

دراسة التأثيرات الوقائية المحتملة للإيزوكسوبرين على متلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثه ببروبيونات التستوستيرون في الأرانب

د. اليسع رستناوي¹

الملخص:

هدفت الدراسة إلى تقييم التأثيرات الوقائية المحتملة للإيزوكسوبرين على متلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثه ببروبيونات التستوستيرون في الأرانب. قُسم 24 أرنباً أنثى بالغة عشوائياً إلى أربع مجموعات (ن=6): (1) مجموعة شاهدة (CTRL)، و(2) مجموعة إيزوكسوبرين فقط: (ISX)؛ 15 مغ/كغ، عن طريق الفم، لمدة 14 يوماً، و(3) مجموعة مرضية: بروبيونات التستوستيرون (TST)؛ 100 مغ/كغ، حقناً بالبريتوان، من اليوم 11 إلى 14، و(4) مجموعة علاجية (ISX+TST): أعطيت إيزوكسوبرين (المدة 14 يوماً) وبروبيونات التستوستيرون (من اليوم 11 إلى 14). بعد إحداث المتلازمة، تم تقييم مستويات هرمونات التستوستيرون، والإسترايول، والبروجسترون، والهرمون الملوتن (LH)، والهرمون المنبه للجريب (FSH) في مصل الدم. أدى إعطاء TST إلى ارتفاع جميع المؤشرات السابقة، مقارنةً بالمجموعة الشاهدة، مما يؤكد نجاح إحداث هذه المتلازمة. أدى العلاج المسبق بالإيزوكسوبرين إلى تخفيف هذه الاضطرابات الهرمونية، مع انخفاض ذو دلالة إحصائية في مستويات التستوستيرون (28%) والبروجسترون (48%) والهرمون اللوتيني (LH) (15%) والهرمون المنبه للجريب (FSH) (25%)، وتأثير مثبت خفيف على الإسترايول (8%). وعليه، يعاكس إيزوكسوبرين جزئياً الاضطرابات الهرمونية المرتبطة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات.

الكلمات المفتاحية:

متلازمة المبيض متعدد الكيسات؛ إيزوكسوبرين؛ بروبيونات التستوستيرون؛ فرط الأندروجينية؛ موجهة الغدد التناسلية؛ نموذج الأرانب

1 مدرس، قسم الأدوية والسموم، كلية الصيدلة، الجامعة الوطنية الخاصة، حماه، سوريا

Studying the Possible Protective Effects of Isoxsuprine against Testosterone propionate–induced PCOS in Rabbits

Dr. Alyasaa Rastanawi¹

ABSTRACT:

This study aimed to evaluate the potential protective effects of isoxsuprine on testosterone propionate–induced polycystic ovary syndrome (PCOS) in rabbits. Twenty–four adult female rabbits were randomly divided into four groups (n=6): (1) a control group (CTRL), (2) an isoxsuprine–only group (ISX; 15 mg/kg, p.o., 14 days), (3) model group (TST; 100 mg/kg, i.p., from day 11 to 14), and (4) treatment group (ISX+TST): administered isoxoprine (for 14 days) and testosterone propionate (from day 11 to 14). After inducing the syndrome, serum levels of testosterone, estradiol, progesterone, luteinizing hormone (LH), and follicle–stimulating hormone (FSH) were determined. Administration of TST led to an increase in all the aforementioned parameters compared to CTRL, which confirm PCOS induction. Pretreatment with isoxsuprine alleviated these hormonal imbalances, with statistically significant decreases in testosterone (28%), progesterone (48%), luteinizing hormone (LH) (15%), and follicle–stimulating hormone (FSH) (25%) levels, with mild inhibitory effect on estradiol (8%). Thus, isoxsuprine partially reverses the hormonal imbalances associated with polycystic ovary syndrome.

KEYWORDS:

Polycystic ovary syndrome; Isoxsuprine; Testosterone propionate;

Hyperandrogenism; Gonadotropins; Rabbit model.

1 Lecturer, Pharmacology & Toxicology Department, Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya Private University, Hama, Syria

1. مقدمة

متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS) هي اضطراب صماوي واستقلابي معقد، يتميز بشكل أساسي بثلاثيته السريرية المتمثلة في فرط الأندروجينية (Hyperandrogenism)، واضطراب التبويض (Ovulatory dysfunction)، وشكل المبيض متعدد الكيسات المميز. تصيب هذه المتلازمة ما يقارب 6% إلى 20% من النساء في سن الإنجاب. تظهر على المريضات أعراض تتراوح بين عدم انتظام الدورة الشهرية، والشعرانية، وحب الشباب، وصولاً إلى مضاعفات خطيرة كالعقم وارتفاع ضغط الدم المرتبط بالحمل [1،2]. من الناحية الكيميائية الحيوية، تتميز هذه الحالة بارتفاع مستمر في مستوى الأندروجينات في الدم، والذي غالباً ما يتفاقم بسبب زيادة نسبة الهرمون الملوتن (LH) إلى الهرمون المنبه للجريب (FSH) (LH/FSH) نتيجة لفرط نشاط الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH [3].

