

تقييم مستوى انزيم النبريليسين وبعض الهرمونات في المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الأكياس

بيان نعمت درويش *1، شيرين فاروق شاكر 1، فراس شوقي الجبوري 2

1- قسم علوم الكيمياء، كلية العلوم، جامعة تكريت، العراق

2- فرع الكيمياء والكيمياء الحياتية، كلية الطب، جامعة تكريت، العراق



<https://doi.org/10.54153/sjpas.2023.v5i2.482>

معلومات البحث:

تاريخ الاستلام: 2023/03/06

تاريخ القبول: 2023/04/02

الكلمات المفتاحية:

متلازمة المبيض متعدد الأكياس،
هورمون البروجستيرون، الأنزيم
المحول للأنجيوتنسين 2، مقاومة
الانسولين، النبريليسين.

معلومات المؤلف

الايمل:

Bayannemaat@gmail.com

الخلاصة:

متلازمة المبيض متعدد الاكياس من اكثر اضطرابات الغدد الصماء انتشاراً بين النساء في سن الانجاب، تهدف هذه الدراسة الى معرفة تأثير المتلازمة على مستوى انزيم النبريليسين وبعض الهرمونات الجنسية، اشتملت الدراسة على 70 عينة لنساء مصابات بمتلازمة المبيض متعدد الاكياس، وعشرين عينة لنساء سليمات في سن الانجاب، و تم سحب العينات مرتان لكل حالة، الاولى في المدة الجريبية (الاسبوع الاول من الدورة الشهرية) والثانية في المدة الاصفرية (بعد الاسبوع الثالث من الدورة الشهرية)، وقد تم تسليط الضوء على مستوى بعض الهرمونات (البروجستيرون والتستوستيرون) في المصابات ومقارنة النتائج مع مجموعة السيطرة. وتم تقييم نشاط نظام الرينين انجيوتنسين الودستيرون ومدى تأثر متغيراته بهذه المتلازمة، إذ قُدر مستوى الانزيم المحول للأنجيوتنسين 2 والنبريليسين وهو انزيم مرتبط بالنظام بشكل غير مباشر. أظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً في مستوى البروجستيرون في المديتين الجريبية والاصفرية في المصابات مقارنةً بمجموعتي السيطرة، واطهرت ارتفاعاً معنوياً في مستوى كل من هورمون التستوستيرون والانزيم المحول للأنجيوتنسين 2، بينما أظهر إنزيم النبريليسين فرقا معنوياً كبيراً بين مجموعة السيطرة والمرضى في المدة الجريبية، إذ تم التوصل الى تأثر نظام الرينين انجيوتنسين بمتلازمة المبيض متعدد الاكياس.

المقدمة:

متلازمة تكيس المبايض (PCOS) Polycystic Ovarian Syndrome هو اضطراب الغدد الصماء الأكثر انتشاراً، لأنه يصيب 8-13 ٪ من النساء في سن الانجاب [1]، يعد تشخيص متلازمة المبيض متعدد الاكياس خلال مدة المراهقة أمراً صعباً لأن معايير هذه المتلازمة تتضمن أحياناً فسيولوجية طبيعية تحدث خلال مدة البلوغ [2]، يصاحب المرض عدم إطلاق هرمون البروجستيرون في النصف الثاني من الدورة الشهرية، وهو الهرمون المختص بإزالة بطانة الرحم ونزولها، والذي يُسمى بالحبيض [3]. تكون مقاومة الأنسولين شائعة في متلازمة تكيس المبايض بحيث يمكن عدها جزءاً لا يتجزأ من المتلازمة، والمصابات لديهن خطورة متزايدة للإصابة بمرض السكري من النوع 2 وأمراض القلب والأوعية الدموية [4]. ترتبط هذه الاعراض بالسمنة ونادراً ما يتم تشخيص النساء ذوات الوزن الطبيعي بهذه المتلازمة [5]. تم توثيق دور نظام الرينين-أنجيوتنسين المحلي Renin Angiotensine System (RAS) في المبيض، لكن دوره الفسيولوجي في عملية التكاثر الأنثوي لا يزال غير واضح [6]. ينتج الجسم الاصفر عوامل مهمة في نشاط الاوعية الدموية مثل الريلاكسين والبرورينين، إذ يطلق البرورينين، ليس فقط بواسطة الجسم الاصفر، ولكن أيضاً أثناء نضوج جريب المبيض [7].

