CC BY

College of Basic Education Research Journal

www.berj.mosuljournals.com

Evaluation of the Level of the Hormone Phoenixin-14 and Its Relationship to Some Sex Hormones in the Serum of Obes Women with Polycystic Ovary Syndrome

Amal Mohammed Al-Sabaawi
Asst. Prof. Dr. Laila Abdullah Mustafa
Chemistry Department / College of Science / University of Mosul

Article Information

Article history:
Received: October 20,2023
Reviewer: November 21,2023
Accepted: November 21,2023
Available online

Keywords: *: Polycystic ovary syndrome(PCOS), Phoeniin-14, lutein, Follicle-*

Correspondence:

Abstract

This study aims to compare the concentration of the hormone PNX-14 in obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) with that in women without PCOS, and to investigate its relationship with certain sexual hormones. Materials and Methods: This study was conducted at Al-Salam Teaching Hospital in Mosul from July 1, 2022, to the end of September 2022. The study included 100 samples from women aged between 16 and 47 years, of whom 50 were obese and thin women diagnosed with polycystic ovary syndrome, and 50 were healthy women. Samples were collected from women during the early follicular phase (the second or fifth day of the menstrual cycle). The group of obese women was divided into three categories based on the degree of obesity (morbid obesity, class I obesity, class II obesity). Both the patient group and the control group were divided into four age categories: (>40), (31-40), (21-30), and (<20) years. Serum samples were separated and stored in sealed tubes, and we then measured the hormone concentrations (PNX-14, progesterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone). An increase was observed in the concentrations of both luteinizing hormone, estrogen, prolactin, and testosterone in the serum of women with polycystic ovary syndrome compared to the healthy women. Meanwhile, the hormones (follicle-stimulating hormone and progesterone) showed a significant decrease in their concentrations in women with PCOS compared to the healthy women.

ISSN: 1992 – 7452

تقييم مستوى هورمون الفو نكسين -١٤ وعلاقته ببعض الهورمونات الجنسية في مصل النساء البدينات المصابات بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات.

آمال محمد السبعاوي ليلى عبدالله مصطفى
قسم الكيمياء كلية العلوم جامعة الموصل

الملخص

تهدف هذه الدراسة إلى مقارنة تركيز هرمون PNX-١٤ للنساء البدينات المصابات بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات مع النساء الغير مصابات بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات ,ودراسة علاقته ببعض الهرمونات الجنسية. المواد والطرق: أجريت هذه الدراسة في مستشفى السلام التعليمي في مدينة الموصل للفترة من(اول تموز ٢٠٢٢ ولغاية نهاية أيلول ٢٠٢٢)حيث تضمنت الدراسة(١٠٠)عينة لنساء تتراوح أعمارهن ما بين (١٦-٤٧) سنة وان(٥٠)منهن نساء بدينات ونحيفات مصابات بمتلازمة تكيس المبايض و(٥٠)منهن نساء اصحاء , تم جمع العينات من النساء خلال المرحلة الجريبية المبكرة(اليوم الثاني أو اليوم الخامس من الدورة الشهرية).تم تقسيم مجموعة النساء البدينات إلى ثلاث مجاميع حسب درجة السمنة(سمنة خطيرة, سمنة درجة أولى , سمنة درجة ثانية).وتم تقسيم كلا من مجموعة النساء المريضات ومجموعة السيطرة الى اربع فئات عمرية وهي (<٤٠),(٣١-٤٠), (٢١-٣٠),((<٢٠) سنة. تم فصل عينات المصل وتخزينها في أنابيب محكمة الغطاء, ثم قمنا بقياس تركيز الهرمونات(الفونكسين-١٤,البروجيسترون,اللوتيني,المحفز للجريب, التستوستيرون).أذ لوحظ وجود ارتفاع في تركيز كلا من هرمون

اللوتيني و الاستروجين و البرولاكتين و التستوستيرون في مصل دم النساء المصابات بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات مقارنة بمجموعة النساء الاصحاء .بينما الهرمون (المحفز للجريب والبروجيسترون) أظهرا انخفاضاً معنوياً في تراكيزها لدى النساء المصابات مقارنة بمجموعة النساء الاصحاء .