تشير بعض المراجع لدور الجهاز العصبي الودي في حدوث المتلازمة، حيث تفسر جزئياً كخلل في الجهاز العصبي التلقائي [4]. تشير الأبحاث إلى أن مبيض الثدييات مُعَصَّب بكثافة بالألياف الودية التي تنظم نمو الجريبات وإنتاج الهرمونات الستيروئيدية [5]. ولدى النساء المصابات، هناك زيادة موثقة في نشاط العصب الودي، والذي يتناسب طردياً مع مستويات هرمون التستوستيرون والكوليسترول في الدم [4]. وبالتالي، فرط تنشيط مستقبلات بيتا الأدرينالية على الخلايا القاربية (Theca) للمبيض، حيث يزداد إنتاج الأندروجينات التي تساهم في تكوين الجريبات المتكيسة الضامرة [5].

للتحقق من هذه التفاعلات المعقدة، أصبح إعطاء بروبونات التستوستيرون (Testosterone propionate) طريقة تجريبية مقبولة بشكل كبير لتحفيز نمط ظاهري شبيه بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات في نماذج حيوانية مختلفة [6]. تحاكي النماذج المحفزة بواسطة بروبونات التستوستيرون الاضطرابات الهرمونية الأساسية للحالة البشرية، بما في ذلك فرط الأندروجينية، واضطراب

دورة الشبق، وتطور أكياس مبيضية متعددة [7]. يفيد استخدام الأرانب (*Oryctolagus cuniculus*) كنموذج حيواني في الملاحظة الدقيقة لشكل الجريبات والمؤشرات الاستقلابية مقارنةً بنماذج القوارض الأصغر حجماً [8].

يُعرف هيدروكلوريد إيزوكسوبرين، وهو ناهض لمستقبلات β_2 ومناهض لمستقبلات α_1 الأدرينالية، كموسع قوي للأوعية الدموية، ويستخدم لخصائصه المثبطة للتقلصات الرحمية لعلاج المخاض المبكر وعسر الطمث [9]. قد يكون الأساس المنطقي لاستخدامه في علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات في قدرته على تعديل فرط نشاط الجهاز العصبي الودي وتوفير تأثير مثبط مستمر على محور الغدة النخامية-الوطاء-المبيض [10,11]. فمن خلال التأثير على مستقبلات β_2 ، يفترض أن يخفض الإيزوكسوبرين مستويات الهرمون الملوتن (LH) والهرمون المنبه للجريب (FSH) عن طريق التأثير على الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) وربما تقليل اصطناع الأندروجين الموضعي في المبيض [5].

استناداً على الدراسة المرجعية السابقة، يهدف بحثنا إلى دراسة تأثيرات دواء إيزوكسوبرين على الخلل الهرموني المرافق لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثه ببروبيونات التستوستيرون في الأرانب.

2. مواد البحث وطرائقه

1.2. حيوانات التجربة

تم شراء 24 أرانب إناث من مزرعة خاصة في مدينة حماه، يتراوح وزنها بين 1.5-2 kg، وعمرها 5.5-6 أشهر وقبل بدء التجربة مُنحت الحيوانات فترة تأقلم (acclimation) لمدة أسبوع في كلية الصيدلة بالجامعة الوطنية الخاصة.

وُضعت الأرانب في مجموعات (سنة أرانب في كل مجموعة) في ظروف شبه ثابتة: الرطوبة ($60 \pm 10\%$)، ودرجة حرارة ($25 \pm 2^\circ\text{C}$)، ودورة ضوء/ظلام (12/12 ساعة). تم توفير المياه النقية والطعام للحيوانات طوال فترة التجربة. اتبعت الدراسة "دليل رعاية واستخدام حيوانات المختبر الصادر

عن المعاهد الوطنية الأمريكية للصحة" (منشورات المعاهد الوطنية للصحة رقم 85-23، المنقحة عام 2011). وقد بذلت كل الجهود الممكنة لتقليل معاناة الحيوانات وتقليل عدد الحيوانات المستخدمة.

