تحت الحمراء ضمن مدى 500 الى 4000 سم⁻¹ تم هذا الفحص في وزارة العلوم والتكنولوجيا (Nayak *et al.*, 2020).

2. المجهر الالكتروني الماسح Scanning electron microscopy (SEM)

اجري فحص SEM لمحلول الفضة النانوية لمعرفة حجم وشكل الدقائق النانوية ، اسقطت قطرة صغيرة من المحلول على شبكة نحاسية مغلقة بالكاربون Coated copper grid ثم تركت

لتجف ثم عرضت على جهاز (Tescan Mira3, French) ، وقد تم الفحص في شركة الخوره (Sabir *et al.*, 2022).

3. التشخيص باستخدام مجهر القوة الذرية Atomic Force Microscopy (AFM)

استعمل مجهر القوة الذرية في فحص المركبات النانوية الحرة و عقار الميتفورمين بعد تحميلهما على المركبات النانوية وقياس اقطار وحجوم وتجمعات الجزيئات النانوية و يمكنه تصوير طبوغرافية السطح مع تكبير عالي للغاية ويقدم لنا توصيف ثنائي وثلاثي الأبعاد ، تم ارسال النماذج إلى وزارة العلوم والتكنولوجيا لغرض فحصها (Kutralam-Muniasamy *et al.*, 2020; Youssef *et al.*, 2019).

3-2-10. جمع عينات الدم والتضحية بحيوانات التجربة (الإناث)

Collecting Blood Samples and Sacrificing Animals

تم تخدير الإناث بمادة الكلوروفوم Chloroform إذ توضع الأنثى في علبة زجاجية او بلاستيكية محكمة الغلق تحتوي بداخلها على قطعة من القطن الطبي الحاوي على مادة التخدير الكلوروفوم ليتخدر الجرذ عن طريق استنشاق هذه المادة ، بعدها يتم سحب عينات الدم من الحيوانات المستحث بها المرض و التي تم علاجها و غير المعاملة و بواقع 5 مل من كل حيوان من القلب مباشرة بطريقة طعنة القلب Heart Puncture ، سحبت نماذج الدم من الحيوانات باستعمال محاقن طبية نبيذة و بعدها تم وضع إثنان مل من الدم في أنابيب الاختبار التي تحتوي على مادة مانعة للتخثر Ethylene Diamin Tetraacetic Acid (EDTA) بعد IH حركت بشكل خفيف ليمتزج الدم بالمادة المانعة للتخثر الموجودة في الانبوب لغرض قياس معايير الدم ، أما الثلاث مل المتبقية فوضعت في أنابيب خالية من أي مادة مانعة للتخثر Gel Tubes وتركت الأنابيب على حامل الأنابيب لمدة (15-20) دقيقة في درجة حرارة المختبر ليتخثر الدم ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة/ دقيقة لمدة (5-10) دقيقة لغرض فصل مصل الدم ، ووضعت الأمصال في أنابيب إيبندورف Eppendorf tube سعة 1.2 مل وحفظت في الثلاجة بدرجة حراره -20م° (Pinon-Lataillade *et al.*, 1995) ، لإتمام بعض الفحوصات الهرمونية التي شملت كل من (هرمون الاستراديول Estrogen ، هرمون اللوتيني Luteinizing Hormone ، الهرمون المحفز لتكون الحويصلات Follicle Stimulating Hormone ، هرمون البروجسترون Progesteron ، و هرمون التستستيرون Testosterone) و الفحوصات المناعية والتي شملت الانترولوكينات الالتهابية و المضادة للالتهاب (IL-10 و IL-17).

Animal dissection**11-2-3. تشريح الحيوانات**

بعد التخدير ثبتت الأناث على لوح التشريح وعند الخط الوسطي للجسم تم ازالة الجلد والغشاء البيريتوني Peritonium المبطن للتجويف البطني Abdominal cavity بعدها عمل شق طولي بمقص حاد (مقص التشريح) من منطقة المخرج وإلى عظم القص Sternum واستخرج قرني الرحم مع المبيض لغرض دراستها نسيجياً (الصافي، 2018) .

Blood test**12-2-3. فحوصات الدم****1-12-2-3. تقدير الفحوصات الفسلجية (فحص صور الدم CBC)****Evaluation of Physiological Tests (Compleat Blood Count (CBC)).**

لغرض تحليل الدم تم استعمال جهاز تحليل الدم الذاتي Automated cell counter و مبدأ عمل هذا الجهاز يعتمد على العد الألي لخلايا الدم المختلفة ، إذ تم وضع عينة الدم في الانبوبة الحاوية على مادة مانعة للتخثر (EDTA) في المكان المحدد في الجهاز ، وهذا الجهاز له مميزات عديدة كتقدير معايير الدم والمعروفة باختبار تعداد الدم الكامل Complete Blood Count Test (CBC) والتي شملت اعداد خلايا الدم البيض (WBC) وتقدير عدد الخلايا الحبيبية في الدم (GRAN) ونسبة الخلايا اللمفاوية في الدم (Lym) و خلايا الدم الحمراء (RBC) , وغيرها من معايير الدم بدقة فائقة وباستعمال كمية قليلة من عينة الدم وبفتره زمنية قصيرة هي خمس دقائق .

Evaluation of Immunological Tests**2-12-2-3. تقدير الفحوصات المناعية****تقنية الاليزا Elisa**

تعرف أيضاً باسم (المقايسة الامتصاصية المناعية للانزيم المرتبط) هي اختبار كيميائي حيوي يعتمد على استعمال الأجسام المضادة، والتغيير اللوني في التعرف على وجود مادة معينة في عينة ما. وتعتبر تقنية الاليزا ELISA أحد أكثر المقايسات المناعية المتاحة حساسية، فنطاق الكشف النموذجي لتقنية الاليزا هو 0.01 نانوغرام إلى 0.1 نانوغرام. أن هذه التقنية مصممة لاكتشاف وقياس الببتيدات والبروتينات والأجسام المضادة و الهرمونات. وتستخدم هذه التقنية بكثرة في المختبرات الطبية للتأكد من وجود مستضد مرضي Antigen أو جسم مضاد Antibody معين في دم المريض (Issam, 2021).

مبدأ عمل تقنية الاليزا ELISA

اختبار الامتصاص المناعية المرتبط بالإنزيم اليزا هو تقنية معملية شائعة تستخدم لقياس تركيز التحاليل (عادةً الأجسام المضادة أو المستضدات) في المحاليل. ينتج عن خطوات ELISA منتج نهائي ملون يرتبط بكمية التحليلات الموجودة في العينة الأصلية.

عادةً ما يتم إجراء ELISA في صفائح بوليستيرين ذات 96 حفرة (أو 384 حفرة) ، والتي ستربط الأجسام المضادة والبروتينات بشكل سلبي. هذا الارتباط وتثبيت الكواشف هو الذي يجعل تقنية الاليزا ELISAs سهلة التصميم والتنفيذ. إن وجود متفاعلات الاليزا مثبتة على سطح الصفيحة الدقيقة يجعل من السهل فصل المواد المرتبطة عن المواد غير المقيدة أثناء الفحص. هذه القدرة على التخلص من المواد غير المرتبطة بشكل خاص تجعل من اليزا أداة قوية لقياس تحليلات معينة داخل تحضير خام (Issam, 2021).

مبدأ عمل تقنية الاليزا ELISA

- لوحة (Well) مع 8 شرائط عمودية و 12 افقية لتتضمن 96 حجيرة أو حفرة (يحدث التفاعل داخلها)
- مستضد Antigen
- الأجسام المضادة Antibodies
- محاليل مظهرة للون
- محاليل لوقف التفاعل

ومن شروطه يكون الشحن في حزمة باردة و تكون على شكل طبقات .

شكل اللوحة: تستخدم اللوحات مسطحة مكونة من 96 جدار مصنوعة من البوليستيرين او كلوريد البولي فينيل في الغالبية العظمى

خصائص اللوحة: من المهم استخدام لوحات مخصصة للاليزا لانها يتم تصنيعها للحفاظ على الالتصاق و التقليل من آثار الحافة و توفير الظروف البصريّة الامثل لجميع البيانات.

المخازن المؤقتة القياسية للاليزا: تستخدم عدة مخازن مختلفة خلال الاليزا , واحدة للطلاء , و واحدة للحجب , وأخرى للغسيل, و أخرى لعينة و تجفيف الأجسام المضادة.

تقنية الاليزا الشطيرية ELISA Sandwich

تتطلب عادةً استخدام أزواج الأجسام المضادة المتطابقة، حيث يكون كل جسم مضاد محددًا لجزء مختلف غير متداخل من جزيء المستضد. يتم تغليف الجسم المضاد الأول في طبق الاليزا. وسمي بالشطيري نسبة إلى الشطيرة (الساندويتش)، وذلك لأن في هذا النوع من الاليزا يتم حضن المستضد المراد الكشف عنه بجسمين مضادين مضافان مخبرياً للعينة. ثم يضاف محلول العينة إلى الطبق. يتبع الجسم المضاد الثاني هذه الخطوة من أجل قياس تركيز العينة (Issam, 2021).

طريقة عمل قياس تركيز IL-17 و IL-10 .

تمت عملية القياس وفقاً للخطوات الآتية (الكروي ،2023):

1 . تم تحضير كل الكواشف ووضعت على مكان نظيف تحت درجة حرارة الغرفة.

- 2 . ثبتت الصفيحة Plate على مكان مستوي .
- 3 . أضيف 100 مايكروليتر باستعمال الماصة الدقيقة Micropipette من دارى الحضن Incubation buffer إلى كل حفرة Wells .
- 4 . أضيف 100 مايكروليتر من المحلول القياسي (Calibrators) محلول السيطرة (Control) العينات (Sample) إلى كل الحفر Wells .
- 5 . أضيف 50 مايكروليتر من محلول الاقتران conjugate إلى كل حفرة Wells .
- 6 . حضنت لمدة 2 ساعة تحت درجة حرارة الغرفة محمول على هزاز الأطباق المناعية Shaker عند rpm700 = 100 rpm .
- 7 . تم إزالة السائل الزائد من كل حفرة .
- 8 . غسلت الصفيحة ثلاثة مرات من خلال :
 - إضافة 0.4 مل من محلول الغسل إلى كل حفرة.
 - إزالة كل المكونات من الحفر .
- 9 . أضيف 200 مايكروليتر من محلول الاقتران substrate المحضر حديثا إلى كل حفرة لمدة 15 دقيقة متبوع بغسل الحفر .
- 10 . حضنت الصفيحة لمدة 30 دقيقة تحت درجة حرارة الغرفة محمولة على هزاز الأطباق المناعية Shaker عند rpm700 +100 rpm بالظلام .
- 11 . أضيف 50 مايكروليتر من محلول الايقاف (Stop solution) إلى كل حفرة .
- 12 . تم قراءة طيف الامتصاصية عند الطول الموجي 450 nm .

Hormonal Assays

12-2-3. تقدير القياسات الهرمونية

تم استعمال عينات المصل لقياس الهرمونات التالية: الأستروجين (E2) ، التوستستيرون (Testo.) ، الهرمون المحفز لمنو الحويصلات (FSH) ، هرمون البروجسترون (Prog.) والهرمون اللوتيني (LH) باتباع تقنية Enzyme linked : fluorescent Assya Technique واستعمل جهاز Mini VIDAS (Bio Merieux) مع عدة الفحص للهرمونات أعلاه حسب الطريقة ادناه و التي تتضمن نفس الخطوات لكل هرمون و الاختلاف يكون بالرمز الموجود على كل شريط كالاتي :

Hormones Concentration

1.12-2-3. قياس تركيز الهرمونات

تم قياس تركيز هرمون (Testo. , Prog. , E2 , FSH , LH) وذلك باتباع الخطوات المرفقة مع عدة الفحص الخاصة بالهرمون (Simoni et al., 1997) المتكون من المواد الآتية :

1 -أشرطة (STR) Strips الخاصة بهرمون (X) : وهي أشرطة جاهزة للاستعمال من 10 حفر wells مغطاة بصفيحة رقبة ومعلمة لغرض تمييزها .

2 - Solid phase receptacles (SPRs) : وهي جاهزة للاستعمال تشبه تماما (Tip) المستعمل في الماصة الدقيقة الا انها معلمة في نهايتها العريضة بالرمز الخاص بهرمون (X) لغرض تمييزها أيضا .

3 - Estradiol (R1) dilutant Estradiol (S1) calibrator Estradiol (C1) control
وهذه المواد جاهزة للاستخدام .

4 - بطاقة MIE وهي بطاقة جاهزة تحتوي على المعلومات المشفرة الرئيسية لبيانات المعايرة المستعملة في تقويم الاختبار الخاص بتركيز هرمون (X) .

اعتمد مبدأ قياس تركيز هرمونات على طريقة Enzyme immunoassay sandwich method
with a final Fluorescent detection .

طريقة العمل لهرمون (X) .

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 Strip (STR) ويتم ذلك لمصل الدم القياسي والسيطرة .

4 - تم اتباع الخطوات الخاصة بالجهاز والموجودة في ال MANUAL الخاص بالجهاز ليقوم الجهاز بالبدا 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 .

Histological preprations

13-2-3. التحضيرات النسجية

تم حفظ عينة المبيض بعد استئصالها من الحيوان في محلول الفورمالين بتركيز 10% (فورمالديهايد 38% 100مل في 900 مل ماء الحنفية) وبعد 48 ساعة استخرجت من الفورمالين لغرض اجراء التحضيرات النسجية عليها وغسلت عدة مرات بالماء وحسب طريقة (Suvarna et al., 2018) وكالاتي :-

Dehydration and Clearing**3-2-13-1. الانكاز والترويق**

تم سحب الماء من نسيج المبيض وذلك بتمرير العينات في سلسلة تراكيز تصاعديّة من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة ساعتين في كل تركيز بعدها روقت النماذج بوضعها في الزايلين لمدة خمس دقائق.

Infiltratio**3-2-13-2. الارتشاح**

بعد الانتهاء من عملية الترويق نقلت النماذج إلى أواني زجاجية حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax ذي درجة انصهار 57-60 م° المنصهر والمرشح والزايلين بنسبة 1:1 لمدة ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته 60 م° وذلك لإبقاء الشمع منصهراً ولضمان تمام عملية التشريب الكامل للنماذج بالشمع نقلت بعدها إلى كؤوس زجاجية حاوية على شمع البرافين ووضعت داخل الفرن لمدة ساعتين ثم نقلت مرة أخرى إلى كؤوس حاوية على شمع البرافين لمدة ساعتين داخل الفرن ايضاً.

Embedding**3-2-13-3. الطمر**

تم عمل قوالب من الشمع حاوية على نماذج العينات وذلك بصب الشمع في قوالب حديدية خاصة طمرت فيها النماذج وتركت في درجة حرارة المختبر لتتصلب ثم فصلت عن القالب بعدها تم تعليمها وحفظت حتى وقت تقطيعها.

Trimming and Sectioning**3-2-13-4. التشذيب والتقطيع**

شدبت قوالب الشمع الحاوية على النماذج بمشرط حاد ثم تم تثبيت القالب الشمعي لغرض التقطيع في جهاز المشراح اليدوي الدوار Rotary Microtome وقطعت النماذج وبسمك (5) مايكروميتر، ثم وضعت في حمام مائي درجة حرارته 45-50 م° لمدة دقيقة-دقيقتين لضمان فرش المقاطع بعدها حملت أشرطة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعد أن فرشت تماماً بعدها تترك على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة 37 م° بعد ذلك تركت بدرجة حرارة المختبر لليوم التالي ليتم بعدها تصبيغها .

Staining**3-2-13-5. التصبيغ**

استعملت الملونات التالية لتلوين المقاطع النسجية :-

Harris' Hematoxylin**3-2-13-5-1. صبغة الهيماتوكسيلين هارس**

وهو ملون قاعدي عام استعمل لتلوين النواة بلون أزرق غامق Dark blue ، ومكوناته هي:

جدول (3-5) المواد المطلوبة في تحضير صبغة هيما توكسيلين هارس.

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الهيماتوكسيلين	2.5 غم
2	كحول ايثيلي مطلق	25 مل
3	شب البوتاسيوم $AlK(SO_4)2.12H_2O$ او شب الامونيا $NH_4AI(SO_4)2.12H_2O$	50 غم
4	ماء مقطر دافئ	500 مل
5	أوكسيد الزئبق الأحمر Red mercuric oxide	1.25 غم
6	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	20 مل

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتمادا على طريقة (Suvarna et al., 2018) اذيب الهيماتوكسيلين بالكحول المطلق ثم اضيف إليه الشب المذاب بالماء المقطر الدافئ وضع المزيج على النار حتى الغليان ثم اضيف اليه أوكسيد الزئبق الأحمر ، برد مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج بالماء البارد واضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستعمال .

Eosin stain

2-5-13-2-3. صبغة الايوسين الكحولي

يستعمل لتلوين البروتينات في الساي توبلازم و كذلك تلوين الكولاجين والألياف العضلية لفحصها تحت المجهر ومكوناته هي :-
جدول (3-6) المواد المطلوبة في تحضير صبغة الايوسين .

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الايوسين	1 غم
2	كحول ايثيلي بتركيز 70%	99 مل
3	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	1 مل

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتمادا على طريقة (Suvarna et al., 2018). اذيب الايوسين في الكحول بشكل جيد ثم اضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشح قبل الاستعمال في اليوم التالي. لونت المقاطع النسجية باستعمال ملون الهيماتوكسيلين ايوسين وكما يلي :-
1- وضعت المقاطع النسجية داخل فرن بدرجة 60 م° لمدة خمس دقائق ثم ازيل الشمع من الشرائح باستعمال الزايلين وعلى مرحلتين ولمدة خمس دقائق لكل مرحلة ثم مررت بسلسلة تنازلية من الكحول الايثيلي ابتداءً (100%، 100%، 90%، 80%، 70%) لمدة خمس دقائق لكل تركيز .

- 2- وضعت الشرائح الزجاجية الحاوية على المقاطع النسجية في ملون الهيماتوكسلين هارس ولمدة خمس دقائق .
- 3- غسلت بالماء الجاري لمدة عشر دقائق.
- 4- لونت بملون الايوسين لمدة سبع دقائق.
- 5- غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين.
- 6- نقلت بعدها إلى سلسلة تصاعديّة من الكحول الايثيلي (70 %، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ما عدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة خمس دقائق ثم روقت بالزايلين لمدة ثلاث دقائق بعدها تعد لوضع غطاء الشرائح الزجاجية عليها .

3-2-13-6. الارساء او التحميل Mounting

بعد اكمال خطوات التلوين بالملونات المختلفة أجريت عليها عملية التحميل باستعمال Dibutylphthalate Polystyrene Xylene (DPX) لتثبيت أغطية الشرائح الزجاجية ثم تركت بدرجة حرارة المختبر لمدة (24) ساعة لتجف بعدها تم تنظيفها بأوراق ناعمة و محلول الزايلول لإزالة DPX الزائد بعدها يتم فحصها بالمجهر الضوئي .

3-2-13-7. الفحص والتصوير المجهرى Microscopic study and photography

تم فحص الشرائح الزجاجية لتحديد التغيرات في مقاطع أنسجة المبيض المدروسة وتصويرها بأستعمال المجهر الضوئي نوع MEIJI light microscope والمزود بكاميرا رقمية نوع Canon عالية الدقة.

3-3. التحليل الاحصائي للتجربة Statistical analysis

تم اجراء التحليل الاحصائي للتجربة وفق (دراسة فسلجية و مناعية لتأثير عقار الميتفورمين المحمل على المركب النانوي الأخضر ، مستخلص سيقان الهليون المحمله بالعلاج ، العلاج فقط ، المركب النانوي الأخضر فقط ، مستخلص سيقان الهليون فقط في إناث الجرذان البيض المصابات بمتلازمة المبايض المتعددة الكيسات المستحثة و مقارنتها مع مجاميع السيطرة السالبة والموجبة) ، إذ استعمل تحليل التباين واختيار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام اختبار الفرق المعنوي الأصغر (Least Significant Differences (LSD) تحت مستوى معنوية ($P \leq 0.05$) و معامل الارتباط و اختبار x^2 (الساهوكي و وهيب، 1990) .

A decorative border with intricate floral and scrollwork patterns, framing the central text.

الفصل الرابع

النتائج و المناقشة

Results and Discussion

Results and Discussion

4- النتائج و المناقشة

1-4-1. تشخيص المعاملات العلاجية

Diagnosis of therapeutic transaction

تم خلال هذه الدراسة تشخيص خمس معاملات علاجية وهي كما موضح أدناه :

1-1-4. طيف الأشعة تحت الحمراء

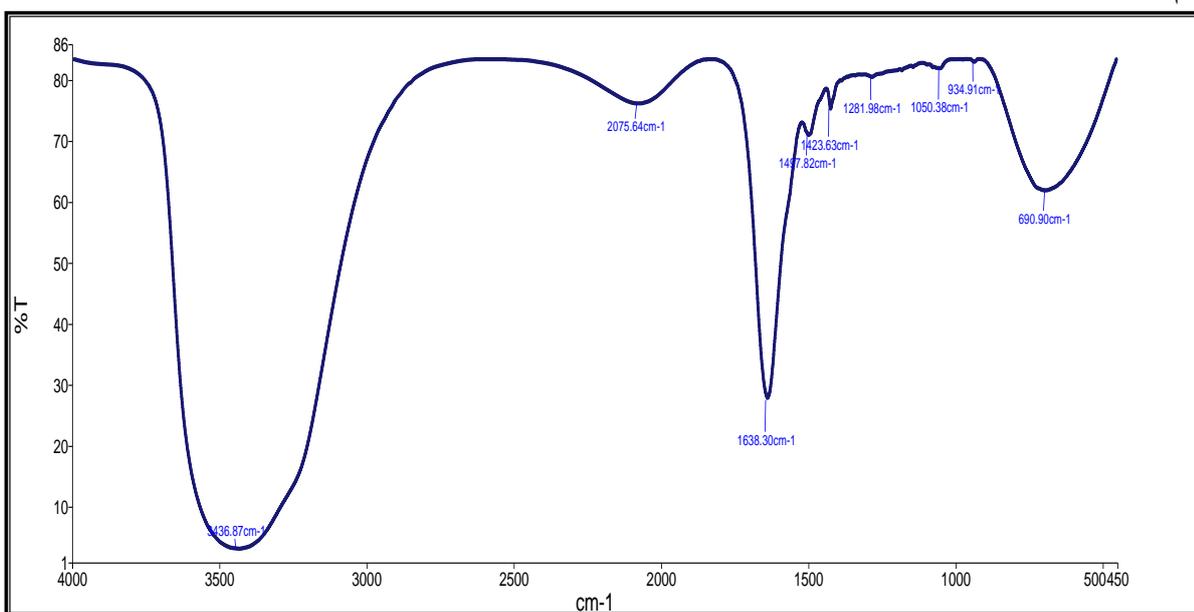
Fourier Transform Infrared (FTIR)

1-1-1-4. تشخيص عقار الميتفورمين

Diagnosis of Metformin

تقنية FT-IR هي من الفحوصات المهمة المستعملة لملاحظة المجموعات الوظيفية والتي تدعى المجاميع الفعالة، إذ توفر أطياف FT-IR لعقار الميتفورمين هذه الميزة، إذ تشير هذه التقنيات إلى دراسة البنية الثانوية وتجمع البروتينات فضلا عن تركيب الكربوهيدرات والاحماض النووية والتي تظهر بشكل منحنيات تبيين المجاميع الكيميائية ولتحديد المركبات النشطة في عقار الميتفورمين والتي تساهم في العملية العلاجية، وللتعرف على المجاميع الوظيفية الفعالة التي يحتويها هذا العقار تم استخدام مطياف الأشعة تحت الحمراء المزود بمحول فورير (FTIR).

أظهرت نتائج تحليل FT-IR كما موضح في الشكل (1.4) امتدادات مختلفة من الروابط بأرقام موجية متنوعة و ظهرت الحزم بين الترددات (934.91 - 1494.82) سم⁻¹، و بحالته الحرة يظهر هذا العقار قمة امتصاص عند التردد 3436.87 سم⁻¹، وقمة حادة عند التردد 1638.30 سم⁻¹ ويظهر الحلقات الاروماتية أحادية الاصرة C-H عند التردد (3436.87) و فعالية الأحماض الأمينية أحادية الاصرة N-H عند نفس التردد السابق (3436.87) سم⁻¹ و تظهر الالكانات عند تردد 690.90 سم⁻¹.

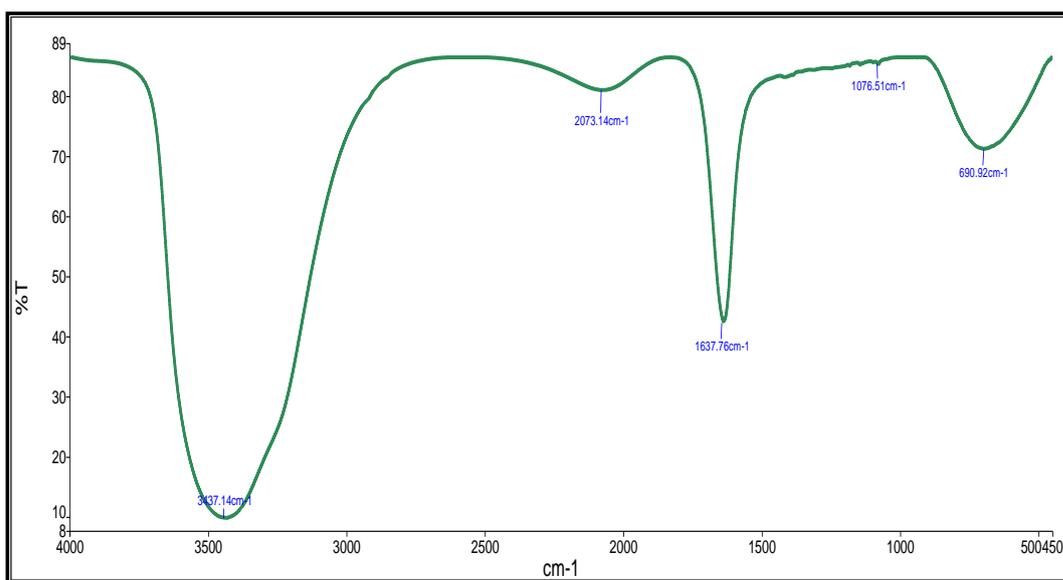


الشكل (1.4) يوضح طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لعقار الميتفورمين (Met.).

4-1-1-2. تشخيص مستخلص سيقان الهليون الطازج الحر

Characterization of fresh, free-range *Asparagus officinalis* stem extract

أظهرت نتائج تحليل FT-IR لمستخلص سيقان الهليون الطازج الحر كما موضح في الشكل (2.4) امتدادات مختلفة من الروابط بأرقام موجية متنوعة للمستخلص المائي لسيقان الهليون الطازج *Asparagus officinalis* فكانت حزم مترابطة تراوحت بين (1637.76-1076.51) سم⁻¹، وتمثل القمة الأقل اتساعا 1637.76 سم⁻¹ والتي ظهرت في فحص مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج، كما بينت نتائج الفحص موجات في بداية التكوين عند التردد 1076.51 سم⁻¹، وأن أكبر الموجات المتكونة من ناحية الارتفاع و الاتساع كانت عند التردد 3437.14 سم⁻¹ و الالكانات C-H عند التردد 690.92 سم⁻¹ و تظهر المركبات الامينية أحادية الاصرة N-H عند التردد 3437.14 سم⁻¹، و تظهر الالكينات ثنائية الاصرة عند تردد 1637.76 سم⁻¹ و تظهر المركبات الكحولية والفينولات أحادية الاصرة O-H عند التردد 3437.14 سم⁻¹.



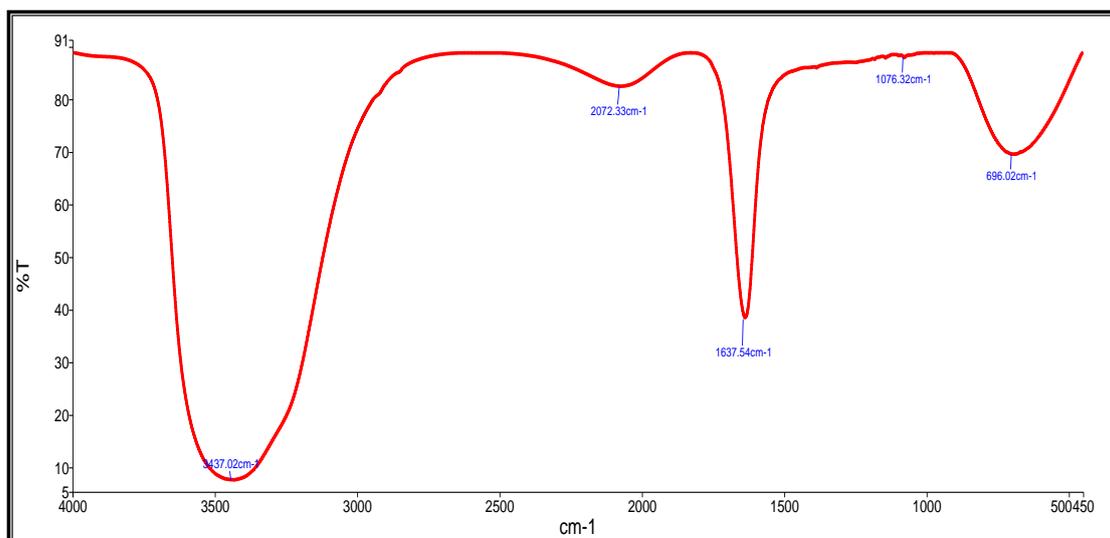
الشكل (2.4) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء FT-IR لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الحر (Asp.).

4-1-1-3. تشخيص مركب الهليون النانوي الأخضر

Characterization of green Asparagus Nanocomposites

أظهرت نتائج تحليل FT-IR كما موضح في الشكل (3.4) امتدادات مختلفة من الروابط بأرقام موجية متنوعة تمثل انزياح الموجة للتردد 1637.54 و ظهرت الحزم عند الترددات (1076.32) سم⁻¹، و بحالته الحرة يظهر هذا المركب قمة امتصاص عند التردد 3437.02 سم⁻¹ و

يمكن القول أن عملية تحضير هذا المركب باستخدام مستخلص سيقان نبات الهليون قد نجحت لأن الموجات قد انزاحت عن موضعها السابق كما هو موضح في الشكل رقم (8.4) ، ويظهر الحلقات الأروماتية أحادية الاصرة C-H عند التردد (3437.02) سم⁻¹ و فعالية الأحماض الأمينية عند التردد عند نفس التردد السابق (3437.02) سم⁻¹ و تظهر مركبات الألكانات أحادية الاصرة C-H عند التردد 696.02 سم⁻¹ ، و تظهر المركبات الأمينية أحادية الاصرة N-H عند التردد 3437.02 سم⁻¹ ، و تظهر المركبات الكحولية والفينولات أحادية الاصرة O-H عند التردد 3437.02 سم⁻¹ .