الكلمات الرئيسية:

متلازمة المبيض المتعدد الكيسات((PCOS ,الفونكسين-١٤, اللوتيني ,المحفز للجريب,التستوستيرون, البرولاكتين, الاستروجين والبروجيستيرون.

المقدمة

متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (Polycystic ovary syndrome (PCOS)) هي اضطراب هرموني في الغدد الصماء للجهاز التناسلي الانثوي تصيب ١٠ إلى ١٥٪ من النساء في سن الانجاب في جميع أنحاء العالم[١] .تحدث عندما يحصل خلل في عمل المبيضين مما يؤدي إلى عدم تطور البويضات بالشكل الصحيح أو أنها تبقى حبيسة المبيض ولا تخرج منه في وقت الاباضة الطبيعية, من ثم تتكون حول تلك البويضات حويصلات متعددة تشبه الكيس ومن هنا جاءت تسميتها بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات [٢].ان من اسباب الاصابة بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات هي (دور الجينات و علم الوراثة والملوثات البيئية ودور النظام الغذائي ونمط الحياة ومقاومة الانسولين)[٦],[٥],[٤],[٣]. غالبا ما تعتقد النساء المصابات ب PCOS أن لديهن عدة أكياس مبيض بناءً على اسم الحالة. ومع ذلك ، فإن "الخراجات" هي في الواقع بصيلات تحتوي على بيض وتوقف أثناء نمو [٧] .تم اكتشافها من قبل العالمان (Stein and Leventhal) في عام (١٩٣٥) ولهذا السبب تسمى أيضا بمتلازمة ستين وليفينيثال (Stein leventhal syndrome) [٨]. تعتمد معايير التشخيص لهذه المتلازمة على معايير روتردام التي تمت الموافقة عليها في عام ٢٠٠٣ والتي تتطلب وجود معيارين من بين ثلاثة معايير: الإباضة الغائبة أو النادرة ، فرط هرمون الأندروجين المثبت سريريا و / أو كيميائيًا(هرمون الذكورة عند النساء) يصاحبها ظهور الشعر الزائد الذي يكون خشن الملمس وداكن اللون بالإضافة الى تساقط شعر الرأس وظهور حب الشباب مع خشونة الصوت وصورة بالموجات فوق الصوتية للمبيض المتعدد الكيسات (وجود ما لا يقل عن ١٢ بصيلة بقطر (mm ٢ –٩) و/ أو حجم مبيض أكبر من(. [١٠][٩] mL 10)

تعتبر السمنة من العوامل الرئيسية التي تساهم في ضعف الخصوبة في متلازمة تكيس المبايض من خلال تأثيرها على فرط الأندروجين وفرط الأنسولين في الدم والالتهاب ومقاومة الأنسولين والتفاعل بين محور المبيض والغدة النخامية وتطور الجريب ونوعية البويضات .ترتبط السمنة بانخفاض نتائج الإنجاب بغض النظر عن طريقة الحمل (بدون مساعدة ، تحريض الإباضة ، إخصاب في المختبر ، حقن الحيوانات المنوية داخل سايتوبلازم البويضةintracytoplasmic))) ، وهو حاجز للوصول إلى الحمل المساعد ويرتبط بنتائج سلبية على الأم والجنين. يعد فقدان الوزن هدفا علاجيا مهما للنساء المصابات بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات والسمنة اللاتي يسعين الى الخصوبة والانجاب خاصة. ويمكن ان يكون فقدان الوزن للنساء المصابات ب((PCOS مماثلا لفقدان الوزن لدى النساء السليمات الغير مصابات بغض النظر عن طريقة العلاج [١١] . نسبة كبيرة من النساء قد تصل الى(٨٠ %) من المصابات (PCOS) يعانون من زيادة الوزن او السمنة[١٢] .