هورمون البروجستيرون (PRG): هو من اوائل الهرمونات التي تم اكتشافها، يُعرف عموماً باسم الستيرويد الأنثوي [8]. يخلق في الجسم الأصفر للمبايض وأيضاً بواسطة المشيمة، يتم إنتاجه بمستويات أقل بكثير بواسطة قشر الغدة الكظرية، خلايا ليدج Leydig في الخصيتين عند الرجال والأنسجة الشحمية والأنسجة الأخرى [9]. ينتمي مستقبل البروجستيرون النووي إلى مجموعة الستيرويد الفرعية لعوامل النسخ والتي تحفز نسخ الجينات وتكوين البروتين بعد اجتياز غشاء الخلية [8]. يفرز الجسم الأصفر

PRG باستمرار في المرحلة الأصفرية المبكرة، في حالة عدم وجود الحمل، يتحلل الجسم الأصفر خلال 9-11 يوم بعد التبويض [10].

هورمون التستوستيرون: هو أحد الهرمونات الجنسية التي يتم تكوينها عن طريق الغدد التناسلية (الخصيتين أو المبايض) وتتكون من تحويل هرمونات جنسية أخرى في دهون الأنسجة أو الكبد، تصل عن طريق الدم إلى الأنسجة المستهدفة [11]. يوجد في الذكور ولكنه موجود في النساء بكميات أقل، يكون حراً أو مرتبطاً لأظهار تأثيره في الجسم، الزيادة في هرمون التستوستيرون مسؤولة عن أعراض الشعر والجلد للنساء المصابات بتكيس المبايض وتؤدي إلى زيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية [12]. هناك نقص متعلق بالعمر لإفراز هرمون التستوستيرون من نسيج ثيكا الذي يحيط بجريبات المبيض، يظهر المستوى المضاعف للتستوستيرون لدى النساء في العشرينيات من العمر مقارنة بالنساء في أواخر الأربعينيات [11].

الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE2): هو بروتين يوجد في غشاء الخلية من النوع الأول يعمل بوصفه أحادي كربوكسي بيتيداز مع مجال خارجي نشط تحفيزياً يدور في الدم و يحلل الببتيدات المختلفة، بما في ذلك أنجيوتنسين 2 وأنجيوتنسين 1، ويولد أنجيوتنسين 9-1 [13] ومن ثم يتحول الأنجيوتنسين (1-9) بواسطة ACE أو إنديبيبتيداز (نبيربيليزين) إلى أنجيوتنسين (1-7) [14]، ويحول Ang II إلى Ang 1-7 بإزالة بقايا فينيل ألانين من النهاية C للحامض الأميني الطرفي في تركيب الأنجيوتنسين 2، وبهذا فهو ينقص من مستويات أنجيوتنسين 2 [15] ويزيد من مستويات أنجيوتنسين (1-7) الذي يمتلك خصائص موسعة للأوعية، وبذلك يعد التوازن بين ACE1 ACE2 عامل ضروري للتحكم بمستويات أنجيوتنسين 2 [16]. ويتم التعبير عنه بشكل رئيسي في الخلايا الرئوية من النوع الثاني داخل الظهارة السنخية في الرئة، وكذلك في الخلايا الظهارية للأمعاء والكلية والأوعية الدموية [17].

أنزيم النبريليسين (Nep) Neprilisin: هو نوع متكامل من الانزيمات المحطمة للببتيد المعتمدة على الزنك مرتبط بالغشاء الخلوي والذي يؤدي إلى تكسر عدد من الببتيدات الفسيولوجية التي تساهم في عمليات مثل تنظيم ضغط الدم والشعور بالألم [18]. يحتوي على الموقع الفعال ويوجد في المجال الخارج خلوي [19]. يتكون NEP من نطاق خارجي، الذي يحتوي على الموقع النشط وينتمي إلى الانزيمات المحللة للبروتين، يحتوي على ذرة زنك واحدة ضرورية لنشاط الببتيداز [20]. ان خصوصية المادة الأساس للإنزيم كبيرة، NEP يحلل بشكل كبير الببتيدات الأكبر مثل البروتينات [21].

