



جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

تأثير الإجهاد الحراري في مستوى هرمون اللبتين وبروتين الصدمة الحرارية 70 وعلاقته بالبلوغ الجنسي في ذكور وإناث الجرذان

هيام نذير متي

أطروحة دكتوراه فلسفة

الفسلجة البيطرية / الطب البيطري

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتورة أشواق أحمد حسن

تأثير الإجهاد الحراري في مستوى هرمون اللبتين وبروتين
الصدمة الحرارية 70 وعلاقته بالبلوغ الجنسي في ذكور
وإناث الجرذان

أطروحة تقدمت بها

هيام نذير متي

الى

مجلس كلية الطب البيطري في جامعة الموصل

في إختصاص الطب البيطري / الفلسجة البيطرية

وهي جزء من متطلبات شهادة الدكتوراه فلسفة

بإشراف

الأستاذ المساعد

الدكتورة أشواق أحمد حسن

Effect of Heat Stress on the Level of Leptin Hormone and Heat Shock Protein 70 and their Relationships with Sexual Puberty in Male and Female Rats

A Thesis Submitted

by

Hiyam Natheer Matty

To

The council of The College of Veterinary Medicine

University of Mosul

In

The Partial of Fulfillement of the Requirements

For the Degree of Doctor of Philosophy

In

Veterinary Physiology / Veterinary Medicine

Supervised by

Assistant Professor

Dr. Ashwaq Ahmad Hassan

University of mosul
College of Veterinary Medicine



Effect of Heat Stress on the Level of Leptin Hormone and Heat Shock Protein 70 and their Relationships with Sexual Puberty in Male and Female Rats

Hiyam Natheer Matty

Ph.D / Thesis

Veterinary Physiology / Veterinary Medicine

Supervised by

Assistant Professor

Dr. Ashwaq Ahmad Hassan

الخلاصة

صُممت تجارب البحث الحالي لدراسة تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد على مستوى هرمون اللبتين ، بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات الجنسية وعلاقتها بالبلوغ الجنسي ، ودراسة العلاقة بين بروتين الصدمة الحرارية 70 وهرمون اللبتين من جهة والهرمونات الجنسية في ذكور وإناث الجرذان من جهة أخرى . وتم إجراء التجربة خلال الفترة الواقعة بين كانون الثاني 2015- تشرين الأول 2015 ، وذلك في بيت الحيوانات التابع لكلية الطب / جامعة هولير الطبية / أربيل. أُستخدم 45 ذكراً و45 أنثى من الجرذان في عمر الفطام قُسمت الحيوانات عشوائياً الى ثلاث مجاميع ، كل مجموعة تضمنت (15) جرذاً من كل جنس ، شملت الدراسة مجموعة السيطرة ، المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن بدرجة حرارة 38 م° لمدة ساعة واحدة يومياً منذ عمر الفطام حتى بدء البلوغ الجنسي والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد بدرجة حرارة 38 م° لمدة 4 ساعات يومياً ولخمس أيام متتالية ابتداءً من اليوم 35 من عمر الجرذ ، قسمت المجاميع المذكورة في أعلاه ثانويًا الى ثلاث فئات عمرية تمثلت مرحلة ما قبل البلوغ ، مرحلة بدء البلوغ ومرحلة ما بعد البلوغ الجنسي.

أظهرت نتائج الدراسة أن تعرض ذكور الجرذان للإجهاد الحراري المزمن أدى الى حدوث ارتفاع معنوي في وزن الجسم وأوزان ذيل البربخ و غدة البروستات ومستوى هرموني اللبتين والإسترايول عند بدء البلوغ الجنسي مقارنة مع مجموعة السيطرة ، مع حدوث انخفاض معنوي في وزن الجسم وأوزان الخصى ورأس وذيل البربخ والبروستات والحويصلة المنوية فضلاً عن انخفاض مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون اللوتيني عند مرحلة ما بعد البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة . كما سبب تعرض الذكور للإجهاد الحراري الحاد ارتفاع معنوي لهرمون اللبتين عند مرحلة بدء البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة، وانخفاض معنوي في أوزان رأس وذيل البربخ والبروستات والحويصلة المنوية وارتفاعاً معنوياً لمستوى هرمون التيستوستيرون واللوتيني عند مرحلة ما بعد البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة . لقد ادى التعرض للإجهاد الحراري الحاد الى حدوث بلوغ جنسي مبكر في الذكور من خلال الظهور المبكر لأولى النطف مقارنة مع مجموعة السيطرة ، في حين أدى التعرض المزمن للإجهاد الحراري الى التأخر في البلوغ الجنسي صاحبه تأخر في ظهور النطف مقارنة مع مجموعة السيطرة الطبيعية. اظهر معامل الارتباط بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 ومستوى هرمون اللبتين علاقة طردية ومعنوية ($r = 0.96^{**}$, $p \leq 0.05$) عند مرحلة ما بعد البلوغ في ذكور مجموعة السيطرة ، في حين اظهر معامل

الإرتباط بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 وهرمون التيستوستيرون علاقة عكسية ومعنوية (r= -0.9*, p≤0.05) في ذكور المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن عند مرحلة البلوغ .

أدى تعرض الإناث للإجهاد الحراري المزمن إلى حدوث ارتفاع معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني عند مرحلة البلوغ الجنسي مقارنة مع القيم الطبيعية للسيطرة ، كما وسبب التعرض للإجهاد الحراري المزمن انخفاضاً معنوياً في وزن الجسم وارتفاع معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني، هرمون التيستوستيرون والاستراديول في مرحلة ما بعد البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وبينت النتائج أن تعرض إناث الجرذان الى الإجهاد الحراري الحاد أدى الى حدوث إرتفاع معنوي في مستوى هرموني اللوتيني والاستراديول عند مرحلة بدء البلوغ الجنسي ، فضلا عن حدوث ارتفاع معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني في مرحلة ما بعد البلوغ الجنسي، في حين لم يؤثر الإجهاد الحراري بصورة معنوية في بلوغ إناث الجرذان وإن معامل الإرتباط بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 وهرمون اللبتين طردي ومعنوي (r=0.96**,p≤0.05) (r=0.97**,p≤0.05) في إناث مجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد على التوالي عند مرحلة بدء البلوغ ، وكذلك في الإناث المعرضة للإجهاد الحراري المزمن (r=0.88*,p≤0.05) عند مرحلة ما بعد البلوغ. أظهرت النتائج معامل ارتباط طردي ومعنوي بين بروتين الصدمة الحرارية 70 و هرمون الإستراديول (r=0.87*,p≤0.05) ، فضلا عن الهرمون اللوتيني (r=0.96**,p≤0.05) في إناث مجموعة السيطرة عند مرحلة بدء البلوغ . لوحظ ارتباط طردي ومعنوي بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 وهرمون التيستوستيرون (r=0.99**,p≤0.05) في إناث المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن عند مرحلة بدء البلوغ . حدث إرتباط عكسي ومعنوي بين مستويات بروتين الصدمة الحرارية 70 والإستراديول (r=-0.95*,p≤0.05) في إناث المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد عند مرحلة ما قبل البلوغ .

نستنتج من الدراسة الحالية أن تعرض ذكور الجرذان الى الإجهاد الحراري حسن من مستوى هرمون اللبتين في بدء البلوغ الجنسي وأثر على مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في مرحلة ما بعد البلوغ كما واطهر تأثيرات مختلفة على الهرمونات الجنسية ، وأدى التعرض للإجهاد الحاد الى بلوغ جنسي مبكر وقد عكس هذا التأثير عند التعرض للإجهاد الحراري المزمن ، وفي إناث الجرذان لم يؤثر الإجهاد الحراري في الدراسة الحالية على هرمون اللبتين ومستوى بروتين الصدمة الحرارية 70.

شكر و عرفان

بفضل من الله عز وجل وأنا أختتم عملي البحثي هذا لا يسعني إلا أن أقدم شكري الجزيل إلى رئاسة جامعة الموصل وإلى عمادة كلية الطب البيطري كما واتقدم بالشكر إلى الاستاذة الكبيرة والرائعة الدكتورة إنتصار رحيم الكناني (عميد الكلية) وذلك لدعمها الكبير والرائع فلهم مني الشكر والإمتنان ، كما أتقدم بشكري الجزيل إلى رئاسة فرع الفلسفة و منتسبيه كافة وإلى أ.م.د. أشواق أحمد حسن المشرفة على اطروحتي لما قدمته لي من مشورة ونصائح علمية سديدة ، وأعبر عن خالص امتناني إلى الأستاذ الدكتور صلاح مهدي لمساعدته لي في تذليل الصعاب ، وأتقدم بخالص شكري وتقديري إلى زوجي العزيز أ.م.د.فنان أبلحد وأولادي (عهد و مجد) وذلك لتشجيعهم المتواصل لي طيلة مدة الدراسة وإلى والدتي العزيزة وجميع الأهل والأصدقاء الذين مدوا لي يد العون والمساعدة ، ولايسعني إلا أن أقدم خالص شكري وتقديري إلى إقليم كردستان العراق واقدم شكري لرئاسة جامعة هولير الطبية وأخص منهم الدكتور فريد (مساعد رئيس الجامعة) والدكتورة إلهام بطرس شابو مديرة المختبر البيطري المركزي في الإقليم والدكتور علي الدباغ عميد كلية هولير الطبية وذلك لدعمهم الكبير في انجاز هذا العمل العلمي ، كما أتقدم بخالص امتناني وشكري إلى شركة كوسار للزراعة والدواجن المحدودة المتمثلة بالدكتور محسن محمد أمين/ المدير العام / وإلى السيد رهاد عماد الذين أبدوا دعمهم ومساعدتهم الرائعة لي طيلة مدة الدراسة . وشكري وتقديري إلى جميع الإخوة والزملاء الذين مدوا يد العون والمساعدة وأخص منهم الدكتورة بلقيس زكي و د.منتهى غازي د.عمار غانم و د.محمد عبدالإله والدكتورة نائلة ، كما لايسعني إلا أن أشكر السيد رمضان مسؤول بيت الحيوان وذلك لمساعدته لي بتوفير حيوانات الدراسة . وأخيرا خالص تقديري وشكري إلى جميع الأساتذة والإخوة والأخوات والزملاء والأطباء الذين مدوا لي يد العون وساعدوني وسهوت عن ذكر أسمائهم

قائمة المحتويات

| الصفحة | الموضوع |
|--------|---|
| I | الخلاصة |
| III | شكر و عرفان |
| IV | قائمة المحتويات |
| VII | قائمة الجداول |
| VIII | قائمة الأشكال |
| X | قائمة المختصرات |
| XI | قائمة الملاحق |
| 2-1 | الفصل الاول : المقدمة |
| 31-3 | الفصل الثاني : استعراض المراجع |
| 3 | 1-2 الإلتزان البدني |
| 3 | 2-2 آلية تنظيم درجة الحرارة |
| 6 | 3-2 الإجهاد |
| 8 | 4-2 بروتين الصدمة الحرارية 70 |
| 14 | 5-2 البلوغ |
| 16 | 6-2 هرمونات البلوغ |
| 18 | 7-2 هرمون اللبتين |
| 21 | 1-7-2 تركيب هرمون اللبتين |
| 21 | 2-7-2 مستقبلات اللبتين |
| 23 | 3-7-2 إفراز اللبتين |
| 24 | 8-2 هرمون اللبتين والبلوغ |
| 26 | 9-2 هرمون اللبتين والإجهاد |
| 27 | 10-2 هرمون اللبتين وعلاقته بالايض و تنظيم الطاقة |
| 43-32 | الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل |
| 32 | 1-3 الاجهزة والأدوات المستخدمة |
| 33 | 2-3 المحاليل المستخدمة |
| 33 | 3-3 حيوانات التجربة |
| 33 | 4-3 تصميم التجربة |
| 35 | 5-3 معاملة الحيوانات في التجارب |
| 35 | 1-5-3 الذكور |
| 36 | 2-5-3 الإناث |
| 38 | 6-3 جمع الدم |
| 38 | 7-3 تقييم الكفاءة التناسلية |
| 38 | 1-7-3 وزن الاعضاء التناسلية والغدد اللاحقة بها |
| 39 | 2-7-3 الكشف عن ظهور النطف في الخصية |
| 39 | 3-7-3 وقت ظهور فتحة المهبل |
| 39 | 8-3 قياس مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات |
| 43 | 9-3 التحليل الاحصائي |