هرمون الفونكسين (phoenixin PNX)هو ببتيد عصبي مكتشف حديثا يتم قطعه من الطرف Cلبروتين الغشاءالصغيرالمتكامل٢٠ ,[14],[15]((SMIM20) Small integral membrane protein 20) . [13]يتضمن هرمون Phoenixin نوعين فرعيين نشطين: ١٤-phoenixin يتكون من (١٤ حامض أميني) ذو سلسلة ببتيدية قصيرة و ٢٠-phoenixin يتكون من (٢٠حامض أميني) ويتميز بسلسلة ببتيدية طويلة مشتقين من الببتيد الاصلي المكون من ٦٠ حامض اميني .[13] تم تحديده لأول مرة في عام ٢٠١٣ من قبل (Yosten et al) [١٦].الوزن الجزيئي لـ PNX هو((Dalton ١٥٨٣.٧٨ [١٧]. يكون١٤-PNX متطابق في البشر والقوارض والخنازير ، بينما يختلف PNX-٢٠ في تسلسل الاحماض الامينية الموجودة في الانسان عنه في القوارض والخنازير بمقدار حامض أميني واحد استنادا الى دراسة اجريت باستخدام تحليل طيف الكتلة[١٨] , يتواجد ٢٠-PNX٢٠ في منطقة ما تحت المهاد, بينما يتواجد PNX-١٤في القلب والحبل الشوكي والمبيض, [١٩] [٢٠], أن ١٤-PNX و ٢٠-PNX متشابهان وظيفيًا [١٥]. أن كلا من PNX,14-PNX-٢٠ يزيدان من تأثيرات GnRH على إطلاق الهرمون اللوتيني (LH) في خلايا الغدة النخامية ، ينظم PNX إفراز الببتيدات التناسلية مثل LH والهرمون المنبه للجريب(FSH). ومع ذلك ، فإنPNX لم يؤثر على إفراز هرمون قشرة الكظر (adrenocorticotropic hormone (ACTH))) أو البرولاكتين أو هرمون النمو ((GH) Growth hormone) أو (.[21] ((Thyroid-stimulating hormone(TSH)

يعتبر البروجسترون Progesteroneهرمون ستيرويد داخلي المنشأ تنتجه قشرة الغدة الكظرية وكذلك الغدد التناسلية التي تتكون من المبيضين والخصيتين. جزيء البروجسترون مشتق من الكوليسترول وله وظائف عديدة في جسم الإنسان، وخاصة داخل الجهاز التناسلي. يفرز الجسم الأصفر أيضًا هرمون البروجسترون خلال الأسابيع العشرة الأولى من الحمل، تليها المشيمة في المرحلة اللاحقة من الحمل. يحدث تحويل توليد البروجسترون من الجسم الأصفر إلى المشيمة بشكل عام بعد الأسبوع العاشر. من اهم وظائف البروجيسترون انه يلعب دورًا حيويًا في الحفاظ على الرحم أثناء الحمل, تنظيم الدورة الشهرية, يظهر البروجيسترون بتركيز منخفض اثناء (المرحلة الجريبية) من الدورة الشهرية ولكن بعد عملية الاباضة نلاحظ زيادة كبيرة في تركيز البروجيسترون .[21].

الاستروجين : Estrogen يقوم المبيض بإفراز الهرمونات المسؤولة عن تنظيم النشاط الجنسي وهو الهرمون الانثوي (الاستروجين), مشتق من الكوليسترول , وتكون المبايض هي المسؤولة بشكل رئيسي عن أنتاج هذا الهرمون , وفضلا عن ذلك تقوم الغدة الكظرية التي تقع فوق الكلية وفي جميع الخلايا الدهنية المنتشرة في جميع انحاء الجسم بتصنيعه حيث يلعب الاستروجين دورا مهما في تنظيم النشاط

التكاثري في الأنثى [٢٢]. يقوم الاستروجين في المساعدة على نضوج البويضة وزيادة سمك بطانة الرحم وايضا يساهم في عملية الاخصاب. يبدأ هرمون الاستروجين بالانخفاض مع تقدم العمر وخاصة في مرحلة سن اليأس[٢٣] .