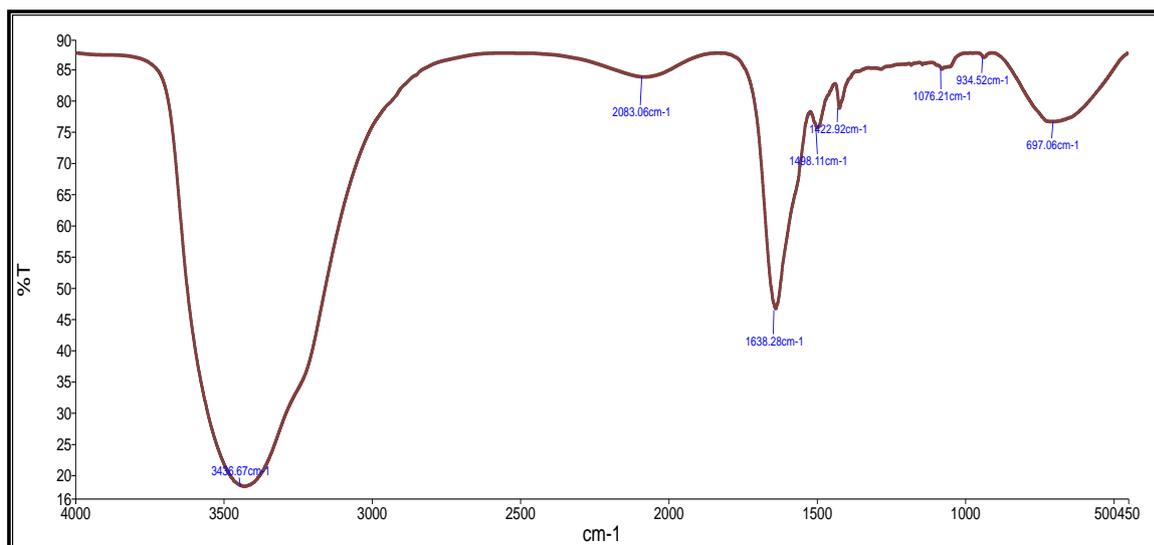


الشكل (3.4) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لمركب الهليون النانوي الأخضر (Asp.NPs) .

4-1-1-4. تشخيص مستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين.

Diagnosis of fresh Asparagus stem extract loaded with Metformin

أظهرت نتائج تحليل FTIR لمستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين كما موضح في الشكل (4.4) امتدادات مختلفة من الروابط بأرقام موجية متنوعة تمثل انزياح الموجة للتردد 1638.28 سم⁻¹ و ظهرت الحزم عند الترددات (1498.11 - 934.52) سم⁻¹ ، يظهر المستخلص المحمل بالعقار قمة امتصاص عند التردد 3436.67 سم⁻¹ ، ويظهر المركبات الأروماتية الحلقية أحادية الاصرة C-H عند التردد 3436.67 سم⁻¹ و مركبات الأحماض الأمينية N-H عند التردد عند التردد 3436.67 سم⁻¹ و تظهر المركبات الكحولية والفينولات أحادية الاصرة O-H عند التردد 3437.67 سم⁻¹ و تظهر مركبات الألكينات ثنائية الاصرة C=C عند التردد 1638.28 سم⁻¹ .

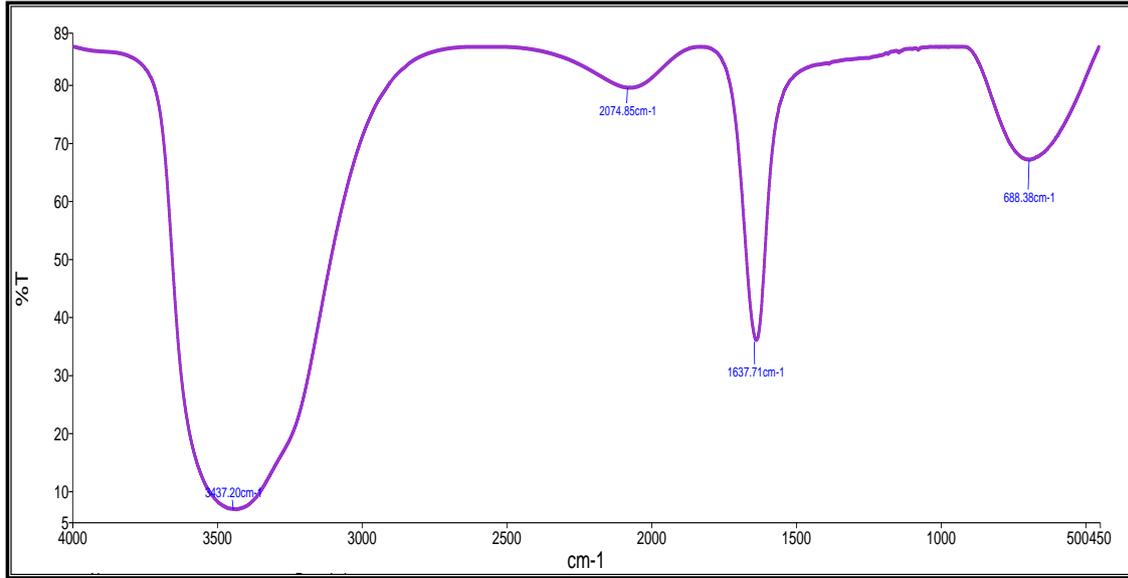


الشكل (4.4) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لمستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين (Asp.+Met.) .

5-1-1-4. تشخيص مركب الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين

Diagnosis of Asparagus Nanocomposite loaded with Metformin

أظهرت نتائج تحليل FTIR لمركب الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين كما موضح في الشكل (5.4) امتدادات مختلفة من الروابط بأرقام موجية متنوعة تمثل انزياح الموجة للتردد 1637.71 سم^{-1} ، و يظهر هذا المركب قمة امتصاص عند التردد 3437.20 سم^{-1} ، ويظهر المركبات الاروماتية الحلقية أحادية الاصرة C-H عند التردد 3437.20 سم^{-1} و مركبات الأحماض الأمينية N-H أحادية الاصرة عند التردد $(3437.20) \text{ سم}^{-1}$ و تظهر الالكينات ثنائية الاصرة C=C عند التردد 1637.71 سم^{-1} و تظهر المركبات الكحولية و الفينولات أحادية الاصرة O-H عند التردد 3437.20 سم^{-1} .



الشكل (5.4) يوضح طيف الأشعة تحت الحمراء FTIR لمركب سيفان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين (Asp.NPs+Met.).

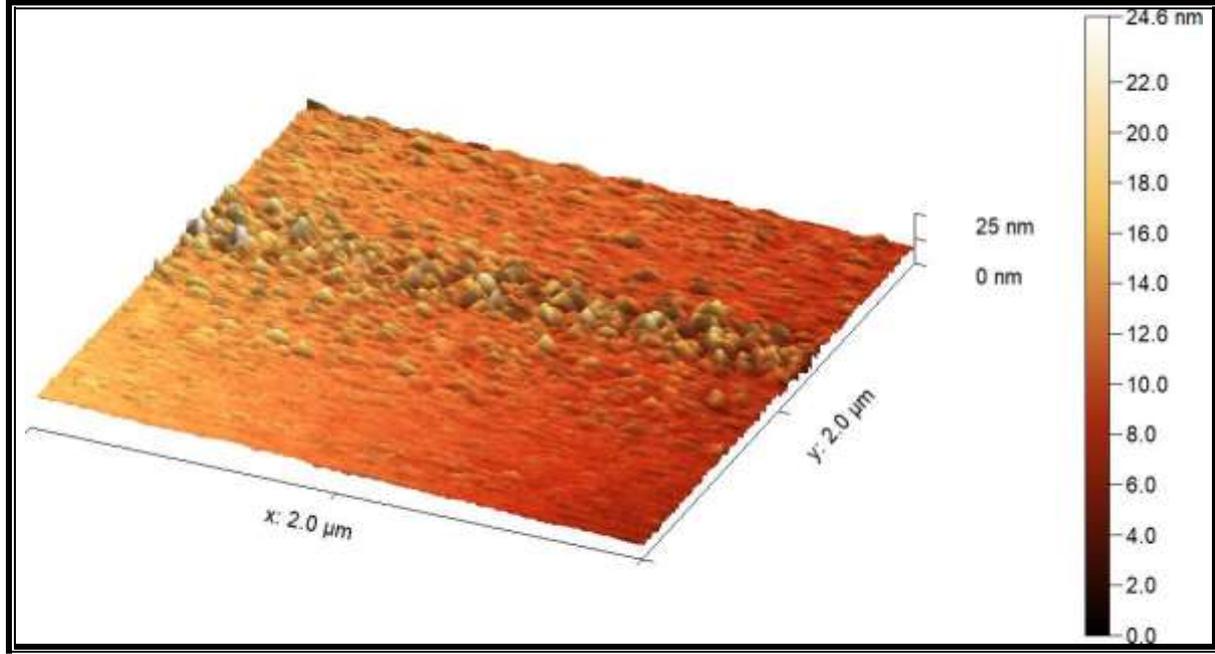
2-1-4 . مجهر القوة الذرية

Atomic Force Microscope (AFM)

1-2-1-4 . تشخيص عقار الميتفورمين

Diagnosis of Metformin

أظهرت نتائج الدراسة الحالية الصور المجهرية للقوة الذرية ، إذ كان معامل خشونة السطح الخارجي لجزيئات عقار الميتفورمين 1.90062 نانومتر وكما موضح في الشكل (6.4) ، بينما كان معدل الجذر التربيعي له 2.36988 نانومتر ، بينما كان أقصى ارتفاع للذروة 9.9939 نانومتر ، و أقصى ارتفاع للحفرة 113.8 نانومتر ، وكان درجة توزيع قيم النتوءات فيه 0.1528 - ، وأقصى ارتفاع له 262.5 نانومتر ، و نسبة المساحة البينية المطوره 7.441% ، وقيم شدة إضاءة مساحة السطح 3.793 نانومتر، و اتجاه الملمس 0.02296 نانومتر ، وكان الانحدار السطحي له 0.8976 . كما بينت نتائج الدراسة الحالية أن متوسط حجم عقار الميتفورمين كان 116.9 نانومتر .

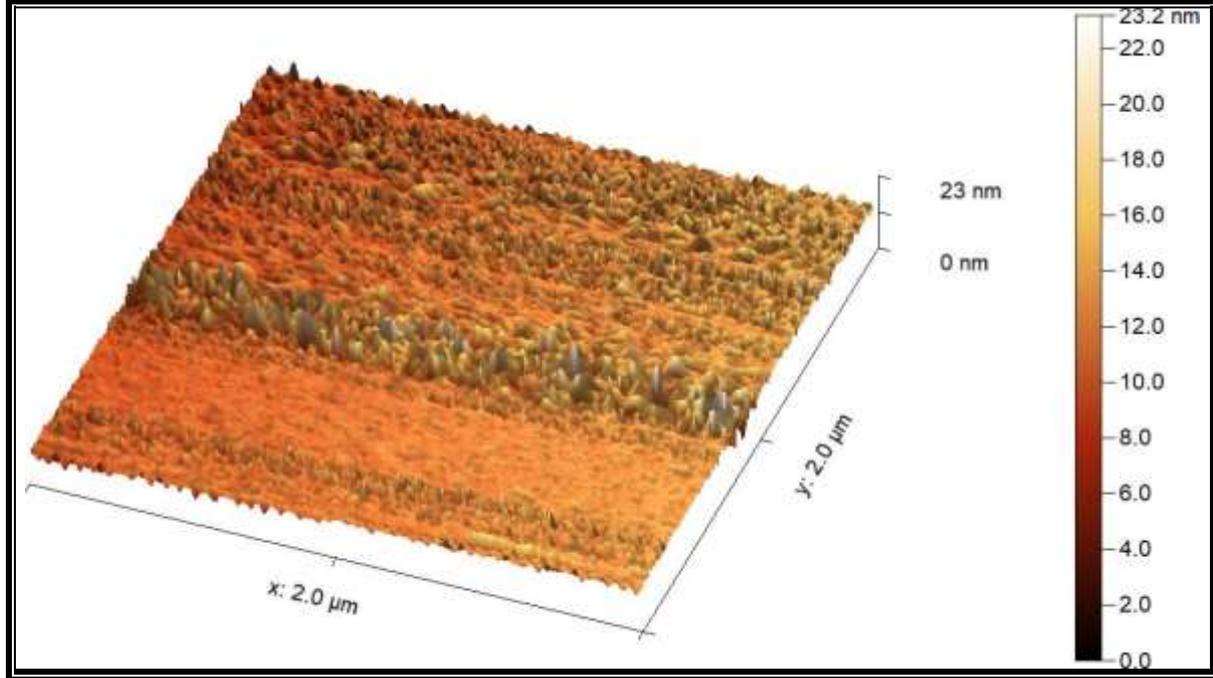


الشكل (6.4) يوضح صورة ثلاثية الابعاد بمجهر القوى الذرية لعقار الميتفورمين (Met.) .

4-2-1-2. تشخيص مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الحر

Characterization of fresh, free-range Asparagus stem extract

أظهرت نتائج الدراسة الحالية الصور المجهرية للقوة الذرية ، إذ كان معامل خشونة السطح الخارجي لجزيئات مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج 1.42235 نانومتر وكما موضح في الشكل (4.7) ، بينما كان معدل الجذر التربيعي له 1.84616 نانومتر ، بينما كان أقصى ارتفاع للذروة 11.7714 نانومتر ، و أقصى ارتفاع للحفرة نانومتر 11.4198 ، وكان درجة توزيع قيم النتوءات فيه 0.189101 ، وأقصى ارتفاع له 23.1911 نانومتر، و نسبة المساحة البينية المطوره 5.019% ، وقيم شدة إضاءة مساحة السطح 3.531 نانومتر، و اتجاه الملمس 0.0005986 نانومتر ، وكان الانحدار السطحي له 0.284571. كما بينت نتائج الدراسة الحالية أن متوسط حجم عقار الميتفورمين كان 176.5 نانومتر .

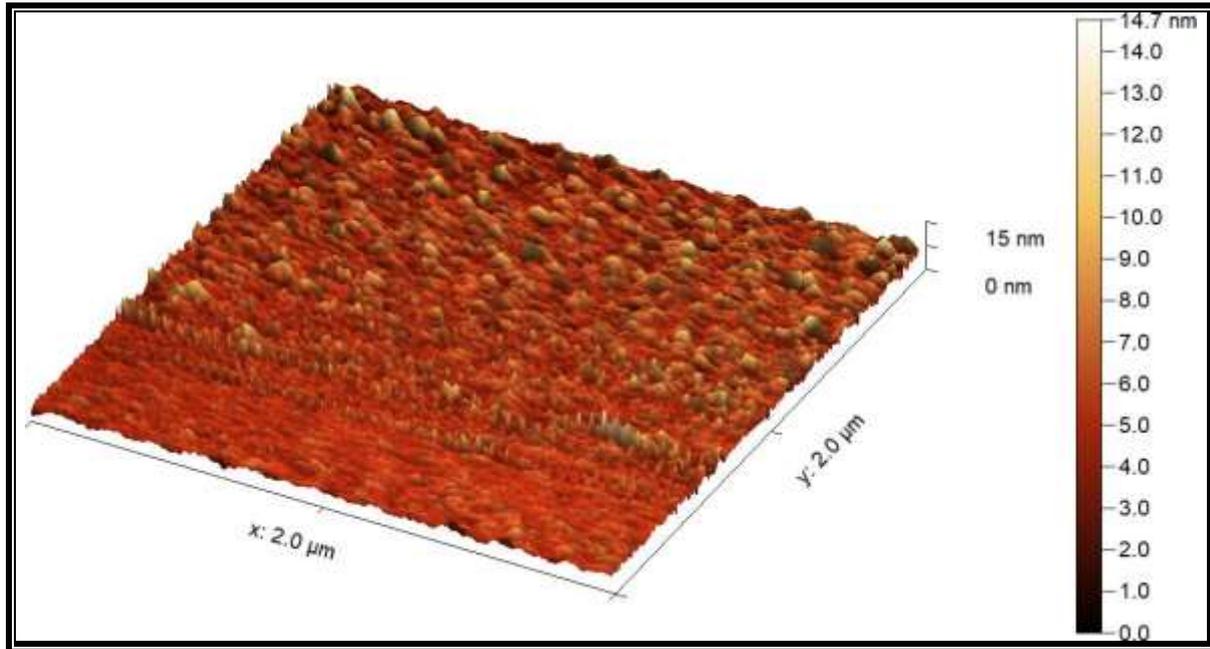


الشكل (7.4) يوضح صورة ثلاثية الابعاد بمجهر القوى الذرية لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الحر (Asp.).

3-2-1-4. تشخيص مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر

Characterization of green Asparagus Nanocomposites

أظهرت نتائج الدراسة الحالية الصور المجهرية للقوة الذرية ، إذ كان معامل خشونة السطح الخارجي لجزيئات المركب النانوي الأخضر 0.99681 نانومتر وكما موضح في الشكل (8.4) ، بينما كان معدل الجذر التربيعي له 1.28600 نانومتر ، بينما كان أقصى ارتفاع للذروة 9.9939 نانومتر ، و أقصى ارتفاع للحفرة 4.7540 نانومتر ، و نسبة المساحة البينية المطوره 3.113% ، وقيم شدة إضاءة مساحة السطح 2.186 نانومتر، و اتجاه الملمس 0.2433 نانومتر ، وكان درجة توزيع قيم النتوءات فيه 0.23800، وأقصى ارتفاع له 14.7479 نانومتر ، وكان الانحدار السطحي له 0.455508. كما بينت نتائج الدراسة الحالية أن متوسط حجم المركب النانوي الأخضر كان 45.83 نانومتر.

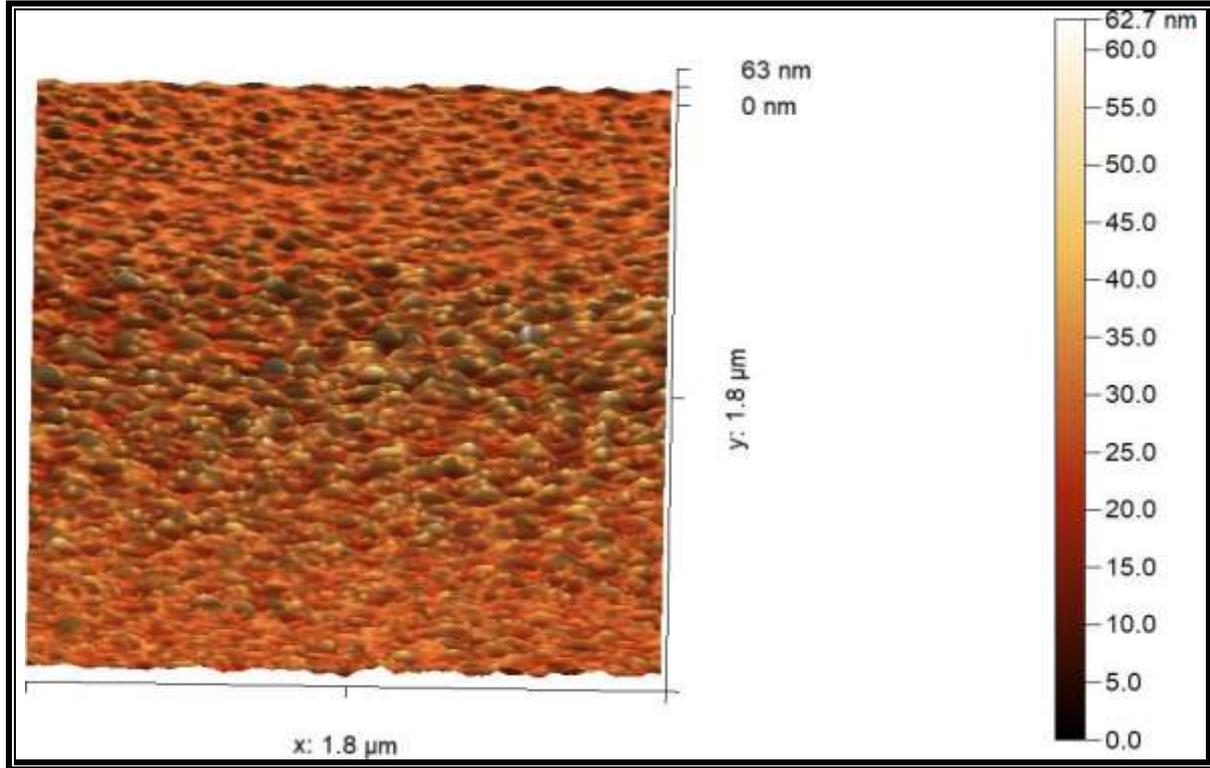


الشكل (8.4) يوضح صورة ثلاثية الابعاد بمجهر القوى الذرية لمركب سيقان الهليون النانوي الأخضر (Asp.NPs).

4-2-1-4. تشخيص مستخلص سيقان الهليون الحر المحمل بعقار الميتفورمين.

Diagnosis of free Asparagus stem extract loaded with Metformin

ظهرت نتائج الدراسة الحالية الصور المجهرية للقوة الذرية، إذ كان معامل خشونة السطح الخارجي لجزيئات مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين 4.16053 نانومتر وكما موضح في الشكل (9.4)، بينما كان معدل الجذر التربيعي له 5.45647 نانومتر، بينما كان أقصى ارتفاع للذروة 34.2901 نانومتر، وأقصى ارتفاع للحفرة نانومتر 28.3861، وكان درجة توزيع قيم النتوءات فيه 0.0659000، وأقصى ارتفاع له 62.6762 نانومتر، ونسبة المساحة البيئية المطوره 76.63%، وقيم شدة إضاءة مساحة السطح 8.059 نانومتر، واتجاه الملمس 0.006229 نانومتر، وكان الانحدار السطحي له 1.00184. كما بينت نتائج الدراسة الحالية أن متوسط حجم مستخلص نبات الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين كان 389.7 نانومتر.

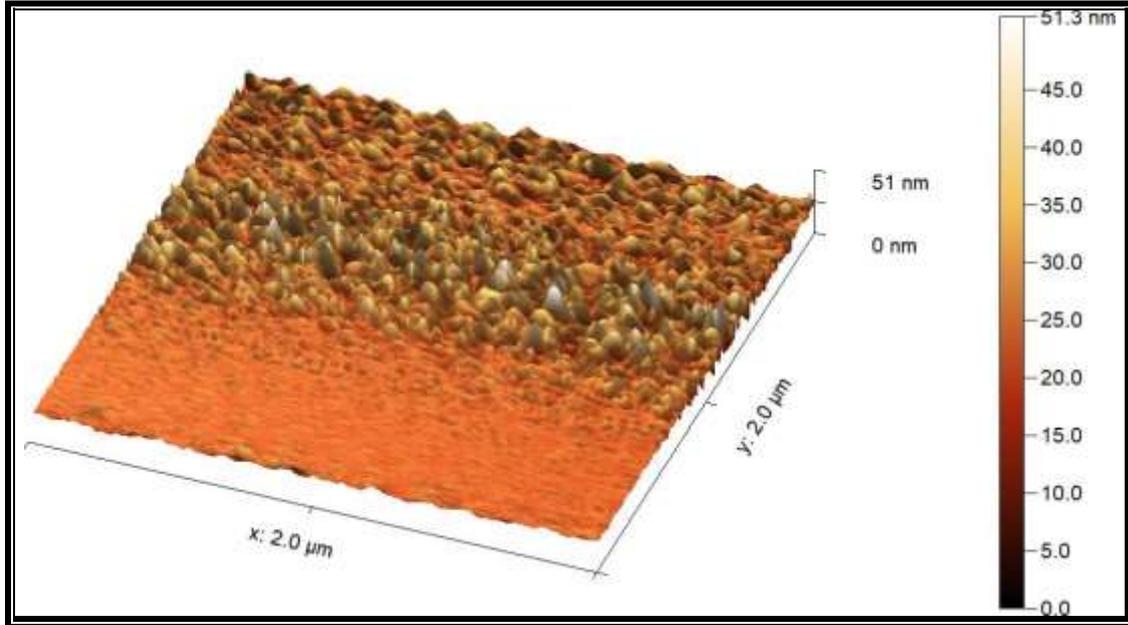


الشكل (9.4) يوضح صورة ثلاثية الابعاد بمجهر القوى الذرية لمستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين (Asp./Met.).

4-2-1-5. تشخيص مركب سيقان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين

Diagnosis of Asparagus stem Nanocomposite loaded with Metformin

ظهرت نتائج الدراسة الحالية الصور المجهرية للقوة الذرية، إذ كان معامل خشونة السطح الخارجي لجزيئات مستخلص سيقان ن الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين 3.03736 نانومتر وكما موضح في الشكل (10.4) ، بينما كان معدل الجذر التربيعي له 4.34698 نانومتر ، بينما كان أقصى ارتفاع للذروة 27.6571 نانومتر ، و أقصى ارتفاع للحفرة 23.6796 نانومتر، وكان درجة توزيع قيم النتوءات فيه 0.189502 وأقصى ارتفاع له 51.3367 نانومتر ، و نسبة المساحة البيئية المطوره 27.80% ، وقيم شدة إضاءة مساحة السطح 2.857 نانومتر، و اتجاه الملمس 0.00555 نانومتر، وكان الانحدار السطحي له 0.804462. كما بينت نتائج الدراسة الحالية أن متوسط حجم جزيئات المركب النانوي لسيقان نبات الهليون المحمل بعقار الميتفورمين كان 278.4 نانو متر.



الشكل (10.4) يوضح صورة ثلاثية الابعاد بمجهر القوى الذرية مركب سيفان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين (Asp.NPs./Met.).

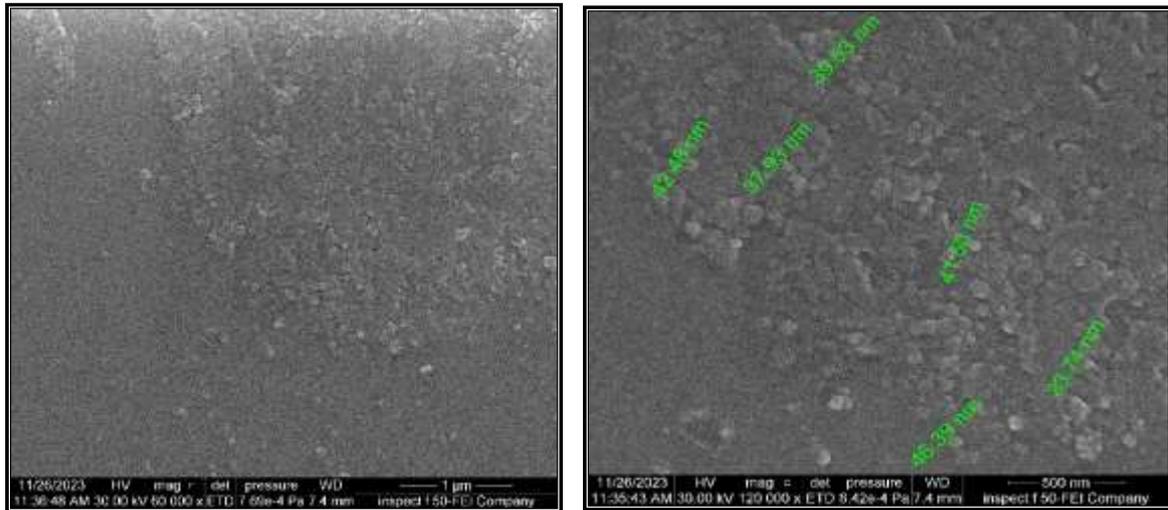
Scanning Electron Microscopy (SEM)

3-5-4. المجهر الالكتروني الماسح

Diagnosis of Metformin

1-3-1-4. تشخيص عقار الميتفورمين

أظهرت نتائج الفحص المجهرى تجانس وتوزيع جيد لجزيئاتها وسيادة الشكل الشبيهة بالكرات ولكن ذات سطح غير املس الذي يعد الافضل من ناحية التأثير لعقار الميتفورمين ، إذ تراوحت احجام الحبيبات بين (33.74-46.49) نانومتر وبمعدل 40.2167 نانومتر وهو يقع ضمن مدى (22-60) نانومتر ، وكما موضح في الشكل (11.4).

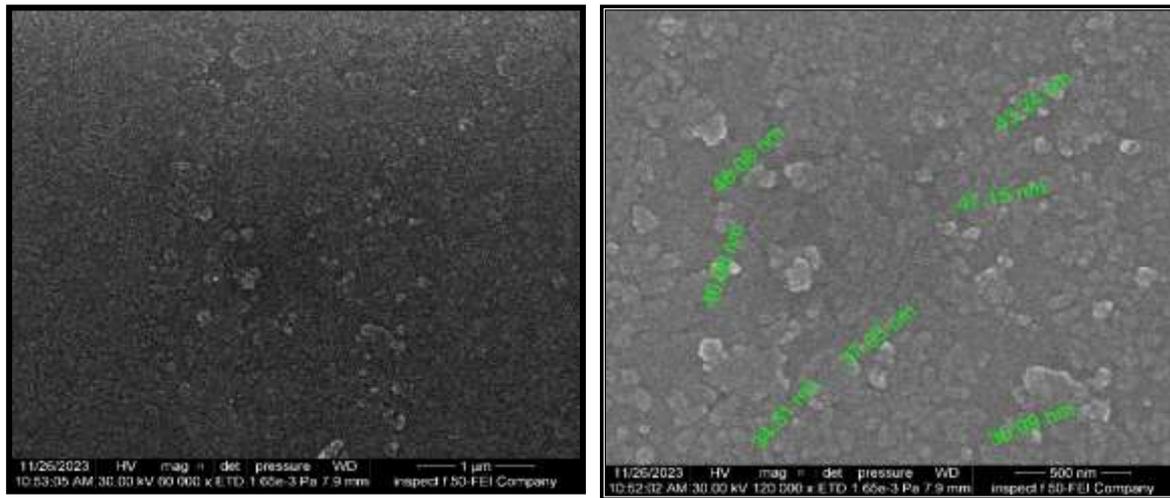


الشكل (11.4) يوضح صورة المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات عقار الميتفورمين (Met.) وعلى قوة التكبير 500 نانومتر، و 1000 مايكرومتر .

4-1-3-2. تشخيص مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الحر

Characterization of fresh, free-range Asparagus stem extract

أظهرت نتائج الفحص المجهرى تجانس وتوزيع جيد لجزيئاتها وسيادة الشكل الشبيهة بالكرات ولكن ذات سطح أملس الذي يعد الأفضل من ناحية التأثير لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج ، إذ تراوحت احجام الحبيبات بين (34.51 – 48.08) نانومتر و بمعدل 41.99857 نانومتر وهو يقع ضمن مدى (22-60) نانومتر ، كما موضح في الشكل (12.4).