| 80-44 | الفصل الرابع : النتائج |
|-------|---|
| 44 | 1-4 تأثير الإجهاد في |
| 44 | 1-1-4 معدل أوزان الجسم في الذكور |
| 45 | 2-1-4 التغير في معدل أوزان جسم الذكور |
| 45 | 3-1-4 معدل أوزان الجسم في الإناث |
| 46 | 1-4-4 التغير في معدل أوزان جسم الإناث |
| 47 | 2-4 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الأعضاء التناسلية والغدد اللاحقة |
| 47 | 1-2-4 معدل أوزان الخصى في الذكور |
| 48 | 2-2-4 معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ |
| 50 | 3-2-4 معدل أوزان الغدد اللاحقة (البروستات والحوصلة المنوية) |
| 52 | 4-2-4 معدل أوزان الأعضاء التناسلية في الإناث (وزن المبيض والرحم) |
| 54 | 3-4 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في تقييم الكفاءة التناسلية |
| 56 | 1-3-4 وقت ظهور النطف في ذكور الجرذان |
| 55 | 2-3-4 وقت انفصال القلفة عن عضو التكاثر |
| 59 | 3-3-4 وقت ظهور فتحة المهبل |
| 61 | 4-4 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستويات بروتين الصدمة الحرارية والهرمونات ذات العلاقة |
| 61 | 1-4-4 مستوى هرمون اللبتين |
| 61 | 1-1-4-4 مستوى هرمون اللبتين في الذكور |
| 62 | 2-1-4-4 مستوى هرمون اللبتين في الإناث |
| 62 | 2-4-4 بروتين الصدمة الحرارية 70 (Heat Shock Protein 70) HSP 70 |
| 62 | 1-2-4-4 مستوى بروتين الصدمة الحرارية في الذكور |
| 63 | 2-2-4-4 مستوى بروتين الصدمة الحرارية في الإناث |
| 64 | 3-4-4 مستوى الهرمون اللوتيني (LH) Luteinizing hormone |
| 64 | 1-3-4-4 مستوى الهرمون اللوتيني في الذكور |
| 65 | 2-3-4-4 مستوى الهرمون اللوتيني في الإناث |
| 66 | 4-4-4 مستوى هرمون التستوستيرون (Testosterone) (T) |
| 66 | 1-4-4-4 مستوى هرمون التستوستيرون في الذكور |
| 67 | 2-4-4-4 مستوى هرمون التستوستيرون في الإناث |
| 68 | 5-4-4 مستوى هرمون الإستراديول (Estradiol (E2) |
| 68 | 1-5-4-4 مستوى هرمون الأسترايول في الذكور |
| 69 | 2-5-4-4 مستوى هرمون الأسترايول في الإناث |
| 70 | 5-4 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات ذات العلاقة |
| 70 | 1-5-4 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 واللبتين في ذكور الجرذان |
| 71 | 2-5-4 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 واللبتين في إناث الجرذان |
| 72 | 3-5-4 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون اللوتيني في ذكور الجرذان |

| الصفحة | الموضوع |
|---------|---|
| 73 | 4-5-4 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون اللوتيني في إناث الجرذان |
| 74 | 4-5-5 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون التيستوستيرون في ذكور الجرذان |
| 75 | 4-5-6 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون التيستوستيرون في إناث الجرذان |
| 76 | 4-5-7 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون الإستراديول في ذكور الجرذان |
| 77 | 4-5-8 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون الإستراديول في إناث الجرذان |
| 78 | 4-5-9 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات مع وقت ظهور النطف في ذكور الجرذان |
| 79 | 4-5-10 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات مع وقت ظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان |
| 100-81 | الفصل الخامس : المناقشة |
| 81 | 5-1 تأثير الاجهاد الحراري المزمن والحاد في وزن الجسم والاعضاء التناسلية لذكور واناث الجرذان |
| 83 | 5-2 تأثير الاجهاد الحراري المزمن والحاد في الكفاءة التناسلية في ذكور واناث الجرذان عن طريق الجلد . |
| 85 | 5-3 تأثير الاجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى اللبتين في ذكور واناث الجرذان |
| 88 | 5-4 تأثير الاجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في ذكور واناث الجرذان |
| 90 | 5-5 تأثير الاجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى الهرمونات الجنسية في ذكور واناث الجرذان |
| 95 | 5-6 تأثير الاجهاد الحراري المزمن والحاد في العلاقات التي تربط هرمون اللبتين ومستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات الجنسية بالظهور الاول للنطف في ذكور الجرذان |
| 98 | 5-7 تأثير الاجهاد الحراري المزمن والحاد في العلاقات التي تربط هرمون اللبتين ومستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات الجنسية بظهور فتحة المهبل في اناث الجرذان |
| 101 | الاستنتاجات |
| 102 | التوصيات |
| 132-103 | المصادر |
| 142-133 | الملاحق |

قائمة الجداول

| الصفحة | العنوان |
|--------|--|
| 10 | الجدول (1) المواقع الخلوية والوظائف المفترضة لعائلة بروتين الصدمة الحرارية في الفقريات |
| 32 | الجدول (2) الأجهزة والأدوات المستخدمة في الدراسة |
| 40 | الجدول (3) كميات وتفاصيل المواد والمحاليل المجهزة في العدة التشخيصية لاختبار الإليزا |
| 41 | الجدول (4) تخافيف المحاليل القياسية المستخدمة في اختبار الإليزا للهرمونات قيد الدراسة |
| 43 | الجدول (5) معدل الفحص (assay range) والحساسية للهرمونات قيد الدراسة والمشار إليها في العدد التشخيصية لكل هرمون |
| 71 | الجدول (6) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون اللبتين في ذكور |
| 72 | الجدول (7) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون اللبتين في إناث الجرذان |
| 73 | الجدول (8) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 والهرمون اللوتيني في ذكور الجرذان |
| 74 | الجدول (9) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 والهرمون اللوتيني في إناث الجرذان |
| 75 | الجدول (10) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون التيستوستيرون في ذكور الجرذان |
| 76 | الجدول (11) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون التيستوستيرون في إناث الجرذان |
| 77 | الجدول (12) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون الإستراديول في ذكور الجرذان |
| 78 | الجدول (13) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون الإستراديول في إناث الجرذان |
| 79 | الجدول (14) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات مع وقت ظهور النطف في ذكور الجرذان |
| 80 | الجدول (15) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات مع وقت ظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان |

قائمة الأشكال

| الصفحة | العنوان |
|--------|--|
| 9 | الشكل (1) بروتين الصدمة الحرارية 70 |
| 13 | الشكل (2) مرافقة بروتينات الصدمة الحرارية HSPs لبروتينات خلوية أخرى |
| 31 | الشكل (3) العلاقة بين النسيج الدهني - وزن الجسم - اللبتين - الغدة النخامية |
| 34 | الشكل (4) حاضنة خشبية محلية الصنع لاستحداث الإجهاد الحراري |
| 36 | الشكل (5) مخطط التجربة في ذكور الجرذان |
| 37 | الشكل (6) مخطط التجربة في إناث الجرذان |
| 44 | الشكل (7) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الجسم ذكور الجرذان (غم) |
| 45 | الشكل (8) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في التغيير في معدل أوزان جسم الذكور (غم) |
| 46 | الشكل (9) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان جسم الإناث (غم) |
| 47 | الشكل (10) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في التغيير في معدل أوزان جسم الإناث (غم) |
| 48 | الشكل (11) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الخصى (غم) |
| 49 | الشكل (12) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ في مرحلة ما قبل البلوغ |
| 49 | الشكل (13) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ في مرحلة بدء البلوغ |
| 50 | الشكل (14) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ في مرحلة ما بعد البلوغ |
| 51 | الشكل (15) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة ما قبل البلوغ |
| 51 | الشكل (16) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة بدء البلوغ |
| 52 | الشكل (17) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة ما بعد البلوغ |
| 53 | الشكل (18) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان المبيض والرحم في مرحلة ما قبل البلوغ |
| 53 | الشكل (19) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان المبيض والرحم في مرحلة بدء البلوغ |
| 54 | الشكل (20) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان المبيض والرحم في مرحلة ما بعد البلوغ |
| 55 | الشكل (21) الظهور الأول للنطف |
| 55 | الشكل (22) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في النسب المئوية لظهور النطف في ذكور الجرذان |

| الصفحة | العنوان |
|--------|---|
| 56 | الشكل (23) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل ظهور النطف في الذكور بالأيام |
| 57 | الشكل (24) الانفصال غير التام للقلقة عن عضو التكاثر |
| 57 | الشكل (25) الانفصال التام والكامل للقلقة عن عضو التكاثر |
| 58 | الشكل (26) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في النسب المئوية لإنفصال القلقة عن عضو التكاثر في المجاميع الثلاثة |
| 58 | الشكل (27) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل إنفصال القلقة في الذكور بالأيام |
| 59 | الشكل (28) فتحة المهبل قبل إنفتاحها |
| 59 | الشكل (29) ظهور جزئي لفتحة المهبل |
| 59 | الشكل (30) ظهور كامل وتام لفتحة المهبل |
| 60 | الشكل (31) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في النسب المئوية لظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان |
| 60 | الشكل (32) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل ظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان بالأيام |
| 61 | الشكل (33) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون اللبتين في ذكور الجرذان (ng/ml) |
| 62 | الشكل (34) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون اللبتين في إناث الجرذان (ng/ml) |
| 63 | الشكل (35) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في ذكور الجرذان (ng/ml) |
| 64 | الشكل (36) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في إناث الجرذان (ng/ml) |
| 65 | الشكل (37) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى الهرمون اللوتيني (LH) في ذكور الجرذان مقاسا بـ (mIU/ml) |
| 66 | الشكل (38) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى الهرمون اللوتيني (LH) في إناث الجرذان مقاسا بـ (mIU/ml) |
| 67 | الشكل (39) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون التستوستيرون في ذكور الجرذان (nmol/L) |
| 68 | الشكل (40) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون التستوستيرون في إناث الجرذان (nmol/L) |
| 69 | الشكل (41) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون الإستراديول في ذكور الجرذان (ng/L) |
| 70 | الشكل (42) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون الإستراديول في إناث الجرذان (ng/L) |

قائمة المختصرات

| الإختصار | الاسم الكامل |
|--------------|---|
| ACTH | Adeno Cortico Tropic Hormone |
| ADP | Adenosine Di Phosphate |
| AgRP | Agouti-related peptide |
| ARC | arcuate nucleus |
| ATP | Adenosine Tri Phosphate |
| BMI | Body Mass Index |
| BPS | Balano-Preputial skin fold Separation |
| cART | Cocaine and amphetamine regulated transcript |
| CRH | Corticotropin Releasing Hormone |
| db/Gene | Diabetes Gene |
| E2 | Estradiol |
| ELISA | Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay |
| ER | Endoplasmic Reticulum |
| FSH | Follicle Stimulating Hormone |
| GnRH | Gonadotropin Releasing hormone |
| HPA | Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis |
| HSP | Heat Shock Protein |
| ICSH | Interstitial Cell-Stimulating hormone |
| ILGF | Insulin Like Growth Factor |
| JAKs | Janus Kinase |
| LEP | Leptin |
| LH | Luteinizing Hormone |
| MAPK | Mitogen-Activated Protein Kinase |
| MDA | Malondialdehyde |
| NPY | Neuropeptide Y |
| ob | Obesity |
| ob-R | Obesity Receptors |
| OD | Optical Density |
| PI3K | Phospho Inositide 3 Kinase |
| Pomc | Propiomelanocortin |
| ROS | Reactive Oxygen Species |
| SOD | Super Oxide Dismutase |
| STAT | Signal Transducers and Activator of Transcription |
| TNF α | Tumor Necrotic Factor Alfa |
| VO | Vaginal Opening |
| WHO | World Health Organization |

قائمة الملاحق

| الصفحة | العنوان |
|--------|--|
| 133 | الملحق (1) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الجسم ذكور الجرذان (غم) |
| 133 | الملحق (2) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان جسم الإناث (غم) |
| 134 | الملحق (3) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الخصى (غم) |
| 134 | الملحق (4) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ في مرحلة ما قبل البلوغ |
| 134 | الملحق (5) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ في مرحلة بدء البلوغ |
| 135 | الملحق (6) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ في مرحلة ما بعد البلوغ |
| 135 | الملحق (7) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة ما قبل البلوغ |
| 135 | الملحق (8) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة بدء البلوغ |
| 136 | الملحق (9) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة ما بعد البلوغ |
| 136 | الملحق (10) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان المبيض والرحم في مرحلة ما قبل البلوغ |
| 136 | الملحق (11) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان المبيض والرحم في مرحلة بدء البلوغ |
| 137 | الملحق (12) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان المبيض والرحم في مرحلة ما بعد البلوغ |
| 137 | الملحق (13) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل ظهور النطف في الذكور بالأيام |
| 137 | الملحق (14) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل إنفصال القلفة في الذكور بالأيام |
| 137 | الملحق (15) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل ظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان بالأيام |
| 138 | الملحق (16) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون اللبتين في ذكور الجرذان (ng/ml) |
| 138 | الملحق (17) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون اللبتين في إناث الجرذان (ng/ml) |
| 139 | الملحق (18) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى بروتين الصدمة (ng/ml) الحرارية 70 في ذكور الجرذان |

| الصفحة | العنوان |
|--------|--|
| 139 | الملحق (19) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى بروتين الصدمة الحرارية (ng/ml) في إناث الجرذان |
| 140 | الملحق (20) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى الهرمون اللوتيني (mIU/ml) في ذكور الجرذان مقاسا بـ (LH) |
| 140 | الملحق (21) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى الهرمون اللوتيني (mIU/ml) في إناث الجرذان مقاسا بـ (LH) |
| 141 | الملحق (22) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون التستوستيرون في ذكور الجرذان (nmol/L) |
| 141 | الملحق (23) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون التستوستيرون في إناث الجرذان (nmol/L) |
| 142 | الملحق (24) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون الإستراديول في ذكور الجرذان (ng/L) |
| 142 | الملحق (25) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون الإستراديول في إناث الجرذان (ng/L) |