المواد وطرائق العمل

أجريت هذه الدراسة في مختبرات مستشفى سامراء العام، للمدة من شهر أيلول الى شهر تشرين الثاني عام 2022، واشتملت على 90 عينة للنساء المتزوجات في سن الانجاب اللاتي لا يخضعن لأي علاج، تتراوح أعمارهن بين (18-45)، منها عشرون عينة لنساء بصحة جيدة (مجموعة السيطرة)، و 70 عينة لنساء مصابات بمتلازمة تكيس المبايض PCOS (تمت تسميتها (PB,PA)، في المدة الجريبية و الاصفرية من الدورة الشهرية على التوالي، أما عينات السيطرة فقد تمت تسميتها (CA) للمدة الجريبية، CB للمدة الأصفرية) وتم سحب الدم من الوريد وضع في انبوبة حاوية على هلام (gel tube) ولاتحتوي على موانع التخثر وتم فصل مصل الدم بواسطة جهاز الطرد المركزي وبسرعة (3000 دورة/دقيقة، تعادل g 999) ولمدة 15 دقيقة، تم نقله الى انابيب بلاستيكية صغيرة (Eppendorf tube) وتم تخزينها بدرجة (-20) لحين اجراء الفحوصات.

تقدير مستوى هورمون البروجسترون والتستوستيرون في مصل الدم:

يعتمد اختبار الاليزا على مبدأ الارتباط التنافسي بين البروجسترون/التستوستيرون في عينة الاختبار واقتران البروجسترون-HRP لكمية ثابتة من الاجسام المضادة للبروجسترون/التستوستيرون اثناء الحضانه، تتنافس كمية ثابتة من البروجسترون/التستوستيرون المسمى HRP مع البروجسترون/التستوستيرون الداخلي في عينة مصل الدم، المحلول القياسي او محلول السيطرة في عدد ثابت من مواقع الارتباط للاجسام المضادة المحددة للبروجسترون/التستوستيرون. وبالتالي فإن كمية هورمون البروجسترون/التستوستيرون بيروكسيداز المقترن المناعي المرتبط بالحفر ينخفض تدريجياً كلما زاد تركيز البروجسترون/التستوستيرون في العينة. ثم يتم إزالة البروجسترون/التستوستيرون بيروكسيداز غير المرتبط عن طريق غسل الحفر بعد ذلك، يتم اضافة محلول TMB reagent وحضنه في درجة حرارة الغرفة لمدة 20 دقيقة، مما يؤدي الى تغيير اللون الى اللون الازرق. يتم ايقاف تطور اللون الازرق بإضافة محلول الايقاف وتغيير اللون الى الاصفر تتناسب شدة اللون الناتج مع كمية الانزيم الموجودة وترتبط عكسياً بكمية البروجسترون/التستوستيرون غير المعلومة في العينة. يتم قياس الامتصاصية طيفياً عند طول موجي 450 نانومتر [22].

تقدير مستوى ACE2 والنبريليسين في مصل الدم:

يعتمد مبدأ عمل هذه الطريقة على تقنية المقايسة المناعية المرتبطة بالانزيم التي تسمى (ELISA) من نوع الشطيرة (Sandawich)، تم طلاء الحفر الموجودة في الصفيحة والتي عددها 96 حفرة بالاجسام المضادة الخاصة بالمتغير القياسي، تم استخدام الجسم المضاد المترافق مع البيوتين كأجسام مضادة للكشف، تمت إضافة المحاليل القياسية وعينات الاختبار والجسم المضاد للكشف عن البيوتين المترافق إلى الحفر، وتم غسلها باستخدام محلول الغسيل، تمت إضافة HRP-Streptavidin وتم غسل المتبقي من المحلول المترافق غير المرتبط. تم تحفيز TMB بواسطة HRP لإنتاج محلول أزرق اللون يتحول إلى اللون الأصفر بعد إضافة محلول التوقف الحامضي. تتناسب شدة اللون الأصفر مع الكمية المستهدفة من العينة الملتقطة في الصفيحة، يتم قراءة O.D. عند 450 نانومتر في قارئ الصفيحة الميكروية (microplate reader)، ومن ثم يمكن حساب تركيز المادة الهدف [23].