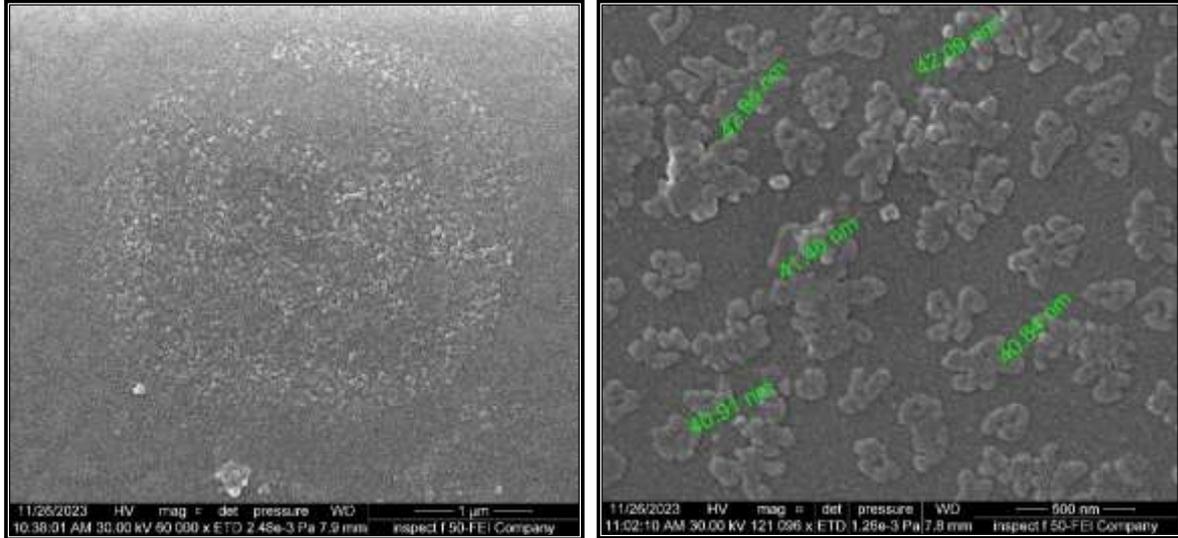


الشكل (12.4) يوضح المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مستخلص سيقان نبات الهليون الحر (Asp.)، وعلى قوة التكبير 500 نانومتر، و 1000 مايكرومتر .

4-1-3-3. تشخيص مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر

Characterization of green Asparagus Nanocomposites

أظهرت نتائج الفحص المجهرى تجانس و توزيع جيد لجزيئاتها وسيادة الشكل الشبيهة بالكرات ولكن ذات سطح أملس الذي يعد الأفضل من ناحية التأثير للمركب النانوي لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج ، إذ تراوحت احجام الحبيبات بين (40.84 – 42.84) نانومتر و بمعدل 41.616 نانومتر وهو يقع ضمن مدى (22-60) نانومتر ، كما موضح في الشكل (4.13).

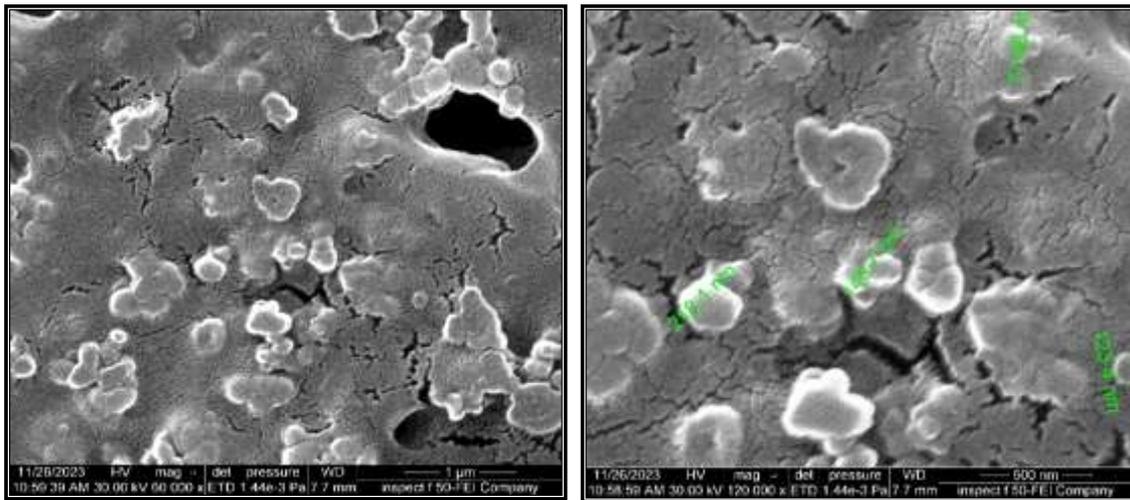


الشكل (13.4) يوضح المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر (Asp.NPs)، وعلى قوة التكبير 500 نانومتر ، و 1000 مايكرومتر.

4-3-1-4. تشخيص مستخلص سيقان الهليون الحر المحمل بعقار الميتفورمين.

Diagnosis of free Asparagus stem extract loaded with Metformin

أظهرت نتائج الفحص المجهرية تجانس وتوزيع جيد لجزيئاتها وسيادة الشكل الشبيهة بالكرات ولكن ذات سطح أملس و يحتوي العديد من التراكيب الكروية التي تمثل العلاج المحمل على المستخلص ناحية التأثير لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين ، إذ تراوحت أحجام الحبيبات بين (77.86 – 218.1) نانومتر وبمعدل 141.515 نانومتر وهو يقع ضمن مدى اكبر (22-60) نانومتر مما يدل على تحميل العلاج بنجاح ، كما موضح في الشكل (14.4).

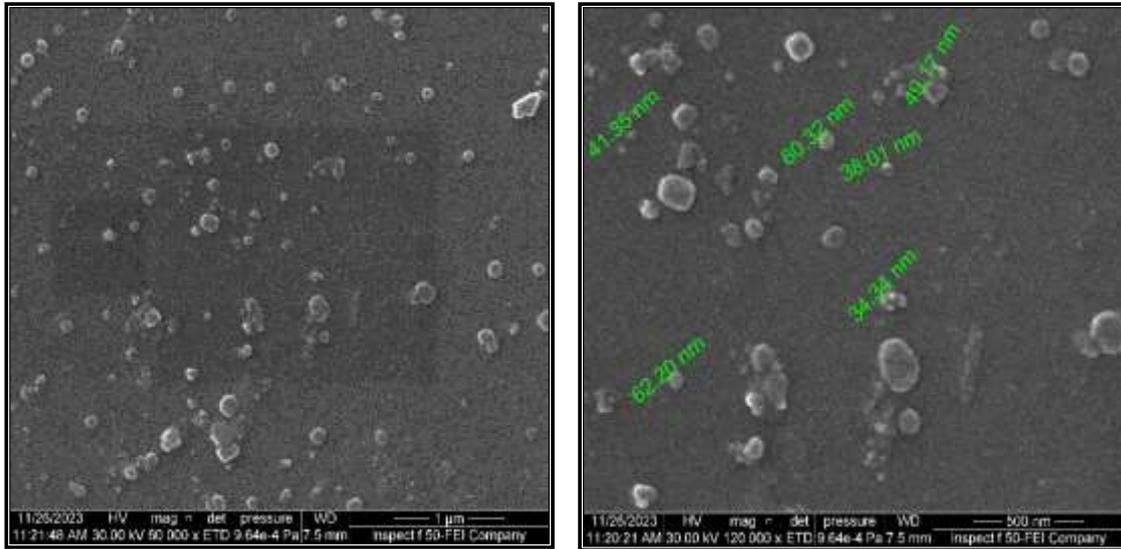


الشكل (14.4) يوضح المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين (Asp./Met.)، وعلى قوة التكبير 500 نانومتر، و 1000 مايكرومتر .

4-1-3-5. تشخيص مركب سيقان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين

Diagnosis of Asparagus stem Nanocomposite loaded with Metformin

أظهرت نتائج الفحص المجهرى تجانس وتوزيع جيد لجزيئاتها وسيادة الشكل الشبيهة بالكرات ولكن ذات سطح أملس الذي يعد الأفضل من ناحية التأثير للمركب النانوي لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين ، إذ تراوحت أحجام الحبيبات بين (34.34 – 62.20) نانومتر و بمعدل 47.565 نانومتر وهو يقع ضمن مدى (22-60) نانومتر و اكبر بقليل ، هذا دليل ان عملية التحميل للعلاج على المركب النانوي الأخضر لمستخلص سيقان الهليون قد نجحت و كما موضح في الشكل (15.4).



الشكل (15.4) يوضح المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مركب سيقان الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين (Asp.NPs./Met.)، وعلى قوة التكبير 500 نانومتر ، و 1000 مايكرومتر .

4-1-4 . الخصائص الفيزيائية للمعاملات العلاجية

Physical properties of therapeutic agents

جدول (1-4) الخصائص الفيزيائية لعقار الميتفورمين ، و مستخلص سيقان نبات الهليون قبل وبعد تحميله بعقار الميتفورمين ، و مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر قبل وبعد تحميله بعقار الميتفورمين .

AsperNps /Meto. (nm)	Asper./Meto. (nm)	Asper.Nps (nm)	Asper. (nm)	Meto. (nm)	الخصائص الفيزيائية للمعاملات العلاجية
0.00555	0.006229	0.2433	0.0005986	0.02296	اتجاه الملمس (Std) Texture direction
51.3367	62.6762	14.7479	23.1911	24.6116	اقصى ارتفاع (Sz) Maximum pit height
23.6796	28.3861	4.7540	11.4198	10.9336	اقصى ارتفاع للحفرة (Sv) Maximum pit height
0.804462	1.00184	0.238000	0.284571	0.279259	الانحدار السطحي (Sdq) Root mean square gradient
0.189502	0.065900	0.455508	0.189101	0.120486	درجة توزيع قيم النتوءات (Ssk) degree the roughness shap
2.857	8.059	2.186	3.531	3.793	قيم شدة إضاءة مساحة السطح Kurtosis (Sku)
27.80%	76.63%	3.113%	5.019%	7.441%	نسبة المساحة البينية المطورة (Sdr) Developed interfacial area ratio
27.6571	34.2901	9.9939	11.7714	13.6780	ذروة اقصى ارتفاع (Sp) Maximum peak height
3.03736	4.16053	0.99681	1.42235	1.90062	متوسط الارتفاع الحسابي (Sa) Arithmetical mean height
4.34698	5.45647	1.28600	1.84616	2.36988	مربع جذر متوسط الارتفاع (Sq) Root mean square height
278.4	398.7	45.83	176.5	116.9	معدل قطر الجزيئات Mean size

2-4. دراسة مستوى بعض الهرمونات في إناث الجرذان

Studying the level of some hormones in female rats

أظهرت نتائج الجدول (2.4) ان مجموعة الجرذان المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات (G2) والتي جرعت فموياً بمادة الليتريزول و لمدة 28 يوم حصل فيها انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى كل من هرمون الاستراديول E2 و هرمون البروجسترون Prog، كما حصل انخفاض ملحوظ في الهرمون المحفز لنمو الجريبات FSH و ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون التستوستيرون Testo و ارتفاع ملحوظ في الهرمون اللوتيني LH مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) .

كما اشارت النتائج إلى وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون Prog و انخفاض معنوي في مستوى هرمون E2 و انخفاض ملحوظ في مستوى هرمون LH , Testo في المجموعة العلاجية (G3) مقارنة مع مجموعة استحثاث PCOS (G2) ، كما إشارات النتائج إلى وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرموني E2, Prog و ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون التستوستيرون Testo و ارتفاع ملحوظ في الهرمون اللوتيني LH في مجموعة مستخلص سيقان الهليون الطازجة الطرية (G4) مقارنة مع مجموعة استحثاث PCOS (G2)، بينما اشارت النتائج إلى وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون E2 و Testo و ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون Prog و ارتفاع ملحوظ في مستوى هرمون LH و FSH في مجموعة مركب الهليون النانوي (G5) مقارنة مع مجموعة استحثاث PCOS (G2) .

بينما نلاحظ انخفاض معنوي ($P<0.05$) في هرمون Testo مع انخفاض ملحوظ في مستوى هرمون LH و FSH و ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون Prog في مجموعة مستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين (G6) مقارنة مع مجموعة استحثاث PCOS (G2) ، كما بينت النتائج وجود انخفاض ($P<0.05$) معنوي في مستوى هرمون E2 و Testo و انخفاض ملحوظ في مستوى كل من هرمون LH و FSH و ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هرمون Prog في مجموعة مركب الهليون النانوي المحمل بعقار الميتفورمين (G7) مقارنة مع مجموعة استحثاث PCOS (G2) .

بينما اشارت النتائج المبينة في الجدول رقم (2.4) إلى وجود ارتفاع ملحوظ في مستوى هرمون (LH) في المجاميع العلاجية (G4 , G5 , G6 , G7) مقارنة مع (G3) .بينما اشارت لوجود ارتفاع ملحوظ في مستوى هرمون (FSH) في (G4 , G5) مقارنة مع (G3) و وجود انخفاض ملحوظ لمستوى هرمون (FSH) في (G6 , G7) مقارنة مع (G3) . وأشارت أيضا إلى ارتفاع معنوي

(P<0.05) في مستوى هرمون (E2) في المجماميع العلاجية (G4 , G5 , G6 , G7) مقارنة مع (G3). وبينت ايضاً وجود انخفاض معنوي (P<0.05) في مستوى هرمون (Testo.) للمجماميع العلاجية (G4 , G5 , G6 , G7) مقارنة مع (G3). بينما اشارت لوجود انخفاض معنوي (P<0.05) في مستوى هرمون (Prog.) للمجماميع العلاجية (G4 , G5) وعدم حدوث أي تغير في المجماميع (G6 , G7) مقارنة مع (G3).

جدول (2-4) يوضح تأثير تكيس المبايض والعلاج بعقار الميتفورمين وبالمركب النانوي و مستخلص سيقان الهليون الطازج و المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين و مستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين على مستوى الهرمون اللوتيني LH والمحفز لنمو الجريبات FSH والاسترادايول E2 والتستوستيرون Testo. والبروجستيرون Prog. في مصل دم اناث الجرذان البيض.

Std. Deviation ± Mean					المعايير المعاملات
هرمون البروجسترون Prog ng/ml	هرمون التستوستيرون Testo ng/ml	هرمون الاستراديول E2 ng/ml	الهرمون المحفز لنمو الجريبات FSH IU/ml	الهرمون اللوتيني LH IU/ml	
1.881 ± 34.25 C	0.083 ± 0.42 B	0.83 ± 21.87 A	0.006 ± 0.06	0.130 ± 0.49	مجموعة السيطرة Control
1.700 ± 28.41 D	0.585 ± 3.53 A	0.79 ± 17.26 B	0.012 ± 0.04	0.024 ± 0.53	مجموعة استحثاث التكيس PCOS
1.491 ± 50.28 A	0.377 ± 2.78 A	0.53 ± 7.95 E	0.017 ± 0.06	0.055 ± 0.42	مجموعة عقار الميتفورمين Met.
1.209 ± 48.82 A B	0.076 ± 0.36 B	0.72 ± 15.01 C	0.012 ± 0.06	0.051 ± 0.54	مجموعة مستخلص سيقان الهليون Asp.
0.692 ± 49.51 A B	0.077 ± 0.53 B	0.37 ± 12.76 D	0.106 ± 0.17	0.079 ± 0.73	مجموعة المركب النانوي Asp.NPs
1.438 ± 52.88 A	0.039 ± 0.41 B	0.77 ± 17.40 B	0.015 ± 0.03	0.117 ± 0.64	مجموعة مستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين Asp.+Met.
1.280 ± 53.78 A	0.019 ± 0.37 B	0.66 ± 11.49 D	0.005 ± 0.02	0.089 ± 0.46	مجموعة المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين Asp.NPs+Met.
4.140	0.778	1.99	0.121	0.248	L.S.D

الحروف المختلفة (A,B,C,D,E) بصورة عمودية تشير إلى وجود فرق معنوي (P<0.05).

أظهرت النتائج المذكورة في الجدول (2.4) أن إناث الجرذان المصابة بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات المستحثة كان لديها زيادة معنوية في تركيز Testo. في مصل الدم و زيادة ملحوظه في تركيز LH وانخفاض ملحوظ لهرمون FSH و انخفاض معنوي في تركيز هرمون E2 و Prog. مقارنة مع السيطرة، تتفق هذه النتائج مع دراسة سابقة (Fritz and Speroff, 2011) التي وجدت أن مرضى متلازمة المبايض متعددة الكيسات لديهم تركيز مصل أعلى بكثير من LH و Testo. تتوافق النتائج مع نتائج (Kandasamy et al., 2016) الذين وجدوا زيادة معنوية في تراكيز LH و Testo. في المصل وانخفاض معنوي في تركيز E2 و Prog. في مرضى متلازمة المبايض متعددة الكيسات مقارنة مع السيطرة، بينت النتائج الحالية هناك انخفاض ملحوظ في تركيز FSH النتائج مشابهة لتلك التي سجلها (Kafali et al., 2004) ، وقد وجدوا أن تناول الليتروزول عن طريق الفم أدى إلى زيادة معنوية في تركيز كل من LH و Testo. في إناث الجرذان البالغة، في حين انخفض تركيز E2 بشكل كبير في مجموعة PCOS . و تم تسجيل انخفاض كبير في مستوى Prog. في مجموعة PCOS . و يعزى ظهور هذه النتائج إلى فرط الأندروجينية التي تعد السمة الرئيسية لمتلازمة تكيس المبايض، وينتج في المقام الأول عن زيادة إنتاج الأندروجين في المبايض، ودرجة أقل في الغدة الكظرية ، تشمل الآليات الأساسية التي تؤدي إلى زيادة إنتاج الأندروجين ، وفرط أنسولين الدم بسبب مقاومة الأنسولين وزيادة حجم خلايا القراب في سدى المبيض الموسع (Maharjan et al., 2010). تعكس مستويات هرمون التستوستيرون المرتفعة تراكم الأندروجينات لأن الليتروزول يعمل كمثبط أروماتيز غير ستيرويدي يمنع تحويل ركائز الأندروجين إلى هرمون الاستروجين E2، بينما يؤدي انخفاض هرمون الاستروجين E2 إلى إضعاف ردود الفعل السلبية على إنتاج LH في الغدة النخامية، مما يؤدي إلى زيادة مستويات LH (Kafali et al., 2004) ، مما يحفز خلايا القراب بشكل أكبر على إفراز هرمون التستوستيرون Testo، وترتبط مستويات LH المرتفعة سلبًا بمستوى هرمون البروجسترون Prog خلال المرحلة الأصفرية لدى النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات ، مما قد يعني أن انخفاض مستويات هرمون البروجسترون Prog. قد يرتبط بفرط إفراز LH في هذه المتلازمة. لقد تم الافتراض بأن تراكيز LH العالية قد تحفز تخليق الأندروجين العالي الذي لوحظ في هذه المتلازمة ، وذلك باستخدام البروجسترون كمقدمة، كما أن فرط الأندروجين الناجم عن LH يثبط تخليق البروجسترون، ويتم ذلك على الرغم من أن هذه الاحتمالات تحتاج إلى مزيد من التأكيد حسب دراسة (Alkalby and Hamzah, 2017).

كما كشفت نتائج الدراسة الحالية أن تناول عقار الميتفورمين (500 ملجم/60 كجم من وزن الجسم يوميًا) يؤدي إلى انخفاض ملحوظ في LH و Testo وهذا يتفق مع (2014)

AL-Mozie الذي وجد أن الجرذان المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات التي عولجت بعقار Met. أدت إلى انخفاض ملحوظ في مستوى Testo المرتبط مع زيادة في الجلوبيولين المرتبط بالهرمونات الجنسية (SHBG) ، ومن المرجح أن تعكس مستويات هرمون التستوستيرون Testo المرتفعة في متلازمة المبايض متعددة الكيسات تراكم الأندروجينات لأن تحويل ركائز الأندروجين إلى هرمون الاستروجين تم إيقافه بواسطة مثبط الأروماتيز، بينما يعكس الانخفاض في تركيز هرمون التستوستيرون Testo. في مجموعة الميتفورمين انخفاض تخليق الأندروجين الحيوي بواسطة المبيض، و يمكن أن يؤدي انخفاض إنتاج هرمون الاستروجين عن طريق تثبيط الهرمونات إلى زيادة إفراز LH في منطقة ما تحت المهاد والغدة النخامية على الأرجح عن طريق ردود الفعل السلبية لهرمون الاستروجين (Attia et al., 2001). وقد لوحظ التأثير الإيجابي للميتفورمين على فرط الأندروجينية لدى النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات (Marcondes et al., 2007). و من الممكن أن يؤدي تقليل مستويات الأنسولين المنتشرة باستخدام الميتفورمين إلى تحسين فرط الأندروجين في الدم (Ortega-Gonzalez et al., 2005, Baillargeon et al., 2004). و ذكر أن هرمون التستوستيرون الحر وهرمون الاستراديول قد انخفضا بشكل ملحوظ في مجموعة الميتفورمين المعالجة مقارنة مع مجموعة استحداث PCOS. بسبب التحسن في فرط الأندروجينية أو بسبب تأثير التغذية المرتدة على زيادة إنتاج المبيض لهرمون E2 الذي بالتالي يسبب استئناف تكوين الجريبات بصورة سليمة و طبيعية. قد يكون التأثير الإيجابي لعقار الميتفورمين Met. على فرط الأندروجينية في متلازمة تكيس المبايض بسبب : (1) انخفاض إفراز الغدة النخامية لهرمون LH، (2) انخفاض إفراز المبيض للأندروجينات (Israni and Goyal, 2010).

تأثير المكونات النشطة للمستخلص المائي البارد لسيفان نبات الهليون يحتوي هذا النبات على الأرجينين، الذي يتحول إلى أكسيد النيتريك وهو أحد أهم العناصر التي تعد من منظمات الهرمون اللوتيني وإفراز الهرمون المحفز لنمو الحويصلات (Zhao et al., 2011). إذ تسبب المركبات الفعالة في هذا النبات زيادة في مستويات هرمونات المحور تحت المهاد والغدة النخامية والغدد التناسلية في إناث الجرذان البيض ، وقد لوحظت أعلى زيادة في مستويات هرمونات FSH و LH و Prog و Testo و E2 في المجموعة العلاجية التي تلقت جرعة بتركيز (300 ملغم/كغم) من المستخلص المائي البارد لسيفان الهليون الطازجة الطرية (Jashni et al., 2016). أن نبات الهليون غني بمركبات الأحماض الأمينية ومشتقاتها مثل حمض الأسبارتيك والأرجينين (Sato and Tsukamoto, 2000). إذ يعمل هذا الحمض (حمض الأسبارتيك) على تحفيز إفراز الهرمونات المطلقة لموجهة الغدد التناسلية والهرمونات اللوتينية ، و أظهرت الاختبارات أن هذا الحمض الأميني

ينظم تخليق الهرمون اللوتيني عن طريق فوسفات أحادي الغوانوزين الحلقي بواسطة الرسول الثاني في الغدة النخامية (Pinilla *et al.*, 2001). ويبدو أن وجود مركبات الاستروجين النباتي في مستخلص الهليون فعال أيضا في زيادة مستويات هرمونات المبايض . الاستروجينات النباتية Phytoestrogens هي مركبات مشتقة من النباتات الطبيعية والتي تشبه وظائفها هرمون الاستروجين ، و تعد مركبات الصابونينات الستيرويدية مثل السارسابونين والبروتوديوسين والديوسجينين من أكثر مكونات الاستروجين المستخرجة من نبات الهليون الطازج سواء من الساق او الجذر (Shao *et al.*, 1997) . إذ تعمل هذه المركبات أيضا كمقدمة للبروجستيرون وتزيد من إفراز هذا الهرمون (Modaresi and Mahdian, 2012, Mokhtari *et al.*, 2008) .

وتميزت سيقان نبات الهليون بأنها غنية بالمعادن و الفيتامينات (Olas, 2024). التي لا تعمل فقط كعامل مساعد في أنظمة التنشيط الأنزيمية المختلفة لنمو ونضوج البويضات، ولكنها تؤثر أيضا على وظيفة المبيض والخصوبة (Azadi *et al.*, 2013, Nandi *et al.*, 2012). كما أن زيادة عدد الاجسام الصفرة يقابلها زيادة في LH ، حيث يؤثر LH على خلايا الجسم الأصفر، مما يؤدي إلى زيادة تخليق هرمون البروجسترون (Quirk *et al.*, 2004). ولذلك، فإن الزيادة في مستوى هرمون البروجسترون لم تكن غير متوقعة وفقا لزيادة عدد الاجسام الصفرة في الدراسة (Jashni *et al.*, 2016).

كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية زيادة واضحة في مستوى هرمون البروجسترون في مجموعة المركب النانوي لسيقان نبات الهليون (Asp.) مقارنة مع مجموعة استحضات PCOS بسبب تأثير المركبات الفعالة في السيقان و التي زادت فعاليتها وتأثيرها عند تفاعلها مع جسيمات الفضة النانوية NPs على متلازمة المبايض متعددة الكيسات إذ تم اختيار مستخلص سيقان الهليون (Asp.) و Asp.-NPs كدواء مفضل لعلاج فرط شحميات الدم المرتبط بمتلازمة تكيس المبايض، وفرط أنسولين الدم المضاد للاندروجين والإجهاد التأكسدي ، وعند مقارنتها بينهما وجد أن Asp.-NPs لديه نشاط مضاد للأكسدة أكثر من المستخلص الحر (Alwan and Al-Saeed, 2021). أظهرت Asp.-NPs كعلاج لمتلازمة المبايض متعددة الكيسات وتأثيراتها مقارنة بالميتفورمين انخفاضا كبيرا في مستويات الكوليسترول، وانخفاض تركيز هرمون التستوستيرون، ومستويات الإجهاد التأكسدي، مما يشير إلى أن لديهم نشاطا مضادا للأكسدة الذي يعد من أسباب PCOS لذلك فإن هذا الانخفاض علامة جيدة على تأثير Asp.NPs العلاجي على PCOS (Javid-Naderi *et al.*, 2023).

و أظهرت النتائج أيضا ارتفاعاً في مستوى البروجسترون و انخفاضاً في هرمون التستوستيرون مع انخفاض لم يصل حد المعنوية في هرمون LH و FSH في مجموعة (Asp.+)

(Meto.) وذلك دليل على أن العلاج عمل على خفض مستوى الكوليسترول في الدم و أيضاً عمل على تقليل نسبة الاندروجينات المخزونه في المبيض مما أدى إلى زيادة وجود الجسم الأصفر الذي هو مسؤول عن إفراز هرمون البروجسترون و بذلك فعالية العلاج اصبحت اكبر من فعالية المستخلص عند تحميلهما معاً إذ ان مركبات الفعالة التي تعمل مقدمة للبروجسترون تعمل مع مكونات العلاج الفعالة في تخفيف الأعراض و زيادة افراز الهرمونات (Jashni et al., 2016, Israni and Goyal, 2010). كما اظهرت النتائج ان تأثير المركب النانوي الأخضر المحمل بالعلاج كبير جداً من ناحية خفض معاملات الاكسدة و فرط الاندروجينية و تقليل مستوى الدهون الشحمية التي تعد أول أسباب متلازمة المبايض متعددة الكيسات وبذلك يعمل على معالجة الكيسات و زيادة أعداد الجسم الأصفر المولد لهرمون البروجسترون و انتاجه بنسبة عالية في الأنث و ايضاً يعمل على شفاء المبيض وزيادة تكون الحويصلات المبيضية و بمراحل تطور مختلفة بسبب فعاليتها معاً مستويات الكوليسترول، وانخفاض تركيز هرمون التستوستيرون، ومستويات الإجهاد التأكسدي (Lulseged et al., 2024, Javid-Naderi et al., 2023).

3-4. دراسة مستويات المعايير الدمية في دم اناث الجرذان

Studying the levels of blood parameters in the blood of female rats

أظهرت نتائج الدراسة الحالية المذكورة في الجدول (3.4) مستويات مختلفة من المعايير الدمية في المجاميع المدروسة ، حيث نلاحظ ان هناك ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في (WBC) و (LYM) و ارتفاع ملحوظ في كل من (GRAN) و (RBC) في مجموعة استحثاث PCOS (G2) مقارنة بمجموعة السيطرة (G1) .

بينما نلاحظ أنه هناك انخفاضاً معنوياً ($P < 0.05$) في كل من (WBC) و (LYM) و (GRAN) مع انخفاض ملحوظ في (RBC) في المجموعة المعالجة بـ Met. (G3) مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2) .

وأشارت النتائج أيضاً إلى انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في (WBC) و (LYM) و (GRAN) و انخفاض ملحوظ في (RBC) في المجموعة المعالجة بـ Asp. (G4) مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2) . كما بينت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في (WBC) و (LYM) و (GRAN) و انخفاض ملحوظ في (RBC) في المجموعة المعالجة بـ Asp.NPs. (G5) مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2) . و اظهرت أيضاً النتائج انخفاض معنوي

(P<0.05) في (WBC) و (LYM) و (GRAN) و انخفاض لم يصل حد المعنوية في (RBC) في المجموعة المعالجة بـ Asp.+Met. (G6) مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2). وبينت النتائج أيضاً ان هناك انخفاضاً معنوياً (P<0.05) في (WBC) و (LYM) و انخفاض ملحوظ في (RBC) و (GRAN) في المجموعة المعالجة بـ Asp.NPs.+Met. (G7) مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2).

كما أظهرت نتائج الجدول رقم (2.4) ارتفاع معنوي (P<0.05) في (WBC) في المجموعة العلاجية (G4 , G7) مقارنة مع (G3) ، بينما اشارت لوجود ارتفاع ملحوظ في (WBC) للمجاميع (G5 , G6) مقارنة مع (G3).

وأشارت النتائج أيضاً إلى ارتفاع معنوي (P<0.05) في (LYM) للمجاميع (G4 , G7) مقارنة مع (G3) ، و ارتفاع ملحوظ للمجاميع (G5 , G6) مقارنة مع (G3). كما بينت النتائج وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) في (GRAN) في المجاميع العلاجية (G4 , G5 , G6 , G7) مقارنة مع (G3). واطهرت أيضاً النتائج ارتفاع ملحوظ في (RBC) في المجاميع العلاجية (G5 , G6 , G7) مقارنة مع (G3).

جدول (3-4) يوضح تأثير تكيس المبايض والعلاج بعقار الميتفورمين وبالمركب النانوي و مستخلص سيقان الهليون الطازج و المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين و مستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين على مستويات المعايير الدموية (WBC ، LYM ، GRAN ، RBC) في دم اناث الجرذان البيض.