الفصل الأول

المقدمة Introduction

إن المحافظة على ثبوتية البيئة الداخلية للجسم تدعى بالاتزان البدني، أما عدم قدرة الإلتزان البدني للرجوع الى الحالة الطبيعية يطلق عليها بالاجهاد (Marieb and Katja ., 2007) والذي يؤدي بدوره الى افراز العديد من الببتيدات والهرمونات كاستجابة للعوامل المجهدة ، فكان أول اكتشاف لهرمون اللبتين من قبل Zhang وجماعته عام (1994) في الفئران نوع ob mice حيث وجد أن هذه الفئران مطفرة وراثيا ولا تمتلك الجين المسؤول عن تنظيم وزن الجسم ، وتوالت الدراسات لسنين عدة الى ان قام الباحث اعلاه بدراسة التسلسل الجيني والصفات الوراثية المرتبطة بهذه الفئران ، ويُعد هرمون اللبتين من الهرمونات الببتيدية التي تفرز من النسيج الدهني ، حيث يعمل الهرمون على تنظيم تناول الغذاء والتكاثر ، كما إن لمستوى هذا الهرمون في الدم علاقة مع مؤشر كتلة الجسم (BMI) Body mass index ونسبة الدهون في جسم ذكور وإناث كل من الإنسان والقوارض (Maffei et al ., 1995) . إن كلمة اللبتين مشتقة من الكلمة الاغريقية Leptos وتعني النحافة ومن هنا ركزت البحوث الحديثة على دراسة الدور الفسلجي لهذا الهرمون وألية عمله (Morton et al ., 2006) ، وعلى الرغم من أن مصدر هذا الهرمون هو النسيج الدهني إلا أنه يفرز من المعدة ، العضلات الهيكلية ، غضاريف الأجنة ، والغدة النخامية ، الغدة اللبئية ، المشيمة . يوجد هذا الهرمون في الدم إما بصورة حرة او مرتبطة مع البروتين حيث يعتمد مستواه في جهاز الدوران على الحالة الفسلجية للحيوان (Garcia et al ., 2002) ، وتتجه البحوث الحديثة حاليا لدراسة التأثير الفسلجي لهذا الهرمون بتعمق بهدف إمكانية استعماله كعلاج لحالات نقص اللبتين نتيجة الطفرة في جين اللبتين وليس في مستقبلاته (Wabitsch et al ., 2015) .

يتأثر البلوغ الجنسي في اللبائن بالهرمونات التي تفرزها غدة تحت المهاد ، اذ لهرموناتها دوراً مهماً في السيطرة على آليات الإلتزان البدني Homeostasis ، وهذه الغدة في اللبائن تفرز العديد من الهرمونات ومنها الهرمون المحرر للكوندوتروبيينات GnRH Gonadotropin Releasing Hormone (Barash et al ., 1996)، وهناك فرضيات تشير الى أن لهرمون

اللبتين دوراً مهماً في تنظيم إفراز الهرمون المحرر للكونادوتروبيينات وبالتالي دوراً مهماً في التكاثر (Chehab *et al.* , 1996) . والعلاقة بين النضج الجنسي والحالة التغذوية أهمية كبيرة في تحديد كيفية تأثير هرمون اللبتين على العلاقة بين المحاور التي تربط غدة تحت المهاد بالغدة النخامية في المجترات (Amstalden *et al.* , 2003).

ويعد الإجهاد بصورة عامة والاجهاد الحراري بصورة خاصة من عوامل الإجهاد الخطيرة حيث يتعرض الجسم بسببها لخطر الموت نتيجة مسخها للبروتينات فضلاً عن فقدان ارتباط هذه البروتينات بمستقبلاتها (Goldstein and Kopin, 2007) وإستجابة لعوامل الاجهاد يفرز الجسم عدد من بروتينات الإجهاد الخاصة به ومنها ما يدعى ببروتين الإجهاد Stress Protein أو ما يسمى ببروتين الصدمة الحرارية (HSP) Heat Shock Protein والذي اكتشف في عام 1964 وهو أحد البروتينات التي تتأثر بالإجهاد ، حيث يوجد هذا البروتين داخل الخلايا ويعمل على منع الخلية وبروتيناتها من التحطم أثناء تعرضها لأصناف الأوكسجين الفعالة ، ويعمل بروتين الإجهاد الحراري على تنظيم إنطواء البروتينات بالشكل المناسب والصحيح وسمي بهذا الإسم لانه يزداد مع إرتفاع حرارة الجسم فضلاً عن تأثره بعوامل إجهاد أخرى حيث يزداد التعبير الجيني لهذا البروتين مع زيادة الإجهاد الخلوي (Kiang and Tsokos , 1998) ، وهدفت الدراسة الحالية الى :-

1- دراسة مدى تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون اللبتين ومستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 ومستوى الهرمونات الجنسية وعلاقة كل منهما في معايير البلوغ الجنسي في ذكور وإناث الجرذان .

2- معرفة تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد على أوزان الجسم والأعضاء التناسلية المتمثلة بالخصية والبربخ وغدة البروستات والحوصلة المنوية في الذكور ووزن المبيض والرحم في إناث الجرذان .

3- دراسة العلاقة بين بروتين الصدمة الحرارية 70 وهرمون اللبتين والهرمونات الجنسية في ذكور وإناث الجرذان .

الفصل الثاني

إستعراض المراجع

Literatures review

1-2 الإلتزان البدني Homeostasis

تم ايضاح مفهوم الإلتزان البدني من قبل العالم الفرنسي Claude Bernard عام 1813 والذي إستغرقت دراسته حتى عام 1878 لمعرفة آلية المحافظة على ثبوتية البيئة الداخلية للجسم ، ثم جاءت بعدها دراسات أخرى من قبل Walter Cannon عام 1932 لصياغة تعابير ومعاني الثبوتية فكلمة Homoios مصدرها إغريقي وتعني , Same , Like Resembling بينما تعني كلمة Stasis (To stand posture) (Cooper , 2008). يعمل الكبد والكلية والدماغ وتحت المهاد والجهاز العصبي الذاتي والجهاز الصماوي بمجموعها على المحافظة على الإلتزان البدني (Moal , 2007) . وتتمثل أهم الآليات التي تحافظ على الإلتزان البدني أولاً بالمحافظة على درجة حرارة الجسم وثانياً المحافظة على سوائل الجسم ويليها تنظيم مستوى الكلوكوز والغازات وضغط الدم وهذا يمكن للآليات الإلتزان البدني المحافظة على البيئة الداخلية للجسم بشكل نوعي وثابت بواسطة عملها كألية استرجاعية سالبة (Marieb and Katja , 2007).

2-2 آلية تنظيم درجة الحرارة Mechanism of Thermoregulation

تعد الية التنظيم الحراري من الأوجه المهمة للمحافظة على درجة حرارة الجسم ويُعد الإرتفاع في درجة حرارة الجسم من عوامل الإجهاد الخطيرة ، حيث يتعرض عندها الجسم لخطر الموت بسبب مسخها للبروتينات الخلوية وبالتالي فقدان خاصية ارتباط هذه البروتينات بمستقبلاتها مما يؤدي الى توقف عمليات الأيض ثم الموت الخلوي (Goldstein and kopin , 2007) ، وإن آلية التنظيم الحراري للجسم مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بعدد من الآليات الكيموحيوية والأیضية والمناعية التي تنظم درجة حرارة الجسم أثناء النوم واليقظة وحتى السبات (Dibona , 2003) ، ولأجل ذلك تعمل آلية التنظيم الحراري بصورة

مستمرة على معايرة set point لدرجة الحرارة وذلك بسبب التغيرات المستمرة في البيئة الداخلية والخارجية للجسم حيث تعمل هذه الآلية من خلال وجود مستقبلات على سطح الجلد تعمل على توصيل الاشارات الى مراكز السيطرة في الدماغ تليها استجابة الأوعية الدموية والغدد العرقية للايعازات الصادرة من الدماغ وبالتالي تعمل اليات الإلتزان البدني على تأمين حالة التوازن للجسم (Marieb and Katja , 2007) Synthetic equilibrium. إن الهدف الأساسي لنظام التوازن الحراري هو المحافظة على درجة حرارة العضو والنسيج بصورة ثابتة لإبقاء درجة حرارة الجسم الداخلية Core Body Temperature ثابتة عندما تكون درجة حرارة المحيط متغيرة (Thomas and Kumar , 2000).

يعرف فرط الحرارة Hyperthermia للجسم بأنه ارتفاع درجة حرارة المحيط أو نتيجة للإصابة بالميكروبات المرضية أو زيادة في هرمونات الغدة الدرقية Hyperthyroidism ، حيث تسبب جميعها اختلالاً في اليات التنظيم الحراري لدرجة حرارة الجسم وبالتالي تدميراً لأعضاء وأنسجة الجسم المختلفة (Sessler , 2009) ، ومن مضار ارتفاع حرارة الجسم حصول تنكس للخلايا العصبية Neurons Degeneration مع ارتفاع احتمالية موتها أو تسممها Neurotoxicity ، حيث يعتمد هذا على شدة وفترة التعرض للإجهاد الحراري (Morrison et al ., 2000) . كما قد تؤدي الحرارة العالية الى تغيير في كمية النواقل العصبية المفرزة (Sinha, 2007) او حدوث فقدان في خاصية النضوحية للحاجز الدموي للدماغ Blood Brain Barrier (Sharma , 2007) مما يؤدي الى تسرب الجزيئات الحيوية الكبيرة مثل البروتينات الى البيئة السائلة أو الوسط السائل لنسيج الدماغ مما يتسبب بحدوث خرب الدماغ (Sharma and Hoopes , 2003) .

توجد مستقبلات الحرارة على الجلد والتي تعمل على ارسال الايعازات من البيئة الخارجية عبر الاعصاب الحسية الى الخلايا العصبية أمام البصرية Preoptic neurons والتي تنظم درجة حرارة الجسم عن طريق الموازنة بين الحرارة المكتسبة والمفقودة (Aggrawal et al ., 2010) ويعد الدماغ العضو المسؤول عن السيطرة المباشرة لانتقال الإشارات العصبية عن طريق النواقل العصبية Neurotransmitters حيث يتأثر هذا العضو بصورة كبيرة بالتغير في حرارة البيئة فضلا عن دور الخلايا

العصبية الدبقية Glial cells (Westman and Sharma , 1998) ، كما يعد المهاد وتحت المهاد من أهم المراكز التي تعمل على تنظيم حرارة الجسم واستخدام المعلومات الحسية القادمة من البيئة الخارجية والداخلية للجسم كمحفز لعملية التنظيم الحراري (Thomas and Kumar , 2002) ، وعند إنتقال الإيعازات الحسية الناتجة من ارتفاع درجة حرارة الجسم الى تحت المهاد فإنها تعمل على تحفيز النوى المحررة لهرمونات قشرة الكظر Corticotropin Releasing Hormone (CRH) والتي تعمل بدورها على تحرير هرمون Adrenocorticotropic hormone (ACTH) من الغدة النخامية لإحداث التحفيز النهائي لمنطقتي قشرة ولب الغدة الكظرية (Jeanneteau *et al.* , 2012) ، وذلك لإفراز القشرينيات السكرية Glucocorticoids من القشرة بينما يفرز اللب كلاً من الأدرينالين Adrenaline والنورادرينالين Noradrenaline (Pignatelli *et al.* , 1996) . وبعد التعرض لعامل الإجهاد يتحرر هرمون الكورتيزول Cortisol في الإنسان والكورتكوستيرون Corticosterone في القوارض حيث تعمل هذه الهرمونات على تحرير الطاقة من مخازنها في العضلات الهيكلية والقلبية وتحويلها الى الدماغ وذلك لبدء ميكانيكية الإلتزان البدني من خلال تثبيط عمل هرمون الأنسولين (Dinneen *et al.* , 1993). فعند زيادة القشرينيات السكرية يتم تحرير الطاقة من خلال تثبيط تخزين الكلوكوز في الخلايا الكبدية وبالتالي تحرير الكلوكوز الى الدم وارتفاع مستوى السكر فيه بصورة حادة وبالنهاية توفير الطاقة كاستجابة للعوامل المجهدة (Mangos *et al.* , 2000) . تُعدّ المحافظة على درجة حرارة الجسم في الأجواء الباردة ضرورية جداً وذلك للحفاظ على الإلتزان الحراري وبهذا فإن المحافظة على حرارة الجسم بحاجة الى الطاقة ، حيث لوحظ بأن هناك دوارً كبيراً للغدد الصم والإلتصال العصبي Neuroendocrine connection من خلال تأثيرهم على مراكز الشهية وبالتالي على توازن الطاقة داخل الجسم (Tang *et al.* , 2015) .