النتائج والمناقشة

يبين جدول رقم (1) قيم المعدل \pm الانحراف المعياري لهورمون البروجسترون، التستوستيرون، النبريليسين و ACE2 وكذلك قيم P-Value للمقارنة بين مجموعة السيطرة والمرضى.

جدول 1: مستويات الهرمونات المقاسة في الدراسة لمريضات متلازمة المبيض متعدد الأكياس مقارنةً مع مجموعة السيطرة.

Parameters	Mean \pm SD			
	CA(n=10)	CB(n=10)	PA(n=35)	PB(n=35)
Progesteron(nmol/L)	4.54 \pm 2.4	9.27 \pm 4.1	1.51 \pm 1.01	3.11 \pm 1.05
Testosterone(nmol/L)	0.45 \pm 0.24	0.73 \pm 0.25	2.05 \pm 0.9	2.26 \pm 0.9
ACE2(ng/ml)	18.9 \pm 3.5	21.98 \pm 2.8	28.9 \pm 5.8	29.3 \pm 6.4
Nepriylsin(ng/ml)	0.4 \pm 0.17	0.35 \pm 0.11	3.31 \pm 1.25	4.46 \pm 6.74
Parameters	P-value (T-Test)			
	CA/CB	CA/PA	CB/PB	PA/PB
Progesteron	0.007	0.015	<0.001	0.0001
Testosterone	0.06	<0.001	<0.001	0.35
ACE2	0.03	<0.001	0.001	0.77
Nepriylsin	0.5	<0.001	0.06	0.3

أظهرت الدراسة اختلاف في مستوى هورمون البروجسترون بين الطورين الجريبي واللوتيني، فقد أظهرت النتائج إرتفاعاً معنوياً في الطور اللوتيني عند المقارنة بين CA (4.54 \pm 2.4) و CB(9.27 \pm 4.1) وهذا يتفق مع الدراسة [24]، وظهر إنخفاض معنوي لمجموعة المصابين عند المقارنة بين CA (4.54 \pm 2.4) و PA (1.51 \pm 1.01) (P < 0.05) تختلف هذه النتيجة مع الدراسة التي تبين عدم وجود فرق معنوي بين المجموعتين [25]، وتتفق مع دراسة سابقة [26]. وظهرت لنا النتيجة نفسها عند المقارنة بين CB(9.27 \pm 4.1) و PB(3.11 \pm 1.05)، يتوافق الإنخفاض المعنوي في الطور اللوتيني مع دراسة سابقة [27]، ويرتبط إنخفاض مستوى البروجسترون في الطورين الجريبي والأصفرى بارتفاع مستويات هورمون الأنسولين في مرضى تكيس المبايض، وترتفع مستويات البروجسترون قبل حدوث الطمث وهو ما يفسر شعور المرأة بتعكر المزاج في هذه المدة، وتنخفض في المدة الجريبية [28].

وأظهرت هذه الدراسة إرتفاعاً معنوياً عالياً في هورمون التستوستيرون عند المقارنة بين CA (0.45 \pm 0.24) و PA(2.05 \pm 0.9)، وكذلك بين CB (0.73 \pm 0.25) و PB(2.26 \pm 0.9) (P < 0.01) تتفق هذه النتائج مع دراسات أخرى [29] و [30]. أظهرت الدراسات السريرية دوراً مهماً للأندروجين في تنظيم وظيفة المبيض وخصوبة المرأة إذ أن اضطراب مستوى التستوستيرون هو أكثر اضطراب كيميويي شائع في مريضات تكيس المبايض [29]، أما بالنسبة للإنزيم المحول للأنجيوتنسين 2 (ACE2) فقد تبين وجود فرق معنوي عالي عند المقارنة بين CA(18.9 \pm 3.5) و PA(28.9 \pm 5.8) وكذلك عند المقارنة بين CB(21.98 \pm 2.8) و PB (29.3 \pm 6.4) قد يعود السبب في هذا الإرتفاع خلال المرحلة الأصفرية إلى