Std. Deviation ± Mean				المعايير المعاملات
RBC 10 ¹² /L	GRAN 10 ⁹ /L	LYM 10 ⁹ /L	WBC 10 ⁹ /L	
0.207 ± 5.85	0.616 ± 2.84 A	0.741 ± 4.32 C	1.757 ± 9.58 BC	مجموعة السيطرة Control
0.232 ± 6.42	0.318 ± 3.02 A	0.704 ± 14.3 A	0.861 ± 18.28 A	مجموعة استحداثا تكيس PCOS
0.562 ± 5.66	0.16 ± 0.76 C	0.418 ± 2.22 CD	0.660 ± 4.52 D	مجموعة عقار الميتفورمين Met.
0.114 ± 6.41	0.208 ± 1.94 AB	0.618 ± 7.52 B	0.587 ± 12.4 B	مجموعة مستخلص سيقان الهليون Asp.
0.234 ± 6.30	0.169 ± 1.06 C	0.375 ± 3.4 C	0.577 ± 5.28 D	مجموعة المركب النانوي Asp.NPs
0.14 ± 6.39	0.229 ± 1.86 AB	0.281 ± 4.1 C	0.631 ± 6.78 D	مجموعة مستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين Asp.+Met.
0.206 ± 6.21	0.438 ± 2.44 A	0.877 ± 6.18 B	0.617 ± 11.08 B	مجموعة المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين Asp.NPs+Met.
0.808	0.994	1.763	2.619	L.S.D

الحروف المختلفة (A,B,C,D,E) بصورة عمودية تشير إلى وجود فرق معنوي (P<0.05) .

اظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول ارتفاع معنوي في عدد خلايا الدم البيض WBC و مستوى الخلايا اللمفية LYM و الخلايا المحببة في الدم GRAN لإنات الجرذان المستحث فيها PCOS و هو من التغيرات الواضحة ذات الدلالة على زيادة نسبة الالتهاب بسبب أعراض متلازمة المبايض متعددة الكيسات من زيادة السمنة المفرطة و زيادة الاندروجينية و ارتفاع مستوى الكوليسترول في الجسم ، إذ تعد هذه الخلايا المناعية و بالمشاركة مع خلايا البلاعم هي الأكثر وفرة داخل الأنسجة الدهنية والمبيض، سواء في الحيوانات أم البشر (Figuroa et al., 2018, Care et al., 2012, Quintero et al., 2013, Wei et al., 2017,) ، لا سيما في الجريبات القرابية والأصفرية والأذينية، حيث تشارك في عمليات متعددة في المبيض، مثل تكوين الجريبات و الإباضة (Care et al., 2013, Zhang et al., 2008) تعد البلاعم ضرورية للحفاظ على التوازن بين المناعة الخلوية الوقائية والمدمرة في مرحلة الشفاء من الالتهاب (Juhas et al., 2019). يتقلب توزيعها طوال دورة المبيض مع ملاحظة أعلى الأرقام في مرحلتي الإباضة والجسم الأصفر، مما يدل

على التنظيم الهرموني (Care et al., 2013). أفادت دراسة سابقة أن فقدان البلاعم و الخلايا المناعية الأخرى كان مصحوبًا بتحريض العديد من الجينات المسببة للالتهابات، وهو ما يذكرنا بالعملية الفسيولوجية للتحلل الأصفر، وأن نقص هرمون البروجسترون في طور الأصفر غير كافٍ لتوفير الدعم الغذائي لتشكيل شبكة الأوعية الدموية، وهو أمر بالغ الأهمية لوظيفة الجسم الأصفر (Care et al., 2013). إما المجموعة المجرعة بعقار ال-Met. وهو من التغييرات البارزة في تحليل الدم إن زيادة عدد الخلايا البيض ناتج عن الإجهاد الفسيولوجي ويحدث هذا الارتفاع بسبب الاجهاد و السمنة المفرطة و تغيير مستويات الانسولين في الدم ويمكن أن يؤدي تسلل الخلايا المناعية الالتهابية إلى استجابة التهابية منخفضة الدرجة (Liu et al., 2015). تجلب الخلايا الحبيبية عوامل النمو والهرمونات، وتتفاعل مع البويضات، وتبني بيئة دقيقة عالية التخصص، وتؤدي أدوارًا أساسية في تطور الجريبات ونضجها (Almeida et al., 2018). و السمة المميزة لمتلازمة تكيس المبايض هي خلل التنسج الجريبي، والذي ورد في دراسات مختلفة أنه مرتبط بموت الخلايا المبرمج للخلايا الحبيبية (Shen and Wang, 2019, Tian et al., 2015). في مجموعة متلازمة تكيس المبايض، أظهر المبيضان بصيلات رتقية وبصيلات صغيرة في مرحلة مبكرة من التطور. بالإضافة إلى ذلك، كان هناك العديد من الأكياس الكبيرة مع عدد قليل من الخلايا الحبيبية، تم عكس هذه التغييرات المورفولوجية عن طريق إعطاء الميتفورمين (Jiang et al., 2022).

أظهرت نتائج الدراسة أن مستخلص سيقان الهليون الطازج بفضل ما يحتويه من مركبات أنه ثبت أن نسبة عالية من خلايا الدم البيض وخاصة الخلايا الليمفاوية مرتبطة بقدرة الحيوان على الأداء بشكل جيد فإن الزيادة في خلايا الدم البيض ناتجة عن وجود مركبات مضادة للأكسدة مثل الصابونين والفلافونويد والكلوكوسيدات والمنشطات في نبات الهليون لأن هذا النبات يحتوي على كلوكوسيدات و حمض الهليون والتي لها خصائص مضادة للالتهابات، فإن المركبات الكيميائية النباتية الموجودة في المستخلص قد تؤثر على عدد خلايا الدم البيض ونتيجة لذلك يكون لها تأثير حاسم على العمليات الالتهابية لبعض الحالات المرضية مثل العدوى البكتيرية و مرض القلب و الضعف الجنسي، قد يعني هذا أيضًا أن الهليون يعزز المناعة من خلال تنظيم العديد من السيتوكينات (Shen et al., 2022,) (Guo et al., 2020)، كما قد تكون الزيادة الملحوظة في العدلات وخلايا الدم البيض (WBC) في الحيوانات المعالجة من مستخلص السيقان بسبب قدرة النبات على إحداث درجة معينة من التحسن في المناعة وهذا ما اتفق مع دراستنا الحالية (Li et al., 2023, Witaszak et al., 2020)، استنادًا إلى نظام توصيل الدواء تمتلك تقنية النانو القدرة على علاج الأمراض عن طريق تمكين امتصاص الدواء بشكل أسرع والتفاعل الدوائي المستهدف في موقع معين وإطلاق الدواء في الجسم والحد

الأدنى من الآثار الجانبية والهروب من الجهاز المناعي (Javid-Naderi *et al.*, 2023, Zuo *et al.*, 2018).

اظهرت نتائج هذه الدراسة تأثير جزيئات الفضة النانوية تغيرات على عدد خلايا الدم البيض وتركيز الهيموجلوبين وعدد الخلايا الليمفاوية و الخلايا الحبيبية وهذا ما جاء متققا مع دراسة سابقة (Hussein and Khalaf, 2020) إذ ذكرت أن تعداد الدم الكامل كشف عن زيادة كبيرة في خلايا الدم البيض والهيموجلوبين وعدد الخلايا اللمفاوية في المجموعة المعاملة بجسيمات الفضة النانوية (Kim *et al.*, 2009, Shin *et al.*, 2007)، ان التغييرات في خلايا الدم البيض ربما يرجع ذلك إلى زيادة الاستجابة المناعية أو اضطرابات في مسارات الإشارات ونضج الخلايا والتي يمكن أن تؤثر على خلايا الدم الحمراء وكذلك انقسام وتطور الخلايا وهذا لا يتفق مع دراسة ذكرت أيضًا أنه حصل انخفاض كبير في عدد خلايا الدم البيض ومستوى الهيموجلوبين في جميع مجموعات الذكور والإناث وخلصت إلى أن جسيمات الفضة النانوية قادرة على إحداث تغييرات واسعة في المعايير الدموية في ذكور وإناث الجرذان (Cheraghi *et al.*, 2014).

بشكل عام أكدت نتائج هذه الدراسة عدم سمية جزيئات الفضة النانوية حسب النتائج بالجدول أعلاه و يوصى بإجراء مزيد من الدراسات للتنبؤ بتأثيرات هذه المادة على جميع الأعضاء . وبينت النتائج ايضاً ان فعالية المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين قد أثر على مستويات خلايا الدم البيضاء و الخلايا اللمفية و الخلايا الحبيبية ، وبما أن الميتفورمين هو دواء شائع الاستخدام لعلاج متلازمة المبايض متعددة الكيسات، وقد أظهر آثارًا إيجابية لاستعادة الإباضة، وتقليل زيادة الوزن، وتقليل الدورة الدموية لمستوى الأندروجين، وتقليل خطر الإجهاض، وتقليل خطر الإصابة بداء السكري (Johnson, 2014, Lashen, 2010). ومع ذلك، يرتبط الميتفورمين بعدد لا يحصى من الآثار الجانبية المعوية بما في ذلك الغثيان والإسهال والانتفاخ والطعم المعدني وآلام البطن (Lashen, 2010). غالبًا ما تتفاقم الآثار الجانبية بسبب الاستخدام المتكرر لجرعات عالية من الميتفورمين، وهو ما يستلزمه التوافر البيولوجي المنخفض عن طريق الفم ونصف العمر البيولوجي القصير (Cetin and Sahin, 2016). قامت العديد من الدراسات بدراسة الجسيمات النانوية المحتوية على الميتفورمين وسلطت الضوء على استخدام الجسيمات النانوية كاستراتيجية لتوصيل الدواء لتحسين توافره البيولوجي (Cetin and Sahin, 2016). في حين أن الجسيمات النانوية المحتوية على الميتفورمين لم تتم دراستها بعد في سياق متلازمة المبايض متعددة الكيسات، يفترض الباحثون أن استخدام الجسيمات النانوية يمكن أن يزيد من فعالية الميتفورمين كعلاج لمتلازمة

المبايض متعددة الكيسات لتقليل الوزن وتحسين الإباضة (Cetin and Lulseged *et al.*, 2024, Sahin, 2016).

4-4. دراسة تأثير أستحثاث متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعاملات العلاجية على بعض المعايير المناعية (IL-10) و (IL-17) في مصل الدم لاناث الجرذان.

Study of the effect of PCOS and therapeutic treatments on Immune parameters in the blood serum of female rats.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية المذكورة في الجدول رقم (3.4) مستويات مختلفة من المعايير المناعية في المجاميع المدروسة ، حيث نلاحظ ان هناك ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-10) في مجموعة استحثاث PCOS (G2) مقارنة بمجموعة السيطرة (G1) .

و أظهرت أيضاً نتائج الجدول رقم (3.4) ان هناك انخفاض لم يصل حد المعنوية في مستوى (IL-10) في المجموعة المعالجة بـ Met. (G3) مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2). وأشارت أيضاً إلى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-10) في المجموعة المعالجة بـ (G4) Asp. مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2). كما بينت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-10) في المجموعة المعالجة بـ Asp.NPs. (G5) مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2). واطهرت أيضاً النتائج انخفاض لم يصل حد المعنوية في مستوى (IL-10) في المجموعة المعالجة بـ Asp.+Met. (G6) مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2). وبينت النتائج ان هناك انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-10) في المجموعة المعالجة بـ Asp.NPs.+Met (G7) مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2) .

و بينت نتائج الجدول (4.4) لوجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-10) في المجموعة المعالجة بـ Asp.+Met. (G6) مقارنة مع (G3). بينما أشارت النتائج إلى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-10) في المجموعات العلاجية (G4 , G5 , G7) مقارنة مع (G3).

جدول (4-4) يوضح تأثير تكيس المبايض والعلاج بعقار الميتفورمين وبالمركب النانوي و مستخلص سيقان الهليون الطازج و المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين و مستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين على مستويات المعايير المناعية (IL-10) مصلى اناث الجرذان البيض.

L.S.D	Std. Deviation ± Mean	المعاملات
	IL-10	
0.275	0.095 ± 0.613 D	مجموعة السيطرة Control
	0.146 ± 1.320 A	مجموعة استحثاث التكيس PCOS
	0.309 ± 1.053 A	مجموعة عقار الميتفورمين Met.
	0.330 ± 1.008 B	مجموعة مستخلص سيقان الهليون Asp.
	0.096 ± 0.820 C	مجموعة المركب النانوي Asp.NPs
	0.188 ± 1.105 A	مجموعة مستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين Asp.+Met.
	0.115 ± 0.694 D	مجموعة المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين Asp.NPs+Met.
	0.298 ± 0.945	Total

الحروف الكبيرة المختلفة (A,B,C,D) تمثل الفروقات المعنوية بين قيم المجماميع .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن مستوى الانترلوكين-10 (IL-10) قد زاد عن الحد الطبيعي في مجموعة PCOS ويعود هذا الارتفاع إلى زيادة الالتهاب في الجسم مما يؤدي إلى تحفيز خلايا الدم البيضاء الرئيسية المضادة للالتهاب ، إذ يعمل على قمع وظائف الوحيدات و البلاعم و السيتوكينات المسببة للالتهاب مثل IL-17 و IL-1β و TNF-α و العدلات و الخلايا التائية ، كما ان الانترلوكين -10 يرتبط بالسمنة و يعمل على التصدي للسابتوكينات المؤيدة للالتهابات التي تسبب مقاومة الانسولين لدى النساء المصابات بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات و يعد الانترلوكين -10 هو السيتوكين الرئيسي المضاد للالتهاب الذي يعمل على تنظيم الجهاز المناعي . كما نلاحظ أن مستوى الانترلوكين -10 قد انخفض في المجموعة المعالجة بعقار الميتفورمين .Meto و ذلك يعود لفعالية هذا العقار في تنظيم مستوى السكريات و الأنسولين و الكولسترول في الجسم مما يقلل

الالتهابات المرتبطة بالسمنة و الالتهابات ايضاً إذ ان له فعالية ضد مرض السكر و الالتهابات (AI- Hashem, 2021) وبالتالي يعمل على تقليل مستوى انترلوكين -10 الذي يعمل كمضاد للالتهاب ايضاً و من ثم تقليل اعراض متلازمة المبايض متعددة الكيسات (Lord et al., 2003). ووجد ايضاً أن مستخلص سيقان الهليون الطازج قد أدى إلى تقليل مستوى انترلوكين -10 و هذا دليل على ان المستخلص عمل على تقليل مستويات الكلوكوز و الانسولين في الدم و الاجهاد التاكسدي بسبب احتواءه على مركبات مضادة للالتهاب و للاجهاد التاكسدي و بالتالي تقليل مسببات الالتهاب والتي تؤدي بدورها لتقليل مضادات الالتهاب مثل انترلوكين -10 (Guo et al., 2020). يمكن لمستخلص سيقان الهليون الطازج المستعمل في تحضير المركب النانوي الاخضر وتأثيراته المضادة للالتهابات أن تقلل من إنتاج IL-17 و IL-6 و TNF- α ، ومن ناحية أخرى، تسبب زيادة في IL-10 في الدم (Mousavi Maleki et al., 2023). وبالنظر إلى هذه الإمكانيات العلاجية للمركبات النانوية تم استخدام هذه التقنية بكثر مؤخراً وعند استخدام المستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازج في تحضير المركب النانوي الأخضر فهذا يعني انه يزيد من فعالية حمض الهليون الموجود في المستخلص ضد الالتهابات و يعمل على إنتاج جرعات فعالة من IL-10 التي تمنع تخليق السيتوكينات المؤيدة للالتهابات (Wang et al., 2018). كما أنه خلال العديد من الدراسات نلاحظ تأثير الميتفورمين على مؤشر كتلة الجسم و حساسية الانسولين و بذلك نجد أنه من الممكن أن تكون هناك علاقة تآزرية بين المركبات الكيميائية المكونة لعقار الميتفورمين الذي يعمل على تقليل مستويات الانسولين و الشحوم الدهنية في الجسم وتعزيز امتصاص الكلوكوز و من ثم تقليل كتلة الجسم (Naderpoor et al., 2015) و المكونات الفعالة لمستخلص سيقان الهليون مثل حمض الهليون الذي يمنع نشاط إنزيم الأكسدة الحلقية الثاني (COX2) المسبب للالتهاب وبذلك يزيد من فعاليته في تقليل مضادات الالتهاب (Jang et al., 2004) وعند تحميل العقار عليه زاد فعاليته عن فعاليته عندما كان حراً . كما نلاحظ أن عقار الميتفورمين زادت فعاليته بشكل كبير عند تحميله على المركب النانوي الأخضر و أعطى نتائج علاجية جيدة بوساطة تقليل مستويات الانترلوكينات المضادة للالتهاب كما كانت عليه في المجموعة المستحثة وهذا يعود للمركبات الفضة النانوي الخضراء التي تستهدف المناطق الالتهابية في الجسم وبما أنها محملة بالعلاج فهذا يعني زيادة فعالية كل منهما مما يقلل السمنة المسببة للالتهاب و أيضا يقلل الاجهاد التاكسدي الحاصل في الجسم و بالتالي تقليل مضادات الالتهاب في الجسم (El-Demerdash et al., 2024, Mousavi Maleki et al.,) (2023).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية المذكورة في الجدول رقم (5.4) مستويات مختلفة من المعايير المناعية في المجاميع المدروسة ، إذ نلاحظ أن هناك ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-17) في مجموعة استحثاث PCOS (G2) مقارنة بمجموعة السيطرة (G1) . و أظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-17) في المجموعة المعالجة بـ (G3) Met. مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2) . وأشارت أيضاً إلى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-17) في المجموعة المعالجة بـ (G4) Asp. مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2) . كما بينت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-17) في المجموعة المعالجة بـ (G5) Asp.NPs. مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2) . كما اظهرت النتائج انخفاض لم يصل حد المعنوية في مستوى (IL-17) في المجموعة المعالجة بـ (G6) Asp.+Met مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2) . وبينت النتائج أن هناك انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-17) في المجموعة المعالجة بـ (G7) Asp.NPs.+Met مقارنة بمجموعة استحثاث PCOS (G2) .

و أظهرت نتائج الجدول رقم (5.4) ان هناك ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-17) في المجموعة المعالجة بـ (G6) Asp.+Met. مقارنة مع (G3) . بينما أشارت النتائج إلى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى (IL-17) في المجموعات العلاجية (G4 , G5 , G7) مقارنة مع (G3) .

جدول (4-5) يوضح تأثير تكيس المبايض والعلاج بعقار الميتفورمين وبالمركب النانوي و مستخلص سيقان الهليون الطازج و المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين و مستخلص سيقان الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين على مستويات المعايير المناعية (IL-17) مصلى اناث الجرذان البيض.

L.S.D	Std. Deviation ± Mean	المعاملات
	IL-17	
0.202	0.146 ± 0.740 D	مجموعة السيطرة Control
	0.101 ± 1.213 A	مجموعة استحثاث التكيس PCOS
	0.131 ± 1.048 B	مجموعة عقار الميتفورمين Meto.
	0.133 ± 1.067 B	مجموعة مستخلص سيقان الهليون Asp.
	0.097 ± 0.941 C	مجموعة المركب النانوي Asp.NPs
	0.188 ± 1.105 A	مجموعة مستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين Asp.+Meto.
	0.247 ± 0.994 C	مجموعة المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين Asp.NPs+Meto.
	0.199 ± 1.016	Total

الحروف الكبيرة المختلفة (A,B,C,D) تمثل الفروقات المعنوية بين قيم المجماميع .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن مستوى الانترلوكين-17 (IL-17) قد زاد عن الحد الطبيعي في مجموعة PCOS ويعود هذا الارتفاع إلى زيادة مستويات الاجهاد التاكسدي و مقاومة الانسولين و خلل المبيض والالتهاب والسمنة المفرطة و غيرها من خصائص متلازمة المبايض متعددة الكيسات و قد تم ملاحظة وجود مجاميع فرعية من الخلايا التائية المساعدة 17 (Th17) المسببة للالتهاب و المنتجة لكل من (IL-17A) و (IL-17F) و التي تعتمد على الإشارات التي سببها المستويات المرتفعة لكل من (IL-6) و (TNF-α) (Özçaka et al., 2013). و يؤدي تحفيز عمل خلايا عامل النمو المتحول B- باستعمال IL-6 إلى ارتفاع التعبير عن IL-21 وتفعيل محول الإشارة و منشط النسخ-3، وبالتالي تنشيط مجموعات فرعية من Th17 وقيادة استجابة IL-17 المسببة للالتهابات (Kwok et al., 2012, Bettelli et al., 2007). و بطريقة مماثلة، TNF-α قد تتعاون

أيضاً مع IL-23 لتعزيز تعبير IL-17A (Liu *et al.*, 2011) ، ويعمل TNF- α أيضاً بشكل غير مباشر لتعزيز IL-17A عن طريق تحفيز تعبير IL-6 (Özçaka *et al.*, 2013, Brenner *et al.*, 1989). لذلك يوجد مستويات مرتفعة من IL-6 و TNF- α في قد تعمل الإناث المصابات بمتلازمة المبيض متعددة الكيسات على تعديل تعبير السيتوكينات IL-17، والذي قد يلعب دوراً في التسبب في المرض. علاوة على ذلك، فإن الأعضاء المسببة للالتهابات في عائلة IL-17 قد يساهمون بدورهم أيضاً في تعقيد الاستجابة الالتهابية في متلازمة المبيض متعددة الكيسات بوساطة العمل بالتآزر مع TNF- α لتحفيز تعبير IL-6. لقد ثبت أن السيتوكينات IL-17 تلعب دوراً مهماً في المضاعفات المرتبطة بمتلازمة المبيض متعددة الكيسات مثل تصلب المفاصل، وهو السبب الرئيسي للأمراض القلبية الوعائية (Butcher and Galkina, 2011) ، ولها تأثيرات تآزرية مع TNF- α على الإجهاد التأكسدي (Özçaka *et al.*, 2013). و بينما يؤدي عقر الميتفورمين إلى تقليل مقاومة الانسولين و أيضاً تقليل نسبة الدهون و مستوى الكولسترول و يعزز امتصاص الكلوكرز و بذلك ينظم هذه العوامل و يقلل من نسبة الالتهاب في الجسم و التي ارتفعت بسبب زيادة عوامل السممة المفرطة و الاجهاد التأكسدي (Mohammed *et al.*, 2019). كما بينت النتائج أن مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج قلل من مستوى الانترلوكين المسبب للالتهاب في الجسم وذلك بسبب المركبات الفعالة ذات التأثير المناعي و المركبات المضادة للالتهاب الموجودة في السيقان مثل حمض الهليون و بذلك نلاحظ انه يقلل نسبة الانترلوكين -17 المسبب للالتهاب (Guo *et al.*, 2020)، إذ أظهر مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج تثبيط إطلاق TNF- α داخل الخلايا في العدلات الفأرية وكذلك كريات الدم البيضاء في السائل الجنبى و بذلك يقلل و الذي يعمل بالتآزر مع IL-6 في تحفيز تكون المجاميع الفرعية المساعدة (Th17) التي تنتج كل من (IL-17A) و (IL-17E) (Joshi *et al.*, 2010). السيتوكينات المضادة للالتهابات هي جزيئات تنظيمية تثبط الاستجابة المناعية (Opal and DePalo, 2000). أظهرت المركب النانوي لمستخلص سيقان الهليون Asp.NPs. فعالية مضادة للالتهابات عن طريق تقليل إطلاق السيتوكينات المؤيدة للالتهابات (TNF-alpha و IL-6 و IL-1 و beta و IL-17) ، السيتوكينات المضادة للالتهابات هي جزيئات تنظيمية تثبط الاستجابة المناعية (Opal and DePalo, 2000). يمكن تصميم المركبات النانوية لاستهداف الخلايا المناعية بشكل مباشر وقمع نشاطها أو تجنب التعرف على المناعة (Kawai and Akira, 2011). تلعب Asp.NPs دوراً مهماً في منع معززات الالتهاب مثل السيتوكينات والإنزيمات المساعدة للالتهابات عند مقارنتها بنظيراتها السائبة ، تم الإبلاغ عن أن العديد من المركبات النانوية المعدنية وأكسيد المعادن تتمتع بخصائص مضادة للالتهابات مثل الفضة. تعد الأساليب المضادة للسيتوكينات باستخدام المركبات الفضية النانوية الخضراء طريقة أخرى مثيرة للاهتمام لتقليل الالتهاب حيث يتم منع

التفاعل بين السيتوكينات ومستقبلاتها السيتوكينات، لذلك تعتبر متلازمة تكيس المبايض حالة مسببة للالتهابات، كما أن Asp.NPs لها تأثير مفيد في تقليل السيتوكينات الالتهابية (Mugade *et al.*, 2017). تعد المستخلصات النباتية مضاد جيد للالتهابات بوساطة تأثيرها على الخلية وذلك بتقليل تخليق أكسيد النترريك لأن انتاجه الزائد سيؤدي الى تدمير وظيفي للأنسجة الطبيعية اثناء الالتهاب الحاد فيتم تحفيز إطلاق السيتوكينات الالتهابية وأكسيد النترريك والجذور الحرة التفاعلية من الخلايا المناعية (Rao *et al.*, 2007) فعند تحميل المستخلص النباتي بعقار ما فأنا نزيد من فعالية هذا العقار فخلال هذه الدراسة تم تحميل عقار الميتفورمين على المستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازج و بذلك زاد فعاليته في التأثير على مقاومة الانسولين و تنظيم السكريات و الشحوم الدهنية في الجسم مما يقلل الخلايا الالتهابية و السيتوكينات الالتهابية و أيضاً قلت كميته العقار المستعمل و الآثار الجانبية المحتملة لهذا العقار (Mousavi Maleki *et al.*, 2023) تتمثل الفائدة الأساسية لحاملات الأدوية النانوية مثل المركب النانوي لسيقان نبات الهليون المحمل بعقار الميتفورمين في تعزيز التسليم المستهدف للعقاقير إلى موقع التأثير تُعرف هذه العملية باسم استهداف الأدوية ويمكن تقسيمها إلى طرق استهداف نشطة وسلبية قد يؤدي تغليف الجزيئات النشطة بيولوجياً في ناقلات النانو إلى زيادة توافرها البيولوجي وقد يؤدي إلى ثباتها، استخدام ناقلات النانو في توصيل الأدوية لتحسين جودة الأدوية وبالتالي تقليل الآثار الجانبية وتقليل جرعة الأدوية المستخدمة وبالتالي فإن هذا العقار بعد تحميله أصبح له تأثير أكبر في تقليل مسببات الالتهاب و هي (IL-6 و IL-17) (Yacoub *et al.*, 2022, Ulbrich and Lamprecht, 2010).

5-4. دراسة المعايير النسجية Study of histological parameters

أظهرت نتائج المقاطع النسجية الملونة بصبغة الهيماتوكسيلين-الايسين المأخوذة من مبايض إناث الجرذان البيض التي تم دراستها ، وكانت النتائج كالاتي :

1-5-4. مجموعة السيطرة (G1) Control Group (G1)

أظهرت صورة نسيج المبيض تركيب نسجي طبيعي للمبيض متمثل بالفشرة الخارجية Outer cortex واللب الداخلي Central medulla و وجود حويصلات جراف Graafian follicles و الجسم الأصفر Corpus luteum بكثرة ووجود الحويصلات الابتدائية Primordial follicles إضافة الى وجود الرتق الحويصلي Atretic follicles كما في الشكل (16.4).

2-5-4. مجموعة متلازمة تكيس المبايض (G2) Polycystic Ovary Syndrome Group (G2)

أظهرت صورة نسيج المبيض للجرذان المستحدث فيها تكيس المبايض بواسطة الليتريزول العديد من التكيسات او الحويصلات الكيسية المتوسعة Cysts follicles بصورة كبيرة على سطح المبيض ووجود الحويصلات الابتدائية Primordial follicles فضلاً عن الكثير من الرتق الحويصلي Atretic follicles و قلة او انعدام الجسم الأصفر Corpus luteum كما في الشكل (17.4).

3-5-4. مجموعة عقار الميتفورمين (G3) Metformin Drug Group (G3)

أظهرت صورة نسيج المبيض للجرذان التي تم الحصول عليها من الجرذان المعالجة بعلاج الميتفورمين وجود الحويصلات الكيسية المتوسعة Cysts follicle بصورة قليلة جداً او منعدمة ووجود الحويصلات الابتدائية Primordial follicles و الحويصلات الأولية Primary follicles و حويصلة كراف Graafian follicles و الجسم الأصفر Corpus luteum إضافة الى الكثير من الرتق الحويصلي Atretic follicles كما في الشكل (18.4).

4-5-4. مجموعة مستخلص سيقان الهليون (G4) Asparagus stems extract Group(G4)

أظهرت صورة نسيج المبيض للجرذان المعاملة بمستخلص سيقان نبات الهليون الطازجة ، إذ يلاحظ فيه وجود الحويصلات الابتدائية Primordial follicles و الحويصلات الأولية Primary follicles و وجود حويصلات كراف Graafian follicles ، أيضاً يلاحظ فيها وجود الجسم الأصفر Corpus luteum و غياب الحويصلات الكيسية Cysts follicles كما هو في الشكل (19.4).

5-5-4. مجموعة المركب النانوي (G5) Nanocomposite Group (G5)

أظهرت صورة نسيج المبيض للجرذان المعاملة بالمركب النانوي لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازجة الطري ، إذ يلاحظ فيه وجود الحويصلات الثانوية Secondary follicles و الرتق الحويصلي Atretic follicles ، أيضاً يلاحظ فيها وجود الجسم الأصفر Corpus luteum و وجود الحويصلات الكيسية Cysts follicles بصورة قليلة جداً أو منعدمة كما هو في الشكل (20.4).

4-5-6. مجموعة مستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين

Asparagus stem extract loaded with Metformin Drug Group(G6)

أظهرت صورة نسيج المبيض للجرذان المعاملة بمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج المحمل بعقار الميتفورمين ، إذ يلاحظ فيه وجود الحويصلات الابتدائية Primordial follicles و الحويصلات الثانوية Secondary follicles ، إضافة لوجود الجسم الأصفر Corpus luteum و غياب الحويصلات الكيسية Cysts follicles أو وجودها بصورة قليلة جداً كما هو في الشكل (21.4).