2.2. الأدوية والمواد الكيميائية

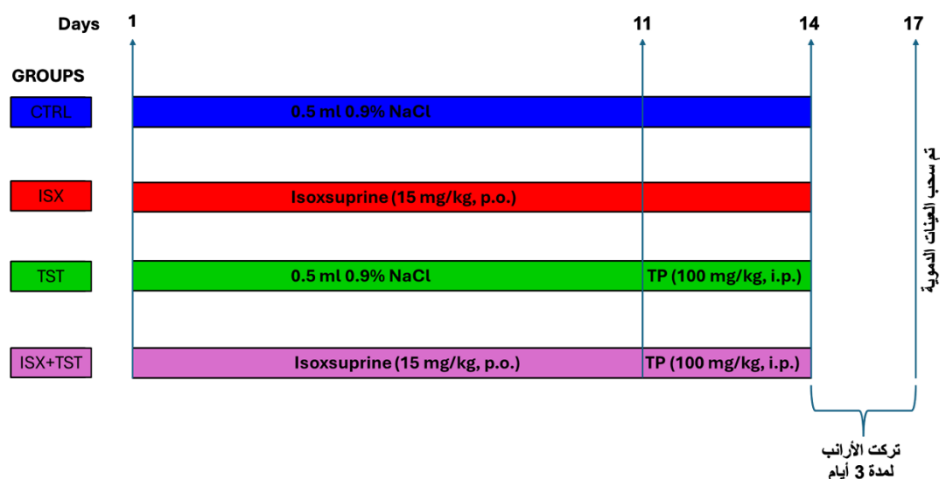
تم شراء الأدوية (تستوستيرون بروبونات® حقن، مستورد) و (إيزوكسوبرين® مضغوطات، محلي، شركة هيومن) واستُخدم المحلول الملحي (0.9% NaCl) لإذابة الأدوية الصلبة. أُعطي إيزوكسوبرين عن طريق الفم بينما أُعطي تستوستيرون بروبونات حقناً بالبريتوان.

3.2. تصميم التجربة والقياسات المجرة

قام مساعد فني، غير مشارك في التحليل، بتقسيم 24 أرانب إناث إلى 4 مجموعات (ن=6 لكل مجموعة)، بناءً على تحليل القدرة الإحصائية (القدرة = 0.8، مستوى الدلالة = 0.05) وكانت المجموعات كما يلي:

(1) المجموعة الشاهدة الطبيعية (CTRL): حيث تم إعطاء كل أرنب 0.5 مل من محلول كلوريد الصوديوم 0.9% عن طريق الفم لمدة 14 يوماً؛ (2) مجموعة إيزوكسوبرين (ISX): حيث تم إعطاء كل أرنب جرعة من إيزوكسوبرين (15 mg/kg)، عن طريق الفم) لمدة 14 يوماً؛ (3) مجموعة بروبونات التستوستيرون (TST): حيث تم إعطاء كل أرنب محلول كلوريد الصوديوم 0.9% عن طريق الفم. لمدة 10 أيام، تلتها جرعة من TST (100 mg/kg، بالبريتوان) يومياً لمدة 4 أيام (اليوم 11-14)؛ ومجموعة إيزوكسوبرين مع التستوستيرون (ISX + TST): حيث أُعطيت كل أرنب جرعة من إيزوكسوبرين (15 mg/kg)، عن طريق الفم) لمدة 14 يوماً، تلتها جرعة من TST (100 mg/kg، بالبريتوان) يومياً لمدة 4 أيام (اليوم 11-14). بعد ذلك، تركت الحيوانات لمدة 3 أيام أخرى حتى إحداث المتلازمة. هذه المجموعات موضحة في الشكل 1.

دراسة التأثيرات الوقائية المحتملة لإيزوكسوبرين على متلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثه ببروبونات
التستوستيرون في الأرانب



الشكل (1): تصميم التجربة.

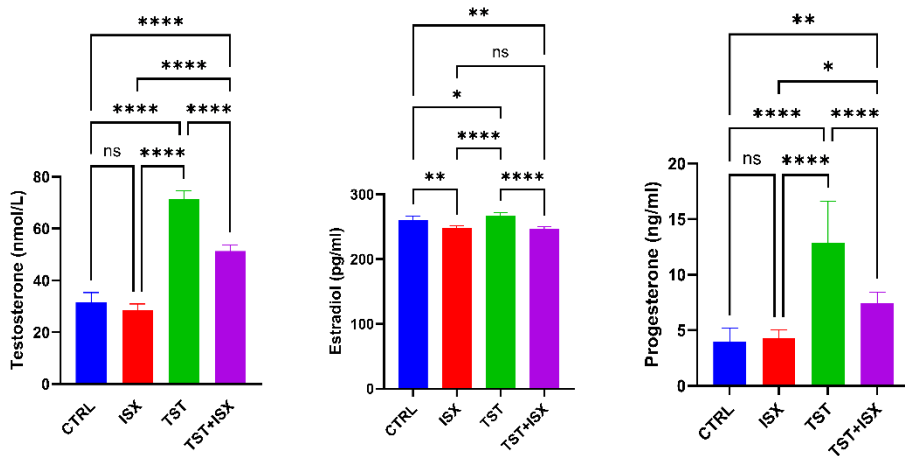
بعد ثلاثة أيام (اليوم 17)، الساعة 8:00 صباحاً، تم سحب عينات دموية من القلب مباشرة (1 ml) بحالة الصيام من كل أرنب وتم إرسال هذه العينات إلى مختبر (د. محمد صادق علواني) في مدينة حماه. تم طلب قياس مستويات الهرمونات التالية: التستوستيرون، الاستراديول، البروجستيرون، الهرمون الملوتن، والهرمون المنبه للجريب. بعد ذلك، تم الحصول على النتائج ومعالجتها إحصائياً. تم اعتماد طريقة تحريض المتلازمة وفقاً لعمل سابق أجرى نفس النموذج المرضي [12]، وكذلك تم اعتماد جرعة إيزوكسوبرين ومدة الاعطاء المذكورين أعلاه كما ورد في [13].