البرولاكتينProlactin هو هرمون ببتيدي يفرز من الفص الامامي للغدة النخامية(الخلايا النخامية الحامضية Lactotrophs)) ويعرف باسم هرمون الحليب ,ويخضع افرازه الى العامل المحرر لهرمون البرولاكتين PRLمن غدة تحت المهاد وينتج بكميات كبيرة في الغدد اللبنية, ويعد هذا الهرمون من الهرمونات البروتينية ذات الوزن الجزيئي يتراوح ما بين(Dalton ٢٢٠٠٠-٣٥٠٠٠) ويتكون من سلسلة واحدة متعددة الببتيد والتي تحتوي على ١٩٩ حامض اميني .يبلغ نصف عمر هرمون البرولاكتين حوالي(min ١٥).يرتبط الهرمون بعملية الرضاعة ,يتميز هذا الهرمون بتاثيره المباشر على تكوين الغدد الثديةMammogensis وتحفيز افراز الحليب.[24] ((Lactogenesis

يسمى الهرمون اللوتيني (Luteinizing hormone(LH) بهرمون الاباضة لأهميته في القيام بهذه الوظيفة دون غيره وهو ايضا الهرمون المسبب لتكون الجسم الاصفر وهذ ما تعنيه كلمة Lutine . يعد من الهرمونات البروتينية السكرية وزنه الجزيئي(Dalton٣٠٠٠٠) يتكون من سلسلتين الفا وبيتا ويكون النشاط الحيوي للهرمون في السلسلة بيتا . يفرز هرمونLH من الخلايا النخامية القاعدية التي تسمى (Luteotrphs) وتحت تأثير ((GnRH من الغدة تحت المهاد [٢٥].

هرمون مطلق لموجهة الغدد التناسليةgonadotropin-releasehormone) (GnRHيتم تحرير هذا الهرمون من منطقة ما تحت المهاد في الدماغ. يعمل على مستقبلات في الغدة النخامية الأمامية. يشير GnRH إلى الغدة النخامية لإطلاق هرمونgonadotropin formicle-stimulating hormone (FSH وهرمون( ] LH) luteinizing٢٦ [.

تكمن اهميتهGnRH بمساندة هرمون FSH بالإسراع في عملية نضج الجريبات المبيضية البويضات وتطورهم. ايضا له دور اساسي في تنشيط افراز هرمون الاستروجين من خلايا الطبقة الداخلية . يقوم بمساعدة الجريبة النامية على النضج في وجودFSH وذلك من اجل مساعدته في احداث عملية التبويض(Ovulation).عندما يرتفع الهورمون LH قبل الاباضة الى مستوى عالي وفي وقت قصير فانه يعد المسؤول المباشر على احداث عملية الاباضة .يلعب دورا مهما في المحافظة على استمرارية الجسم الاصفر لانه يقوم بتكوين الجسم الاصفر من الخلايا المتبقية من الجريبات المباضة[٢٧].

الهرمون المحفز للجريب(Follicle-stimulating hormone(FSH) يعد من الهرمونات البروتينية السكرية Glycoprotein وتتفاوت نسبة السكريات فيه تقريبا ما بين (٧-٢٦٪)ويتكون من وحدتين هما

الفا وبيتا ,يفرز هذا الهرمون من الفص الامامي للغدة النخامية وذلك استجابة للهرمونات المحررة للجريبGnRH التي تفرزها غدة تحت المهاد, يكون النشاط الحيوي للهرمون في الوحدة بيتا وتعمل الوحدة الفا على مساعدة الهرمون للارتباط بمستقبلاته على الغشاء الخلوي وحماية من الهضم الأنزيمي , هرمون FSHيعمل على نمو وتطور البويضات في جريبات المبايض, وأيضا يحفز الخلايا الجريبية على انتاج هرمون الاستروجين من المبيض[٢٨]. متلازمة المبيض المتعدد التكيسات(PCOS) , تؤدي زيادة معدل GnRHالى زيادة معدل اطلاق الهرمون اللوتيني ,والذي بدوره يحفز زيادة أفراز الاندروجين في المبيض [٢٩].