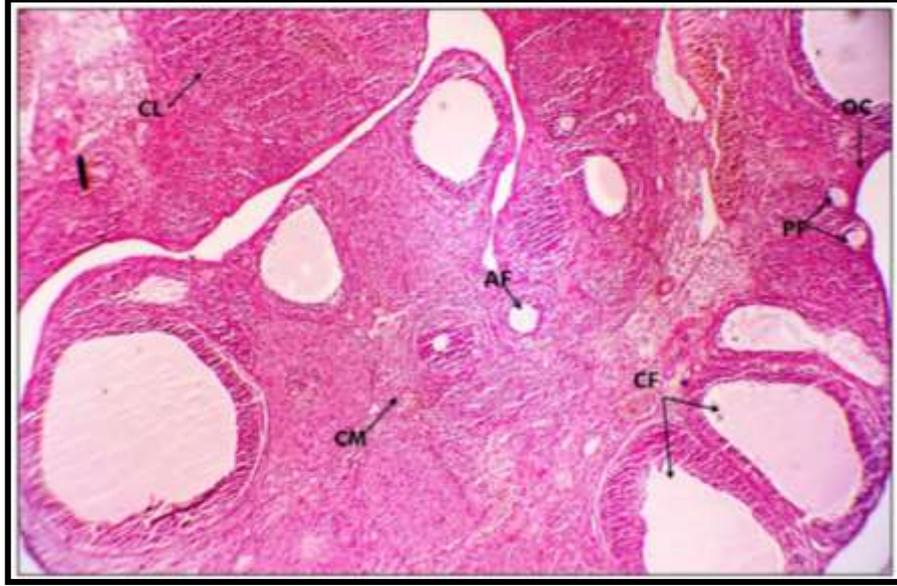
4-5-7. مجموعة المركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين

Nanocomposite loaded with Metformin Drug Group (G7)

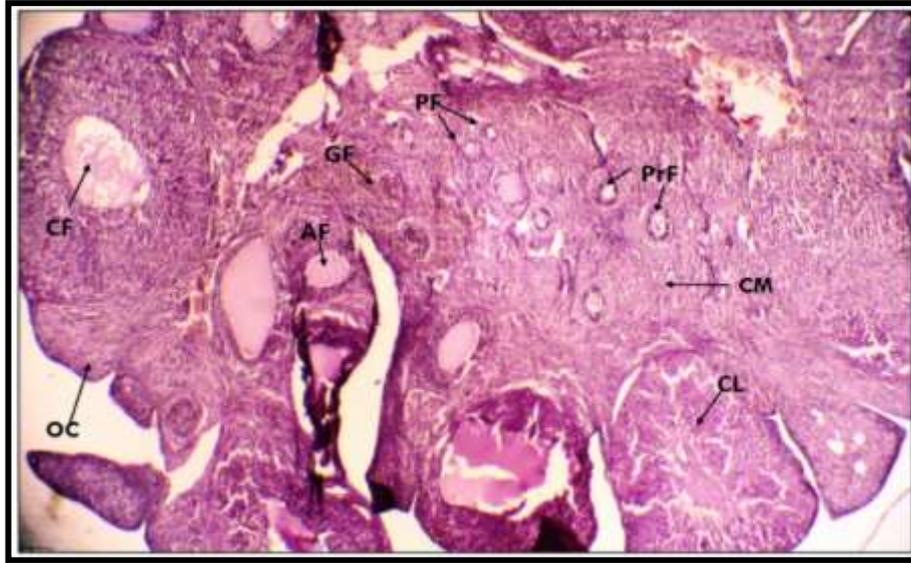
أظهرت صورة نسيج المبيض للجرذان المعاملة بالمركب النانوي لمستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين ، إذ يلاحظ فيه وجود الحويصلات الابتدائية Primordial follicles و الحويصلات الأولية Primary follicles و وجود حويصلات جراف Graafian follicles ، أيضاً يلاحظ فيها وجود الجسم الأصفر Corpus luteum و غياب الحويصلات الكيسية Cysts follicles كما هو في الشكل (22.4).



الشكل (16.4) مقطع نسجي في مبيض انثى الجرذان البيض لمجموعة السيطرة، يلاحظ فيها تركيب نسجي طبيعي تتمثل بالقشرة الخارجية Outer cortex(OC) واللّب الداخلي Central medulla (CM) و وجود حويصلات جراف(GF) Graafian follicles و الجسم الأصفر Corpus luteum (Cl) بكثرة و الحويصلات الابتدائية Primordial follicles (PF) إضافة الى وجود الرتق الحويصلي (AF) Atretic follicles (40X H&E).

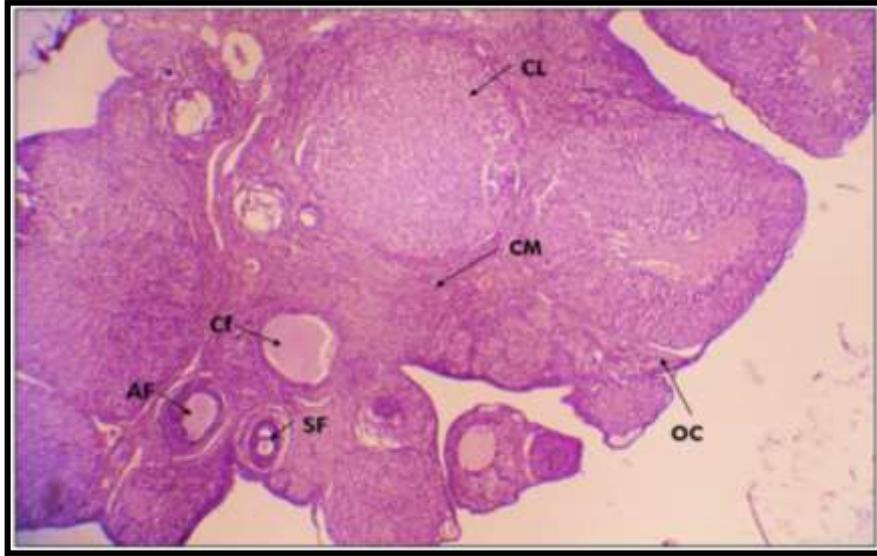


الشكل (17.4) مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات ممثل بالقشرة الخارجية (OC) واللب الداخلي (CM) ووجود الجسم الأصفر (CL) و يلاحظ وجود التكيسات او الحويصلات الكيسية المتوسعة (CF) بصورة كبيرة جداً ووجود الحويصلات الابتدائية (PF) إضافة الى الكثير من الرتق الحويصلي (AF) (40X H&E).

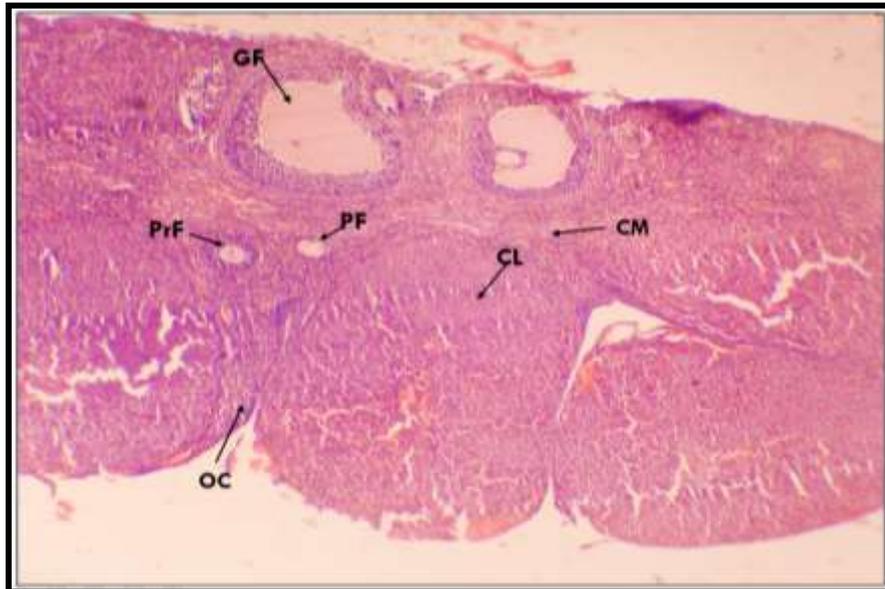


الشكل (18.4) مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعاملة بعلاج الميتفورمين ، ممثل بالقشرة الخارجية (OC) واللب الداخلي (CM) و يلاحظ وجود الحويصلات الكيسية المتوسعة (CF) بصورة قليلة جداً او منعدمة ووجود الحويصلات الابتدائية (PF) والحويصلات الأولية (PrF) و Primary follicles (PrF) و

وجود حويصلات جرافف (GF) و الجسم الأصفر (CL) إضافة الى الكثير من الرتق الحويصلي (AF) (40X H&E).

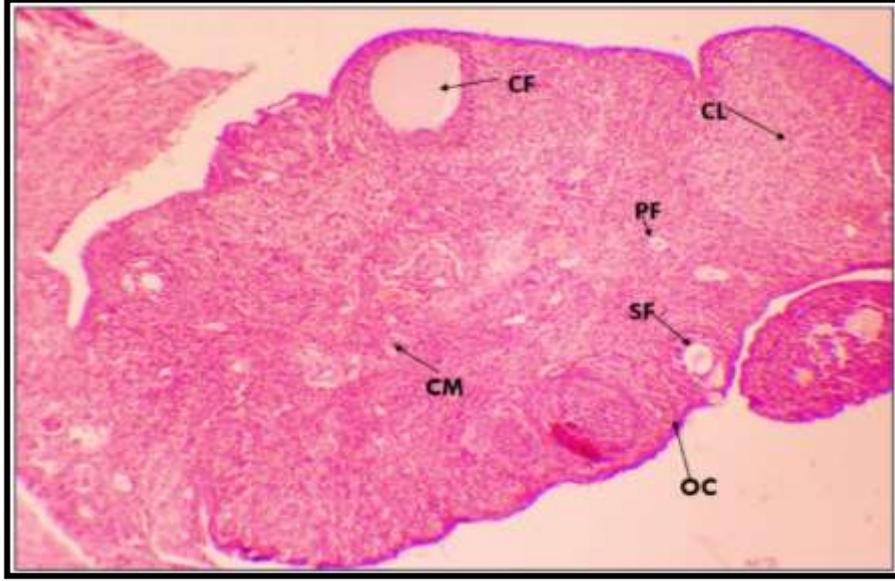


الشكل (19.4) مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعالجة بمستخلص سيقان نبات الهليون الطازجة الطرية ممثل بالقشرة الخارجية (OC) Outer cortex واللب الداخلي (CM) Central medulla ، إذ يلاحظ فيه وجود الحويصلات الابتدائية (PF) Primordial follicles و الحويصلات الأولية (PrF) Primary follicles و وجود حويصلات جرافف (GF) Graafian follicles ، أيضاً يلاحظ فيها وجود الجسم الأصفر (CL) corpus luteum كما يلاحظ غياب الحويصلات الكيسية (CF) Cysts follicles (40X H&E).



الشكل (20.4) مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعاملة بالمركب النانوي لمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج الطري ، ممثل بالقشرة الخارجية Outer cortex (OC) واللب الداخلي (CM) Central medulla ، و يلاحظ وجود الحويصلات الثانوية Secondary follicles

(SF) ، و وجود الرتق الحويصلي (AF) و الجسم الأصفر (CL) Corpus luteum ، إضافة لوجود الحويصلات الكيسية بصورة قليلة جداً أو منعدمة (CF) Cysts follicles (40X H&E).



الشكل (21.4) مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسيات و المعالجة بمستخلص سيقان نبات الهليون الطازجة الطرية ممثل بالقشرة الخارجية (OC) Outer cortex واللب الداخلي (CM) Central medulla ، إذ يلاحظ فيه وجود الحويصلات الابتدائية (PF) Primordial follicles و الحويصلات الأولية (SF) Secondary follicles ، أيضاً يلاحظ فيها وجود الجسم الأصفر Corpus luteum (CL) كما يلاحظ قلة أو غياب الحويصلات الكيسية (CF) Cysts follicles (40X H&E).



الشكل (22.4) مقطع نسيجي في مبيض أنثى الجرذان البيض المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسيات و المعاملة بالمركب النانوي لمستخلص سيقان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين ، ممثل بالقشرة الخارجية Outer cortex (OC) واللب الداخلي (CM) Central medulla ، و يلاحظ وجود الحويصلات الكيسية

المتوسعة Cysts follicles (CF) بصورة قليلة جداً أو منعدمة ، إضافة لوجود حويصلات جراف Graafian follicles (GF) والجسم الأصفر Corpus luteum (CL) بكثفه (40X H&E).

أوضحت نتائج الدراسة الحالية التي أستحدث فيها متلازمة تكيس المبايض إلى ظهور الحويصلات الكيسية بشكل كبير وهذه الميزة تتفق مع التغيرات المرضية في مبايض النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض وذلك بسبب الليتريزول الذي استخدم لاستحثاث هذه المتلازمة والذي يعد مثبّطاً فعالاً للاروماتاز (Kauffman *et al.*, 2015)، مما يؤدي إلى تراكم الاندروجين الزائد داخل الجسم في المبيض و من ثم يؤثر على نمو الحويصلات المبيضية وطريقة عملها و بالتالي تحطمها و بذلك يسبب تكون الحويصلات الكيسية على سطح المبيض بصورة كبيرة وهذا يتفق مع الدراسة التي قامت بها المسعودي (2023)، وبينت نتائج المقاطع النسجية في جميع إناث الجرذان البيض المعالجة بعقار الميتفورمين 500 ملغم / كغم زيادة في نمو و تطور الحويصلات المبيضية ونضج البويضات و انخفاض اعداد الحويصلات الكيسية الموجودة على المبيض و من ثم تحسين الخصوبة وهذا يرجع للمكونات الفعالة المكونة لهذا العلاج و التي تعمل على تنظيم مستوى الأنسولين في الجسم ، إذ يزيد من حساسية الأنسولين عن طريق تقليل تكوين السكر في الدم، وتكون الدهون وتعزيز امتصاص الجلوكوز في الكبد والعضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية والمبيضين إذ يساعد على منع زيادة الوزن (Naderpoor *et al.*, 2015). و من ثم تقليل السمنة التي تعد إحدى أعراض تكيس المبايض ، و يعمل أيضاً على تقليل نسبة البروتين الدهني منخفض الكثافة الكولسترول في الجسم وجميع هذه النتائج لا تظهر بصورة دقيقة و البعض يتفق مع إنه سبب من أسباب متلازمة المبايض متعددة الكيسات و البعض الآخر لا يوافق حسب ما جاء في دراسة (Lord *et al.*, 2003) ، بينما توضح نتائج المقاطع النسجية في إناث الجرذان البيض المعالجة بمستخلص سيقان نبات الهليون الطازج 300 ملغم / كغم زيادة نمو الحويصلات وتطورها بشكل كبير وسريع مما هي عليه في المجموعة المعاملة بعقار الميتفورمين و نضج البويضات و اختفاء الحويصلات الكيسية تماماً مما يؤدي إلى زيادة الخصوبة حيث يستخدم هذا النبات لعلاج العجز الجنسي و العقم وهذا يرجع إلى المكونات الفعالة بيولوجياً التي توجد في سيقان نبات الهليون حيث يحوي مستويات عالية من الفلافونويدات و الفينولات و العناصر الغذائية الأساسية (Motoki *et al.*, 2019, Lee *et al.*, 2014). بما في ذلك الفيتامينات والأحماض الأمينية والمعادن الأملاح و مركب الكيورستين

Quercetin (Staruschenko, 2018) وهو من مركبات الاستروجين النباتية Phytoestrogen، و التي تشبه في عملها هرمون الاستروجين و من ثم ترتبط بمستقبلات الهرمون وتزيد من إفراز هرمون FSH وهذا يؤدي إلى نضوج الجريبات وتحسين الخصوبة واتفقت هذه الدراسة مع دراسات عدة لنباتات عديدة لاحتواها على الفلافونويدات مثل النعناع (Alaee *et al.*, 2020) والتمر

والدارسين وغيرها من النباتات (Abasian *et al.*, 2018). في هذه الدراسة، أشار التحليل النسيجي أيضاً إلى زيادة عدد حويصلات المبيض والجسم الأصفر بالإضافة إلى زيادة غير معنوية في عدد الحويصلات الرتقية في المجموعة المعالجة بمستخلصات نبات الهليون ، تتوافق هذه النتيجة مع زيادة في هرمونات المحور تحت المهاد والغدة النخامية والغدد التناسلية، في المراحل المبكرة من التطور الجريبي (الأولي)، تتكاثر الخلايا الحبيبية ببطء ولكن الخلايا الحبيبية للحويصلات قبل الطبقة الداخلية تستجيب لتحفيز هرمون FSH وتفرز كميات كبيرة من استراديول (Quirk *et al.*, 2004) . كما أن زيادة عدد الاجسام الصفرة يقابلها زيادة في LH ، حيث يؤثر LH على خلايا الجسم الأصفر، مما يؤدي إلى زيادة تخليق هرمون البروجسترون (Quirk *et al.*, 2004). ولذلك، فإن الزيادة في مستوى هرمون البروجسترون لم تكن غير متوقعة وفقاً لزيادة عدد الاجسام الصفرة في الدراسة (Jashni *et al.*, 2016).

كما بينت النتائج للأنثى المستحث فيها التكريس و المعاملة بالمركب النانوي لسبقان نبات الهليون (Asp.NPs) بتركيز 300 ملغم / كغم ولمدة 28 يوماً ، تطور واضح في نسيج المبيض من خلال تقليل او اختفاء الاكياس من المبيض وزيادة نمو وتطور الحويصلات المبيضية وذلك بسبب زيادة فعالية المركبات الفعالة الموجودة في المستخلص عند تحويلها إلى مركب نانوي أخضر كما يلاحظ وجود الجسم الأصفر بكثرة و هذا دليل على الشفاء أيضاً ، كما يلاحظ وجود الحويصلات الثانوية و الأولية بكثرة كما موضح في الشكل (25.4) (المسعودي ، 2023). بينت نتائج الدراسة الحالية أن مستخلص سبقان نبات الهليون الطازج المحمل بالعلاج بتركيز 300 ملغم / كغم له تأثير على متلازمة تكيس المبايض اذ اثبتت هذه الدراسة انه قلل من عدد التكريسات وكما هو موضح بالشكل (26.4) ، إذ أنه عند تحميل العلاج على المستخلص زادت فعالية العلاج في تقليل مستوى الأنسولين في الجسم و تنظيم مستوى الدهون و مستوى الكلوسترول ومنع تكون الدهون وتعزيز امتصاص الجلوكوز في الكبد والعضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية والمبيضين إذ يساعد على منع زيادة الوزن الذي يعد أحد أعراض متلازمة المبايض متعددة الكيسات بسبب العلاقة التآزرية التي نشأت بين المركبات الفعالة للمستخلص والمركبات الكيميائية للعلاج في العمل على تقليل الوزن و مقاومة الانسولين في الجسم . كما وبينت أيضاً النتائج فعالية الفضة النانوية في إيصال المفعول العلاجي للمركبات الفعالة في المركب بصورة أكبر (Al-sIman, 2018)، كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية فعالية المركب النانوي لسبقان نبات الهليون المحمل بالعلاج بتركيز 300 ملغم/ كغم في علاج التكريس و اختفاء الأكياس من المبيض وظهور الجسم الأصفر و حويصلات كراف بكثرة دليل على نمو الحويصلات المبيضية بصورة جيدة وأيضاً زيادة الفعالية العلاجية لعلاج الميتفورمين الذي يعمل على

تنظيم مستوى الأنسولين والهرمونات الجنسية في الجسم و بفعل الزيادة في الفعالية العلاجية لمركبات الكريستين الذي له دور في تقليل الاندروجينية و من ثم تقليل أعراض متلازمة تكيس المبايض وكما هو موضح في الشكل (27.4) . وقد اثبتت الدراسة الحالية أن 300 ملغم / كغم من المعاملات العلاجية ماعدا عقار الميتفورمين لها تأثير فعال وواضح في علاج التكيس المستحث في إناث الجرذان البيض و بنسبة عالية جداً.

4-6. دراسة عدد الولادات في المجاميع المستحث فيها متلازمة المبايض متعددة الكيسات و المعاملة بالعلاجات .

Study of the number of births in groups induced by PCOS and treated with treatments.

أظهرت نتائج الجدول (5.4) عدد الولادات ووقت الشفاء في المجاميع العلاجية المدروسة مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) . إذ نلاحظ أن عدد الولادات ووقت الشفاء هناك ترابط بينهما ، إذ بينت نتائج مجموعة السيطرة عدد ولادات جيد و بوقت جداً قليل. وبينت نتائج المجموعة المعالجة بعقار الـ Met. (G3) عدد انجاب قليل و سقف زمني جداً كبير ونسبة الشفاء 10% مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1). بينما بينت المجموعة المعالجة بالـ Asp. (G4) تحسناً واضحاً و عدد ولادات جيد و بسقف زمني قصير جداً ونسبة الشفاء 16.2% مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) . بينما بينت المجموعة المعالجة بالـ Asp.NPs. (G5) تحسناً واضحاً و عدد ولادات جيد و بسقف زمني قصير جداً ونسبة الشفاء 16.2% مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) . بينما بينت المجموعة المعالجة بالـ Asp.+Met. (G6) تحسناً واضحاً و عدد ولادات جيد و بسقف زمني متوسط ونسبة الشفاء 11.1% مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) . بينما بينت المجموعة المعالجة بالـ Asp.NPs.+Met. (G7) تحسناً واضحاً و عدد ولادات جيد وكبير و بسقف زمني قصير ونسبة الشفاء 26.3% مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) .

جدول (4-6) يوضح عدد الولادات و وقت الشفاء في المجاميع المدروسة مجموعة السيطرة ، و مجموعة استحداث PCOS ، و مجموعة عقار الميتفورمين ، و مجموعة مستخلص سيقان نبات الهليون الحر ، مجموعة مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر ، و مجموعة مستخلص سيقان نبات الهليون بعد تحميله بعقار الميتفورمين ، و مجموعة مركب سيقان الهليون النانوي الأخضر بعد تحميله بعقار الميتفورمين .

P.Value	Total No(%)	الولادات			وقت الحمل بعد انتهاء التجربة (فترة الاستشفاء)	المجموعات المعاملة
		3 * ¹ No(%)	2 * ¹ No(%)	1 * ¹ No(%)		
1.00	20	7	6	7	الاسبوع الاول	Control
	100%	35%	30%	35%		
	20.2%	20.6%	19.4%	20.6%		
	0	0	0	0	-	PCOS
	%0	%0	%0	%0		
	%0	%0	%0	%0		
	10	4	3	3	الاسبوع الحادي عشر	Meto.
	100%	40%	30%	30%		
	%10.1	%11.8	%9.7	%8.8		
	16	5	6	5	الاسبوع الاول	Asp.
	100%	31.3%	37.5%	31.3%		
	16.2%	14.7%	19.4%	14.7%		
	16	5	5	6	الاسبوع الاول	Asp.NPs
	100%	31.3%	31.3%	37.5%		
	16.2%	14.7%	16.1%	17.6%		
	11	4	3	4	الاسبوع الثامن	Asp./Meto .
	100%	36.4%	27.3%	36.4%		
	11.1%	11.8%	9.7%	11.8%		
	26	9	8	9	الاسبوع الاول	Asp.NPs/ Meto.
	100%	34.6%	30.8%	34.6%		
26.3%	26.5%	25.8%	26.5%			
99	34	31	34	Total * ² NO(%)		
100%	34.3%	31.3%	34.3%			
100%	100%	100%	100%			
0.57					معامل التأثير (الارتباط) ^{*3}	

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن فقدان الوزن يؤدي إلى تحسين صورة الغدد الصماء وزيادة احتمالية الإباضة والحمل. يمكن أن تعود الدورة الشهرية والإباضة إلى طبيعتها مع فقدان بسيط

للوزن يصل إلى 5% من الوزن الأولي. يشمل علاج السمنة إجراء تعديلات في نمط الحياة (النظام الغذائي وممارسة الرياضة) والعلاج الطبي (الميتفورمين). سيظل الإخصاب في المختبر هو الخيار الأخير لتحقيق الحمل عندما يفشل الآخرون (Williams *et al.*, 2016, Badawy and Elnashar, 2011). تعاني النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض من اضطراب وظيفة المبيض في كثير من الأحيان مما يؤدي إلى عيوب في عملية التبويض والعقم. يشمل نطاق متلازمة تكيس المبايض أيضًا مشكلات صحية أخرى، على وجه التحديد السمنة ومقاومة الأنسولين، والتي تجعل المرضى الذين يعانون من متلازمة تكيس المبايض أكثر عرضة لفقدان الحمل ومضاعفات الحمل التي تهدد الصحة (Thatcher and Jackson, 2006). و تضيف الدراسة الحالية إلى عدد صغير نسبيًا من التقارير التي تناولت نتائج الحمل لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة تكيس المبايض وتؤكد زيادة خطر حدوث نتائج سلبية ، التحذير الواضح لهذه الدراسة هو أن نتيجة حمل متلازمة تكيس المبايض دون التأثير الوقائي المحتمل للميتفورمين لم تتم دراستها، كما أنه ليس من الممكن تحديد التغيير الذي قد يحدث في معدل المضاعفات لو استمر الميتفورمين طوال فترة الحمل أو إذا تزامن ذلك مع عدم اتخاذ تدابير لتحسين نمط الحياة و بالاتفاق مع العديد من الدراسات الأخرى (Glueck *et al.*, 2002, Glueck *et al.*, 2005)، تطمئن بياناتنا إلى أن استخدام الميتفورمين قبل الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل وعلى الأقل أثناءها لا يضر بصحة الأم أو الجنين (Thatcher and Jackson, 2006).

تعمل مستخلصات النباتات الطبية التي تستعمل لعلاج العقم عند النساء كثيراً مؤخراً بسبب فعاليتها وقلة الآثار الجانبية لها ، و تم العثور على المستخلص المائي لأوراق *M. arboreus* لتحسين خصوبة إناث فئران ويستار السليمة (Mvondo *et al.*, 2020). و في هذه الدراسة، وجدنا أن مستخلص سيقان نبات الهليون الطازج له فعالية في علاج الخصوبة و حدوث الحمل بفضل المركبات الفعالة الموجودة فيه ، و هذا المستخلص تم استعماله على نموذج حيواني مستحث فيه متلازمة المبايض المتعددة الكيسات (PCOS)، من أجل تقديم أدلة علمية على العمل العلاجي لهذا النبات ضد العقم عند النساء ، وكان للمركبات الفينولية الطبيعية التي لها أنشطة مضادة للاندروجين، والتبويض، واستروجين، ومضادة للالتهابات، ومضادة لموت الخلايا المبرمج، ومضادة للسرطان، والقدرة على تنظيم الهرمونات وانقطاع الطمث في النماذج الحيوانية (Olas, 2024, Jiménez-Sánchez *et al.*, 2016). وقد وصفت أوراق بحثية مختلفة الأنشطة المضادة للاندروجين والتبويض والإستروجين والخصوبة والدورة الشهرية والهرمونات وانقطاع الطمث للبوليفينول. علاوة على ذلك، فإن هذه البوليفينول قادرة على تقليل حدوث الأمراض الأيضية الأخرى مثل العقم، ومقاومة

الأنسولين، وارتفاع السكر في الدم، وارتفاع شحميات الدم، والسمنة، ومرض السكري من النوع الثاني الناجم عن متلازمة تكيس المبايض (Rani *et al.*, 2022).

توفر الجسيمات النانوية وتكنولوجيا النانو فرصًا لإحداث ثورة في الوقاية والعلاج والتشخيص لمجموعة من الحالات الصحية الإنجابية لدى النساء. تُستخدم هذه التقنيات أيضًا لتحسين نتائج تكنولوجيا الإنجاب المساعدة، ومن هذه الاستخدامات السريرية المحتملة للجسيمات النانوية هو علاج متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، وبطانة الرحم، والأورام الليفية الرحمية، والأمراض المنقولة جنسيًا، مع الأخذ في الاعتبار الدراسات المخبرية والدراسات المجراة إلى جانب التجارب السريرية، بالإضافة إلى ذلك تستعمل تطبيقات الجسيمات النانوية في تكنولوجيا المساعدة على الإنجاب، بما في ذلك تحميل الحيوانات المنوية، والحفاظ على الأمشاج والأجنة ومنع الولادة المبكرة (Davis *et al.*, 2024)



Conclusions

A. الاستنتاجات

تم التوصل خلال هذه الدراسة إلى النتائج الحالية وعلى النحو الآتي :

- 1- تخليق مركب نانوي اخضر صديق للبيئة من سيقان نبات الهليون الطازج ذو تأثير ايجابي في النقل و العلاج و زيادة فعالية عقار الميتفورمين العلاجية و تقليل الآثار الجانبية للعقار بوساطة تقليل مدة الاستشفاء .
- 2- نجاح عملية تحميل عقار الميتفورمين على المستخلص المائي الحر و على المركب النانوي الأخضر الحر بوساطة ظهور ازاحة الحزم إلى أماكن جديدة مما يشير إلى نجاح عملية التحميل .
- 3- إن استعمال تركيز 500 ملغم / 60 كغم من عقار الميتفورمين الحر غير مؤثرة خلال 28 يوم بل يحتاج لأكثر من هذه المدة .
- 4- إن استعمال تركيز 300 ملغم / كغم من المستخلص المائي الحر لسيقان الهليون الطازج و المركب النانوي الأخضر كان له تأثير واضح على الاستشفاء من الإصابة بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات المستحثة في أناث الجرذان عن طريق النتائج المدروسة وفي معايير المختلفة .
- 5- إن استخدام تركيز 500 ملغم / 60كغم من عقار الميتفورمين الحر سوف يكون لها تأثير واضح على متلازمة المبايض متعددة الكيسات المستحثة في أناث الجرذان بعد تحميلها على المركب النانوي الأخضر .
- 6- أن معاملة اناث الجرذان بعقار الميتفورمين و المستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازج ومركب سيقان الهليون النانوي والمستخلص المحمل بالعقار والمركب النانوي المحمل بالعقار أدى إلى حصول تغيرات معنوية في هرمونات الجنسية وهرمونات غدة ماتحت المهاد .
- 7- أن معاملة اناث الجرذان بعقار الميتفورمين و المستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازج ومركب سيقان الهليون النانوي والمستخلص المحمل بالعقار والمركب النانوي المحمل بالعقار إلى ارتفاع في عدد خلايا الدم البيض ونسبة الخلايا اللمفاوية و الخلايا الحبيبية .
- 8- حصل ارتفاع في مستوى تراكيز الساييتوكينات IL-10 و IL-17 في جميع المجاميع المعاملة في اشارة إلى ارتفاع مستوى الالتهاب المرافق لمتلازمة المبايض متعددة الكيسات المستحثة .

9- عند المعاملة بالمركب النانوي الأخضر لمدة 28 يوماً محملاً بالعقار أعطى نتائج جيدة في تثبيط الالتهاب مما قلل وقت الاستشفاء وتركيز الجرعة للمجموعات المدروسة .