وجود ACE2 في الخلايا الحبيبية اللوتينية، و لأن تكيس المبايض يتميز بتعدد الجريبات في المبيض فإن ذلك يؤدي إلى ارتفاع مستواه في المدة الجريبية وتشير الدراسات إلى العثور على الخلايا اللحمية للجريب التي تكون موجبة لهذا الإنزيم. تتفق هذه النتيجة مع الدراسة [6]، و تتناقض مع ما تم الحصول عليه في دراسة أخرى [31]. تبين النتائج عدم وجود فرق معنوي في مستوى إنزيم النبريليسين عند المقارنة بين مجموعتي CA و CB / CB و PA / PB و PB (P>0.05) بينما تبين إن هناك فرقاً معنوياً بين مجموعتي CA و PA (P<0.001) وهذه النتائج تتفق مع الدراسة التي وجدت إن تقليل نشاط النبريليسين يحسن إفران الأنسولين وحساسيته [32].

منحنيات خصائص تشغيل المستقبل (ROC) Receiver Operating Characteristic Curve

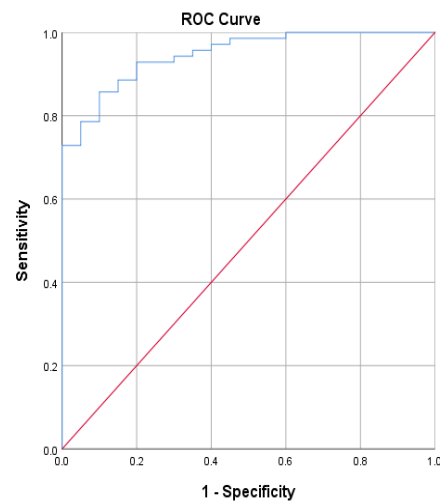
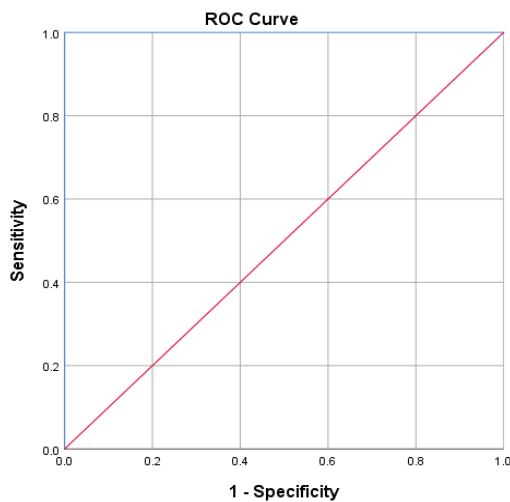
تم استخدام (ROC) لتقييم أداء الإختبارات الكيميائية في التشخيص الكيميائي الحيوي للمرض في دراستنا ولتحديد قيم القطع (Cut off) المناسبة للمتغيرات المختلفة، وحسبت الحساسية Sensitivity والخصوصية Specifity، تستخدم المنطقة الواقعة أسفل منحنى خصائص تشغيل المستقبل (AUC) Area under the ROC curve كمقياس مختصر لدقة التشخيص.

ويوضح الجدول 2 معايير صحة التشخيص (الحساسية والخصوصية واختبارات الدقة) للمصابات مقارنة بمجموعة السيطرة. يضم الجدول أيضاً قيم القطع لكل المتغيرات، إذ يكون الإختبار إيجابياً إذا كانت القيمة \leq قيمة القطع لكل متغير.