4.2. التحليل الإحصائي

تم تمثيل البيانات بـ (المتوسطات والانحراف المعياري). لتحليل البيانات، أجري تحليل التباين أحادي الاتجاه (one-way ANOVA) متبوعاً باختبار توكي (Tukey's test). أجري التحليل الإحصائي الوصفي وأنشئت الأشكال بناءً على الاختبارات السابقة باستخدام برنامج SPSS® (version 26). وكان مستوى الدلالة المعتمد: $P = 0.05$.

3. النتائج

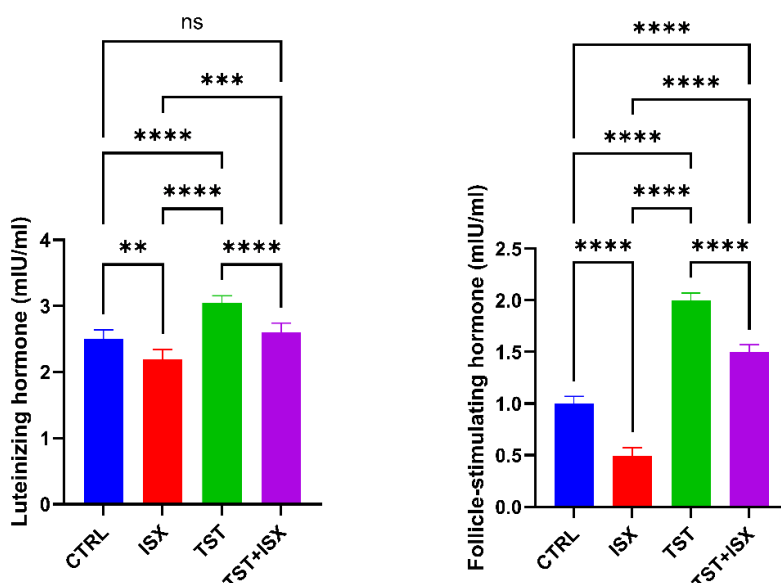
كما يتضح في الشكلين (2) و (3)، بعد حقن بروبونات التستوستيرون (مجموعة TST) ارتفعت مستويات التستوستيرون، الاستراديول، البروجسترون، الهرمون الملوتن، الهرمون المنبه للجريب بشكل واضح مقارنةً بالمجموعة الشاهدة (CTRL)، حيث بلغت الزيادة حوالي 127%، 3%، 394%، و 22% و 100% تقريباً، على الترتيب. وبعد العلاج المسبق بإيزوكسوبرين (المجموعة العلاجية ISX+TST) انخفضت نسب الهرمونات بحوالي 28%، 8%، 48%، 15%، 25%، مقارنةً بالمجموعة المرضية (TST)، على الترتيب.



الشكل (2): دراسة تأثير إيزوكسوبرين (15 mg/kg لمدة 14 يوماً، عن طريق الفم) على مستويات الهرمونات الجنسية المحيطة مع متلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثه بروبونات التستوستيرون (100 mg/kg لمدة 4 أيام، عن طريق البريتوان).

تمثل كل مجموعة المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري (ن = 6) لمستويات التستوستيرون (يسار)، الاستراديول (وسط)، والبروجسترون (يمين). أُجري التحليل الإحصائي باستخدام تحليل التباين one-way ANOVA، متبوعاً باختبار المقارنة المتعددة لتوكي Tukey's test، مع معايير الدلالة الإحصائية التالية: ns ليس ذو دلالة إحصائية، * ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.05$ ، ** ذو دلالة

إحصائية عند $P < 0.01$ ، *** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.001$ ، و **** ذو دلالة إحصائية
عند $P < 0.0001$.



الشكل (3): دراسة تأثير إيزوكسوبيرين (15 mg/kg لمدة 14 يوماً، عن طريق الفم) على مستويات الهرمونات الجنسية النخامية مع متلازمة المبيض متعدد الكيسات المحدثه ببروبيونات التستوستيرون (100 mg/kg لمدة 4 أيام، عن طريق الوريد).