وتفرز العديد من الببتيدات والهرمونات بصورة مباشرة أو غير مباشرة كاستجابة للعوامل المجهدة والتي تتداخل بدورها مع مراكز الشهية الواقعة تحت المهاد (Black , 2006) ، ففي الحالات الطبيعية تعمل القشرينيات السكرية بألية الإسترجاع السالبة وذلك بتثبيته تحت المهاد لتثبيط تحرر CRH (Di *et al.* , 2005) ، والذي يؤثر بدوره في الفص الأمامي من الغدة

النخامية لإيقاف إفراز ACTH وبالنهاية تثبيط محور تحت المهاد-النخامية-الكَظَر-HPA axis (Ulrich-Lai and Herman , 2009) ، وفي دراسة سابقة أظهرت إناث الجرذان إرتفاعاً أعلى في مستوى القشرينيات السكرية مقارنة بالذكور تحت الظروف الطبيعية وهذا يقودنا الى التعرف على الإختلاف في مستوى هذه الهرمونات تحت ظروف الإجهاد (Stohr et al ., 2000) ، وقد لوحظ عند التعرض لعامل الإجهاد يرتفع ال ACTH ليحفز بدوره الستيرويدات القشرية بإحدى الطريقتين الأولى : إظهار تأثيره على المدى القصير Tropic effect وَ تتمثل بالزيادة السريعة لهذا الهرمون خلال 10 دقائق ، أما الثانية فتتم بإظهار تأثيره على المدى الطويل Trophic effect من خلال تضخم وزيادة في نمو كتلة الغدة الكظرية (Nussdorfer , 1986).

إن أولى استجابات الجسم لإرتفاع درجة الحرارة هي تحفيز الآليات الضرورية التي تبديد الحرارة Heat Dissipation ، كتوسع الأوعية الدموية والتعرق والتي مجتمعة تعتمد على شدة وفترة التعرض للحرارة وقد تؤدي إلى تغيرات في الأيض مرتبطة مع النمو والتكاثر (Dey , 1998) ، لقد وجد بأن التعرض للحرارة لفترة طويلة وبشكل مزمن يؤدي الى حدوث حالة من التكيف أو التأقلم لمنطقة تحت المهاد حيث تعمل آليات التوازن الحراري في الجسم على تضبيب درجة حرارة الجسم الداخلية set-point of core body temperature للحيوان وتكيفه مع البيئة الجديدة (Dey , 2000) ، وقد ذكر الباحثون (Dragana et al. (2012 بأن تعرض الجرذان لدرجة حرارة 38 م° لمدة ساعة واحدة يومياً ينتج عنه ارتفاع في مستوى كل من الكورتيكوستيرون والالدوستيرون في الدم والتي تعد من هرمونات قشرة الكظر ، أما عند التعرض للحرارة الحادة (لفترة قصيرة) بدرجة 38 م° فيتم تحفيز آليات تبديد الحرارة وذلك نتيجة للإرتفاع المعنوي في درجة حرارة الجسم (Dey , 2000).

2-3 الإجهاد Stress

يعرف الإجهاد بصورة عامة بأنه الانعكاسات في فسلجة الكائن الحي وسلوكه ، أما الإستجابة فتكون بشكل منعكس الكر أو الفر Fight or Flight reflex ويحتاج هذا إلى تحرر الطاقة لمقاومة العوامل المجهدة لفترة قصيرة أما استمرار الإجهاد لفترة طويلة فيؤدي الى الأمراض المصاحبة للإضطرابات الغذائية (Zachary and Alfonso, 2013) في حين

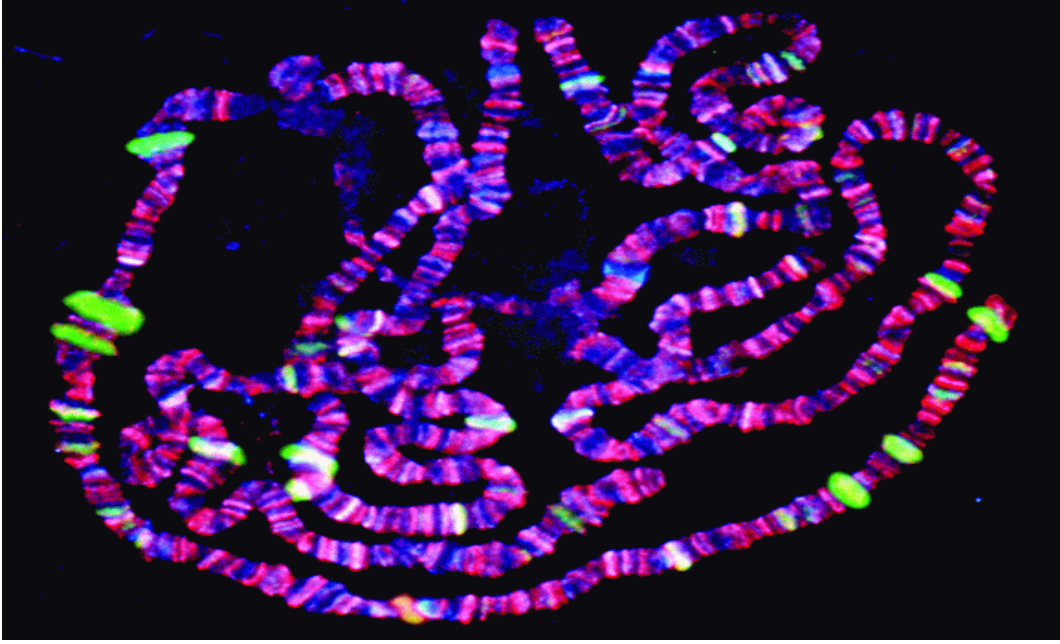
عرف الباحث (Tomlinson , 1999) الاجهاد بأنه حالة عدم الموازنة ما بين تكون الجذور الحرة Free Radicals وعمل مضادات الأكسدة Antioxidant ، حيث تتفاعل الجذور الحرة التي هي عبارة عن وحدات كيميائية فعالة جدا تمتلك الكترونا غير مزدوج في الغلاف الخارجي والتي تتفاعل مع الجزيئات الحيوية مسببة تحطيم الأنسجة الحاوية عليها (Butler et al ., 2000) . أما العوامل المحدثة للإجهاد مثل الجوع ، الضوضاء ، البرودة ، الحرارة ، الزحام وعكسه التقييد Physical restrain فتؤثر بصورة مختلفة حسب العامل المجهد وفترة تعرض الحيوان لعامل الإجهاد (Djordjevic et al ., 2003).

إن أحد أهم الأسباب المحدثة للإجهاد المتواجدة في الطبيعة وأكثرها خطورة هو التعرض لبيئة حرارية عالية ، حيث تعد الحرارة ثالث أكبر قاتل للإنسان والثدييات في العالم بعد مرض تصلب الشرايين Atherosclerosis والجروح الكدمية للجهاز العصبي المركزي Traumatic injuries of central nervous system فالتعرض للحرارة يؤدي الى تغيرات فسلجية ونفسية في كل من الحيوان والإنسان (Dey , 2000) ، وذلك عن طريق التفاعل الذي يحدث داخل الكائن الحي كاستجابة للحوافز المولدة للإجهاد Stressogenic Stimuli والتي تؤدي بدورها الى الإضطراب في الإلتزان البدني اي يحدث عندما تقشل اليات التنظيم الحراري للجسم في السيطرة على درجة الحرارة وتكون آلية الإستجابة عن طريق تحفيز الجهاز العصبي الودي لمحور تحت المهاد- النخامية- الكظر Haypothalamic-Pitutary-Adrenal axis (HPA) والتي تؤدي الى إفراز الستيرويدات من قشرة غدة الكظر و إفراز الأدرينالين والنورادرينالين من لب الغدة الكظرية (Axelrod and Reisine , 1984) . أشار الباحثون (Blumberg et al . (2001) إلى ان جراء الجرذان Pups تعد أكثر الحيوانات ملائمة لدراسة تأثير الإجهاد الحراري ، حيث لوحظ بأن تعرض هذه الحيوانات للبرودة يؤدي الى زيادة في النسيج الدهني البني Brown adipose tissue والذي يعمل بدوره على زيادة توليد حرارة الجسم ، وقد وجد ايضا بأن الإجهاد المزمن يؤدي الى إضطراب في تحرر النواقل العصبية وتأثيرها على مراكز الشهية في الدماغ (Anisman et al ., 2008) ، فمثلا حالة الإجهاد النفسي Psychological Stress قد تسبب زيادة أو قلة في تناول الطعام (Huhman , 2006) . كما ان تعرض خلايا لايدك يؤدي الى تكوين أصناف الأوكسجين الفعالة (ROS) Reactive Oxygen Species وذلك عن طريق سلسلة انتقال الألكترونات

في الماييتوكونديريا وبالتالي يقلل من الكلوتاتايون بيروكسيديز Glutathione Peroxidases والسوبر أوكسايد دسميوتيز Super oxide dismutase (SOD) واللذان يعدان من أقوى مضادات الأوكسدة داخل خلايا لايدك (Fujii *et al.* , 2003) أما تعرض خلايا سرتولي Sertoli cells للحرارة فيؤدي الى قلة تحويل المواد الغذائية المتمثلة باللاكتيت من هذه الخلايا الى الخلايا الجرثومية Germ Cells والذي بدوره يؤثر سلبا على عملية تكوين النطف Spermatogenesis (Celino *et al.* , 2011) ، وتشير البحوث الى الدور المثبط للحرارة على عملية تكوين النطف (Jung and Schuppe , 2007) من خلال تأثيرها على الأحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة PolyUnsaturated Fatty Acid والموجودة في الغشاء البلازمي للنطف Spermatozoa مثل Docosaheanoic Acid وذلك بخلق بيئة من الألكترونات القابلة للتأكسد والتي ينتج عنها ما يدعى أصناف الأوكسجين الفعالة ومن ثم تؤدي الى فقدان النطف لحركتها (Baskaran *et al.* ,2010).

4-2 بروتين الصدمة الحرارية 70 (HSP70) Heat Shock Protein

تعرف قدرة الخلية أو الكائن الحي على مقاومة الإجهاد الحراري بعد التعرض المسبق للحرارة تحت القاتلة Sub-Lethal Heat بالتحمل الحراري Thermotolerance ، وتكون الإستجابة الفسلجية لهذا الإجهاد الحراري بتكون وتجمع بروتين الصدمة الحرارية 70 حيث يعتمد التحمل الحراري على شدة التعرض الأولي للحرارة وقدرة التحمل قد تصل الى (41-42م°) (Moseley , 1997) . ويعد بروتين الصدمة الحرارية 70 أحد بروتينات الإجهاد التي أكتشفت في الماضي القريب وحدث ذلك عام 1964 من قبل الباحثان Ritossa و Broste بالصدفة عندما كانا يعملان على تجربة التحضين بالحرارة ليرقات ذبابة الفاكهة *Drosophila melanogaster* ، إذ لاحظت عند فحصها للكروموسوم وجود ارتفاع نسبي لجين معين منه وذكرت بأنه بروتين غير معروف وفي العام نفسه استطاعت الباحثة نفسها وصف هذا البروتين بأنه بروتين الإستجابة للصدمة الحرارية Heat shock response وسمي بروتين الصدمة الحرارية Heat shock protein (Ritossa and Borste , 1964) (الشكل 1).



الشكل (1) الكروموسوم الحاوي على الجينات التي تشفر لبروتين الصدمة الحرارية 70
(Pramod K. Srivastava , 2007).

ذكرت عدد من الدراسات بأن هنالك أنواعاً مختلفة من البروتينات الواقعة تحت العائلة وقد قسمت بروتينات الصدمة الحرارية 70 بصورة معتمدة على الحجم والوظيفة (Hightower and Hendershot , 1997) ، وتختلف وظيفة كل منهما عن الآخر اعتماداً على عوامل الاجهاد ومنها ما يكون متواجد بشكل قوامي (بنيوي) واساسي فيطلق عليه بالتركيبى Constitutive مثل HSP73 ، ومنها يتم تخليقه فقط عند التعرض لعوامل الاجهاد المختلفة مثل HSP72 اما HSP75 و HSP78 اللذان يساهمان في عملية الانطواء الصحيح للبروتينات (Kiang and Tsokos ,1998) ، فالبعض منها يوجد في الساييتوبلازم والنواة مثل HSP72 و HSP73 اما HSP75 يتواجد في المايوتوكندريا وأخيراً HSP78 يتواجد في الشبكة البلازمية الداخلية (Schlesinger,1990) .

تنتمي بروتينات الصدمة الحرارية 70 إلى عائلة متكونة من 5 مجاميع ، مقسمة اعتماداً على وزنها الجزيئي و يتكون معظمها أثناء التعرض للحرارة وبذلك تحافظ على إعادة الشكل الأصلي للبروتينات Native Conformation (Forreiter and Nover , 1998) وكما موضح في أدناه (جدول 1).