جدول 2: القيم التنبؤية في PCOS

Parameters	Sensitivity	Specifity	CUT OFF	AUC
ACE2	85%	90%	24.02	0.947
Nepriylsin	100%	100%	0.984	1
Testosterone	90%	100%	1.05	0.98
Progesterone	68%	68%	4.1	0.88

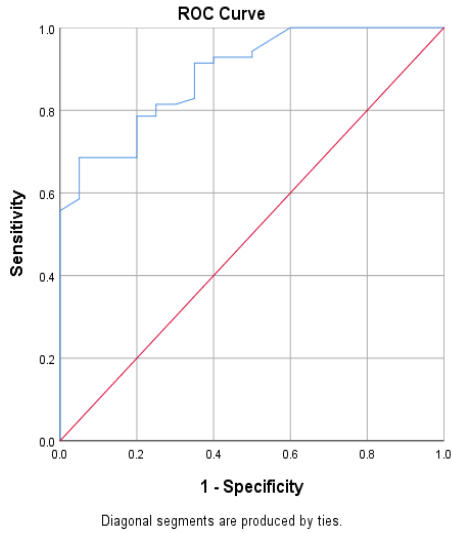
من خلال التحليل الاحصائي متعدد المتغيرات تم ايجاد قيم الحساسية والخصوصية وقيم القطع لكل متغير وكما موضح في الجدول (2)، إذ أظهر إنزيم النبريليسين أعلى خصوصية و أعلى حساسية من بين المتغيرات الأخرى، وأظهر التستوستيرون نسبة عالية في الخصوصية والحساسية مما يعني أن هذه المتغيرات يمكن استخدامها كدالة تشخيصية لمتلازمة تكيس المبايض، توضح الأشكال (1)، (2)، (3)، (4) منحنيات ROC في PCOS.



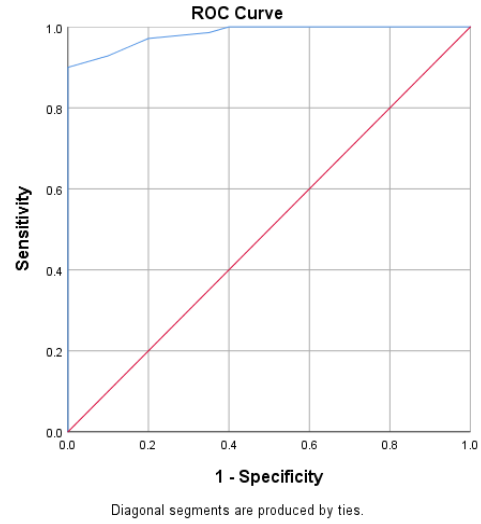
شكل 2: منحنى ROC للنبريليسين

شكل 1: منحنى ROC لأنزيم ACE2

يبين الشكل (2) منحنى ROC لإنزيم ACE2 الذي يبين إن الإنزيم له دقة ممتازة في تشخيص المرض لأن المساحة تحت الخط المنحني تقترب من 1، كما يبين الشكل (3) دقة النبريليسين في تشخيص المرض إذ تبلغ قيمة المساحة تحت المنحنى 1 مما يعني انه دقيق 100% في تشخيص المرض.



شكل4: منحنى ROC لهورمون البروجستيرون.



شكل3: منحنى ROC لهورمون التستوستيرون.

يبين الشكل 2 دقة هورمون التستوستيرون في تشخيص المرض وذلك لأن المنحنى يقترب كثيراً من 1. كما يبين الشكل 4 أن هورمون البروجستيرون جيد في تشخيص المرض، لأن الخط المنحنى يقترب من 1.

الاستنتاجات

هناك علاقة بين متلازمة المبيض متعدد الأكياس ونظام RAS من خلال النتائج التي تم الحصول عليها، إذ يزداد نشاط النظام في هذه المتلازمة مقارنةً بمجاميع السيطرة، وذلك من خلال زيادة نشاط انزيم ACE2 و Nep. تعاني المصابات PCOS من ظهور صفات الذكورة والذي سببه ارتفاع هورمون التستوستيرون، ويعانين من انخفاض البروجستيرون والذي يؤدي الى اضطراب الدورة الشهرية وبالتالي تقليل فرص الحمل والانجاب.