تمثل كل مجموعة المتوسط $\pm$ الانحراف المعياري (ن = 6) لمستويات الهرمون الملوتن (يسار) والهرمون المنبه للجريب (يمين). أُجري التحليل الإحصائي باستخدام تحليل التباين one-way ANOVA، متبوعاً باختبار المقارنة المتعددة لتوكي Tukey's test، مع معايير الدلالة الإحصائية التالية: ns ليس ذو دلالة إحصائية، * ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.05$ ، ** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.01$ ، *** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.001$ ، و **** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.0001$.

4. المناقشة

تُظهر نتائج هذه الدراسة أن المعالجة المسبقة بالإيزوكسوبرين تخفف بشكل جزئي من الاضطرابات الهرمونية الناجمة عن بروبيونات التستوستيرون في الأرانب، وينعكس هذا التحسن على محور الوطاء-الغدة النخامية-المبيض. وقد تأكد تحفيز متلازمة المبيض متعدد الكيسات في المجموعة المرضية (TST) من خلال ارتفاع مستويات التستوستيرون، والهرمون الملوتن (LH)، والهرمون المنبه للجريب (FSH) في الدم مقارنة بأرانب المجموعة الشاهدة. ويُشير الانخفاض الإحصائي في مستويات التستوستيرون (28%)، والبروجسترون (48%)، والهرمون اللوتيني (15%)، والهرمون المنبه للجريب (25%) بعد إعطاء الإيزوكسوبرين إلى أن منبهات (ناهضات) مستقبلات β الأدرينالية يمكنها إعادة ضبط نشاط الغدة النخامية المفرط بشكل فعال، وتعديل إنتاج الهرمونات الستيرويدية في المبيض [14].

يتوافق الانخفاض الملحوظ بنسبة 15% في مستويات الهرمون الملوتن (LH) بعد العلاج بالإيزوكسوبرين بشكل كبير مع الدراسات التي تبحث في التأثيرات المثبطة لمستقبلات β على إفراز موجهة الغدد التناسلية GnRH. في نماذج الفئران مُستأصلة المبيض، أدت الحقن داخل البطن لمادة إيزوبروتيرينول، وهي ناهضة لمستقبلات بيتا، إلى انخفاض ملحوظ في تراكيزات الهرمون الملوتن في البلازما، مما يشير إلى أن مستقبلات بيتا الأدرينالية يمكن أن تمارس تأثيراً مثبطاً مستمراً على إطلاق الهرمون الملوتن [14]. من المرجح أن هذه الآلية المركزية تتضمن تعديل الخلايا العصبية المنتجة للهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) في منطقة الوطاء. في متلازمة المبيض متعدد الكيسات، يعمل مولد نبضات هرمون GnRH بتردد مرتفع بشكل مرضي، مما يؤدي لزيادة إنتاج هرمون LH أكثر من FSH [15].

بعد انخفاض مستوى هرمون التستوستيرون في الدم بنسبة 28% بعد تناول دواء إيزوكسوبرين نتيجةً بالغة الأهمية، حيث أن فرط الأندروجينية هو السمة التشخيصية والمرضية الرئيسية لمتلازمة تكيس المبايض [1]. يمكن أن يفسر هذا الانخفاض إما بالانخفاض المحتمل في هرمون LH، و/أو تأثير مباشر على الخلايا القرابية للمبيض. ويأتي ما يقارب 90% من النورأدرينالين في المبيض من الأعصاب الودية، الذي يرتبط بمستقبلات β_2 الأدرينالية، مما يحفز إنتاج الأندروجينات [5]. وتكمن

المفارقة في أن التنشيط الودي الحاد يزيد من الأندروجينات، ولكن العلاج المزمن بناهضات β_2 ، مثل تريوتالين terbutaline، قد يؤدي إلى فقدان حساسية المستقبلات أو انخفاض تنظيمها down-regulation، مما يقلل في النهاية من استجابة المبيض لفرط نشاط الجهاز العصبي الودي [16]. يدعم ذلك نماذج القوارض حيث تميزت متلازمة المبيض متعدد الكيسات الناتجة عن الستيروئيدات بزيادة أولية في التعبير عن المؤشرات الودية متنوعة بانخفاض تنظيم مستقبلات β_2 ، مما يشير إلى أن التدخل الدوائي يمكن أن يعيد ديناميكيات المستقبلات إلى وضعها الطبيعي [17]. وقد استخدمت الدراسات المقارنة التي أجريت على نماذج الأرانب تاريخياً مجموعة متنوعة من العوامل لمواجهة متلازمة تكيس المبايض الناتجة عن هرمون التستوستيرون. على سبيل المثال، أظهرت الدراسات أن استخدام النالكسون، وهو مضاد للأفيونيات، سواءً بمفرده أو بالاشتراك مع اليوهيمبين، وهو مضاد لمستقبلات α_2 الأدرينالية، يقلل من وزن الجسم ومستويات الأنسولين والهرمون الملوتن (LH) لدى الأرانب [18]. وهذا شبيه بالتأثيرات التي لوحظت مع إيزوكسوبرين في البحث الحالي.