هرمون الذكورة او هرمون التسيتوستيرون(Testosterone(TT) . يلعب دورا مهما ورئيسيا في تطوير الانسجة التناسلية الذكرية فضلا عن ذلك يشارك في صحة الجنسين(الانثوي والذكري), اذ انه يتم انتاجه في النساء من المبيضين والغدة الكظرية [٣٠].يكون الهرمون في قمة مستوياته في مصل دم المرأة في عمر العشرينيات ثم يبدا بعدها بالنقصان تدريجيا مع تقدم العمر. لهذا الهرمون فوائد عديدة منها المحافظة على الصحة الجنسية وصحة العظام, بينما نقص الهرمون يؤدي الى الزيادة في الوزن وضعف العضلات وتعب عام (كسل وخمول) خاصة في سن اليأس [٣١].

المواد والطرق:

المواضيع

أجريت هذه الدراسة في مستشفى السلام التعليمي في مدينة الموصل للفترة من(اول تموز ٢٠٢٢ ولغاية نهاية أيلول ٢٠٢٢),تضمنت هذه الدراسة(١٠٠)عينة دم تم جمعها من النساء اللاتي تتراوح أعمارهن ما بين (١٦-٤٧) سنة وان(٥٠)منهن نساء بدينات ونحيفات مصابات بمتلازمة تكيس المبايض و(٥٠)منهن نساء سليمات(مجموعة الاصحاء) , وبعد تشخيصهن من قبل طبيبات مختصات بالنسائية والعقم تم جمع العينات من النساء خلال المرحلة الجريبية المبكرة(اليوم الثاني أو اليوم الخامس من الدورة الشهرية).تم تقسيم مجموعة النساء البدينات إلى ثلاث مجاميع حسب درجة السمنة(سمنة خطيرة, سمنة درجة أولى , سمنة درجة ثانية).وتم تقسيم كلا من مجموعة النساء المريضات ومجموعة السيطرة الى اربع فئات عمرية وهي (<٢٠) , (٢١-٣٠),(٣١-٤٠) ,(<٤٠) سنة.

جمع عينات مصل الدم

تم سحب خمسة مل من الدم من النساء. وفصل عينات المصل، ثم تم حفظها في انابيب نظيفة ومحكمة الاغلاق عند درجة حرارة -٢٠ درجة مئوية لحين استخدامها.

تقدير المتغيرات الحياتية

تم تقدير تركيز هرمون الفونكسين-١٤ في مصل الدم بطريقة الاليزا باستخدام عدة التحليل الجاهزة Kit)) من شركة (Fine Test) الصينية والذي يحمل (Cataogue No.: EH٤٥٢١), وبالاعتماد على تقنية التقدير بالإنزيم المرتبط مناعيا (Enzyme Linked Immune Sorbent Assay, Technique) .

تم تقدير تركيز كلا من هرمونات (الاستروجين,البروجيسترون, اللوتيني,المحفز للجريب,التستوستيرون TT) باستخدام جهاز Cobas e٤١١ من شركةRoche الألمانية, ان اجمالي مدة الفحص (min١٨) ومبدا التقنية المستخدمة يعتمد على قياس الطيف الضوئي الممتص من جزيئات خلايا المواد المراد قياسها في مصل الدم.

التحليل الإحصائي

تم أجراء تحليل البيانات باستخدام البرنامج الاحصائيOrigin Pro2021(64-bit) لأجل تحديد:

١.الانحراف القياسي Standard Deviation(SD) والمعدلMean .