References

1. Zeng, X., Xie, Y. jie, Liu, Y. ting, Long, S. lian, & Mo, Z. cheng. (2020). Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. Clinica Chimica Acta, 502, 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>
2. Louwers, Y. V, & Laven, J. S. E. (2020). Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. 1–9. <https://doi.org/10.1177/2633494120911038>
3. Hiba S.Assal. (2021). Tikrit University, Master Thesis, Evaluation correlation between Copipten and Appilin with some biochemical parameters in polycystic ovarian syndrome. Tikrit University.
4. Peck, T. J., & Hibbert, K. A. (2019). Recent advances in the understanding and management of ards [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research, 8, 1–11. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20411.1>
5. M.Luai R.(2019), Al-Nahrain University, Master Thesis, Study of some biochemical parameters in association with CYP19A1 gene in polycystic ovarian syndrome Iraqi patients. Alnahrain University.
6. Domińska K. (2020) Involvement of ACE2/ANG-(1-7)/MAS1 axis in the regulation of ovarian function in Mammals. Int J Mol Sci.;21(13):1–21.

7. Wiegel RE, Danser AHJ, Steegers-Theunissen RPM, Laven JSE, Willemsen SP, Baker VL, et al. (2020) Determinants of Maternal Renin-Angiotensin-Aldosterone-System Activation in Early Pregnancy: Insights from 2 Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.*;105(11):1–13.
8. Kolatorova L, Vitku J, Suchopar J, Hill M, Parizek A. Progesterone: (2022) A Steroid with Wide Range of Effects in Physiology as Well as Human Medicine. *Int J Mol Sci.*;23(14).
9. Sundström-Poromaa I, Comasco E, Sumner R, Luders E. (2020) Progesterone – Friend or foe? *Front Neuroendocrinol*;59(July):100856. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2020.100856>
10. Kuhl H. (2011) Pharmacology of progestogens. *J für Reproduktionsmedizin und Endokrinol Reprod Med Endocrinol.*;8(1):157–77.
11. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. (2005) Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab.*;90(7):3847–53.
12. R.L.Mohammed. (2019). Baghdad University, Master Thesis, Study of some biochemical parameters in association with CYP19A1 gene in polycystic ovarian syndrome Iraqi patients.
13. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. (2020) Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. *Circulation.*;142(5):426–8.
14. Herr D, Bekes I, Wulff C. (2013) Local Renin-Angiotensin System in the Reproductive System. *Front Endocrinol (Lausanne).*;4(October):1–7.
15. Arendse LB, Jan Danser AH, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett JC, Llorens-Cortes C, et al. (2019) Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev.*;71(4):539–70.
16. Hu X, Zou L, Wang S, Zeng T, Li P, Shen Y, et al. (2022) Performance of Serum Angiotensin-Converting Enzyme in Diagnosing Sarcoidosis and Predicting the Active Status of Sarcoidosis: A Meta-Analysis. *Biomolecules.*;12(10).
17. Ranjbar T, Oza PP, Kashfi K. (2022) The Renin–Angiotensin-Aldosterone System, Nitric Oxide, and Hydrogen Sulfide at the Crossroads of Hypertension and COVID-19: Racial Disparities and Outcomes. *Int J Mol Sci.*;23(22):13895.
18. Webster CI, Burrell M, Olsson LL, Fowler SB, Digby S, Sandercock A, et al. (2014) Engineering neprilysin activity and specificity to create a novel therapeutic for alzheimer’s disease. *PLoS One*;9(8).
19. Nalivaeva NN, Zhuravin IA, Turner AJ. (2020) Neprilysin expression and function in development, ageing and disease. *192(111363)*. DOI: 10.1016/j.mad.2020.111363
20. Devault A, Lazure C, Nault C, Le Moual H, Seidah NG, Chretien M, et al. (1987) Amino acid sequence of rabbit kidney neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) deduced from a complementary DNA. *EMBO J.* 6(5):1317–22.
21. Pozsgay M, Michaud C, Liebman M, Orłowski M. (2019) Substrate and inhibitor studies of thermolysin-like neutral metalloendopeptidase from kidney membrane fractions. Comparison with bacterial thermolysin. *Biochemistry*;25(6):1292–9.
22. Radwanska, E., Frankenberg, J., and Allen, E., (1978) plasma progesterone levels in normal and abnormal early human pregnancy fertility and Sterility,;30,398-402.
23. Odell WD, Parlow AF, Swerdloff RS, Wabh PC, Jacobs HS. (1981) Estimation of FSH test assay. *J Clin Invest*; 47:25–51.