ومع ذلك، فإن قدرة إيزوكسوبرين على خفض مستوى الهرمون المنبه للجريب (FSH) بنسبة 25% وهرمون البروجسترون بنسبة 48% معاً يستدعي تفسيراً إضافياً. وبعد انخفاض مستوى البروجسترون بنسبة 48% لافتاً للنظر بشكل خاص. فعند إعطاء أندروجين خارجي المنشأ، يزداد التعبير عن جينات StAR و P450scc و β -HSD3 في الخلايا الحبيبية والقريبية للمبيض، مما يزيد من إنتاج البروجسترون. في نماذج متلازمة تكيس المبايض، غالباً ما يؤدي فرط الأندروجين إلى زيادة معدل نبضات هرمون GnRH ومستويات هرمون LH، مما يحفز إنتاج البروجسترون من الخلايا القريبية [19، 20]. ومن الناحية العلاجية، قد تفسر قدرة الإيزوكسوبرين الخافضة لمستويات البروجسترون من خلال تعديل حالة فرط الأندروجين، وذلك من خلال تثبيط النشاط الودي المفرط، وتخفيف الاستجابة الستيروئيدية المفرطة للجريبات والمحفزة بالهرمون اللوتيني (LH) [216]. ويمكن القول تشير قدرة إيزوكسوبرين على خفض مستوى البروجسترون في سياق متلازمة المبيض متعدد الكيسات إلى قدرته على عكس النشاط الستيروئيدي الجنسي المرضي المرتفع بشكل عام.

ويشير التأثير التثبيطي الطفيف على الإسترايول (8%) الذي لوحظ في هذه الدراسة إلى أن إيزوكسوبرين لا يتداخل بشكل كبير مع عملية الأرومته aromatization، والتي غالباً ما يكون بها خلل لدى مريضات هذه المتلازمة [3]. في العديد من أنماط متلازمة المبيض متعدد الكيسات، يوجد نقص نسبي في هرمون FSH، مما يمنع التحفيز الكافي لإنتاج الأروماتاز داخل الخلايا الحبيبية، مما يؤدي إلى فشل تحويل الأندروجينات إلى إسترايول [3]. في حين أن تحفيز إنتاج التستوستيرون غالباً ما يرفع مستوى الإسترايول من خلال التحويل المحيطي peripheral conversion، فإن خفض إيزوكسوبرين الموجه للتستوستيرون وهرمون LH دون انخفاض كبير في مستوى الإسترايول يعتبر مفيداً من الناحية العلاجية [22]. يشير هذا إلى أن إيزوكسوبرين يساعد على تعديل (normalize) مسار إنتاج الستيروئيدات بدلاً من مجرد تثبيط جميع الأنشطة الهرمونية، حيث يمثل الأخير قيد (limitation) شائع لمشابهات GnRH بجرعات مرتفعة والتي تسبب الخصاء الطبي (castration) [23].

كما ينبغي وضع النتائج في سياق أوسع، كالمقارنة مع المينفورمين، يعد المينفورمين، وهو محسنٌ لحساسية الأنسولين، دواءً مرجعياً لاستهدافه التظاهرات الاستقلابية للمتلازمة عن طريق تحسين حساسية الأنسولين وخفض مستوى الأنسولين في الدم، كما يقلل بدوره من إنتاج الأندروجين [24]. وبينما يُعد المينفورمين فعالاً في تنظيم الاستقلاب، إلا أن تأثيره المباشر على اختلالات الغدد التناسلية في محور مبيض-الغدة النخامية-الوطاء غالباً ما يكون محدوداً مقارنةً بما لوحظ هنا مع الإيزوكسوبرين [25]. وبالمثل، وُجد أن المشاركة بين المينفورمين والسبيرونولكتون تقلل من مؤشر كتلة الجسم ومستوى التستوستيرون الكلي، ولكنها لا تحدث تأثيرات كبيرة على تركيزات الهرمون المنبه للجريب (FSH) أو الهرمون اللوتيني (LH)، في التحليلات التلوية السريرية [25].

وبالمحصلة، يمكن القول أن قدرة الإيزوكسوبرين على خفض مستويات الهرمون اللوتيني والهرمون المنبه للجريب بشكل ملحوظ تجعله علاجاً مساعداً محتملاً يمكنه معالجة الأسباب العصبية الصماوية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات التي قد لا تستهدفها محسنات حساسية الأنسولين.