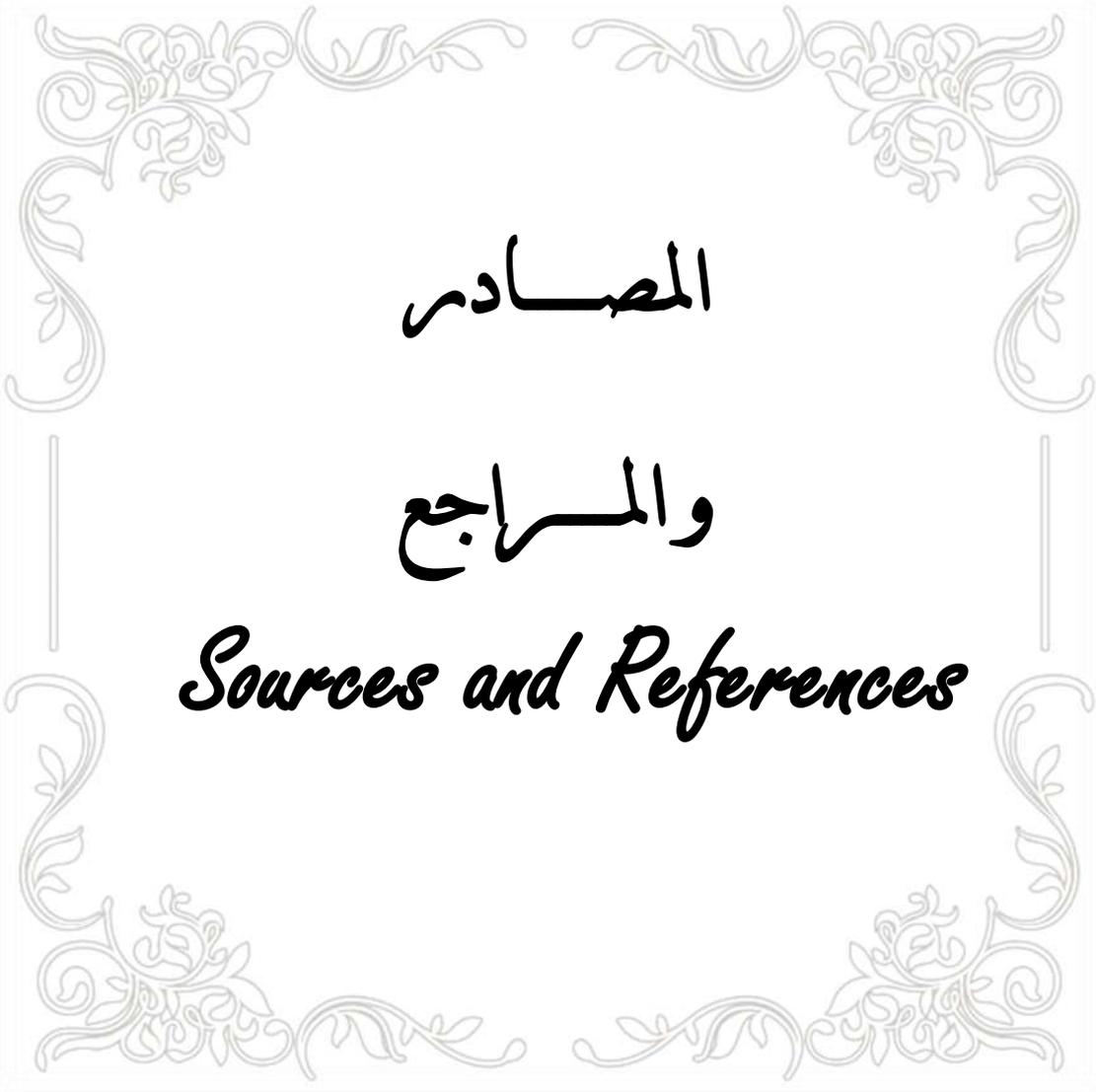
10- سبب التجريع بمركب سيفان الهليون النانوي و المستخلص المائي لسيفان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين والمركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين استشفاء سريع في أنث الجرذان المستحث بها المتلازمة و ذلك بواسطة المقاطع النسيجية للمبيض و التي توضح انخفاض أعداد التكييسات و انعدامها في البعض الآخر .

11- سبب التجريع بمركب سيفان الهليون النانوي و المستخلص المائي لسيفان الهليون المحمل بعقار الميتفورمين والمركب النانوي المحمل بعقار الميتفورمين استشفاء سريع وزيادة واضحة في الخصوبة في أنث الجرذان المستحث بها المتلازمة مما أدى إلى زيادة واضحة في عدد الولادات .

Recommendations

B. التوصيات

- 1- دراسة تأثير مركب سيقان الهليون النانوي على الجانب النسجي والوظيفي في الحيوانات المختبرية لمعرفة تأثيرها السمي على الأنسجة الأخرى مثل الكبد و الكلية وأماكن تراكمها بعد انتهاء المركب من اىصال العلاج وآلية التخلص من تلك المركبات .
- 2- اجراء دراسات أخرى اكثر عن الجوانب النسيجية والفسلجية لتأثيرات العقاقير ذات التأثير الجانبي ومحاولة تحميلها على المركب النانوي بعد فحصه وتشخيصه للتأكد من نجاح التخليق الاخضر له .
- 3- استخدام مستخلصات نباتية أخرى لتخليق المركب النانوي ودراسة تأثيرها على متلازمة المبايض متعددة الكيسات المستحثة في إناث الجرذان البيض .
- 4- دراسة معايير أخرى من السيتوكينات المناعية التي يعتقد أن لها ارتباط بمتلازمة المبايض متعددة الكيسات .
- 5- يوصى بتناول سيقان نبات الهليون الطازجة لكونها أحد أنواع الأطعمة الغنية بالحديد و العديد من المركبات ذات الفعالية البيولوجية والتي يمكنها التغلب على فقر الدم عند النساء ولكن بكميات قليلة ولفترات متباعدة لتجنب التأثيرات الجانبية لها .
- 6- يوصى بإجراء دراسات أكثر عن هل هناك تأثير لعقار الميتفورمين و المستخلص المائي لسيقان نبات الهليون الطازج ومركب سيقان الهليون النانوي والمستخلص المحمل بالعقار والمركب النانوي المحمل بالعقار على الأعضاء الأخرى في جسم الحيوان أم لا.

A decorative rectangular border with intricate floral and scrollwork patterns in a light gray color, framing the central text.

المصادر

والمراجع

Sources and References

1. المصادر و المراجع باللغة العربية Sources and References in Arabic

الحاج ،حميد أحمد. 2013 . مبادئ علم الأنسجة . الطبعة الاولى ، دار الميسرة للنشر .

الحضري, أمين .2002. دواء لكل داء موسوعة العلاج بالنباتات والأعشاب و الزيوت الطبية العربية للطباعة و النشر القاهرة (الطبعة الثالثة). الجزء الأول ص 14 - 15 - 16 .

الجبوري، لقاء حسون صكبان . 2014 . دراسة جزيئية و فلسجية لمتلازمة تكيس المبيض المتعدد عند النساء في محافظة كربلاء. أطروحة دكتوراه ، قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة جامعة كربلاء- كربلاء - العراق .

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

الصافي ، علاء حسين مهدي .2018. تأثير عقار الديكساميثازون في غرس الكيس الارومي وغضروف و عظم الجنين وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان الحوامل. أطروحة دكتوراه ، قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة جامعة كربلاء- كربلاء - العراق .

الساهوكي ، مدحت .ووهيب ،كريمة محمد . 1990 . تطبيقات في تصميم وتحليل التجارب، جامعة بغداد.

السلمان ، قيصر عبدالسجاد محمدحسين .2018. دراسة مناعية لبعض المركبات النانوية في الجرذان المصابة بالتهاب المفاصل وتحديد دورها المضاد للبكتريا. أطروحة دكتوراه ، قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة جامعة كربلاء- كربلاء - العراق .

الكروي ، رجوان حسن شارد . 2023 . دراسة جنينية مناعية لتأثير عقار الايبوبروفين المحمل على المركب النانوي الأخضر في إناث الجرذان البيض الحوامل. رسالة ماجستير ، قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة جامعة كربلاء- كربلاء - العراق .

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

المسعودي ، فرح جواد كاظم .2023. التأثيرات النسجية والوظيفية لمستخلص جذور الهليون *Asparagus officinalis* في اناث الجرذ الابيض المستحدث فيها متلازمة تكيس المبايض PCOS. أطروحة دكتوراه ، قسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة جامعة كربلاء- كربلاء – العراق .

سلام فوزي .1994. ألف باء الأعشاب والنباتات الطبية. بيروت، لبنان: دار الفكر. ص. 4

سعداوي فريال ، عثمان شادية ، علال صبرين .2021. اهم طرق استخلاص المواد الفعالة من النباتات الطبية - دراسة نظرية. رسالة ماجستير ، هندسة كيميائية ، هندسة الطرائق – كلية التكنولوجيا – جامعة حمه لخضر الوادي - الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية .

2. المصادر و المراجع باللغة الإنكليزية Sources and References in English

- A -

- 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, 255-262.
- ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H. & PILLAI, S. 2014. Basic immunology: functions and disorders of the immune system, Elsevier Health Sciences.
- ABDULMOHSIN, M. A. 2018. Assessment of psychosocial status and spiritual beliefs of a sample of infertile men in Baghdad City/Iraq. Medical Journal of Babylon, 15, 139-144.
- ABINAYA, S., SIVA, D., SABITHA, R. & ACHIRAMAN, S. 2019. An overview of hyperandrogenism in PCOS and the prospective underlying factors. Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences, 1, 179-186.
- ACEVEDO-RODRIGUEZ, A., KAUFFMAN, A., CHERRINGTON, B., BORGES, C., ROEPKE, T. A. & LACONI, M. 2018. Emerging insights into hypothalamic-pituitary-gonadal axis regulation and interaction with stress signalling. Journal of neuroendocrinology, 30, e12590.

- AHN, S. H., EDWARDS, A. K., SINGH, S. S., YOUNG, S. L., LESSEY, B. A. & TAYADE, C. 2015. IL-17A contributes to the pathogenesis of endometriosis by triggering proinflammatory cytokines and angiogenic growth factors. *The Journal of Immunology*, 195, 2591-2600.
- 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.
- AKDIS, M., BURGLER, S., CRAMERI, R., EIWEGGER, T., FUJITA, H., GOMEZ, E., KLUNKER, S., MEYER, N., O'MAHONY, L. & PALOMARES, O. 2011. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 701-721. e70.
- AL- JOUBORI, L. H. S. 2014. Molecular and Physiological Study on Polycystic Ovary Syndrome of Women in Kerbala Province. Department of biology - College of Education For Pure Sciences - University of Kerbala - Karbala -Iraq.
- ALAEI, S., BAGHERI, M. J., ATAABADI, M. S. & KOOHPEYMA, F. 2020. Capacity of *Mentha spicata* (spearmint) extract in alleviating hormonal and folliculogenesis disturbances in polycystic ovarian syndrome rat model. *World*, 10, 451-456.
- AL-HASHEM, F. 2021. Suppression of L-arginine-induced acute necrotizing pancreatitis in rats by metformin associated with the inhibition of myeloperoxidase and activation of interleukin-10. *International Journal of Morphology*, 39, 102-108.
- ALKALBY, J. & HAMZAH, F. 2017. Ameliorative effect of fenugreek on sex hormones in polycystic ovary syndrome female rats induced by letrozole. *Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences*, 8, 24-32.
- ALMEIDA, C. P., FERREIRA, M. C., SILVEIRA, C. O., CAMPOS, J. R., BORGES, I. T., BAETA, P. G., SILVA, F. H., REIS, F. M. & DEL PUERTO, H. L. 2018. Clinical correlation of apoptosis in human granulosa cells—a review. *Cell biology international*, 42, 1276-1281.
- AL-MOZIE, M. S. G. 2014. Role of metformin, spironolactone treatment and their combination in estradiol valerate induced polycystic ovarian female rats.(*Rattus norvegicus*).

- AL-RUBAIE, B., AL-MUKHTAR, N. & AL-SHEMMARY, B. 2011. Studies of the effects of Metformin, Diane, and Androcur in treatment of infertile women with polycystic ovary syndrome in Babylon province. *Medical Journal of Babylon*, 8, 476-489.
- AL-SLMAN, K. A. A. 2018. Immunological Study Of Some Nanoparticles Compounds In infected Rats With Arthritis And Determining Their Antibacterial Role. Doctoral thesis, University of Kerbala - Karbala - Iraq.
- AL-SNAFI, A. E. 2015. The pharmacological importance of *Asparagus officinalis*-A review. *Journal of Pharmaceutical Biology*, 5, 93-98.
- ALTMÄE, S., STAVREUS-EVERS, A., RUIZ, J. R., LAANPERE, M., SYVÄNEN, T., YNGVE, A., SALUMETS, A. & NILSSON, T. K. 2010. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility. *Fertility and Sterility*, 94, 130-137.
- ALWAN, S. H. & AL-SAEED, M. H. 2021. Biosynthesized silver nanoparticles (using *Cinnamomum zeylanicum* bark extract) improve the fertility status of rats with polycystic ovarian syndrome. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 38, 102217.
- AMARGO, M. M. S., BUCOYA, E. A. M., FUNDADOR, E. O. V. & FUNDADOR, N. G. V. 2023. Plant-mediated Synthesis of Silver Nanoparticles using Mangosteen Pericarp Extract and their Antimicrobial Potential. *Nanoscience & Nanotechnology-Asia*, 13, 64-71.
- AMI, D., MEREGHETTI, P. & NATALELLO, A. 2022. Contribution of infrared spectroscopy to the understanding of amyloid protein aggregation in complex systems. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9, 822852.
- AMOURA, M., LOTFY, Z. H., NEVEEN, E. & KHLOUD, A. 2015. Potential effects of *Mentha piperita* (peppermint) on Letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in female albino rat. *International Journal*, 3, 211-226.
- ANASTASIADI, M., COLLINGS, E. R., SHIVEMBE, A., QIAN, B. & TERRY, L. A. 2020. Seasonal and temporal changes during storage affect quality attributes of green asparagus. *Postharvest Biology and Technology*, 159, 111017.
- ANDERSON, R. A. & SPEARS, N. 2015. Cancer treatment and the ovary: clinical and laboratory analysis of ovarian toxicity, Academic Press.

- ANGIOLILLI, C., GRABIEC, A. M., FERGUSON, B. S., OSPELT, C., FERNANDEZ, B. M., VAN ES, I. E., VAN BAARSEN, L. G., GAY, S., MCKINSEY, T. A. & TAK, P. P. 2016. Inflammatory cytokines epigenetically regulate rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte activation by suppressing HDAC5 expression. *Annals of the rheumatic diseases*, 75, 430-438.
- ASADI, S. 2021. *ADITUM Journal of Pediatrics and Child Health Issues*.
- ATTIA, G. R., RAINEY, W. E. & CARR, B. R. 2001. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertility and sterility*, 76, 517-524.
- AZADI, K. V., MOGHADDAM, G., PIRANY, N. & DAGHIGH, K. H. 2013. The relationship between some blood elements and metabolites with repeat breeding in dairy cows at Azarnegin dairy farm.
- AZZIZ, R., WOODS, K. S., REYNA, R., KEY, T. J., KNOCHENHAUER, E. S. & YILDIZ, B. O. 2004. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89, 2745-2749.

- B -

- BADAWY, A. & ELNASHAR, A. 2011. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *International journal of women's health*, 25-35.
- BAILLARGEON, J.-P., JAKUBOWICZ, D. J., IUORNO, M. J., JAKUBOWICZ, S. & NESTLER, J. E. 2004. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertility and sterility*, 82, 893-902.
- BALA, R., SINGH, V., RAJENDER, S. & SINGH, K. 2021. Environment, lifestyle, and female infertility. *Reproductive sciences*, 28, 617-638.
- BALEN, A. 2004. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology*, 18, 685-706.
- BALEN, A. H., TAN, S.-L., MACDOUGALL, J. & JACOBS, H. S. 1993. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Human Reproduction*, 8, 959-964.

- BARBER, T. M. & FRANKS, S. 2021. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 95, 531-541.
- BEDNARSKA, S. & SIEJKA, A. 2017. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26.
- BETTELLI, E., KORN, T. & KUCHROO, V. K. 2007. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Current opinion in immunology*, 19, 652-657.
- BISWAS, P. K. & DEY, S. 2015. Effects and applications of silver nanoparticles in different fields. *International journal of recent scientific research*, 6, 5880-5883.
- BJORNSDOTTIR, H. H., RAWSHANI, A., RAWSHANI, A., FRANZÉN, S., SVENSSON, A.-M., SATTAR, N. & GUDBJÖRNSDOTTIR, S. 2020. A national observation study of cancer incidence and mortality risks in type 2 diabetes compared to the background population over time. *Scientific Reports*, 10, 17376.
- BLEEKER, E. A., DE JONG, W. H., GEERTSMA, R. E., GROENEWOLD, M., HEUGENS, E. H., KOERS-JACQUEMIJNS, M., VAN DE MEENT, D., POPMA, J. R., RIETVELD, A. G. & WIJNHOFEN, S. W. 2013. Considerations on the EU definition of a nanomaterial: science to support policy making. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 65, 119-125.
- BOOMSMA, C., EIJKEMANS, M., HUGHES, E., VISSER, G., FAUSER, B. & MACKLON, N. 2006. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*, 12, 673-683.
- BOWES, B. 2020. *Colour Atlas of Woody Plants and Trees*, CRC Press.
- BOWES, B. G. 1996. *A colour atlas of plant structure*.
- BOYLE, J., SALT, I. & MCKAY, G. 2010. Metformin action on AMP-activated protein kinase: a translational research approach to understanding a potential new therapeutic target. *Diabetic medicine*, 27, 1097-1106.
- BRENNER, D. A., O'HARA, M., ANGEL, P., CHOJKIER, M. & KARIN, M. 1989. Prolonged activation of jun and collagenase genes by tumour necrosis factor- α . *Nature*, 337, 661-663.
- BUERGELT, C. D., CLARK, E. G. & DEL PIERO, F. 2018. *Bovine Pathology: A Text and Color Atlas*, CABI.

BUTCHER, M. & GALKINA, E. 2011. Current views on the functions of interleukin-17A-producing cells in atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis*, 106, 787-795.

- C -

CALIXTO, J. 2000. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Brazilian Journal of medical and Biological research*, 33, 179-189.

CAPPOLA, A. R., RATCLIFFE, S. J., BHASIN, S., BLACKMAN, M. R., CAULEY, J., ROBBINS, J., ZMUDA, J. M., HARRIS, T. & FRIED, L. P. 2007. Determinants of serum total and free testosterone levels in women over the age of 65 years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92, 509-516.

CARE, A. S., DIENER, K. R., JASPER, M. J., BROWN, H. M., INGMAN, W. V. & ROBERTSON, S. A. 2013. Macrophages regulate corpus luteum development during embryo implantation in mice. *The Journal of clinical investigation*, 123, 3472-3487.

CASARINI, L., REITER, E. & 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, 11-21.

CETIN, M. & SAHIN, S. 2016. Microparticulate and nanoparticulate drug delivery systems for metformin hydrochloride. *Drug delivery*, 23, 2796-2805.

CHAKRAVARTY, S. R. 1983. A new index of poverty. *Mathematical Social Sciences*, 6, 307-313.

CHAUDHARI, N., DAWALBHAKTA, M. & NAMPOOTHIRI, L. 2018. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16, 1-13.

CHEN, G.-L., LIN, B., ZHENG, F.-J., YU, W.-H., FANG, X.-C., SHI, Q., HU, Y.-F. & VERMA, K. K. 2022. Comparison of different drying methods for Asparagus [*Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr.] root volatile compounds as revealed using gas chromatography ion mobility spectrometry. *Frontiers in Nutrition*, 9, 868209.

- CHERAGHI, J., HOSSEINI, E., HOSHMANDFAR, R. & SAHRAEI, R. 2014. Hematologic parameters study of male and female rats administrated with different concentrations of silver nanoparticles.
- CHOKKALINGAM, V., TEL, J., WIMMERS, F., LIU, X., SEMENOV, S., THIELE, J., FIGDOR, C. G. & HUCK, W. T. 2013. Probing cellular heterogeneity in cytokine-secreting immune cells using droplet-based microfluidics. *Lab on a Chip*, 13, 4740-4744.
- CHOUHAN, N. 2018. Silver nanoparticles: Synthesis, characterization and applications, IntechOpen London, UK:.
- CIARALDI, T. P., ARODA, V., MUDALIAR, S. R. & HENRY, R. R. 2013. Inflammatory cytokines and chemokines, skeletal muscle and polycystic ovary syndrome: effects of pioglitazone and metformin treatment. *Metabolism*, 62, 1587-1596.
- CLAIRET, A.-L., BOITEUX-JURAIN, M., CURTIT, E., JEANNIN, M., GÉRARD, B., NERICH, V. & LIMAT, S. 2019. Interaction between phytotherapy and oral anticancer agents: prospective study and literature review. *Medical Oncology*, 36, 1-18.
- ÇOMAKLI, V., SAĞLAMTAŞ, R., KUZU, M., KARAGÖZ, Y., AYDIN, T. & DEMİRDAĞ, R. 2023. Enzyme inhibition and antioxidant activities of *Asparagus officinalis* L. and analysis of its phytochemical content by LC/MS/MS. *Chemistry & Biodiversity*, 20, e202201231.
- 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.
- CUI, J., SHEN, Y. & LI, R. 2013. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. *Trends in molecular medicine*, 19, 197-209.

- D -

- DAMDIMOPOULOU, P., CHIANG, C. & FLAWS, J. 2019. Retinoic acid signaling in ovarian folliculogenesis and steroidogenesis. *Reproductive Toxicology*, 87, 32-41.
- DAMJANOV, I. & LINDER, J. 2000. Pathology: a color atlas.
- D'ANDREA, A., ASTE-AMEZAGA, M., VALIANTE, N. M., MA, X., KUBIN, M. & TRINCHIERI, G. 1993. Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing

- natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells. *The Journal of experimental medicine*, 178, 1041-1048.
- DAUMIT, G. L., CRUM, R. M., GUALLAR, E., POWE, N. R., PRIMM, A. B., STEINWACHS, D. M. & FORD, D. E. 2003. Outpatient prescriptions for atypical antipsychotics for African Americans, Hispanics, and whites in the United States. *Archives of general psychiatry*, 60, 121-128.
- DAVIS, E. H., JONES, C. & COWARD, K. 2024. Rethinking the application of nanoparticles in women's reproductive health and assisted reproduction. *Nanomedicine*, 1-21.
- DAVIS, M. M., TATO, C. M. & FURMAN, D. 2017. Systems immunology: just getting started. *Nature immunology*, 18, 725-732.
- DE JAGER, J., KOOY, A., LEHERT, P., WULFFELÉ, M. G., VAN DER KOLK, J., BETS, D., VERBURG, J., DONKER, A. J. & STEHOUWER, C. D. 2010. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *Bmj*, 340.
- DE LEO, V., MUSACCHIO, M., CAPPELLI, V., MASSARO, M., MORGANTE, G. & PETRAGLIA, F. 2016. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14, 1-17.
- DE SOUSA ARAÚJO, T. A., DE MELO, J. G., JÚNIOR, W. S. F. & ALBUQUERQUE, U. P. 2016. Medicinal plants. Introduction to *Ethnobiology*, 143-149.
- DELI, J., MATUS, Z. & TÓTH, G. 2000. Carotenoid composition in the fruits of *Asparagus officinalis*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48, 2793-2796.
- DING, W., SYLVESTRE, J.-P., BOUVIER, E., LECLAIR, G. & MEUNIER, M. 2014. Ultrafast laser processing of drug particles in water for pharmaceutical discovery. *Applied Physics A*, 114, 267-276.
- DONG, S., TANG, C., ZHOU, H. & ZHAO, H. 2004. Photochemical synthesis of gold nanoparticles by the sunlight radiation using a seeding approach. *Gold bulletin*, 37, 187-195.
- DOZORTSEV, D. I., PELLICER, A. & DIAMOND, M. P. 2020. Premature progesterone rise as a trigger of polycystic ovarian syndrome. *Fertility and sterility*, 114, 943-944.

- DUBEY, M., BHADAURIA, S. & KUSHWAH, B. 2009. Green synthesis of nanosilver particles from extract of *Eucalyptus hybrida* (safeda) leaf. *Dig J Nanomater Biostruct*, 4, 537-543.
- DULLOO, A. G. & MONTANI, J. P. 2012. Body composition, inflammation and thermogenesis in pathways to obesity and the metabolic syndrome: an overview. *Obesity Reviews*, 13, 1-5.
- DUMESIC, D. A., ABBOTT, D. H., SANCHITA, S. & CHAZENBALK, G. D. 2020. Endocrine–metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: An evolutionary perspective. *Current opinion in endocrine and metabolic research*, 12, 41-48.
- DUMESIC, D. A., OBERFIELD, S. E., STENER-VICTORIN, E., MARSHALL, J. C., LAVEN, J. S. & LEGRO, R. S. 2015. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocrine reviews*, 36, 487-525.
- DUNAIF, A. 1997. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine reviews*, 18, 774-800.
- DUNAIF, A., SEGAL, K. R., FUTTERWEIT, W. & DOBRJANSKY, A. 1989. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 38, 1165-1174.
- DUTTA, S., SHAH, R. B., SINGHAL, S., DUTTA, S. B., BANSAL, S., SINHA, S. & HAQUE, M. 2023. Metformin: A review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, 1907-1932.

- E -

- EBERSOLE, A. M. & BONNY, A. E. 2020. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescent females. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 63, 544-552.
- EHRMANN, D. A., CAVAGHAN, M. K., IMPERIAL, J., STURIS, J., ROSENFELD, R. L. & POLONSKY, K. S. 1997. Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 82, 524-530.

- EHRMANN, D. A., LILJENQUIST, D. R., KASZA, K., AZZIZ, R., LEGRO, R. S., GHAZZI, M. N. & GROUP, P. T. S. 2006. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 48-53.
- EL HAYEK, S., BITAR, L., HAMDAR, L. H., MIRZA, F. G. & DAOUD, G. 2016. Poly cystic ovarian syndrome: an updated overview. *Frontiers in physiology*, 7, 124.
- EL-DEMERDASH, F. M., AL MHANNA, A. B., EL-SAYED, R. A., MOHAMED, T. M. & SALEM, M. M. 2024. Hepatoprotective impact of *Nigella sativa* silver nanocomposite against genotoxicity, oxidative stress, and inflammation induced by thioacetamide. *Tissue and Cell*, 87, 102332.
- ELSAID, F. G., SHATI, A. A. & SARHAN, M. A. 2015. Role of *Matricaria recutita* L. and *Asparagus officinalis* L. against the neurotoxicity of diazinon in rats. *The Journal of Basic & Applied Zoology*, 72, 26-35.
- ESCOBAR-MORREALE, H. F. & SAN MILLÁN, J. L. 2007. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 18, 266-272.
- ESHRE, T. R. & ASRM, S. P. C. W. G. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 81, 19-25.
- ESSER, N., LEGRAND-POELS, S., PIETTE, J., SCHEEN, A. J. & PAQUOT, N. 2014. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105, 141-150.

- F -

- FAAL, S., ABEDI, P., JAHANFAR, S., NDEKE, J. M., MOHAGHEGH, Z., SHARIFIPOUR, F. & ZAHEDIAN, M. 2019. Sex hormone binding globulin for prediction of gestational diabetes mellitus in pre-conception and pregnancy: A systematic review. *Diabetes research and clinical practice*, 152, 39-52.
- FADDA, A., BARBERIS, A. & SANNA, D. 2018. Influence of pH, buffers and role of quinolinic acid, a novel iron chelating agent, in the determination of hydroxyl radical scavenging activity of plant extracts

- by Electron Paramagnetic Resonance (EPR). Food chemistry, 240, 174-182.
- 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.
- FARRELL, K. & ANTONI, M. H. 2010. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. Fertility and sterility, 94, 1565-1574.
- FERNANDEZ, R. C., MOORE, V. M., VAN RYSWYK, E. M., VARCOE, T. J., RODGERS, R. J., MARCH, W. A., MORAN, L. J., AVERY, J. C., MCEVOY, R. D. & DAVIES, M. J. 2018. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies. Nature and science of sleep, 45-64.
- FIGUEROA, F., MENDOZA, G., CARDOZO, D., MOHAMED, F., OLIVEROS, L. & FORNERIS, M. 2018. Sympathetic innervation regulates macrophage activity in rats with polycystic ovary. Journal of Endocrinology, 238, 33-45.
- FINDLAY, J., DUNNING, K., GILCHRIST, R., HUTT, K., RUSSELL, D. L. & WALTERS, K. 2019. Follicle selection in mammalian ovaries. The ovary. Elsevier.
- FOGEL, R. B., MALHOTRA, A., PILLAR, G., PITTMAN, S. D., DUNAIF, A. & WHITE, D. P. 2001. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 86, 1175-1180.
- FRITZ, M. A. & SPEROFF, L. 2011. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, lippincott Williams & wilkins.
- FUENTES-ALVENTOSA, J. M., RODRÍGUEZ-GUTIÉRREZ, G., JARAMILLO-CARMONA, S., ESPEJO-CALVO, J. A., RODRÍGUEZ-ARCOS, R., FERNÁNDEZ-BOLAÑOS, J., GUILLÉN-BEJARANO, R. & JIMÉNEZ-ARAUJO, A. 2009. Effect of extraction method on chemical composition and functional characteristics of high dietary fibre powders obtained from asparagus by-products. Food Chemistry, 113, 665-671.

FUENTES-ALVENTOSA, J., JARAMILLO-CARMONA, S., RODRÍGUEZ-GUTIÉRREZ, G., GUILLÉN-BEJARANO, R., JIMÉNEZ-ARAUJO, A., FERNÁNDEZ-BOLAÑOS, J. & RODRÍGUEZ-ARCOS, R. 2013. Preparation of bioactive extracts from asparagus by-product. *Food and Bioproducts Processing*, 91, 74-82.

- G -

GENAZZANI, A. D., STRUCCHI, C., LUISI, M., CASAROSA, E., LANZONI, C., BARALDI, E., RICCHIERI, F., MEHMETI, H. & GENAZZANI, A. R. 2006. Metformin administration modulates neurosteroids secretion in non-obese amenorrhoeic patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 22, 36-43.

GHAFFARI-MOGHADDAM, M., HADI-DABANLOU, R., KHAJEH, M., RAKHSHANIPOUR, M. & SHAMELI, K. 2014. Green synthesis of silver nanoparticles using plant extracts. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 31, 548-557.

GHORPADE, V. S., YADAV, A. V. & DIAS, R. J. 2017. Citric acid crosslinked β -cyclodextrin/carboxymethylcellulose hydrogel films for controlled delivery of poorly soluble drugs. *Carbohydrate Polymers*, 164, 339-348.

GLUECK, C. J., WANG, P., GOLDENBERG, N. & SIEVE-SMITH, L. 2002. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reproduction*, 17, 2858-2864.

GLUECK, C., BORNOVALI, S., PRANIKOFF, J., GOLDENBERG, N., DHARASHIVKAR, S. & WANG, P. 2005. Metformin, pre-eclampsia, and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*, 28, 988-990.

GONZALEZ, F., NAIR, K. S., BASAL, E., BEARSON, D., SCHIMKE, J. & BLAIR, H. 2015. Induction of hyperandrogenism in lean reproductive-age women stimulates proatherogenic inflammation. *Hormone and Metabolic Research*, 47, 439-444.