٢. اختياراختبار(t-test)لايجاد الاختلاف بين القيم او لمعرفة الفروقات المعنوية بين المجموعات التي تظهر بقيمة الاحتمالية P-value اذ ان كانمستوى الاحتمالية عند(P٠.٠٥≥)فانه اختلاف معنوي Significant, اما اذا كان P>٠.٠٥ فانه اختلاف غير معنوي .[32] Non-Significant

النتائج والمناقشة

تشير النتائج الموضحة في الجدول (١) إلى وجود زيادة معنوية في تركيز الفونكسين-١٤ عند مستوى الاحتمال (≤ p ٠.٠٥) في مصل دم النساء المريضات اللاتي يعانين من متلازمة المبيض المتعدد الكيسات (pg/mL ١١٩.٤٥±٥.٣٠) مقارنة بمجموعة الاصحاء (pg/mL٣.٦٦ ± ٩٩.٠٨). ويعزى السبب الى زيادة أنتاج PNX-١٤وافرازه نتيجة لزيادة مستقبلاته (GPR١٧٣) , ووجد أيضا ارتباطا عكسياً لارتفاع هرمون PNX-١٤ مع الاسترادايول وبشكل طردي مع هرمون TT,LH [٣٣], وايضا تظهر النتائج في الجدول(١) أن هناك انخفاضا كبيرا في تركيزFSH عند مستوى الاحتمال (≤ p٠.٠٥) في مصل الدم لنساء البدينات المصابات بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات مقارنة بالأصحاء.

الجدول(١) مستوى المتغيرات الكيموحيوية المقاسة في مصل دم النساء البدينات المصابات.PCOS

المتغيرات الكيموحيوية	مجموعة المرضيات(العدد=٥٠)		مجموعة الاصحاء (العدد=٥٠)	
	المعدل(**Mean**)	الخطاالقياسي(**SE**)	المعدل(**Mean**)	الخطاالقياسي (**SE**)
PNX-14(pg/ml)	119.45	5.30*	99.08	3.66
LH(mIU/mL)	9.81	0.38*	3.90	0.15
FSH(mIU/ML)	5.61	0.18	6.61	0.33
Prolactin(ng/mL)	33.78	9.67*	14.70	1.36
Progestron(ng/mL)	0.18	0.03	7.49	0.98
Estrogen(pg/mL)	121.61	6.74	103.62	14.07
TT (ng/mL)	0.42	0.05*	0.32	0.03

من خلال دراستنا لوحظ في الجدول(١) ان هناك ارتفاع معنوي في تركيز هرمون الاستروجين عند مستوى الاحتمالية ($p\leq$٠.٠٠٥) لدى مجموعة النساء البدينات المصاباتPCOS مقارنة مع الاصحاء ,أظهرت النتائج الموضحة في الجدول (٢) وجود علاقة طردية بين هرمون الفونكسين -١٤ و LH , الاستروجين, البرولاكتين والتستوستيرون لدى النساء البدينات المصابات بPCOS,بالإضافة الى وجود علاقة عكسية بين هرمون الفونكسين-١٤ والبروجيسترون في مصل الدم النساء البدينات المصابات بPCOS.

الجدول(٢) علاقة الارتباط بين هرمون الفونكسين-١٤ و بعض المتغيرات الكيموحيوية المقاسة في مصل الدم للمرضيات المصابات بمتلازمة تكيس المبايض مقارنة بالأصحاء.

المتغيرات الكيموحيوية	مجموعة المريضات (العدد=٥٠)	مجموعة الاصحاء (العدد=٥٠)
	r-value	r-value
LH(mIU/mL)	0.3116*	-0.2482
FSH(mIU/mL)	0.0506-	0.12806
Prolactin(ng/mL)	*0.0932	-0.0147
Progestron(ng/mL)	-0.3787	0.0085
E_2(pg/mL)	0.2284*	-0.0643
TT(mg/mL)	0.2233*	0.2102

الاستنتاج

يستنتج من خلال دراستنا ان زيادة تركيز هرمون الفونكسين-١٤في مصل النساء البدينات المصابات بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات مؤشر حيوي جيد لتشخيص المتلازمة مقارنة مع النساء الاصحاء.