5. الخاتمة والتوصيات

أثبتت الدراسة الحالية بنجاح أن المعالجة المسبقة بالإيزوكسوبرين تخفف بشكل ملحوظ من الاضطرابات الهرمونية الناجمة عن بروبونات التستوستيرون في نموذج أرنب مصاب بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات. وعلى وجه التحديد، أدت المعالجة المسبقة إلى انخفاضات ذات دلالة إحصائية في مستويات التستوستيرون (28%)، والبروجسترون (48%)، والهرمون اللوتيني (15%)، والهرمون المنبه للجريب (25%) في الدم، إلى جانب انخفاض طفيف في الإسترايول (8%). تشير هذه النتائج إلى أن دواء إيزوكسوبرين يمتلك القدرة على عكس حالة فرط الأندروجينية واضطراب الغدد التناسلية جزئياً، وهي حالة مميزة لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، وذلك على الأرجح من خلال دوره المزدوج كنظم لمحور الغدة النخامية-الوطاء-المبيض المركزي ومنظم للجهاز العصبي الودي المحيطي. وتقدم هذه النتائج دليلاً على أن ناهضات مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية قد تشكل مرشحات دوائية محتملة في تصحيح الاختلالات العصبية الصماوية التي تساهم في تطور المتلازمة [4].

وبناءً على هذه النتائج، نقدم التوصيات التالية للبحوث المستقبلية لزيادة التحقق من صحة هذه النتائج وتطبيقها على مجالات أوسع:

1- التقييم النسيجي المرضي: تعد الدراسة المجهرية الشاملة لنسيج المبيض ضرورية لتأكيد ما إذا كان التحسن الهرموني متوافقاً مع التعافي على المستوى المجهرى. ينبغي أن تحدد البحوث المستقبلية عدد الجريبات البدئية primordial والأولية primary وجريبات غراف Graafian، بالإضافة إلى وجود الجسم الأصفر، لتأكيد استعادة الإباضة. بالإضافة للتركيز على طبقتي الخلايا القاربية والخلايا الحبيبية. والتي عادةً ما تكون متضخمة في الإصابة بالمتلازمة.

2- قياس مؤشرات الجهاز العصبي الودي: لتأكيد الآلية المقترحة المؤثرة للجهاز العصبي الودي، ينبغي أن تقيس الدراسات كثافة الألياف العصبية الأدرينالية وتركيز النورإبينفرين (NE) وعامل نمو الأعصاب (NGF) في نسيج المبيض والسائل الجريبى. سيوضح هذا ما إذا كان الإيزوكسوبرين يعاكس بفعالية فرط نشاط الجهاز العصبي الودي الملاحظ في النماذج المحدثه بالأندروجين.

3- التحاليل الاستقلابية: نظراً للارتباط الوثيق بين فرط الأندروجينية والخلل الاستقلابي في متلازمة المبيض متعدد الكيسات، ينبغي أن تقيم الدراسات المستقبلية مؤشرات مقاومة الأنسولين (مثل HOMA-

IR)، وسكر الدم الصيامي، وتحاليل الشحوم. سيحدد هذا ما إذا كان الإيزوكسوبرين يوفر فوائد استقلابية جهازية مماثلة للعلاجات المرخصة والمؤكدّة مثل الميتفورمين.

4- دراسات جينية جزيئية: تحليل الإنزيمات الرئيسية التي تتوسط اصطناع الستيروئيدات، مثل P450_{sc}c، إنزيمات نازعة هيدروجين الهيدروكسيلاز (3β HSD) والأروماتاز (CYP19A1). قد يعطي صورة عن احتمال تأثير إيزوكسوبرين على مسار تصنيع الستيروئيدات داخل مبيض الأرنب.

من خلال دمج هذه التقييمات التشريحية والجزيئية، يمكن التوصل إلى فهم أكثر دقة لدور إيزوكسوبرين في العلاج المحتمل لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، مما قد يفسح المجال لاستراتيجيات علاجية جديدة تستهدف التفاعل بين الجهاز العصبي التلقائي والمبيض.

6. المراجع

- [1] Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., & Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of assisted reproduction and genetics*, 39(11), 2439–2473.
- [2] Gilbert, E. W., Tay, C. T., Hiam, D. S., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2018). Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. *Clinical endocrinology*, 89(6), 683–699.
- [3] Shukla, A., Rasquin, L.I, Anastasopoulou, C. Polycystic Ovarian Syndrome. [Updated 2025 Jul 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459251/>
- [4] Sverrisdottir, Y. B., Mogren, T., Kataoka, J., Janson, P. O., & Stener-Victorin, E. (2008). Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth?. *American Journal of Physiology–Endocrinology and Metabolism*, 294(3), E576–E581.
- [5] Yu, Y., Chen, T., Zheng, Z., Jia, F., Liao, Y., Ren, Y., ... & Liu, Y. (2024). The role of the autonomic nervous system in polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1295061.
- [6] Morales-Ledesma, L., Díaz Ramos, J. A., & Trujillo Hernández, A. (2017). Polycystic ovary syndrome induced by exposure to testosterone propionate and effects of sympathectomy on the persistence of the syndrome. *Reproductive biology and endocrinology*, 15(1), 50.