24. Aguree S, Bethancourt HJ, Taylor LA, Rosinger AY, Gernand AD. (2020) Plasma volume variation across the menstrual cycle among healthy women of reproductive age: A prospective cohort study. *Physiol Rep*;8(8):1–13.
25. Bozkaya G, Fenercioglu O, Demir İ, Guler A, Aslanipour B, Calan M. Neudesin(2020): a neuropeptide hormone decreased in subjects with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*;36(10):849–53.
26. Meenakumari KJ, Agarwal S, Krishna A, Pandey LK. (2004) Effects of metformin treatment on luteal phase progesterone concentration in polycystic ovary syndrome. *Brazilian J Med Biol Res.*;37(11):1637–44.
27. Armanini D, Bordin L, Donà G, Sabbadin C, Bakdounes L, Ragazzi E, et al. (2012) Polycystic ovary syndrome: Implications of measurement of plasma aldosterone, renin activity and progesterone. *Steroids* [Internet]. 77(6):655–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2012.02.010>
28. Aguree S, Bethancourt HJ, Taylor LA, Rosinger AY, Gernand AD. (2020) Plasma volume variation across the menstrual cycle among healthy women of reproductive age: A prospective cohort study. *Physiol Rep*;8(8):1–13.
29. Li T, Zhang T, Cui T, Yang Y, Liu R, Chen Y, et al. (2020) Involvement of endogenous testosterone in hepatic steatosis in women with polycystic ovarian syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 204(March):105752. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105752>
30. Li Y, Zhai Y, Li L, Lu Y, Su S, Liu Y, et al. (2022) Divergent Associations Between Serum Androgens and Ovarian Reserve Markers Revealed in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 13(June):1–7.
31. Moin ASM, Sathyapalan T, Atkin SL, Butler AE. (2020) Renin-Angiotensin System overactivation in polycystic ovary syndrome, a risk for SARS-CoV-2 infection? *Metab Open* [Internet];7:100052. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100052>
32. Oz Gul O, Sisman P, Cander S, Sarandol E, Ersoy C, Erturk E. (2022) Plasma Nephilysin Levels in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)*.;18(1):35–9.

Evaluation the level of Neprilysin and some hormones in polycystic ovarian syndrome patients

Bayan Nemaat Darweesh^{1*}, Shereen F. Shaker¹, Firas Shawqi Algburi²

1- Department of Chemistry, College of Science, University of Tikrit, Iraq

2- Branch of Chemistry and biochemistry, College of Medicine, University of Tikrit, Iraq

Article Information

Received: 06/03/2023

Accepted: 02/04/2023

Keywords:

PCOS, Progesterone, ACE2,
Insulin resistant,
Neprilysin

Corresponding Author

E-mail:

Bayannemaat@gmail.com

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most prevalent endocrine disorders among women of childbearing age. This study aims to know the effect of the syndrome on the level of neprilysin and some sex hormones. The study included 70 samples of women with PCOS, and twenty samples of healthy women of childbearing age. Samples were drawn twice for each case, the first in the follicular phase (The first week of the menstrual cycle) and the second in the luteal phase (after the third week of the menstrual cycle), the level of (PRG and Testosterone) in the patients was highlighted and the results were compared with control group. The activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) was also evaluated and the extent to which its variables were affected by this syndrome, as the level of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and neprilysin (Nep), which is an enzyme related to the system indirectly, was estimated. The results showed a significant decrease in the level of progesterone in the follicular and luteal phase in the female patients compared to the two control groups, and showed a significant increase in the level of both testosterone and ACE2, while neprilysin showed a significant difference between the control group and patients in the follicular phase. It was found that the renin-angiotensin system was affected by polycystic ovary syndrome.