الجدول (1) المواقع الخلوية والوظائف المفترضة لعائلة بروتين الصدمة الحرارية في الفقريات

| HSP Family | Cellular Location | Proposed Function |
|-------------------------------|--------------------|--|
| HSP27(sHSP) | Cytosol,Nucleus | Microfilament stabilization,antiapoptotic |
| HSP60 | Mitochondria | Refolds proteins , proapoptotic , prevents aggregation of denaturated proteins |
| HSP70 Family: HSP72(Hsp70) | Cytosol,Nucleus | Antiapoptotic |
| | | Protein folding , cytoprotection |
| HSP73(Hsc70) | Cytosol,Nucleus | Molecular chaperones |
| HSP75(mHSP70) | Mitochondria | Molecular chaperones |
| HSP78(GRP78) | ER | Molecular chaperones , cytoprotection |
| HSP90 | Cytosol,ER,Nucleus | Regulation of steroid hormone receptors , protein translocation |
| HSP110/104 | Cytosol | Protein folding |

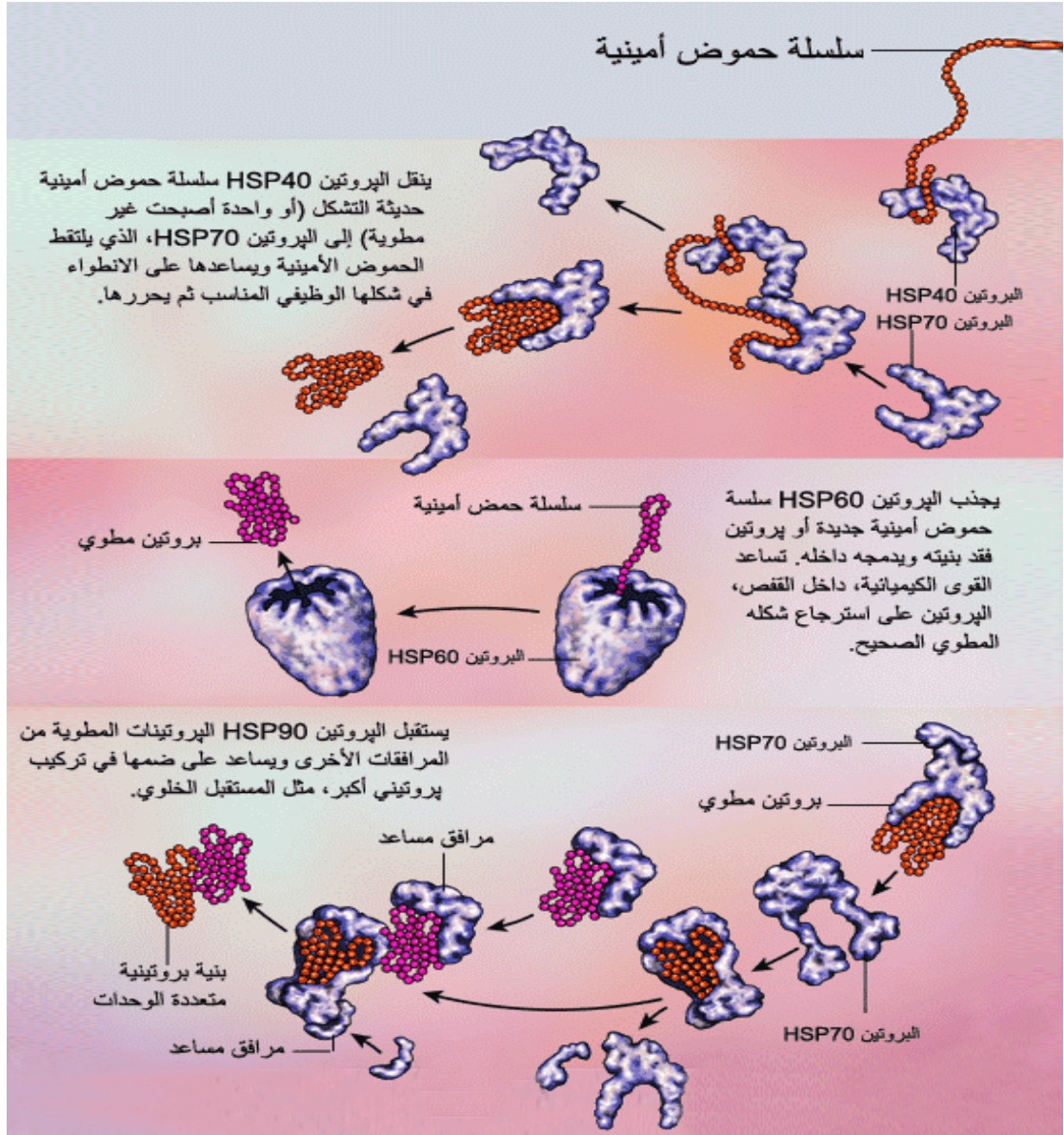
صنفت بروتين الصدمة الحرارية 70 ضمن عائلة البروتينات التي تتأثر بقوة عند التعرض للحرارة أو الكيمياء السامة وخاصة المعادن الثقيلة مثل الزئبق والنحاس والكاميوم (Lindquist and Craig , 1988) . لاحظ الباحثون (Manar *et al* . (2012) زيادة في تكوين بروتين الصدمة الحرارية 70 ليس فقط أثناء التعرض للحرارة ولكن لأي عامل مجهود حيث يعمل على تثبيط تحطم الجزيئات الكبيرة مثل الحامض النووي الريبوزي منقوص الاوكسجين (DNA) والبروتينات والدهون في داخل خلايا الرئة والخصية عند تعرضها لكوريد الكادميوم في الجرذان ، وقد سمي ببروتين الإجهاد الحراري بسبب اكتشافه لأول مرة عند استخدام الصدمة الحرارية كعامل محدث للإجهاد (Trautinger , 2001) . وتتواجد بروتينات الصدمة الحرارية في جميع خلايا الكائنات الحية ولكن بنسب تختلف من كائن لآخر ومن خلية لأخرى (Morano , 2007) . عادة مايكون مستوى هذا البروتين ضئيلاً جداً في الخلايا غير المعرضة للإجهاد ويزداد عند التعرض للحرارة العالية Hyperthermia (Itoh and Tashima , 1991) . يوجد أعلى مستوى لبروتين الصدمة الحرارية 70 في صغار الجرذان قبل البلوغ Prepuberty وينخفض تدريجياً ليصل الى base line level عندما يكون عمر الجرذ 2-4 أشهر وبعدها يزداد ببطء لكن بصورة غير معنوية حتى يصل عمر الجرذ إلى سنتين (Guillermo *et al* ., 2002) وقد لاحظ الباحثون (Rose *et al* . (2011) انخفاض تخليق بروتين الصدمة الحرارية 70 في الخلايا مع تقدم العمر وذلك في الحالات الطبيعية غير المجهدة لكنه يزداد في الحالات المصاحبة للإجهاد مع تقدم العمر في الإنسان والجرذان (Astrid *et al* ., 1999) ، حيث لاحظ

(2000) Hall *et al.* إن التعبير الجيني لبروتين الصدمة الحرارية 70 يكون في الحيوانات الكبيرة العمر قليلاً في الساييتوبلازم والنواة وقد يعود السبب الى زيادة عمليات التقويض بالنسبة الى عمليات البناء وهذا ما أكده الباحثون (Njemini *et al.*, 2002) حيث لاحظوا انخفاضاً في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في خلايا دم الانسان اثناء تقدمه في العمر. ولا ينحصر وجوده داخل الخلية فقط لكن يتواجد جزء منه بشكل حر في الدم (Rea *et al.* , 2001) ولكن الجزء الاكبر منه يتواجد في داخل الخلايا حيث يعدّ من اكثر بروتينات الإجهاد تواجدا في الخلايا ويظهر التعبير الجيني له ايضا في الجهاز العصبي تحت الظروف الطبيعية أو المجهدة (Manzerra *et al.* , 1994) ، وبالرغم من هذا كله فقد أشارت الدراسات إلى إن التعبير الجيني له اكثر بكثير عند التعرض للإجهاد الحراري او التأكسدي (Wang *et al.* , 2003) . في حين اثبت مجموعة من الباحثين (Flanagan *et al.* , 1995) بأن اول الاعضاء المتأثرة بالحرارة المفرطة في داخل جسم الكائن الحي هو الكبد والقناة الهضمية وذلك نظرا لتجمع او لزيادة مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 فيهما. فضلا عن ذلك وجد من خلال التجربة التي قام بها الباحثون (Ananthan *et al.*, 1986) عندما حقنوا بروتينات ممسوخة Denatured proteins في داخل الخلايا او عند التحفيز على تخليق بروتينات غير طبيعية ادى الى تنشيط استحداث بروتينات الصدمة الحرارية 70 وهذا ما يثبت ان تنظيم تخليق هذه البروتينات يعتمد على كمية البروتين المتواجدة داخل الخلايا.

تعمل بروتينات الصدمة الحرارية 70 على توفير البيئة المناسبة لإحداث عملية انطواء البروتينات بالشكل الصحيح (Latchman , 2001) فضلا عن دوره في تجميع البروتينات بالشكل الصحيح (Zhou *et al.* , 2002) ، وبهذا يعدّ اقوى مدافع خلوي يعمل بعدة طرق لتنظيم عمل ووظيفة الخلية (Hightower , 1991) .

إن جزيئة بروتين الصدمة الحرارية 70 مكونة من ثلاثة أجزاء ، الأول هو النهاية الأمينية المرتبطة بـ ATPase (N-Terminal ATPase Domain) والثاني هو مكان ارتباط المادة الاساس (Substrate-Binding domain) والثالث هو النهاية الكاربوكسيلية (C-Terminal domain) ، وعند انبثاق البروتين من الرايبوسوم فانه يرتبط مباشرة بالجزء الثاني ويبدأ تحول الاديونسين ثلاثي الفوسفات ATP الى الاديونسين ثنائي الفوسفات ADP

بواسطة نشاط انزيم ال ATPase لتوفير الطاقة اللازمة لغلق حجرة بروتين الصدمة الحرارية 70 وذلك من خلال الإرتباط بالجزء الثالث من جزيئة بروتين الصدمة الحرارية 70 والذي يعمل كغطاء لغلق Chaperon بهدف المحافظة على ثبوتية الترتيب الداخلي للبروتين (Mayer , 2010) ، وبهذا يصبح البروتين قادراً على الإنطواء بنفسه بالشكل الصحيح أو الانتقال الى حجرة أخرى مثل HSP90 لإكمال عملية الانطواء (Wegele et al ., 2004) وبصورة عامة فإن لبروتين الصدمة الحرارية 70 وظيفتين رئيسيتين هما المحافظة على إدامة حيوية الخلية وإبقاؤها لأطول فترة ممكنة على قيد الحياة ، وكذلك المحافظة على ثبوتية بروتيناتها المتكونة حديثاً (Pockley , 2003) ، أما البروتينات المتحطمة بسبب تعرضها للإجهاد فيتم التعامل معها باليتين الأولى هي ارتباطها Chaperon الخاص ببروتين الصدمة الحرارية 70 والذي يعمل على منع هذا البروتين المشوه من التجمع غير الصحيح أو اعادة عملية الإنطواء الصحيح له ، والثانية هي التخلص منها وذلك بارتباطها بالنهاية الكاربوكسيلية ليساعدها ذلك على المرور في الخلايا المتخصصة بتحلل البروتينات والتي تدعى Ubiquitin cells (Luders et al ., 2000) ، وتوجد مستقبلات بروتين الصدمة الحرارية 70 على سطح الخلية والتي تساعد على انتقال البروتينات عبر الأغشية وبحالة إنطواء ثابتة جزئياً (Kebba et al ., 2005) كما ويؤدي بروتين الصدمة الحرارية 70 دوراً في تقديم الببتيدات الى سطح الخلية وذلك لمساعدة الجهاز المناعي في التعرف على الخلية المريضة (Fehrenbach and Northoff , 2001) وبهذا فإن HSP70 و HSP27 و HSP90 لا يحمي بروتينات الخلية فقط بل ويسهم في حماية الخلية ككل من خلال تطوره وتخصصه قبل تكون آليات الفناء أو الموت المبرمج للخلية Apoptotic machinery وبالتالي منع موت الخلايا Antiapoptotic (Beere et al ., 2000) بينما بروتين الصدمة الحرارية 60 Proapoptotic (HSP60) يعمل على حماية الخلية في فترة ما قبل تطور عمليات الفناء (Garrido et al ., 2001) ، وبهذا يعد HSP مؤشراً حيوياً لادى الخلية (Hall et al ., 2000). (الشكل2).



الشكل (2) مرافقة بروتينات الصدمة الحرارية HSPs لبروتينات خلوية أخرى
(Pramod K. Srivastava, 2007).