لوحظ وجود علاقة طردية بين تركيز هرمون الفونكسين-١٤ و كلا من الهرمون اللوتيني,المحفز للجريب,التستوستيرون, البرولاكتين و الاستروجين, بينما كان هناك علاقة عكسية بين هرمون الفونكسين-١٤ والهرمون المحفز للجريب والبروجسيترون .

المصادر

1. Barrea, L., Verde, L., Camajani, E., Cernea, S., Frias-Toral, E., Lamabadusuriya, D., ... & Muscogiuri, G. (2023). Ketogenic diet as medical prescription in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Current Nutrition Reports*, *12*(1), 56-64.

2. Rodgers, R. J., Suturina, L., Lizneva, D., Davies, M. J., Hummitzsch, K., Irving-Rodgers, H. F., & Robertson, S. A. (2019). Is polycystic ovary syndrome a 20th Century phenomenon?. *Medical hypotheses*, *124*, 31-34.

3.Ali, R. M., Shkurat, T. P., Alexandrova, A. A., Bugrimova, E. S., Lomteva, S. V. & Ammar, M. N. (2022). Association of CYP17 gene polymorphism (rs743572) with polycystic ovary syndrome. Meta Gene, 31: 100996.

4.Zhang, B., Zhou, W., Shi, Y., Zhang, J., Cui, L. & Chen, Z. J. (2020). Lifestyle and environmental contributions to ovulatory dysfunction in women of polycystic ovary syndrome. BMC endocrine disorders, 20: 1-7.

5.Singh, R., Kaur, S., Yadav, S. & Bhatia, S. (2023). Gonadotropins as pharmacological agents in assisted reproductive technology and polycystic ovary syndrome. Trends in Endocrinology & Metabolism.

6.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.

7. Walters, K. A., Gilchrist, R. B., Ledger, W. L., Teede, H. J., Handelsman, D. J., & Campbell, R. E. (2018). New perspectives on the pathogenesis of PCOS: neuroendocrine origins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *29*(12), 841-852.

8. Omear, H. A., fauzy Shehab, A., & Al-Assie, A. H. (2014). Plymorphism of CYP17 for Polycystic Ovarian Syndrome in Women of Salah Al-Din Provence/Iraq. *Journal of Biotechnology Research Center*, *8*(1), 50-54.

9. Sreejith, S., Nehemiah, H. K., & Kannan, A. (2022). A clinical decision support system for polycystic ovarian syndrome using red deer algorithm and random forest classifier. Healthcare Analytics, 2, 100102.