- [7] Chaudhari, N. K., & Nampoothiri, L. P. (2017). Neurotransmitter alteration in a testosterone propionate-induced polycystic ovarian syndrome rat model. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 29(2), 71–77.
- [8] Iwamoto, K., Mason, J. I., Manaligod, J., KY, F. P., Spies, H. G., & Pang, S. (2001). Steroidogenic enzyme gene expression in androgen induced polycystic ovaries in the rabbit. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 10(1), 17–28.
- [9] Marzo, A., Zava, D., Coa, K., Dal Bo, L., Ismaili, S., Tavazzi, S., & Cantoni, V. (2009). Pharmacokinetics of isoxsuprine hydrochloride administered orally and intramuscularly to female healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*, 59(09), 455–460.
- [10] Elliott, J., & Soydan, J. (1995). Characterisation of beta-adrenoceptors in equine digital veins: implications of the modes of vasodilatory action of isoxsuprine. *Equine Veterinary Journal*, 27(S19), 101–107.
- [11] Cardinali, D. P., Vacas, M. I., Ritta, M. N., & Gejman, P. V. (1985). Neurotransmitter-controlled steroid hormone receptors in the central nervous system. In *Selected Topics from Neurochemistry* (pp. 307–316). Pergamon.
- [12] AbdulWahed, A. M. H., Al-obaidi, S. M. R., & Al-samarrai, A. M. H. (2018). Effect of hot aqueous extract of Rheum ribes roots on some hormonal and biochemical parameters in induced polycystic ovary syndrome in local female rabbits. *EurAsian Journal of BioSciences*, 12(2), 419–423.

- [13] Neligan, P., Pang, C. Y., Nakatsuka, T., Lindsay, W. K., & Thomson, H. G. (1985). Pharmacologic action of isoxsuprine in cutaneous and myocutaneous flaps. *Plastic and reconstructive surgery*, 75(3), 363–372.
- [14] Huang, X. Y., & McCann, S. M. (1983). Effect of β -adrenergic drugs on LH, FSH, and growth hormone (GH) secretion in conscious, ovariectomized rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 174(2), 244–248.
- [15] Cochran, L., Nadolny, R., Garcia, K., Kluglein, K. A., Yagoda, A., Gandhi, P., ... & Costin, J. M. (2024). Available treatments and adjunctive therapies for polycystic ovarian syndrome (pcos) patients of reproductive age: a scoping review. *Cureus*, 16(9), e70501.
- [16] Astudillo-Guerrero, C., Paredes, A. H., Escobar, J., Fernandois, D., Barra, R., & Cruz, G. (2025). Metabolic control of ovarian function through the sympathetic nervous system: role of leptin. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1484939.
- [17] Barria, A., Leyton, V., Ojeda, S. R., & Lara, H. E. (1993). Ovarian steroidal response to gonadotropins and beta-adrenergic stimulation is enhanced in polycystic ovary syndrome: role of sympathetic innervation. *Endocrinology*, 133(6), 2696–2703.
- [18] Sajjad, S., Tobassum, S., Farooq, U., Malik, H., & Idris, M. (2016). Effects of naloxone and yohimbine in polycystic ovary syndrome: a rabbit model study. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 46(4), 1265–1270.

- [19] Astapova, O., Minor, B. M., & Hammes, S. R. (2019). Physiological and pathological androgen actions in the ovary. *Endocrinology*, 160(5), 1166–1174.
- [20] Walters, K. A., Allan, C. M., & Handelsman, D. J. (2008). Androgen actions and the ovary. *Biology of reproduction*, 78(3), 380–389.
- [21] Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature reviews endocrinology*, 7(4), 219–231.
- [22] Gurule, S., Sustaita–Monroe, J., Padmanabhan, V., & Cardoso, R. (2023). Developmental programming of the neuroendocrine axis by steroid hormones: Insights from the sheep model of PCOS. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1096187.
- [23] Fontaine, E., & Fontbonne, A. (2011). Clinical use of GnRH agonists in canine and feline species. *Reproduction in domestic animals*, 46(2), 344–353.
- [24] Unluhizarci, K., Karaca, Z., & Kelestimur, F. (2021). Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World journal of diabetes*, 12(5), 616.
- [25] Zeng, H., Zhang, Y., Huang, S., Wu, J., Ren, W., Zhou, L., ... & Ye, Y. (2023). Metformin combined with spironolactone vs. metformin alone in polycystic ovary syndrome: a meta–analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1223768.