لقد استنتج الباحثون (2005) . Koeva *et al* . إن بروتين الصدمة الحرارية 70 ينظم تكاثر الخلايا النطفية ويثبط موتها ، إذ يرتبط موت الخلايا النطفية في الوقت نفسه بولادة بروتين الصدمة الحرارية 70 في داخل الخلية النطفية نتيجة لتعرضها لمخاطر البيئة مثل الحرارة والإشعاع والكيميائيات (Rockett *et al* ., 2001). وقد ذكر سابقاً أن بروتين الصدمة الحرارية 70 يزداد تكمونه في الخلايا بسبب تعرضها لعوامل الاجهاد المختلفة فقد لاحظ الباحثون (1988) . Barebe *et al* . إن تعرض الجسم للإشعاع فوق البنفسجية Ultraviolet radiation قد أدى الى زيادة تكون بروتين الصدمة الحرارية 70 في داخل الخلايا، كما يزداد

التعبير الجيني لهذا البروتين ليقوم بحماية خلايا أدمة باطن الجلد Dermis والبشرة Epidermis بعد التعرض لحرارة أشعة الليزر (Sajjadi et al ., 2013) ، وقد سجل الباحث (1985) Skidmore et al. حدوث الإرتفاع المعنوي لهذا البروتين في عضلات الساق Gastrocnemius muscles والعضلات النعلية Soleus من خلال تجربته التي قام بها عند تعريض الجرذان للتمارين ، كما يعد نقص نسبة الأوكسجين بالدم Hypoxia و حالات الحمض Acidosis التي تؤدي الى قلة نسبة الاس الهيدروجيني pH في الدم عن 7.35 من عوامل الإجهاد المؤذية للخلايا التي ادت الى إرتفاع نسبة بروتين الإجهاد 70 ، فضلا عن حالة الإصابة بالأمراض ذاتية المناعة Autoimmune diseases ، وأمراض الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular diseases ، بالاضافة الى ذلك لوحظ أن بروتين الصدمة الحرارية 70 يعمل على المحافظة على الخلايا المجهدة الناتجة من نقص التروية Ischemia وكذلك في حالة إستنزاف الطاقة فمن هنا يلاحظ دور بروتين الصدمة الحرارية 70 بصورة عامة في تنظيم الإلتزان البدني الى حد ما (Kevin , 2002).

2-5 البلوغ Puberty

هناك تعريفات كثيرة لهذا المصطلح ، فمنهم من عرف البلوغ بأنه الفترة الزمنية التي تتضمن التغيرات الفيزيائية للشكل الخارجي عن طريق سلسلة من الأحداث تبدأ أولاً بالدماع وتنتهي بتكوين الهرمونات الجنسية (Foster and Nagatani , 1999) .

يرتبط البلوغ في الثدييات بتغيرات كبيرة في مستوى الهرمونات الجنسية في الدم وهذه التغيرات الهرمونية تكون مرتبطة ومرافقة مع التغيرات التشريحية والممتلة للصفات الجنسية الثانوية كما يعقبها تغيرات في سلوك ومظهر الثدي في الفئران (Laviola et al ., 2002) . أما البلوغ في الجرذان فتكون فترته قصيرة جدا ما بين 33-56 يوماً من عمر الجرذ وتختلف هذه الفترة من جنس الى آخر فضلا عن الإختلافات الفردية ضمن الجنس الواحد ، فالبلوغ في ذكور الجرذان يتصف بانفصال القلفة عن عضو التكاثر Preputial Separation (Ojeda and Urbanski , 1994) . أما الباحثون (2004) Tatiane et al . فقد ذكروا بأن البلوغ في إناث الجرذان يبدأ من فترة ما بعد الفطام وذلك من خلال المشاهدة العيانية لظهور فتحة المهبل Vaginal opening ، كما إتفق (2001) Mia et al . مع الباحثين المشار إليهم في أعلاه بأن البلوغ في ذكور الجرذان يبدأ بإنفصال الجلد المحيط بعضو التكاثر وبظهور

فتحة وقناة المهبل في الإناث وذلك بعد تمزق الأغشية المحيطة بفتحة المهبل . وفي دراسة أجراها الباحثان (Ojeda and Skinner 2006) لوحظ بأن العمر الممتد من 30-40 يوماً من عمر إناث الجرذان هو الفترة التي تبدأ علامات البلوغ الظاهرية بالظهور ، أما في ذكور الجرذان فقد اعتبرت فترة 35-55 يوم هي الفترة التي تظهر فيها علامات البلوغ . وأكد الباحثان (Jasik and Lustig 2008) من خلال دراسة أجريها على البلوغ في الجرذان بأن الوقت الذي تحصل فيه تغيرات مفاجئة في إتران الطاقة والوظائف التكاثرية حيث يلاحظ إن زيادة التغذية والوزن وكمية الدهن تعجل جميعها من البلوغ ، فالتغيرات الحاصلة في الدماغ أثناء فترة البلوغ تعتمد على تغيرات في عملية تحرر النواقل العصبية وتراكمها (Gogtay et al ., 2004) ، وعلى الرغم من وصول إناث الجرذان الى البلوغ قبل الذكور فإن الذكر يبقى ضمن هذه المرحلة لفترة أطول (Spear , 2000) . وبشكل عام فإن هناك حقيقة مؤكدة هي أن كل الكائنات الحية والتي تعيش في بيئة طبيعية تصل إليها إشارات البلوغ عند وصولها الى العمر المحدد لبلوغها ولكن البلوغ من الناحية النظرية هو الفترة الزمنية التي يمتلك عندها الكائن الحي القدرة على التكاثر وليس فقط عند وصول الجسم الى حجم معين حيث تتداخل عوامل الإضاءة والتغذية وعوامل اخرى كثيرة مع البلوغ (Foster and Nagatani ,1999).

لقد افترض الباحثان (Kennedy and Mitra 1963) ان مستوى الأيض المتمثل بوزن الجسم وكمية الدهون الحرجة ترتبط إرتباطاً وثيقاً مع بدء البلوغ كما وافترضوا ايضاً أن قلة نسبة الأيض خلال مرحلة النمو يحافظ على درجة حرارة الجسم الداخلية فينتج عن ذلك زيادة في كتلة الجسم وبهذا تكون الحرارة المتولدة أعلى من الحرارة المفقودة والناجمة من زيادة المساحة السطحية لكتلة الجسم ومن هنا إستنتجوا بأن أقل طاقة مصروفة للمحافظة على المستوى المطلوب من الأيض / وحدة كتلة الجسم حيث أن محصلة عملية التمثيل الغذائي هو الرابط الجزيئي بين النمو والتكاثر ، كما ذكر الباحثان (Frisch and Revelle 1970) أن فترة البلوغ تكون عند وصول وزن الجسم الى النقطة الحرجة أو عند وصول كمية الدهن إلى النقطة الحرجة ، في حين توصل الباحثون (Frisch et al . 1980) الى وجود علاقة غير مباشرة بين زيادة كمية الدهن بالجسم والخصوبة وذلك عن طريق تحويل الأندروجين الى الأستروجين بواسطة النسيج الدهني ، وقد افترض الباحثون (Steiner et al . 1983) بأن مستوى

الكلوكوز والأنسولين تعمل كإشارات تعكس الكتلة الحجمية للجسم وتؤدي الى إفراز الهرمون المحرر لهرمونات القند Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) ، واستنتج الباحثون (Allan *et al.* (1986) من خلال تجاربهم بربط علاقة البلوغ بعامل التغذية حيث وجدوا أن سوء التغذية Malnutrition أدى الى قلة إفراز GnRH والأندروجين Androgen وبالتالي صغر حجم المواليد الناتجة من سوء التغذية فضلا عن قلة التكوين اليومي للنطف بالنسبة للذكور ، واتفق معه الباحثون (Lesage *et al.* (2007) وذلك عندما لاحظوا بأن التغذية غير الجيدة في المراحل الاخيرة من الحمل في الجرذان تؤدي الى ولادة جراء يعانون من اضطرابات في الأيض وتأخرهم في الوصول الى البلوغ . وقد برهن (Lassek and Gaulin (2007) بأن الدهون المخزونة في فترة ما قبل البلوغ يحتاج إليها الجسم كمصدر للطاقة لبدء عملية البلوغ ، ووافق على ذلك الباحثون (Boukouvalas *et al.* (2008) فذكروا أن التغذية الغنية بالدهون في مرحلة ما قبل البلوغ في الجرذان تؤدي الى التسريع في بدء علامات البلوغ ، بينما ذكر (Engelbregt *et al.* (2000) أن وزن الجسم وكمية الدهن فيه ليس لها التأثير الحرج أو الرئيسي في اطلاق شرارة البلوغ ، وقد لاحظ الباحثان (Rosenbaum and Leibel (1998) وجود ارتباط وثيق بين التغذية والإجهاد والخصوبة حيث يعمل الإجهاد على إعاقة الوظائف التكاثرية وذلك بتداخلها مع المحاور التي تربط تحت المهاد - النخامية - القند Hypothalamic pituitary –gonadal axis (HPA).

2-6 هرمونات البلوغ Puberty hormones

لايعتمد الوصول الى مرحلة البلوغ على عامل التغذية فقط بل يعتمد بشكل أساسي على الهرمونات الجنسية المفرزة من القند سواء كانت في الذكور أم في الإناث ومن الهرمونات التي تؤدي دور في عملية البلوغ الجنسي هرمون التيستوستيرون وهو من الهرمونات الستيرويدية المتواجدة في الإنسان والثدييات ويفرز بصورة أساسية من خلايا لايدك في الخصية (Mooradian *et al.* , 1987) ، بينما يفرز جزء ضئيل منه من خلايا القرباب للجربيات المبيضية ومن المشيمة ومن الطبقة الثالثة لقشرة الكظر (Zouboulis and Degitz , 2004) ، التيستوستيرون هو الهرمون الرئيسي المسؤول عن تطور الجهاز التكاثري والصفات الجنسية الثانوية في الذكور (Bassil *et al.* , 2009) ، ويبلغ

مستوى هذا الهرمون في الذكور البالغة 7-8 أضعاف مما هو في الإناث البالغة بالرغم من حساسيتها العالية لهذا الهرمون (Torjesen and Dabbs , 2000 ; Dabbs and Dabbs , 2000) (Sandnes , 2004) . يشترك هذا الهرمون من الكوليسترول ويعمل الهرمون اللوتيني Luteinizing Hormone على تنظيم عملية تحرره من خلايا لايدك من خلال تنظيم التعبير الجيني للإنزيم المسمى 17-Beta hydroxy steroid dehydrogenase (Pitteloud *et al.* , 2008) والتستوستيرون هو الهرمون المسؤول عن بدء ظهور علامات البلوغ الجنسي في ذكور الجرذان المتضمنة انفصال الجلد المحيط بعضو التكاثر والتي يطلق عليها تسمية (BPS) Balano-Preputial skin fold Separation (Stocker *et al.* , 2000) وأستخدم هذا المؤشر لمعرفة عمر البلوغ لدى الذكور والذي يتصف بتقرن الظهارة المحيطة بحشفة العضو الذكري Balanus وانفصالها عن عضو التكاثر مع تكوين النطف (Courtney and Spear , 2012) غير أن الباحثين Korenbrot *et al.*, (1977) أكدوا على أن انفصال القلفة عن عضو التكاثر يحصل قبل ظهور النطف الناضجة ، وهذا يتفق أيضا مع (Robb *et al.* , 1987) عندما ذكروا أن ذكور الجرذان بعمر أقل من 50 يوماً لا يمكن إعتبارهم بالغين وليس لديهم القدرة على إحداث الحمل ولكن عند وصولهم الى 70-80 يوماً من العمر إعتبارهم بالغين ولديهم القدرة على الإخصاب ، وإن هذا كله له علاقة وطيدة مع إرتفاع مستوى هرمون التستوستيرون للحيوانات بعمر 40-50 يوماً حيث يستمر هذا الهرمون بالإرتفاع حتى اليوم 76 من العمر ثم ينخفض تدريجياً حتى اليوم 97 من عمر الجرذ (Zanato *et al.* , 1994) ، فضلا عن تأثير هذا الهرمون على وزن الأعضاء التكاثرية منذ بداية ظهور العلامات الظاهرية للبلوغ والمتمثلة BPS الى فترة ما بعد البلوغ (Gray *et al.* , 2009).

أما بدء البلوغ في إناث الجرذان فيتميز بسلسلة من التغيرات الشكلية في بطانة الرحم والتي تكون متزامنة مع التغيرات الحاصلة في المبيض ويكون هذا في بادئ الأمر نتيجة لزيادة إفراز الهرمون اللوتيني LH في اليوم 30 من عمر أنثى الجرذ (Andrews and Ojeda , 1981) حيث ينتج هذا الهرمون من الفص الأمامي للغدة النخامية ومن خلايا متخصصة تدعى بالخلايا الموجهة للقند Gonadotropic cells ، ويؤثر هذا الهرمون على تطور الجسم الأصفر Corpus Luteum وإنتلاق البويضة من الجريب الناضج ويسمى في بعض الأحيان ب

(Lutropin) أو (Lutrophin) ، بينما يسمى في الذكور بالهرمون المحفز للخلايا الخالية (Ujihara *et al.* , 1992) Interstitial Cell-Stimulating hormone (ICSH).