10.Kicińska, A. M., Maksym, R. B., Zabielska-Kaczorowska, M. A., Stachowska, A., & Babińska, A. (2023). Immunological and Metabolic Causes of Infertility in Polycystic Ovary Syndrome. *Biomedicines*, *11*(6), 1567.
11. Hazlehurst, J. M., Singh, P., Bhogal, G., Broughton, S., & Tahrani, A. A. (2022). How to manage weight loss in women with obesity and PCOS seeking fertility?. *Clinical endocrinology*, *97*(2), 208-216.
12. Joham, A. E., Piltonen, T., Lujan, M. E., Kiconco, S., & Tay, C. T. (2022). Challenges in diagnosis and understanding of natural history of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, *97*(2), 165-173.
13. Liang, H., Zhao, Q., Lv, S., & Ji, X. (2022). Regulation and physiological functions of phoenixin. *Frontiers in Molecular Biosciences*, *9*.
14. Billert, M., Rak, A., Nowak, K. W., & Skrzypski, M. (2020). Phoenixin: more than reproductive peptide. *International journal of molecular sciences*, *21*(21), 8378.
15. McIlwraith, E. K., Zhang, N., & Belsham, D. D. (2022). The regulation of phoenixin: A fascinating multidimensional peptide. *Journal of the Endocrine ociety*, *6*(2), bvab192.
16. Mcilwraith, E. K., & Belsham, D. D. (2018). Phoenixin: uncovering its receptor, signaling and functions. *Acta Pharmacologica Sinica*, *39*(5), 774-778
17. Friedrich, T., & Stengel, A. (2021). Role of the novel peptide phoenixin in stress response and possible interactions with nesfatin-1. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(17), 9156.
18. Kołodziejski, P. A., Pruszyńska-Oszmałek, E., Wojciechowicz, T., Sassek, M., Leciejewska, N., Jasaszwili, M., ... & Skrzypski, M. (2021). The role of peptide hormones discovered in the 21st century in the regulation of adipose tissue functions. Genes, 12(5), 756.
19. Yosten, G. L., Lyu, R. M., Hsueh, A. J., Avsian-Kretchmer, O., Chang, J. K., Tullock, C. W., ... & Samson, W. K. (2013). A novel reproductive peptide, phoenixin. Journal of neuroendocrinology, 25(2), 206-215.
20. Cowan, A., Lyu, R. M., Chen, Y. H., Dun, S. L., Chang, J. K., & Dun, N. J. (2015). Phoenixin: A candidate pruritogen in the mouse. Neuroscience ,
21.Cable,J.K.,&Grider,M.H.(2023).Physiology,Progesterone.[Updated 2022 May 8].*StatPearls[Internet].Treasure Island(FL):StatPearls Publishing.*
22.Hernández silva,C.D.,VillegasPineda,J.C.&PereiraSuárez,A.L.(2020).Expression and role of the G protein-coupled estrogen receptor (GPR30/GPER) in the development and immune in female reproductive cancers.Frontiers in Endocrinology,544.

23. Naftolin, F., Friedenthal, J. ,Nachtigall, R. & Nachtigall, L. (2019). Cardiovascular health and the menopausal woman:the role of estrogen and when to begin and end hormone treatment.F100Research,8.
24. Cabrera-Reyes,E.A.,Limón-Morales,O.,Rivero-Segura,N.A.,Camacho-Arroyo,i.,&Cerbón,M.(2017).Prolactin function and putative expression in the brain.Endocrine,57,199-213.
25. Sathiyanarayanan, S., Sundar, J. S., Madhankumar, E. K., Praneetha, A., Kalaiselvi, S., Gopinath, P. M. & Ramesh, U. (2014). A study on significant biochemical changes in the serum of infertile women. Int J Curr Res Aca Rev, 2(2), 96-115.
26. Thompson, I. R., & Kaiser, U. B. (2014). GnRH pulse frequency-dependent differential regulation of LH and FSH gene expression. Molecular and cellular endocrinology, 385(1-2), 28-35.
27.Christensen, A., Bentley, G. E., Cabrera, R., Ortega, H. H., Perfito, N., Wu, T. J. & Micevych, P. (2013). Hormonal Regulation of Female Reproduction, Horm Metab Res,44 (8):587-591.
28. Prasad, B., Parmar, D. & Sharma, N. C. (2015). A study on serum FSH,LH and prolactin levels among infertile women. International Journal of Medical Research &Health Sciences,4(4),876-878.
29. Garg, A., Patel, B., Abbara, A., & Dhillo, W. S. (2022). Treatments targeting neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome (PCOS). Clinical Endocrinology, 97(2), 156-164.
30. Kelly, D. M., & Jones, T. H. (2013). Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. Journal of Endocrinology, 217(3), R25-R.٤٥
31.Davis, S. R., & Wahlin-Jacobsen, S. (2015). Testosterone in women—the clinical significance. The lancet Diabetes & endocrinology, 3(12), 980-992.
32. Origin Pro (2021). (64-bit),9.8.0.200,Copyright©1991-2020 origin Lab Corporation,Northampton,Massachusetts,USA.
33. Garg, R., Srivastava, J., Agrawal, P., Gupta, P., & Roy, P. (2023). Advances in Neuroendocrine Research on Polycystic Ovary Syndrome: New Hope for Treatment Decoding the Link between Hormones and the Brain. Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology, 15(1), 114-119.