GONZÁLEZ, F., ROTE, N. S., MINIUM, J. & KIRWAN, J. P. 2006. Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary

- syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 336-340.
- GOSWAMI, S., CHOUDHURI, S., BHATTACHARYA, B., BHATTACHARJEE, R., ROY, A., MUKHOPADHYAY, S., GHOSH, S. & CHOWDHURY, S. 2021. Chronic inflammation in polycystic ovary syndrome: A case-control study using multiple markers. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 19, 313.
- GOUSSALYA, D., JANCY, M., JEMI, A. A., SOUNDARYA, R., VARGHESE, S., NALINI, A. P. & KUMAR, S. G. 2020. Association of Interleukin 6 and insulin resistance gene polymorphism with polycystic ovarian syndrome: a meta-analysis. *Meta Gene*, 24, 100675.
- GREGOROVA, A., SAHA, N., KITANO, T. & SAHA, P. 2015. Hydrothermal effect and mechanical stress properties of carboxymethylcellulose based hydrogel food packaging. *Carbohydrate polymers*, 117, 559-568.
- GUO, D., JI, X. & LUO, J. 2021. Rational nanocarrier design towards clinical translation of cancer nanotherapy. *Biomedical Materials*, 16, 032005.
- 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.
- 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.
- 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.

- H -

- HAFIZUR, R. M., KABIR, N. & CHISHTI, S. 2012. *Asparagus officinalis* extract controls blood glucose by improving insulin secretion and β -cell function in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *British Journal of Nutrition*, 108, 1586-1595.
- HAFIZUR, R., FATIMA, N. & SHAUKAT, S. 2015. Immunohistochemical evidence of pancreatic [beta]-cell regeneration in streptozotocin-

- induced type 2 diabetic rats treated with *Gymnema sylvestre* extract. *Journal of Cytology & Histology*, 6, 1.
- HALIMI, M., NASRABADI, M., SOLEAMANI, N. & ROUHANI, N. 2018. Green synthesis of nanosilver particles from extract of *Dracocephalum Lindbergii*. *Asian Journal of Nanoscience and Materials*, 1, 19-24.
- HAMPTON, T. 2014. Studies probe links between childhood asthma and obesity. *JAMA*, 311, 1718-1719.
- HE, Y., TIAN, J., BLIZZARD, L., ODDY, W., DWYER, T., BAZZANO, L., HICKEY, M., HARVILLE, E. & VENN, A. 2020. Associations of childhood adiposity with menstrual irregularity and polycystic ovary syndrome in adulthood: the Childhood Determinants of Adult Health Study and the Bogalusa Heart Study. *Human Reproduction*, 35, 1185-1198.
- HERBISON, A. E. 2015. Physiology of the adult gonadotropin-releasing hormone neuronal network. *Knobil and Neill's physiology of reproduction*, 399-467.
- HILDEBRANDT, J., TRAUTWEIN, R., KRITSCH, D., HÄFNER, N., GÖRLS, H., DÜRST, M., RUNNEBAUM, I. B. & WEIGAND, W. 2019. Synthesis, characterization and biological investigation of platinum (ii) complexes with asparagusic acid derivatives as ligands. *Dalton Transactions*, 48, 936-944.
- HILL, K. M. 2003. Update: the pathogenesis and treatment of PCOS. *The Nurse Practitioner*, 28, 8-17.
- HOEGER, K. M., DOKRAS, A. & PILTONEN, T. 2021. Update on PCOS: consequences, challenges, and guiding treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106, e1071-e1083.
- HOMER, M. V., ROSENCRANTZ, M. A., SHAYYA, R. F. & 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, 1-6.
- HP, R. 2007. Rang and Dale's pharmacology. Philadelphia: Churchill Livingstone, 672-674.
- HU, S. 2000. Asparagus-the king of vegetables. *China Inspection and Quarantine*, 11, 46.
- HUANG, J., LI, Q., SUN, D., LU, Y., SU, Y., YANG, X., WANG, H., WANG, Y., SHAO, W. & HE, N. 2007. Biosynthesis of silver and

- gold nanoparticles by novel sundried *Cinnamomum camphora* leaf. *Nanotechnology*, 18, 105104.
- HUANG, X. F., LIN, Y. Y. & KONG, L. Y. 2008. Steroids from the roots of *Asparagus officinalis* and their cytotoxic activity. *Journal of integrative plant biology*, 50, 717-722.
- HUBER, J., KIEFER, F. W., ZEYDA, M., LUDVIK, B., SILBERHUMER, G. R., PRAGER, G., ZLABINGER, G. J. & STULNIG, T. M. 2008. CC chemokine and CC chemokine receptor profiles in visceral and subcutaneous adipose tissue are altered in human obesity. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 93, 3215-3221.
- HUNT, M. 2017. Improving patient services: mentored community diabetes clinics in West Suffolk. *Journal of Diabetes Nursing*, 21.
- HUQ, M. A. 2020. Green synthesis of silver nanoparticles using *Pseudoduganella eburnea* MAHUQ-39 and their antimicrobial mechanisms investigation against drug resistant human pathogens. *International journal of molecular sciences*, 21, 1510.
- HUSSEIN, K. & KHALAF, A. Preparation, diagnosis and study of the inhibitory effect of copper nanoparticles before and after Erythromycin loading on *Pseudomonas aeruginosa*. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 2020. IOP Publishing, 062003.

- I -

- IQBAL, M., BIBI, Y., RAJA, N. I., EJAZ, M., HUSSAIN, M., YASMEEN, F., SAIRA, H. & IMRAN, M. 2017. Review on therapeutic and pharmaceutically important medicinal plant *Asparagus officinalis* L. *J Plant Biochem Physiol*, 5, 2.
- ISSAM, NOURHAN. 2021. Elisa Technology. National Center for E-Learning. Sadde Al-aloum Company (Praxi Labs). Saudi Arabia
- ISRANI, D. A. & GOYAL, R. K. 2010. A descriptive review of metformin and its use in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Journal of Current Pharmaceutical Research*, 3, 01-07.

- J -

- JAHAN, S., MUNIR, F., RAZAK, S., MEHBOOB, A., AIN, Q. U., ULLAH, H., AFSAR, T., SHAHEEN, G. & ALMAJWAL, A. 2016. Ameliorative effects of rutin against metabolic, biochemical and

- hormonal disturbances in polycystic ovary syndrome in rats. *Journal of ovarian research*, 9, 1-9.
- JANG, D. S., CUENDET, M., FONG, H. H., PEZZUTO, J. M. & KINGHORN, A. D. 2004. Constituents of *Asparagus officinalis* evaluated for inhibitory activity against cyclooxygenase-2. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52, 2218-2222.
- JARA, N., MILÁN, N. S., RAHMAN, A., MOUHEB, L., BOFFITO, D. C., JEFFRYES, C. & DAHOUMANE, S. A. 2021. Photochemical synthesis of gold and silver nanoparticles—A review. *Molecules*, 26, 4585.
- 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, 75.
- JAVID-NADERI, M. J., MAHMOUDI, A., KESHARWANI, P., JAMIALAHMADI, T. & SAHEBKAR, A. 2023. Recent advances of nanotechnology in the treatment and diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 79, 104014.
- JEANES, Y. M. & REEVES, S. 2017. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutrition research reviews*, 30, 97-105.
- JIANG, X.-L., TAI, H., XIAO, X.-S., ZHANG, S.-Y., CUI, S.-C., QI, S.-B., HU, D.-D., ZHANG, L.-N., KUANG, J.-S. & MENG, X.-S. 2022. Cangfudaotan decoction inhibits mitochondria-dependent apoptosis of granulosa cells in rats with polycystic ovarian syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 962154.
- JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, C., LOZANO-SÁNCHEZ, J., RODRÍGUEZ-PÉREZ, C., SEGURA-CARRETERO, A. & FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, A. 2016. Comprehensive, untargeted, and qualitative RP-HPLC-ESI-QTOF/MS2 metabolite profiling of green asparagus (*Asparagus officinalis*). *Journal of Food Composition and Analysis*, 46, 78-87.
- JIMÉNEZ-SÁNCHEZ, C., LOZANO-SÁNCHEZ, J., RODRÍGUEZ-PÉREZ, C., SEGURA-CARRETERO, A. & FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, A. 2016. Comprehensive, untargeted, and qualitative RP-HPLC-ESI-

- QTOF/MS2 metabolite profiling of green asparagus (*Asparagus officinalis*). *Journal of Food Composition and Analysis*, 46, 78-87.
- JOHAM, A. E., NORMAN, R. J., STENER-VICTORIN, E., LEGRO, R. S., FRANKS, S., MORAN, L. J., BOYLE, J. & TEEDE, H. J. 2022. Polycystic ovary syndrome. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 10, 668-680.
- JOHNSON, N. P. 2014. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Annals of translational medicine*, 2.
- JONES, A. S. & SHIKANOV, A. 2019. Follicle development as an orchestrated signaling network in a 3D organoid. *Journal of biological engineering*, 13, 2.
- JOSHI, K., AWTE, S., BHATNAGAR, P., WALUNJ, S., GUPTA, R., JOSHI, S., SABHARWAL, S., BANI, S. & PADALKAR, A. 2010. *Cinnamomum zeylanicum* extract inhibits proinflammatory cytokine TNF α : in vitro and in vivo studies. *Research In Pharmaceutical Biotechnology*, 2, 14-21.
- JUHAS, U., RYBA-STANISŁAWOWSKA, M., BRANDT-VARMA, A., MYŚLIWIEC, M. & MYŚLIWSKA, J. 2019. Monocytes of newly diagnosed juvenile DM1 patients are prone to differentiate into regulatory IL-10+ M2 macrophages. *Immunologic research*, 67, 58-69.
- K -**
- KADAM¹, R., SHINDE, K., KADAM, R. & MRUDULAKULKARNI, D. D. 2014. Contemporary and traditional Perspectives of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A critical review. *IOSR J Dent Med Sci*, 13, 89-98.
- KAFALI, H., IRIADAM, M., OZARDAL¹, I. & DEMIR, N. 2004. Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease. *Archives of medical research*, 35, 103-108.
- KAHAL, H., ATKIN, S. L. & SATHYAPALAN, T. 2011. Pharmacological treatment of obesity in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of obesity*, 2011, 402052.
- KAHLON, T. S., CHIU, M.-C. M. & CHAPMAN, M. H. 2007. Steam cooking significantly improves in vitro bile acid binding of beets, eggplant, asparagus, carrots, green beans, and cauliflower. *Nutrition research*, 27, 750-755.

- KANDASAMY, S., INMOZHI SIVAGAMASUNDARI, R., BUPATHY, A. & SETHUPATHY, S. 2016. The plasma nitric oxide and homocysteine levels and their association with insulin resistance in south Indian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Res Med Sci*, 4, 4829.
- KAR, T. 2012. *Do's and Dont's in Obstetrics and Gynecology Practice*, JP Medical Ltd.
- KARADENIZ, M., ERDOGAN, M., ZENGI, A., TAMSEL, S., BERDELI, A., SAYGILI, F. & YILMAZ, C. 2008. Polymorphism of the interleukin-10 gene in polycystic ovary syndrome. *International journal of immunogenetics*, 35, 119-123.
- KATAOKA, J., LARSSON, I., BJÖRKMAN, S., ELIASSON, B., SCHMIDT, J. & STENER-VICTORIN, E. 2019. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women with severe obesity—Effects of a structured weight loss programme. *Clinical Endocrinology*, 91, 750-758.
- KAUFFMAN, A. S., THACKRAY, V. G., RYAN, G. E., TOLSON, K. P., GLIDEWELL-KENNEY, C. A., SEMAAN, S. J., POLING, M. C., IWATA, N., BREEN, K. M. & DULEBA, A. J. 2015. A novel letrozole model recapitulates both the reproductive and metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome in female mice. *Biology of reproduction*, 93, 69, 1-12.
- KAWAI, T. & AKIRA, S. 2011. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 34, 637-650.
- 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, e13255.
- KENNEDY, M. S. N. & MASHARANI, U. 2018. Pancreatic hormones & antidiabetic drugs. *Basic & clinical pharmacology*, 13, 723-47.
- KHAN, M. J., ULLAH, A. & BASIT, S. 2019. Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): current perspectives. *The application of clinical genetics*, 249-260.

- KHAN, S. U., ULLAH, M., SAEED, S., SALEH, E. A. M., KASSEM, A. F., ARBI, F. M., WAHAB, A., REHMAN, M., UR REHMAN, K. & KHAN, D. 2024. Nanotherapeutic approaches for transdermal drug delivery systems and their biomedical applications. *European Polymer Journal*, 112819.
- KHATAK, M., KHATAK, S., SIDDIQUI, A., VASUDEVA, N., AGGARWAL, A. & AGGARWAL, P. 2010. *Salvadora persica*. *Pharmacognosy reviews*, 4, 209.
- KHORASANI, A., SANI, W., PHILIP, K., TAHA, R. M. & RAFAT, A. 2010. Antioxidant and antibacterial activities of ethanolic extracts of *Asparagus officinalis* cv. Mary Washington: Comparison of in vivo and in vitro grown plant bioactivities. *African Journal of Biotechnology*, 9, 8460-8466.
- KICONCO, S., MOUSA, A., AZZIZ, R., ENTICOTT, J., SUTURINA, L., ZHAO, X., GAMBINERI, A., TEHRANI, F., YILDIZ, B. & KIM, J. 2022. PCOS phenotype in unselected populations study (P-PUP): protocol for a systematic review and defining PCOS diagnostic features with pooled individual participant data. *Diagnostics*. 2021; 11 (11): 1953. Optimal diagnosis of polycystic ovary syndrome, natural history, and relationships between diagnostic features and long-term cardiometabolic outcomes, 6.
- KIM, S., CHOI, J. E., CHOI, J., CHUNG, K.-H., PARK, K., YI, J. & RYU, D.-Y. 2009. Oxidative stress-dependent toxicity of silver nanoparticles in human hepatoma cells. *Toxicology in vitro*, 23, 1076-1084.
- KING, J. 2006. Polycystic ovary syndrome. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 51, 415-422.
- KLEINER, G., MARCUZZI, A., ZANIN, V., MONASTA, L. & ZAULI, G. 2013. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators of inflammation*, 2013, 434010.
- KOWALCZYK, D., KORDOWSKA-WIATER, M., KAŁWA, K., SKRZYPEK, T., SIKORA, M. & ŁUPINA, K. 2019. Physiological, qualitative, and microbiological changes of minimally processed Brussels sprouts in response to coating with carboxymethyl cellulose/candelilla wax emulsion. *Journal of Food Processing and Preservation*, 43, e14004.

- KUMAR, P. & SAIT, S. F. 2011. Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. *Journal of human reproductive sciences*, 4, 2-7.
- KUSHWAHA, A., SINGH, V. K., BHARTARIYA, J., SINGH, P. & YASMEEN, K. 2015. Isolation and identification of *E. coli* bacteria for the synthesis of silver nanoparticles: characterization of the particles and study of antibacterial activity. *Eur J Exp Biol*, 5, 65-70.
- KWOK, S.-K., CHO, M.-L., HER, Y.-M., OH, H.-J., PARK, M.-K., LEE, S.-Y., WOO, Y. J., JU, J. H., PARK, K.-S. & KIM, H.-Y. 2012. TLR2 ligation induces the production of IL-23/IL-17 via IL-6, STAT3 and NF- κ B pathway in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis research & therapy*, 14, 1-13.

- L -

- LAMBALK, C., BANGA, F., HUIRNE, J., TOFTAGER, M., PINBORG, A., HOMBURG, R., VAN DER VEEN, F. & VAN WELY, M. 2017. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Human reproduction update*, 23, 560-579.
- LASHEN, H. 2010. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 1, 117-128.
- LEE, G. J., AM SON, H., CHO, J. W., CHOI, S. K., KIM, H. T. & KIM, J. W. 2014. Stabilization of pickering emulsions by generating complex colloidal layers at liquid-liquid interfaces. *Journal of colloid and interface science*, 413, 100-105.
- 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, 175-181.
- LEE, T. T. & RAUSCH, M. E. 2012. Polycystic ovarian syndrome: role of imaging in diagnosis. *Radiographics*, 32, 1643-1657.
- LEGRO, R. S., KUNSELMAN, A. R. & DUNAIF, A. 2001. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *The American journal of medicine*, 111, 607-613.

- LEW, R. 2019. Natural history of ovarian function including assessment of ovarian reserve and premature ovarian failure. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 55, 2-13.
- LI, J., CHEN, H., GOU, M., TIAN, C., WANG, H., SONG, X., KEEFE, D. L., BAI, X. & LIU, L. 2021. Comprehensive molecular features of polycystic ovary syndrome revealed by transcriptome analysis of oocytes and cumulus cells. *bioRxiv*, 2021.01. 30.428778.
- LI, J., KAWAMURA, K., CHENG, Y., LIU, S., KLEIN, C., LIU, S., DUAN, E.-K. & HSUEH, A. J. 2010. Activation of dormant ovarian follicles to generate mature eggs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 10280-10284.
- LI, Y., YANG, X., WANG, F., ZHAO, J., ZHANG, C., WU, D., YANG, B., GAO, R., ZHAO, P. & ZAN, Y. 2023. Mechanism of action of *Asparagus officinalis* extract against multiple myeloma using bioinformatics tools, in silico and in vitro study. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1076815.
- LI, Y., YANG, X., WANG, F., ZHAO, J., ZHANG, C., WU, D., YANG, B., GAO, R., ZHAO, P. & ZAN, Y. 2023. Mechanism of action of *Asparagus officinalis* extract against multiple myeloma using bioinformatics tools, in silico and in vitro study. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1076815.
- LIN, P.-C., LIN, S., WANG, P. C. & SRIDHAR, R. 2014. Techniques for physicochemical characterization of nanomaterials. *Biotechnology advances*, 32, 711-726.
- LIU, M., GAO, J., ZHANG, Y., LI, P., WANG, H., REN, X. & LI, C. 2015. Serum levels of TSP-1, NF- κ B and TGF- β 1 in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients in northern China suggest PCOS is associated with chronic inflammation. *Clinical endocrinology*, 83, 913-922.
- LIU, Z., YADAV, P. K., XU, X., SU, J., CHEN, C., TANG, M., LIN, H., YU, J., QIAN, J. & YANG, P.-C. 2011. The increased expression of IL-23 in inflammatory bowel disease promotes intraepithelial and lamina propria lymphocyte inflammatory responses and cytotoxicity. *Journal of leukocyte biology*, 89, 597-606.
- LOBO, R. A., PICKAR, J. H., STEVENSON, J. C., MACK, W. J. & 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, 282-290.
- LORD, J. M., FLIGHT, I. H. & NORMAN, R. J. 2003. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 327, 951.
- LORD, J. M., FLIGHT, I. H. & NORMAN, R. J. 2003. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 327, 951.
- LORD, J. M., FLIGHT, I. H. & NORMAN, R. J. 2003. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 327, 951.
- LORD, R. 2021. *Clinical Herbalism-E-Book: Clinical Herbalism-E-Book*, Elsevier Health Sciences.
- LØVVIK, T. S., CARLSEN, S. M., SALVESEN, Ø., STEFFENSEN, B., BIXO, M., GÓMEZ-REAL, F., LØNNEBOTN, M., HESTVOLD, K. V., ZABIELSKA, R. & HIRSCHBERG, A. L. 2019. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 7, 256-266.
- LULSEGED, B. A., RAMAIYER, M. S., MICHEL, R., SAAD, E. E., OZPOLAT, B. & BORAHAY, M. A. 2024. The Role of Nanomedicine in Benign Gynecologic Disorders. *Molecules*, 29, 2095.
- LUO, E., ZHANG, J., SONG, J., FENG, D., MENG, Y., JIANG, H., LI, D. & FANG, Y. 2021a. Serum anti-Müllerian hormone levels were negatively associated with body fat percentage in PCOS patients. *Frontiers in endocrinology*, 12, 659717.
- LUO, X., CAI, W.-Y. & WU, X.-K. 2021b. Prevalence, pattern and predictors for dyslipidemia of Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 790454.
- M -
- MA, H., YANG, Y. & YOUNG, M. 2015. Brookdale University Hospital & Medical Center, Brooklyn, NY 11212, USA; 2 Cambridge, MA 02138, USA ma8080@ gmail. com.

- MACUT, D., BJEKIĆ-MACUT, J. & SAVIĆ-RADOJEVIĆ, A. 2013. Dyslipidemia and oxidative stress in PCOS. *Polycystic Ovary Syndrome*, 40, 51-63.
- MAHARJAN, R., NAGAR, P. S. & NAMPOOTHIRI, L. 2010. Effect of *Aloe barbadensis* Mill. formulation on Letrozole induced polycystic ovarian syndrome rat model. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, 1, 273.
- MARCONDES, J. A., YAMASHITA, S. A., MACIEL, G. A., BARACAT, E. C. & HALPERN, A. 2007. Metformin in normal-weight hirsute women with polycystic ovary syndrome with normal insulin sensitivity. *Gynecological endocrinology*, 23, 273-278.
- MAYNARD, R. L. & DOWNES, N. 2019. *Anatomy and histology of the laboratory rat in toxicology and biomedical research*, Academic Press.
- MEHTA, B., CHHAJLANI, M. & SHRIVASTAVA, B. Green synthesis of silver nanoparticles and their characterization by XRD. *Journal of physics: conference series*, 2017. IOP Publishing, 012050.
- MESCHER, A. L. 2013. *Junqueira's Basic Histology , text and atlas*. 559.
- MESSINIS, I. E., MESSINI, C. I. & DAFOPOULOS, K. 2014. Novel aspects of the endocrinology of the menstrual cycle. *Reproductive biomedicine online*, 28, 714-722.
- MICHAEL, J. 2021. What do we mean when we talk about “structure/function” relationships? : American Physiological Society Rockville, MD.
- MILLAR, N. L., AKBAR, M., CAMPBELL, A. L., REILLY, J. H., KERR, S. C., MCLEAN, M., FRLETA-GILCHRIST, M., FAZZI, U. G., LEACH, W. J. & ROONEY, B. P. 2016. IL-17A mediates inflammatory and tissue remodelling events in early human tendinopathy. *Scientific reports*, 6, 27149.
- MITCHELL, S. C. & WARING, R. H. 2014. Asparagusic acid. *Phytochemistry*, 97, 5-10.
- MITTAL, A. K., CHISTI, Y. & BANERJEE, U. C. 2013. Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. *Biotechnology advances*, 31, 346-356.
- MOBEEN, H., AFZAL, N. & KASHIF, M. 2016. Polycystic ovary syndrome may be an autoimmune disorder. *Scientifica*, 2016, 4071735.
- MODARESI, M. & MAHDIAN, B. 2012. The effect of hydro-alcohol extract of *Trigonella foenum-graceum* L. on reproductive system in Balb/c.

- MOHAMMADI, M. 2019. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a brief review. *International journal of preventive medicine*, 10, 86.
- MOHAMMED, F. M., PAMBUK, C. I. A. & AL-KADH, N. 2019. Evaluation of interleukin 17 A level and lipid profile in diabetic female patients treated by Metformin and Glimepiride in Kirkuk City Iraq. *Biomed Pharmacol J*, 12, 1849-1855.
- MOHANRAJ, M., AYYANNAN, G., RAJA, G. & JAYABALAKRISHNAN, C. 2016. Synthesis, spectral characterization, DNA interaction, radical scavenging and cytotoxicity studies of ruthenium (II) hydrazone complexes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 158, 164-173.
- MOHANRAJ, V. & CHEN, Y. 2006. Nanoparticles-a review. *Tropical journal of pharmaceutical research*, 5, 561-573.
- MOKHTARI, M., SHARIATIE, M. & GHARAMANIE, R. 2008. Effect of *Trigonella foenum-graecum* L. seed extract on concentration of testosterone and spermatogenesis in rats. *Journal of Medicinal Plants*, 7, 12-20.
- MONTELEONE, I., MONTELEONE, G., BLANCO, G. D. V., VAVASSORI, P., CUCCHIARA, S., MACDONALD, T. & PALLONE, F. 2004. Regulation of the T helper cell type 1 transcription factor T-bet in coeliac disease mucosa. *Gut*, 53, 1090-1095.
- MONZO, A. M., PRAPAS, N. & KARKANAKI, A. 2019. PCOS. *Ultrasound Imaging in Reproductive Medicine: Advances in Infertility Work-up, Treatment and ART*, 91-109.
- MOORE, A. M. & CAMPBELL, R. E. 2017. Polycystic ovary syndrome: understanding the role of the brain. *Frontiers in neuroendocrinology*, 46, 1-14.
- MOTLAGH ASGHARI, K., NEJADGHADERI, S. A., ALIZADEH, M., SANAIE, S., SULLMAN, M. J., KOLAH, A.-A., AVERY, J. & SAFIRI, S. 2022. Burden of polycystic ovary syndrome in the Middle East and North Africa region, 1990–2019. *Scientific Reports*, 12, 7039.
- 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, 1921-1924.

- 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, 1921-1924.
- MOUSAVI MALEKI, M. S., EBRAHIMI KIASARI, R., SEYED MOUSAVI, S. J., HASHEMI-MOGHADDAM, H., SHABANI, A. A., MADANCHI, H. & SARDARI, S. 2023. Bromelain-loaded nanocomposites decrease inflammatory and cytotoxicity effects of gliadin on Caco-2 cells and peripheral blood mononuclear cells of celiac patients. *Scientific Reports*, 13, 21180.
- MUGADE, M., PATOLE, M. & POKHARKAR, V. 2017. Bioengineered mannan sulphate capped silver nanoparticles for accelerated and targeted wound healing: Physicochemical and biological investigations. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 91, 95-110.
- MURRI, M., LUQUE-RAMÍREZ, M., INSENSER, M., OJEDA-OJEDA, M. & ESCOBAR-MORREALE, H. F. 2013. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 19, 268-288.
- MVONDO, M. A., MZEMDEM TSOPLFACK, F. I., AWOUNFACK, C. F. & NJAMEN, D. 2020. The leaf aqueous extract of *Myrianthus arboreus* P. Beauv.(Cecropiaceae) improved letrozole-induced polycystic ovarian syndrome associated conditions and infertility in female Wistar rats. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20, 1-13.
- N-
- NA, Z., JIANG, H., MENG, Y., SONG, J., FENG, D., FANG, Y., SHI, B. & LI, D. 2022. Association of galactose and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: A case-control study. *EClinicalMedicine*, 47.
- 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*, 1-9.
- NADERPOOR, N., SHORAKAE, S., DE COURTEN, B., MISSO, M. L., MORAN, L. J. & TEEDE, H. J. 2015. Metformin and lifestyle

- modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 21, 560-574.
- NAKABAYASHI, R., YANG, Z., NISHIZAWA, T., MORI, T. & SAITO, K. 2015. Top-down targeted metabolomics reveals a sulfur-containing metabolite with inhibitory activity against angiotensin-converting enzyme in *Asparagus officinalis*. *Journal of natural products*, 78, 1179-1183.
- NANDI, P., MEHTA, B. & SENGUPTA, D. 2012. Changes in concentration of minerals in follicular fluid of growing follicles.
- NAQVI, S. M. A. S., BHATTARAI, J. B., LI, H. & WANG, X. W. 2019. Polycystic ovarian syndrome and female infertility. *Yangtze Medicine*, 4, 11-27.
- NEGI, J., SINGH, P., JOSHI, G., RAWAT, M. & BISHT, V. 2010. Chemical constituents of *Asparagus*. *Pharmacognosy reviews*, 4, 215.
- NGUYEN, T. V. L., TRAN, T. Y. N., LAM, D. T., BACH, L. G. & NGUYEN, D. C. 2019. Effects of microwave blanching conditions on the quality of green asparagus (*Asparagus officinalis* L.) butt segment. *Food Science & Nutrition*, 7, 3513-3519.
- NINDO, C. I., SUN, T., WANG, S., TANG, J. & POWERS, J. 2003. Evaluation of drying technologies for retention of physical quality and antioxidants in asparagus (*Asparagus officinalis*, L.). *LWT-Food Science and Technology*, 36, 507-516.
- NOLTE, M. S. 2004. Pancreatic hormones and antidiabetic drugs. *Basic and clinical pharmacology*, 693-715.
- O -
- O'LOUGHLIN, V. D., GOODWIN, M. & REYNOLDS, A. 2022. Skeletal muscle coverage in undergraduate courses: a comparison of stand-alone human anatomy and anatomy and physiology (A&P) courses. *Advances in Physiology Education*.
- OKTEM, O. & URMAN, B. 2010. Understanding follicle growth in vivo. *Human reproduction*, 25, 2944-2954.
- OLAS, B. 2024. A Review of the Pro-Health Activity of *Asparagus officinalis* L. and Its Components. *Foods*, 13, 288.
- OLAS, B. 2024. A Review of the Pro-Health Activity of *Asparagus officinalis* L. and Its Components. *Foods*, 13, 288.

- OPAL, S. M. & DEPALO, V. A. 2000. Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117, 1162-1172.
- ORTEGA-GONZALEZ, C., LUNA, S., HERNANDEZ, L., CRESPO, G., AGUAYO, P., ARTEAGA-TRONCOSO, G. & PARRA, A. 2005. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 1360-1365.
- ÖZÇAKA, Ö., BUDUNELI, N., CEYHAN, B. O., AKCALI, A., HANNAH, V., NILE, C. & LAPPIN, D. F. 2013. Is interleukin-17 involved in the interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation? *Journal of periodontology*, 84, 1827-1837.
- OZEL, S., ALKAN, M., TOKMAK, A., OKSUZOGLU, A., KAYA, M., AKTULAY, A. & ENGIN-USTUN, Y. 2021. Relationship between polycystic ovarian morphology and ectopic pregnancy. *Journal of Reproduction & Infertility*, 22, 32.