يرتبط الهرمون اللوتيني بالمستقبلات الموجودة على سطح الجريب المبيضي ليبدأ بتحفيز خلايا القراب Theca cells وذلك لتجهيزه بالمواد الأولية لتصنيع كل من هرموني الأندروجين والإسترواديول (Bowen , 2004) ، وعند الإقتراب من وقت انفجار البويضة يثبط عمل الأستروجين بواسطة الآلية الإسترجاعية السالبة لإفراز GnRH مما يسمح لإعادة إفراز الهرمون اللوتيني من النخامية (Mahesh , 2011) .

أما الهرمون المسؤول عن تنظيم تطور الجهاز التكاثري الأنثوي فهو الإسترواديول (E2) Estradiol فيعمل على نمو وتطور بطانة الرحم وقناة فالوب fallopian duct والمهبل vagina وكذلك يساعد على نمو الغدد المتواجدة في عنق الرحم فضلا عن مشاركته في نمو الطبقة العضلية لبطانة الرحم Myometrium (Ryan , 1982) ، وعلى الرغم من كونه أحد الهرمونات الجنسية الأنثوية لكنه يتواجد بكميات ضئيلة في الذكور مقارنة بالإناث (Mechoulam and Denlinger , 1984) . ففي الذكور يتكون من خلايا لايدك وبعض الخلايا الجرثومية وخلايا سرتولي حيث يحافظ على الخلايا النطفية sperm cells من الموت (Carreau *et al.* , 2003) ، فضلا عن أن الإسترواديول يعمل على إطلاق شرارة البلوغ في الإناث عن طريق تأثيره على سلسلة التغيرات في الصفات الجنسية الثانوية (Ruggiero and Likis , 2002) ، أو قد يعمل على تحفيز البيبتيدات العصبية المحفزة للشهية وبالتالي الوصول الى البلوغ ، حيث لوحظ إن هنالك علاقة وطيدة بين تناول الغذاء والهرمونات المبيضية وعلاقتهم بعمر البلوغ في الجرذان (Golu *et al.* , 2008) ، أما الية عمل الإسترواديول فتكون عن طريق إرتباطه بمستقبلاته نوع الفا وبيتا المتواجدة على الغشاء النووي والذي يعمل على الإستتساخ الجيني ليؤدي دوره الفعال في الجسم (Prossnitz and Barton , 2014) .

7-2 هرمون اللبتين Leptin hormone

لقد قام الباحث Kennedy (1953) بأولى الإختبارات التي أجريت على فئران تعاني من السمنة حيث لاحظ الزيادة الوزنية لهذه الفئران وبأربعة أضعاف أكثر من نظيراتها ولم ينتج عنها أي مواليد عند تركها للتزاوج لمدة 12 شهرا ، ثم قامت مجموعة جيفري فريدمان

Friedman's group عام 1994 في جامعة روكفلر بدراسة التسلسل الجيني والصفات الوراثية الخاصة لهذه الفئران والدور الفسلجي للبروتين المكتشف آنذاك (Zhang *et al.* , 1994) ، ينتج اللبتين من النسيج الدهني بواسطة جين متخصص يدعى ب Obese Gene (Ob/gene) ويتحرر الى الدم كبروتين حر أو مرتبط مع بروتين آخر للوصول الى العضو الهدف (Sinha *et al.* , 1996) ، ووصف هذا البروتين بأنه العامل المنظم (المثبت) للدهون Lipostatic factor وسمي من قبل الإغريق بـ Leptos وتعني النحافة Thin (Maffei *et al.* , 1995) ، ومن النظريات المعروفة عن اللبتين قديما هي نشوء إشارات كيميوكيوية Biochemical signals من النسيج الدهني تعمل كآلية استرجاعية سالبة وذلك بتحفيزها للدماغ وإخباره عن حالة الجسم التغذوية (Ingalls *et al.* , 1950) اكتشف فيما بعد أن هرمون اللبتين والذي ينتجه النسيج الدهني والمنظم لمراكز الشهية في الدماغ وأطلق عليه الهرمون المضاد للسمنة Anti-obesity hormone ويسبب انخفاضه كإشارة جوع وارتفاعه كإشارة شبع (Yu *et al.* , 1997) فيما بعد عرف النسيج الدهني هو عضو صمي يعمل على تكوين ببتيدات فعالة بايولوجيا كالأديبونيكتين ، ريسيسيتين ، اللبتين بصورة اساسية و الإسترادايول ، إنترلوكين-6 و TNF α بصورة ثانوية لكونهم يفرزون بصورة اساسية من خلايا الجريب المبيضي والبلعميات و T-cell على التوالي (Laclaustra *et al.* , 2007) وبعد دراسات مطولة لعدد من الباحثين الأمريكيين واليابانيين وُجد ارتباط المستوى العالي من اللبتين في البلازما مع تجمع الدهون في الجسم (Chessler *et al.* , 1998) ، ووجد ان الفئران التي تعاني من السمنة تكون عقيمة ايضا ومن هنا تم ربط العلاقة ما بين هذا الهرمون والتغذية وعلاقتها بالوصول الى البلوغ والقدرة على الاخصاب ، حيث لوحظ عند حدوث طفرة أما للجين المشفر لهرمون اللبتين ob/gene والذي لم يعد قادرا على إنتاج أو استنساخ الأحماض الأمينية الخاصة ببروتين اللبتين أو للجين المسؤول عن تكوين مستقبلات اللبتين (db/ gene) وبذلك تصبح المستقبلات فاقدة لوظيفتها وهذا يؤدي الى ان هذه الفئران تاكل حتى يصل حجمها اربعة اضعاف الحجم الطبيعي فضلا عن عدم وصولها الى مرحلة البلوغ (Lonnqvist *et al.* , 1995) . يتحرر هرمون اللبتين من النسيج الدهني الأبيض White Adipose Tissue بصورة أساسية (Ehrhardt *et al.* , 2003) ، ولكن ليس حصريا بل يمكن أن يتحرر من الأنسجة الأخرى مثل بطانة الرحم ، النخامية ، المشيمة ،

المبيض العضلات الهيكلية ، المعدة ، الغدد اللبئية ، تحت المهاد والخصيتين (Chilliard *et al* ., 2001) ويفرز اللبتين داخل الجسم بشكل نبضات pulses ويصل الى القمة ليلاً في كل من الفئران والإنسان (Jeong *et al* ., 2004) حيث أن تناسق هذه النبضات يكون متشابهاً في الشخص النحيف والبدن على حد سواء ولكن يكمن الاختلاف في ارتفاع النبضة فقط وتكون أعلى في الشخص الذي يعاني من البدانة (Brennan and montzoros , 2007) ، ويعد هرمون اللبتين أحد العوامل المهمة والتي تحافظ على اتزان الطاقة في الجسم Energy Homeostasis (Morton *et al* ., 2006) ويتغير مستوى هذا الهرمون حسب كمية الطاقة المأخوذة ، فيقل مستواه في حالة الجوع وهذا مايفسر لنا ان الجسم يعاني من فقدان الطاقة ويزداد في حالة السمنة (Dalamaga *et al* ., 2013) . فالجوع هو إحدى الحالات الفسلجية التي تعمل على التقليل من إنتاج اللبتين من المناطق التي يتحرر منها وبالتالي قلة مستواه بالدم (Leininger *et al* ., 2000) ، وعلى العكس فإن زيادة كمية الدهون في الجسم له علاقة موجبة مع هرمون اللبتين (Schwartz *et al* ., 1996) ، وبذلك يعمل اللبتين إما بصورة مباشرة على الأنسجة الدهنية خلال تثبيطه لتكوين الدهون Lipogenesis والتحفيز على تحللها Lipolysis (Buettner *et al* ., 2008) ، وإما بصورة غير مباشرة بارتباطه بمستقبلاته الخاصة المتواجدة في المراكز العليا للدماغ وبالتالي يعمل على أيض الدهون والحفاظ على توازن الطاقة بالجسم (Brennan and Mantzoros , 2007) ، وفضلا عن دوره في عملية تنظيم تناول الغذاء (Ahima *et al* ., 1999) فإنه يؤدي دورا كبيرا في تنظيم أخذ الكوكوز (Harris , 1998) ، لقد لوحظ بأن الفئران المعاملة بالستربتوزوتوسين Ztreptozotocin والتي حدث لها فقدان جزئي أو كلي للأنسولين عانت من انخفاض سكر الدم عند إعطاء اللبتين أما الحيوانات التي لم يُعطَ لها اللبتين فماتت جميعا وهذه النتيجة وضحت امكانية استعمال اللبتين كعلاج لمرضى داء السكر (Wang *et al* ., 2010) يؤدي اللبتين دورا في الإستجابة لعوامل الإجهاد والوظائف المناعية (Salzmann *et al* ., 2004) وتكوين العظام (Karsenty , 2006) وكذلك تأثيراته في تنظيم الوظائف العصبية -الصمية والتكاثرية في الإنسان والفئران (Chan and Mantzoros , 2005) ، ودوره في تنظيم التولد

الحراري Thermogenesis وكتلة الجسم والطاقة وذلك بتأثيره على زيادة حرق الدهون فضلاً عن قلة استهلاك الطعام (Patani *et al.* , 2012) .

تشير بعض المصادر الحديثة الى إمكانية استخدام هرمون اللبتين في الولايات المتحدة الأمريكية لعلاج حالات نقص هذا الهرمون خلقياً Congenital Leptin Deficiency وضمور النسيج الدهني Lipodystrophy (Sinha , 2014) ، كما تم استخدام المركب المشابه للبتين والمسمى بـ Metreleptin أو ما يطلق عليه تجارياً Myalept في اليابان (Chou and Perry , 2013).

1-7-2 تركيب هرمون اللبتين Structure of leptin hormone

اللبتين عبارة عن تركيب بلوري رباعي الشكل ويتكون من 167 حامضاً أمينياً ويعرف بـ pro-hormone، حيث يفصل عنه 21 حامضاً أمينياً متواجداً عند النهاية الأمينية له قبل أن يتحول إلى بروتين ناضج في جهاز الدوران كبروتين متكون من 146 حامضاً أميني (Prolo *et al.* , 1998) ينتمي هذا الهرمون إلى عائلة الساييتوكينات طويلة السلسلة والمتضمنة هرمون النمو والإنترلوكين 6 والعامل المثبط لإبيضاض الدم Leukemia Inhibitory factor (Madej *et al.* , 1998) .

2-7-2 مستقبلات اللبتين Leptin receptor

يرتبط اللبتين بمستقبلاته على العضو الهدف كباقي الهرمونات لإداء وظائفه البيولوجية ، حيث ينتمي مستقبل اللبتين obese-Receptor (ob-R) إلى عائلة Cytoplasmic Tyrosin Kinase والذي يعود بدوره إلى Janus kinase (JAKs) (Lee *et al.* , 1996) ، والجين الذي يشفر كل مستقبلات اللبتين يدعى (db/Gene) Diabetes Gene (Tartaglia *et al.* , 1995) وتوجد مستقبلات اللبتين بستة أشكال (Wang , 1998) ، وكل شكل من هذه الأشكال يمتلك جزئين الأول يقع خارج الخلية والذي يحتوي على مواقع لإرتباط اللبتين ويدعى بـ منطقة خارج الخلية Extracellular domain ويكون متشابهاً في الأشكال الستة (Ihle , 1995) ، أما الجزء الثاني فيكون باطوال مختلفة (Uotani *et al.* , 1999) ، ويعود سبب هذا التباين إلى الاختلاف في عدد وتسلسل الأحماض الأمينية الواقعة في الجزء الواقع عبر الاغشية Trans membrane والجزء الساتوبلازمي cytoplasmic domain (Liu *et al.* , 1997) ، وبهذا يكون المستقبل ob/Rb هو أطول أنواع المستقبلات المسؤولة

عن الدور الحيوي للبتين بينما ال ob/Rc يعد أقصرها طولاً ، في حين يشتمل المستقبل ob/Rf على جزء إضافي يقع عبر الإغشية Trans membrane domain حيث يعمل على نقل اللبتين عبر غشاء الخلايا (Huang *et al* ., 2001) . أما المستقبل ob/Re فهو من المستقبلات الذائبة لأنه فاقد لكل من الجزء الساييتوبلازمي ومابين الأغشية ويدور في جهاز الدوران كمستقبل ذائب ، ويصنع إما بصورة مباشرة من الحامض النووي الريبوزي الرسولي messenger Ribonucleic acid (mRNA) وإما يتكون من الإنشطار التحلي لبروتينات المستقبلات المرتبطة بالأغشية من نوع ob/Ra (Gallardo *et al* ., 2005) يرتبط اللبتين مع الجزء الذائب من مستقبله ليساعده من أجل بقاءه لفترة أطول في جهاز الدوران (Huang *et al* ., 2001) ، لكن بعد تحرر اللبتين من مستقبله الذائب في الدم يعود ليرتبط بمستقبلاته المتواجدة على غشاء الخلية (Yang *et al* ., 2004) ، أما آخر نوعين من المستقبلات وهما ob/Ra ، ob/Rd فيرتبط بهما اللبتين ليعملا على نقله (Bartha *et al* ., 2005) ، وعند ارتباط اللبتين بالجزء الخارجي من المستقبل يعمل على تحفيز الجزء الساييتوبلازمي منه ويعطي إشارة الى داخل الخلية بواسطة تحفيزه (STAT) Signal Transducers and Activator of Transcription ويرتبط هذا بدوره بعد تحفيزه باللبتين بال Janus Kinase (JAK) حيث يعد هذان العاملان الطريقتين الرئيسيين لارسال المعلومات الى داخل الخلية بعد تحفيز مستقبله (Niswender *et al* ., 2001) ثم تحدث عملية فسفرة (STAT) عن طريق Phospho Inositide - 3 Kinase (PI3K) وبمساعدة الإنزيم Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) (Frühbeck , 2006) وبعدها ينتقل إلى النواة ويرتبط بال DNA ثم الإستتساخ الجيني للمستقبل (Banks *et al* ., 2000) .