- P -

- PALOMBA, S., PASQUALI, R., ORIO JR, F. & NESTLER, J. E. 2009. Clomiphene citrate, metformin or both as first-step approach in treating anovulatory infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review of head-to-head randomized controlled studies and meta-analysis. *Clinical endocrinology*, 70, 311-321.
- PANDIT, C., ROY, A., GHOTEKAR, S., KHUSRO, A., ISLAM, M. N., EMRAN, T. B., LAM, S. E., KHANDAKER, M. U. & BRADLEY, D. A. 2022. Biological agents for synthesis of nanoparticles and their applications. *Journal of King Saud University-Science*, 34, 101869.
- PANIGRAHI, T. 2013. Synthesis and characterization of silver nanoparticles using leaf extract of *Azadirachta indica*.
- 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, 17.
- PELLEGRINI, N., COLOMBI, B., DEL RIO, D., SALVATORE, S., BIANCHI, M., BRIGHENTI, F. & SERAFINI, M. 2003. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in

- Italy assessed by three different in vitro assays. *The Journal of nutrition*, 133, 2812-2819.
- PENG, Q., CHEN, X., LIANG, X., OUYANG, J., WANG, Q., REN, S., XIE, H., WANG, C., SUN, Y. & WU, X. 2023. Metformin improves polycystic ovary syndrome in mice by inhibiting ovarian ferroptosis. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1070264.
- PETROVSKA, B. B. 2012. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy reviews*, 6, 1.
- PINILLA, L., GONZÁLEZ, L., TENA-SEMPERE, M., BELLIDO, C. & AGUILAR, E. 2001. Effects of systemic blockade of nitric oxide synthases on pulsatile LH, prolactin, and GH secretion in adult male rats. *Hormone Research*, 55, 229-235.
- PITA, R., EHMANN, F. & PAPALUCA, M. 2016. Nanomedicines in the EU—regulatory overview. *The AAPS journal*, 18, 1576-1582.
- PRESANNAKUMARI, B. 2011. *Postgraduate Gynecology*, JAYPEE BROTHERS MEDICAL PUBLISHERS PVT. LTD.
- PRIYADARSHINI, A., MADAN, V. & JAYARAJ, P. 2022. Veritable evaluation and inspection of PCOS and its apropos medicaments.
- Q -
- QUINTERO, O. L., AMADOR-PATARROYO, M. J., MONTOYA-ORTIZ, G., ROJAS-VILLARRAGA, A. & ANAYA, J.-M. 2012. Autoimmune disease and gender: plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 38, J109-J119.
- QUIRK, S., COWAN, R., HARMAN, R., HU, C.-L. & PORTER, D. 2004. Ovarian follicular growth and atresia: the relationship between cell proliferation and survival. *Journal of animal science*, 82, E40-E52.
- R -
- RAI, M. & YADAV, A. 2013. Plants as potential synthesiser of precious metal nanoparticles: progress and prospects. *IET nanobiotechnology*, 7, 117-124.
- RAI, M., YADAV, A. & GADE, A. 2009. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology advances*, 27, 76-83.

- RAJASEKARAN, U.B. and Nayak, U.S. 2014 . How to choose drug dosage for human experiments based on drug dose used on animal experiments: A review. *IJSS Case Reports & Reviews*;1(3):31-32.
- RANI, R., HAJAM, Y. A., KUMAR, R., BHAT, R. A., RAI, S. & RATHER, M. A. 2022. A landscape analysis of the potential role of polyphenols for the treatment of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Phytomedicine Plus*, 2, 100161.
- RAO, Y. K., FANG, S.-H. & TZENG, Y.-M. 2007. Evaluation of the anti-inflammatory and anti-proliferation tumoral cells activities of *Antrodia camphorata*, *Cordyceps sinensis*, and *Cinnamomum osmophloeum* bark extracts. *Journal of ethnopharmacology*, 114, 78-85.
- RAPERPORT, C., CHRONOPOULOU, E. & HOMBURG, R. 2021. Effects of metformin treatment on pregnancy outcomes in patients with polycystic ovary syndrome. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 16, 37-47.
- ROGERO, M. M. & CALDER, P. C. 2018. Obesity, inflammation, toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients*, 10, 432.
- ROMERO-ADRIÁN, T. B., LEAL-MONTIEL, J., MONSALVE-CASTILLO, F., MENGUAL-MORENO, E., MCGREGOR, E. G., PERINI, L. & ANTÚNEZ, A. 2010. *Helicobacter pylori*: bacterial factors and the role of cytokines in the immune response. *Current microbiology*, 60, 143-155.
- ROSENFELD, R. L. 2015. The polycystic ovary morphology-polycystic ovary syndrome spectrum. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 28, 412-419.
- S -
- SALMERÓN-MANZANO, E., GARRIDO-CARDENAS, J. A. & MANZANO-AGUGLIARO, F. 2020. Worldwide research trends on medicinal plants. *International journal of environmental research and public health*, 17, 3376.
- SANGSEETHONG, K., CHATAKANONDA, P., WANSUKSRI, R. & SRIROTH, K. 2015. Influence of reaction parameters on carboxymethylation of rice starches with varying amylose contents. *Carbohydrate polymers*, 115, 186-192.

- SANTI, D., CASARINI, L., GARY, R. M. & SIMONI, M. 2018. FSH (Follicle-Stimulating Hormone). Reference Module in Biomedical Sciences. Encyclopedia of Endocrine Diseases, 2nd Edition. Elsevier.
- SATO, Y. & TSUKAMOTO, T. 2000. Effects of nitric oxide stimulation on the brain. *Drugs of Today* (Barcelona, Spain: 1998), 36, 83-92.
- SCHIFFER, L., ARLT, W. & STORBECK, K.-H. 2018. Intracrine androgen biosynthesis, metabolism and action revisited. *Molecular and cellular endocrinology*, 465, 4-26.
- SCHMIDT, J. 2011. Polycystic ovary syndrome: ovarian pathophysiology and consequences after the menopause.
- SCHORGE, J., SCHAFFER, J., HALVORSON, L., HOFFMAN, B., BRADSHAW, K. & CUNNINGHAM, F. 2008. Polycystic ovarian syndrome and hyperandrogenism. *Williams Gynecology*. USA: McGraw Hill, 388.
- SCHOTTELIUS, A. J., MAYO, M. W., SARTOR, R. B. & BALDWIN, A. S. 1999. Interleukin-10 signaling blocks inhibitor of κ B kinase activity and nuclear factor κ B DNA binding. *Journal of Biological Chemistry*, 274, 31868-31874.
- SEIGLER, D. S. 2012. Plant secondary metabolism, Springer Science & Business Media.
- SELI, E. & DULEBA, A. J. 2002. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? *Human Reproduction*, 17, 2230-2236.
- SHACHAR, I. & KARIN, N. 2013. The dual roles of inflammatory cytokines and chemokines in the regulation of autoimmune diseases and their clinical implications. *Journal of leukocyte biology*, 93, 51-61.
- SHAH, T. & LIEMAN, H. J. 2022. Managing the PCOS-related symptoms of hirsutism, acne, and female pattern hair loss. *Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts*. Springer.
- SHAO, Y., POOBRASERT, O., KENNELLY, E. J., CHIN, C.-K., HO, C.-T., HUANG, M.-T., GARRISON, S. A. & CORDELL, G. A. 1997. Steroidal saponins from *Asparagus officinalis* and their cytotoxic activity. *Planta medica*, 63, 258-262.
- SHEN, H. & WANG, Y. 2019. Activation of TGF- β 1/Smad3 signaling pathway inhibits the development of ovarian follicle in polycystic ovary syndrome by promoting apoptosis of granulosa cells. *Journal of cellular physiology*, 234, 11976-11985.

- SHEN, W., QU, Y., JIANG, H., WANG, H., PAN, Y., ZHANG, Y., WU, X., HAN, Y. & ZHANG, Y. 2022. Therapeutic effect and safety of curcumin in women with PCOS: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1051111.
- 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, 78-88.
- SHIMOYAMADA, M., SUZUKI, M., SONTA, H., MARUYAMA, M. & OKUBO, K. 1990. Antifungal activity of the saponin fraction obtained from *Asparagus officinalis* L. and its active principle. *Agricultural and Biological Chemistry*, 54, 2553-2557.
- SHIN, S.-H., YE, M.-K., KIM, H.-S. & KANG, H.-S. 2007. The effects of nano-silver on the proliferation and cytokine expression by peripheral blood mononuclear cells. *International immunopharmacology*, 7, 1813-1818.
- SHIN, J.W. ; Seol, I.C. and Son, C.G. 2010 .Interpretation of Animal Dose and Human Equivalent Dose for Drug Development. *The Journal of Korean Oriental Medicine*;31(3):351-357.
- SHOU, S., LU, G. & HUANG, X. 2007. Seasonal variations in nutritional components of green asparagus using the mother fern cultivation. *Scientia Horticulturae*, 112, 251-257.
- SIMONI, M. & CASARINI, L. 2014. Mechanisms in endocrinology: genetics of FSH action: a 2014-and-beyond view. *European journal of endocrinology*, 170, R91-R107.
- SINGH, S., PAL, N., SHUBHAM, S., SARMA, D. K., VERMA, V., MAROTTA, F. & KUMAR, M. 2023. Polycystic ovary syndrome: etiology, current management, and future therapeutics. *Journal of Clinical Medicine*, 12, 1454.
- SKAKKEBÆK, N. E., LINDAHL-JACOBSEN, R., LEVINE, H., ANDERSSON, A.-M., JØRGENSEN, N., MAIN, K. M., LIDEGAARD, Ø., PRISKORN, L., HOLMBOE, S. A. & BRÄUNER, E. V. 2022. Environmental factors in declining human fertility. *Nature Reviews Endocrinology*, 18, 139-157.
- SOARES, S., SOUSA, J., PAIS, A. & VITORINO, C. 2018. Nanomedicine: principles, properties, and regulatory issues. *Frontiers in chemistry*, 6, 360.

- SOLANA, M., BOSCHIERO, I., DALL'ACQUA, S. & BERTUCCO, A. 2015. A comparison between supercritical fluid and pressurized liquid extraction methods for obtaining phenolic compounds from *Asparagus officinalis* L. *The Journal of Supercritical Fluids*, 100, 201-208.
- SOLOMON, C. G., HU, F. B., DUNAIF, A., RICH-EDWARDS, J. E., STAMPFER, M. J., WILLETT, W. C., SPEIZER, F. E. & MANSON, J. E. 2002. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87, 2013-2017.
- SOLORZANO, C. M. B., BELLER, J. P., ABSHIRE, M. Y., COLLINS, J. S., MCCARTNEY, C. R. & MARSHALL, J. C. 2012. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*, 77, 332-337.
- SOUMYA, V. 2021. Polycystic Ovary Disease (PCOD)-An Insight into Rodent Models, Diagnosis and Treatments. *J Clin Med Img*, 5, 1-13.
- SRIVASTAVA, A. K. 2018. Significance of medicinal plants in human life. *Synthesis of Medicinal Agents from Plants*. Elsevier.
- STARUSCHENKO, A. 2018. Beneficial effects of high potassium: contribution of renal basolateral K⁺ channels. *Hypertension*, 71, 1015-1022.
- STEIN, I. F. & LEVENTHAL, M. L. 1935. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American journal of obstetrics and gynecology*, 29, 181-191.
- 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, 1460-1467.
- SULLIVAN, S. A., TRAN, A., XU, G., YIN, Y., ZHOU, C. & BAE-JUMP, V. L. 2017. Asparagus polysaccharide inhibits cell proliferation, adhesion and invasion in endometrial cancer cells. *Gynecologic Oncology*, 145, 133.
- 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, 52.

- T -

- TALAAT, R. M., MOHAMED, Y. A., MOHAMAD, E. H., ELSHARKAWY, M. & GUIRGIS, A. A. 2016. Interleukin 10 (– 1082 G/A) and (– 819 C/T) gene polymorphisms in Egyptian women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Meta gene*, 9, 254-258.
- TANG, Y., YANG, Y., WANG, Q., TANG, Y., LI, F., ZHAO, J., ZHANG, Y. & MING, J. 2019a. Combined effect of carboxymethylcellulose and salt on structural properties of wheat gluten proteins. *Food Hydrocolloids*, 97, 105189.
- TANG, Z.-R., ZHANG, R., LIAN, Z.-X., DENG, S.-L. & YU, K. 2019b. Estrogen-receptor expression and function in female reproductive disease. *Cells*, 8, 1123.
- TEEDE, H. J., MISSO, M. L., COSTELLO, M. F., DOKRAS, A., LAVEN, J., MORAN, L., PILTONEN, T. & NORMAN, R. J. 2018. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction*, 33, 1602-1618.
- TETKOVA, A., SUSOR, A., KUBELKA, M., NEMCOVA, L., JANSOVA, D., DVORAN, M., DEL LLANO, E., HOLUBCOVA, Z. & KALOUS, J. 2019. Follicle-stimulating hormone administration affects amino acid metabolism in mammalian oocytes. *Biology of reproduction*, 101, 719-732.
- THATCHER, S. S. & JACKSON, E. M. 2006. Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with metformin. *Fertility and sterility*, 85, 1002-1009.
- TIAN, Y., SHEN, W., LAI, Z., SHI, L., YANG, S., DING, T., WANG, S. & LUO, A. 2015. Isolation and identification of ovarian theca-interstitial cells and granulosa cells of immature female mice. *Cell biology international*, 39, 584-590.
- TRESSL, R., HOLZER, M. & APETZ, M. 1977. Formation of flavor components in asparagus. 1. Biosynthesis of sulfur-containing acids in asparagus. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 25, 455-459.
- TREVOR, A. J., KATZUNG, B. G., MASTERS, S. B. & KRUIDERING-HALL, M. 2010. *Pharmacology examination & board review*, McGraw-Hill Medical New York.
- TRIVAX, B. & AZZIZ, R. 2007. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology*, 50, 168-177.

TSAO, R. 2010. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 2, 1231-1246.

TSILCHOROZIDOU, T., OVERTON, C. & CONWAY, G. S. 2004. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*, 60, 1-17.

- U-

ULBRICH, W. & LAMPRECHT, A. 2010. Targeted drug-delivery approaches by nanoparticulate carriers in the therapy of inflammatory diseases. *Journal of The Royal Society Interface*, 7, S55-S66.

UNFER, V., CASINI, M. L., MARELLI, G., COSTABILE, L., GERLI, S. & DI RENZO, G. C. 2005. Different routes of progesterone administration and polycystic ovary syndrome: A review of the literature. *Gynecological endocrinology*, 21, 119-127.

UPTON, D. H. 2016. Follicle stimulating hormone: ovarian reproductive function, health and aging.

- V-

VAILLANT, A. A. J. & QURIE, A. 2022. Interleukin. *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.

VAN DEN HOUDT, S. C., MOMMERSTEEG, P. M., WIDDERSHOVEN, J. & KUPPER, N. 2024. Sex and gender differences in psychosocial risk profiles among patients with coronary heart disease—the THORESCI-gender study. *International Journal of Behavioral Medicine*, 31, 130-144.

VAN EXEL, E., GUSSEKLOO, J., DE CRAEN, A. J., FROLICH, M., BOOTSMA-VAN DER WIEL, A. & WESTENDORP, R. G. 2002. Low production capacity of interleukin-10 associates with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the Leiden 85-Plus Study. *Diabetes*, 51, 1088-1092.

VANARAJ, S., KEERTHANA, B. B. & PREETHI, K. 2017. Biosynthesis, characterization of silver nanoparticles using quercetin from *Clitoria ternatea* L to enhance toxicity against bacterial biofilm. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 27, 1412-1422.

VANKY, E., SALVESEN, K., HEIMSTAD, R., FOUIGNER, K., ROMUNDSTAD, P. & CARLSEN, S. 2004. Metformin reduces

- pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Human Reproduction*, 19, 1734-1740.
- VASYUKOVA, E., ZAIKOVA, E., KALININA, O., GORELOVA, I., PYANOVA, I., BOGATYREVA, E., VASILIEVA, E., GRINEVA, E. & POPOVA, P. 2023. Inflammatory and anti-inflammatory parameters in PCOS patients depending on body mass index: A case-control study. *Biomedicines*, 11, 2791.
- VEERASAMY, R., XIN, T. Z., GUNASAGARAN, S., XIANG, T. F. W., YANG, E. F. C., JEYAKUMAR, N. & DHANARAJ, S. A. 2011. Biosynthesis of silver nanoparticles using mangosteen leaf extract and evaluation of their antimicrobial activities. *Journal of saudi chemical society*, 15, 113-120.
- VENKATESHAIAH, A., PADIL, V. V., NAGALAKSHMAIAH, M., WACLAWEK, S., ČERNÍK, M. & VARMA, R. S. 2020. Microscopic techniques for the analysis of micro and nanostructures of biopolymers and their derivatives. *Polymers*, 12, 512.
- VINSON, J. A., HAO, Y., SU, X. & ZUBIK, L. 1998. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: vegetables. *Journal of agricultural and food chemistry*, 46, 3630-3634.
- VOZAROVA, B., FERNÁNDEZ-REAL, J.-M., KNOWLER, W. C., GALLART, L., HANSON, R. L., GRUBER, J. D., RICART, W., VENDRELL, J., RICHART, C. & TATARANNI, P. A. 2003. The interleukin-6 (-174) G/C promoter polymorphism is associated with type-2 diabetes mellitus in Native Americans and Caucasians. *Human genetics*, 112, 409-413.
- W -
- WANG, X., CORADIN, T. & HÉLARY, C. 2018. Modulating inflammation in a cutaneous chronic wound model by IL-10 released from collagen-silica nanocomposites via gene delivery. *Biomaterials science*, 6, 398-406.
- WANG, Y.-X., STUART, J. J., RICH-EDWARDS, J. W., MISSMER, S. A., REXRODE, K. M., FARLAND, L. V., MUKAMAL, K. J., NELSON, S. M., SOLOMON, C. G. & FRASER, A. 2022. Menstrual cycle regularity and length across the reproductive lifespan and risk of cardiovascular disease. *JAMA network Open*, 5, e2238513-e2238513.

- WARREN-ULANCH, J. & ARSLANIAN, S. 2006. Treatment of PCOS in adolescence. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 20, 311-330.
- WC, K. 2002. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med, 346, 393-403.
- WEI, Z., SONG, X. & ZHIFEN, Z. 2017. Molecular mechanism and functional role of macrophage colony-stimulating factor in follicular granulosa cells. Molecular Medicine Reports, 16, 2875-2880.
- WILLIAMS, T., MORTADA, R. & PORTER, S. 2016. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. American family physician, 94, 106-113.
- WITASZAK, N., LALAK-KAŃCZUGOWSKA, J., WAŚKIEWICZ, A. & STEPIEŃ, Ł. 2020. The impacts of asparagus extract fractions on growth and fumonisins biosynthesis in *Fusarium proliferatum*. Toxins, 12, 95.
- WITASZAK, N., LALAK-KAŃCZUGOWSKA, J., WAŚKIEWICZ, A. & STEPIEŃ, Ł. 2020. The impacts of asparagus extract fractions on growth and fumonisins biosynthesis in *Fusarium proliferatum*. Toxins, 12, 95.
- WONG, J., SHAFIE, A. & MOHAMMED, N. 2019. PIH23 ECONOMIC BURDEN OF TRANSFUSION DEPENDENT THALASSAEMIA (TDT) PATIENT IN MALAYSIA: A SOCIETAL PERSPECTIVE. Value in Health, 22, S631.
- WU, H., YU, K. & YANG, Z. 2015. Associations between TNF- α and interleukin gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome risk: a systematic review and meta-analysis. Journal of assisted reproduction and genetics, 32, 625-634.
- WU, S., DIVALL, S., NWAOPARA, A., RADOVICK, S., WONDISFORD, F., KO, C. & WOLFE, A. 2014. Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell. Diabetes, 63, 1270-1282.

- X -

- XING, G., SUN, Y., WANG, F., GAO, G. & ZHOU, X. 2017. Role of interleukin-10 polymorphisms and haplotypes in polycystic ovary syndrome risk. International journal of clinical and experimental pathology, 10, 7956.

- Y -

- YACOUB, A. S., AMMAR, H. O., IBRAHIM, M., MANSOUR, S. M. & EL HOFFY, N. M. 2022. Artificial intelligence-assisted development of in situ forming nanoparticles for arthritis therapy via intra-articular delivery. *Drug Delivery*, 29, 1423-1436.
- YANG, Y., QIAO, J., LI, R. & LI, M.-Z. 2011. Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome? *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9, 1-5.
- YANOVSKI, J. A., KRAKOFF, J., SALAITA, C. G., MCDUFFIE, J. R., KOZLOSKY, M., SEBRING, N. G., REYNOLDS, J. C., BRADY, S. M. & CALIS, K. A. 2011. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes*, 60, 477-485.
- YILMAZ, M., BUKAN, N., AYVAZ, G. K., KARAKOÇ, A., TORUNER, F., ÇAKIR, N. & ARSLAN, M. 2005. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 20, 3333-3340.

- Z -

- 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.
- ZEB, A. & ZEB 2021. *Phenolic Antioxidants in Foods: Chemistry, Biochemistry and Analysis*, Springer.
- 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, H. & LIU, K. 2015. Cellular and molecular regulation of the activation of mammalian primordial follicles: somatic cells initiate follicle activation in adulthood. *Human reproduction update*, 21, 779-786.
- ZHANG, X.-F., LIU, Z.-G., SHEN, W. & GURUNATHAN, S. 2016. Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and

- therapeutic approaches. International journal of molecular sciences, 17, 1534.
- ZHANG, Z., FANG, Q. & WANG, J. 2008. Involvement of macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) in the function of follicular granulosa cells. Fertility and sterility, 90, 749-754.
- ZHAO, J., ZHANG, W., ZHU, X., ZHAO, D., WANG, K., WANG, R. & QU, W. 2011. The aqueous extract of *Asparagus officinalis* L. by-product exerts hypoglycaemic activity in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of the Science of Food and Agriculture, 91, 2095-2099.
- ZHAO, J., ZHANG, W., ZHU, X., ZHAO, D., WANG, K., WANG, R. & QU, W. 2011. The aqueous extract of *Asparagus officinalis* L. by-product exerts hypoglycaemic activity in streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of the Science of Food and Agriculture, 91, 2095-2099.
- ZHOU, G., MYERS, R., LI, Y., CHEN, Y., SHEN, X., FENYK-MELODY, J., WU, M., VENTRE, J., DOEBBER, T. & FUJII, N. 2001. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. The Journal of clinical investigation, 108, 1167-1174.
- ZHU, X., ZHANG, W., PANG, X., WANG, J., ZHAO, J. & QU, W. 2011. Hypolipidemic effect of n-butanol extract from *Asparagus officinalis* L. in mice fed a high-fat diet. Phytotherapy research, 25, 1119-1124.
- 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, 1129-1135.
- ZUAS, O., HAMIM, N. & SAMPORA, Y. 2014. Bio-synthesis of silver nanoparticles using water extract of *Myrmecodia pendan* (Sarang Semut plant). Materials Letters, 123, 156-159.
- ZUCCOTTI, M., MERICO, V., CECCONI, S., REDI, C. A. & GARAGNA, S. 2011. What does it take to make a developmentally competent mammalian egg? Human reproduction update, 17, 525-540.
- ZUO, J., YIN, Q., WANG, L., ZHANG, W., FAN, Y., ZHOU, Y.-Y., LI, Y. & WANG, G.-D. 2018. Mangosteen ethanol extract alleviated the severity of collagen-induced arthritis in rats and produced synergistic effects with methotrexate. Pharmaceutical biology, 56, 455-464.

ZUO, T., ZHU, M. & XU, W. 2016. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 8589318.

The Summary

The Summary

The present study aimed to prepare and characterize the green Nanocomposite from fresh asparagus stems *Asparagus officinalis* (Asp.), improve its biological activity and evaluate its biological efficacy before and after loading it with Metformin (Met.) in female Albino Rats induced with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). This study was conducted in the laboratories of Department Biology / College of Education for Pure Sciences / University of Kerbala, during the period from 10/8/2023 to 2/20/2024. 40 white rats were used, including five males for pregnancy only in the last axis of the experiment and 35 female rats were divided into seven groups, each group included five females. The first group (G1) was the control group, dosed with Physiological Saline solution, while the second group (G2) was the induction group, dosed orally with Letrozole dissolved in 1% Carboxymethylcellulose (CMC), whose concentration was prepared according to the average weights of the females for a period of 28 days. The third group (G3) was dosed orally with Metformin. At a concentration of 500 mg/60 kg of body weight, and the fourth group (G4) was orally dosed with the aqueous extract of fresh tender asparagus stems Asp. At a concentration of 300 mg/kg of body weight, the fifth group (G5) was orally dosed with the nano-asparagus complex Asp.NPs at a concentration of 300 mg/kg of body weight, the sixth group (G6) was orally dosed with the aqueous extract of fresh tender asparagus stems loaded with metformin Asp.+Met. At a concentration of (300) mg/kg of body weight, the seventh group (G7) was orally dosed with the nano-asparagus complex loaded with metformin Asp.NPs+Met. At a concentration of (300) mg/kg of body weight.

Polycystic Ovary Syndrome was induced in all groups except the control group, after which the second group was left as the positive control

The Summary

group and the remaining groups were treated, where the animals in all the treated groups were dosed once a day for 28 days, after which two of each group were sacrificed and three females remained to complete the recovery process and pregnancy until they were sacrificed at the end of the experiment.

In this study, Nano-Asparagus complex and fresh soft asparagus stem extract were prepared and characterized before and after loading with Metformin. Nano-Asparagus complex was prepared by sieving 20% of Asparagus stem extract on 80% of silver nitrate AgNO₃ solution and loaded with the drug after which it was diagnosed.

Fourier Transform Infrared Technique (FT-IR) spectroscopy showed the appearance of new diffraction levels and a clear shift in the waves of the hybrid nanocomposites and the aqueous extract of asparagus stems, which clearly indicates the success of the loading process. Atomic Force Microscope (AFM) images also showed changes in the surface of Nanocomposite loaded with the treatment and the aqueous extract of Asparagus plant loaded with the treatment, and that these changes are within the nanoscale sizes and dimensions that are all consistent with the results of the infrared spectrum (FT-IR). Scanning Electron Microscopy (SEM) images also showed the homogeneity of the distribution of the particles and most of the shapes of the particles are spherical, with a clear difference between the images of the nanocomposite and the aqueous extract before and after loading them with metformin, and it also showed that the average particle sizes are within the specified range for Hybrid Nanocomposites.

The results of the current study on Physiological Axis indicated changes in the studied hormones, as the results of the PCOS induction group in female white rats (G2) indicated a significant decrease ($P < 0.05$) in the level of both Progesterone hormone (Prog) and Estradiol hormone (E2), and

The Summary

a significant increase ($P < 0.05$) in the level of Testosterone hormone (Testo) compared with the negative control group (G1), while in the treatment groups the results showed a significant increase ($P < 0.05$) in the level of (Prog) hormone and a significant decrease in the level of (E2) hormone in (G3) compared with (G2), as well as indications of a significant increase ($P < 0.05$) in the level of Testosterone hormone (Testo) and a significant decrease in the level of (E2, Prog) hormones in (G4) compared with (G2), while it indicated a significant decrease ($P < 0.05$) in the level of (E2 and Testo) hormones and a significant increase ($P < 0.05$) in the level of (Prog) hormone in (G5) compared to (G2), and a significant decrease ($P < 0.05$) in the level of (Testo) hormone and a significant increase ($P < 0.05$) in the level of (Prog) hormone in (G6) compared to (G2), and it also showed a significant decrease ($P < 0.05$) in the level of (E2 and Testo) hormones and a significant increase ($P < 0.05$) in the level of (Prog) hormone in (G7) compared to (G2).

The results of the treatment groups compared with Metformin indicated clear changes in the level of hormones, as they indicated a significant increase in the hormone (LH) for all treatment groups compared to (G3), while they indicated a significant increase ($P < 0.05$) in the level of the hormone (FSH) in (G5) and a significant decrease in (G7, G6), and indicated a significant increase ($P < 0.05$) in the hormone (E2) in each of (G7, G6, G5, G4), and a significant decrease ($P < 0.05$) in the level of the hormone (Testo.) in each of (G7, G6, G5, G4), and also showed a significant increase ($P < 0.05$) in the level of the hormone (Prog.) in each of the groups (G7, G6) and a significant decrease in the group (G5, G4).

The results of the current study of Blood Parameters showed a significant increase ($P < 0.05$) in Blood parameters (White Blood Cell count WBC, Lymphocyte ratio Lym, Granulocyte ratio GRAN, and Red Blood

The Summary

Cell count RBC) in the PCOS induction group (G2) compared with the control group (G1). As for the groups treated with treatments (G7, G6, G5, G4, G3), there was a significant decrease ($P<0.05$) in all blood parameters (WBC, Lym, GRAN, RBC) compared with the PCOS induction group (G2). While comparing the treatment groups with metformin, we note a significant increase ($P<0.05$) in the level of (Lym, WBC) in (G7, G4) and a significant increase in (G6, G5), and a significant increase ($P<0.05$) in the level of (GRAN) in (G7, G6, G4) and a significant increase in (G5), and indicated a significant increase in the level of (RBC) in (G7, G6, G5, G4).

The results of the studied Immune Parameters, namely the cytokines IL-17 and IL-10, indicated a significant increase ($P<0.05$) in the level of (IL-17, IL-10) in the second group (G2), the PCOS induction group, compared to the control group (G1), while we note that there was a significant increase ($P<0.05$) in the level of the cytokine IL-10 in all treatment groups (G7, G6, G5, G4, G3) compared to the PCOS induction group (G2), while a significant decrease ($P<0.05$) in the level of IL-17 was observed in all treatment groups (G3-Met., G4-Asp., Asp.NPs - G5, G6-Asp.+Met., G7- Asp.NPs+Met.) compared to the PCOS induction group (G2).

While comparing the IL-10 level of the treatment groups with Metformin, we noticed a significant decrease ($P<0.05$) in (G7, G5, G4) and an increase in (G6), and indicated a significant decrease ($P<0.05$) in the IL-17 level in (G7, G5, G4) and a significant increase in (G6).

The results of Hemotoxylin-Eosin stained Tissue sections of the ovaries of female rats in the control group and the groups in which polycystic ovaries were induced and treated with therapeutic treatments showed that the results were almost similar to those in normal rats, as the induction was successful in all groups and changes appeared in the shape

The Summary

and size of the ovary and the number of cysts, which was large. Then this induction was treated well, as (G3) showed that Metformin drug treated the cysts, but it needed a long period of time, while (G4), (G5) and (G7) the treatment period was only 28 days, which reduced the number of cysts that formed in the ovary, while (G6) took more than 28 days to fully recover.

While the results of Current study showed that the average number of births was 8-9 in the (G7) group treated with Asp.NPs+Met. and a very high recovery rate occurred within a very short period, while the average number of births was 5-6 in the groups (G5,G4) treated with Asp. and Asp.NPs and the recovery rate was high in them and occurred within a short period, while the average number of births was 3-4 in the groups (G6,G3) treated with Meto. and Asp.+Met. The recovery rate was good in the (G6) group and recovery occurred within an average period, while in the (G3) group the recovery period was longer, 28 days and needed a long period to recover.

We conclude from this study that when treated with Nano-Complex loaded with Metformin for 28 days, it gave good results in reducing the level of hormones and raising others, lowering blood parameters, inhibiting inflammation, and significantly reducing the number of cysts in the studied tissue sections or eliminating the presence of these cysts. We also conclude that treatment with aqueous extract of fresh Asparagus stems loaded with Metformin gave good results no less good than the results of the green Nano-Asparagus Complex.



University of Kerbala

College of Education for Pure Sciences

Department of biology

Immunological and Histological study of female rats with induced Polycystic Ovary Syndrome and Evaluation of the treatment effect of *Asparagus officinalis* Nano-Extract

A Thesis

submitted to the Council of the College of Education for Pure Sciences of University of Kerbala in partial of the fulfillment of the Degree Master in Biology

Written by

Alaa Ali Shaheen Tarai Al-Yasari

B.Sc. in Biology / University of Kerbala -2018

Supervised By

Ass.Prof.Dr

Kiaser Abdulsajjad Al Salman

Ass.Prof.Dr

Alaa Hussein Al-Safy

Safar/1446 A.H.

August /2024.A.D.