تتواجد مستقبلات اللبتين نوع ob/Rb بكثرة في نوى الجهاز العصبي المركزي والواقعة تحت المهاد (Heretier *et al* ., 1997) ، وكذلك في الجهاز العصبي المحيطي والكبد والعضلات الهيكلية والبنكرياس والنسيج الدهني (Muoio and Lynis-Dohm , 2002) وتعتمد أعدادها على مستوى اللبتين في مصل الدم ، حيث تزداد أعداد هذا المستقبل في الفئران الحاملة ل ob/gene وعلى العكس نقل في الفئران الفاقدة له (Tortoriello *et al* ., 2007) ، وتتواجد أيضا بالمبيض حيث تقع في الطبقة الحبيبية Theca granulosa وبين الخلايا الخالية

Interstitial cells (Karlsson *et al.* , 1997) فضلا عن تواجدها في الخصية في خلايا لايدك وفي خلايا غدة البروستات (Caprioa *et al.* , 2003) وفي المشيمة (Bodner *et al.* , 1999) وكذلك الغدة اللبئية (Silva *et al.* , 2001) .

2-7-3 إفراز اللبتين Leptin secretion

تعمل الخلايا الدهنية في الحالات الطبيعية غير المحفزة على إنتاج وتحرر اللبتين وبهذا يبقى محتوى هذا الهرمون داخل الخلية ثابتا أما وجود العوامل المحفزة لإفرازه فيؤدي الى زيادة تكونه وإفرازه من داخل الخلية بكمية اكبر من القيم الطبيعية له (Cammisotto *et al.* , 2006) ، ومن خلال المشاهدات السريرية (التطبيقية) للباحثين لوحظ بأن العامل الأكثر أهمية في تحديد إفراز اللبتين هو كمية الطاقة الموجودة في الغذاء Caloric intake وكمية الطاقة المخزونة في الخلية الدهنية (Maffei *et al.* , 1995) . فضلا عن اعتماده على توزيع كتلة الدهون في الجسم حيث يكون اللبتين أعلى في الدهون المتواجدة تحت الجلد أكثر من أي نوع اخر من الدهون في الإنسان ، أما في الجرذان فيكون مستواه أعلى في الدهون الحشوية وخاصة الوسادة الدهنية المتواجدة فوق البربخ (Trayhurn *et al.* , 1995) ويعتمد إفراز اللبتين من الخلايا الدهنية على كمية الكالسيوم المتواجدة في الجسم وذلك لأن دخول الكالسيوم الى الخلايا الدهنية يسبب التحام الحويصلات الإفرازية الحاوية على اللبتين مع الغشاء البلازمي وطرحها بواسطة الإخراج الخلوي Exocytosis (Cammisotto and Bukowiecki , 2003) . كما إن عامل الإضاءة يؤثر على إفراز هذا الهرمون فيكون مستواه قليلاً نهاراً ويزداد ليلاً (Bernabucci *et al.* , 2006) ، وتزيد هرمونات أخرى مثل الأنسولين وهرمونات قشرة الكظر من إفراز اللبتين ، أما هرمونات الدرقية فتقلل من إفرازه (Considine , 2001) ، كما وجد ايضا إن عاملي الجنس والعمر يعدان من الأمور المهمة التي تحدد إفراز اللبتين حيث يقل إفرازه وبنسبة 2-3 مرات في الذكور مقارنة بالإناث (Montague *et al.* , 1997) ويكون إفرازه قليلاً في الجرذان حديثي الولادة مقارنة بالمراحل العمرية الأخرى (Rayner *et al.* , 1997) . كما لوحظ أن هناك زيادة في إفراز هذا الهرمون عند مرحلة البلوغ وخاصة عند نضج البويضة (Popovic and Casanueva , 2002) ، و يزداد ايضا إفراز اللبتين في الأم الحامل من دون اي نقصان أو قلة تناول الغذاء

(Ehrhardt *et al.* , 2001) ، وأخيراً يتأثر إفراز اللبتين بالفعاليات الفيزيائية وبصورة معتمدة على التغيير في طاقة الأيض فمثلاً يقل مستواه عند التعرض للبرودة (Thong *et al.* , 2000).

2-8 هرمون اللبتين والبلوغ **Leptin and Puberty**

أن الوصول الى مرحلة البلوغ مرتبط بوزن الجسم والحالة التغذوية وكمية الطاقة الايضية المؤكسدة (Zhang *et al.* , 1994) ومن هنا إنبثقت عدة دراسات لإكتشاف الهرمون المشتق من النسيج الدهني وهو ما يعرف حالياً بهرمون اللبتين والذي يعمل كموصل للمعلومات الى الدماغ عن حالة الجسم التغذوية والطاقة اللازمة لتحفيز البدء بمرحلة البلوغ (Chan *et al.* , 2007) ، حيث أن لهذا الهرمون دوراً تنظيمياً لعملية التكاثر يكمن في تداخله مع المحاور التي تربط تحت المهاد - النخامية - القند لكلا الجنسين (Rago *et al.* , 2009) ، توجد مستقبلات هرمون اللبتين على النوى العصبية الفارزة لهرمونات القند الواقعة تحت المهاد ، كما أن اللبتين يعمل على كل من أجسام الخلايا العصبية والنهايات المحورية للنوى التي تفرز الهرمون المحرر لهرمونات القند GnRH ، كما ان للبتين دور مميز (مرخص) لبدء البلوغ *permissive role* (Watanobe and Schioth (2002) وذلك إما بتأثيره المباشر على زيادة إفراز الهرمون المحرر لهرمونات القند GnRH والذي بدوره يؤثر على الغدة النخامية لإفراز الهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريب وإما بتأثيره غير المباشر على هرمون النمو وعامل النمو المشابه للأنسولين (ILGF) حيث يؤثر هذا بدوره على مستوى النمو وكتلة العضلات وعملية التمعدن في الهيكل العظمي *Mineralization* (Maqsood *et al.* , 2007) وأكد الباحث (Barash *et al.* (1996) وجماعته على دور اللبتين المباشر في إفراز الهرمون المحرر لهرمونات القند GnRH من خلال دراسته التي تضمنت إعطاء اللبتين للفئران العقيمة والذي أدى الى زيادة الهرمون المحفز لنمو الجريبات FSH والهرمون اللوتيني LH في الإناث مع زيادة في أوزان المبايض والرحم والتي كانت تعاني من الضمور ، ومن هنا يمكن تأكيد الدور الحيوي للبتين في العلاقة ما بين العمليات التكاثرية والتغذوية (Sahu , 2003) وأشارت دراسات أخرى الى الدور المباشر للبتين في تنظيم الوظائف التكاثرية للذكور (Tena-Sempere and Barreiro , 2002) ، حيث وجد بأن الوسادة الدهنية الواقعة فوق البربخ في الجرذان تنتج كميات كبيرة من اللبتين

ويواقع 10 نانوغرام / مليون خلية 10 ng/million cells (Arner , 2001) ولوحظ ايضا وجود مستقبلات خاصة لهذا الهرمون على الغشاء البلازمي للنطفة والغدد الجنسية اللاحقة (Malendowicz *et al* ., 2006) وكما لوحظ وجود هذا الهرمون في كل من النيبات المنوية للخصية Seminiferous tubules وبلازما النطف Seminal plasma (Jope *et al* ., 2003) . يعمل هذا الهرمون على إكساب النطف القدرة على الإخصاب وذلك لدوره في تجميع ركائز الطاقة والتي تستهلك أثناء عملية إكتسابها القدرة على الإخصاب Capacitation (Wabitsch *et al* ., 2001) وهذا يؤكد ما لاحظته Kasa-Vabu *et al* . (2006) بوجود إرتفاع معنوي للبتين في مرحلة ما قبل وأثناء وبعد البلوغ في كل من إناث وذكور الجرذان ، أما الباحثون (Suter *et al* . (2000) فقد لاحظوا حدوث تغيرات في مستوى الهرمون اللوتيني في فترة ما قبل البلوغ والذي يكون ضروريا ومرافقا لظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان مع تغيرات طفيفة في تراكيز هرمون اللبتين حيث يؤثر هرمون اللبتين على زيادة إنتاج الهرمونات الستيرويدية والمرافقة لزيادة نسبة الدهون في الجسم . كما وتوجد مستقبلات هرمون اللبتين على خلايا الجريبات المبيضية ، فضلا عن دوره الرئيسي في نمو ونضج الجريب المبيضي (Lindheim *et al* ., 2000) ، حيث لوحظ حدوث فشل في نمو الجريب المبيضي في النساء الفاقات لمستقبلات اللبتين (Duggal *et al* ., 2000) . في دراسة أجريت من قبل الباحث (O'Neil *et al* . (2001) أكد خلالها العلاقة بين اللبتين والهرمونات المبيضية ولاحظ بأن إزالة المبايض في إناث الجرذان يؤدي إلى قلة تكون هرمون اللبتين وأوعز السبب إلى تأثير الأستروجين على البادئات promoters الموجودة على جين هذا الهرمون والتي تعمل بعد تحفيزها على البدء بإنتاج هرمون اللبتين من الجين المشفر له ، وبعد ارتفاع مستواه وخاصة عند مرحلة البلوغ في الإناث يؤثر بدوره الإيجابي على مستوى هرمون الأستروجين (Garcia-Mayor *et al* ., 1997) ويحدث العكس في الذكور فعند مرحلة البلوغ يقل مستوى هرمون اللبتين بسبب تأثيره بهرمون التيستوستيرون حيث يعمل الأخير على تثبيطه (Moon *et al* ., 2013) . لكن وفي دراسة أخرى للباحثين Clayton and Truman (2000) اوضحت عدم تغير مستوى اللبتين في مرحلتي ما قبل وعند البلوغ وبهذا فقد أكد عدم وجود دور للبتين في عملية البلوغ ولكن غيابه يرتبط بتأخر البلوغ، إن الشخص الذي يعاني من الطفرة الوراثية في جين اللبتين أو في الجين المسؤول عن

تكوين مستقبلاته يلاحظ عليه ضمور واضح في الأعضاء والغدد التكاثرية مع انخفاض في مستوى كل من هرموني اللوتيني والمحفز للجريب وبالتالي عدم وصوله لمرحلة البلوغ وان اعطاء اللبتين لهذه الحالة يمكن أن يصلح الإضطرابات الحاصلة في الجهاز التكاثري للانسان (Farooqi *et al.* , 2007) ، وإن هرمون اللبتين وإن كان مستواه عالياً في فترة ما قبل البلوغ فوحده غير كافٍ لبدء عملية البلوغ (Beretta *et al.* , 2000) . أما عن دوره غير المباشر في بدء البلوغ فيرتبط مع التغذية الجيدة التي تؤدي الى التسريع من عملية بدء البلوغ (Yu *et al.* , 1997) وعلى العكس فإن سوء التغذية يؤثر سلباً على ذكور وإناث الجرذان المولودة حديثاً (Mia *et al.* , 2001) وذلك لوصول الجسم إلى مرحلة البلوغ عندما يكون مخزون الدهن فيه قد وصل إلى المستوى المطلوب لتحرر اللبتين من النسيج الدهني الى مجرى الدم (Cheung *et al.* , 1997) ، وإن تأثير هذا الهرمون لا يقتصر فقط على مراكز الشهية لكنه يعمل على أكسدة الأحماض الدهنية الحرة لتحرير الطاقة للعمليات الحيوية والتغيرات الفيزيائية التي تعمل على إيصال الجسم الى مرحلة البلوغ (Mann *et al.* , 2000) . اما في الفئران فيصل مستوى هذا الهرمون إلى أعلى مستوياته عند بدء النمو والتطور الجسمي وبعدها يقل أثناء البلوغ (Ahima *et al.* , 1998) ، في حين يرتفع في الجرذان أثناء البلوغ (Gruaz *et al.* , 1998) . أما في القرود فلا يزداد مستوى اللبتين أثناء البلوغ (Arslanian *et al.* , 1998) . واختلفت الآراء حول دور اللبتين في عملية البلوغ حيث أوضح (Clement *et al.* , 2001) . وجماعته بأن اللبتين ليس الشرارة الأيضية لبدء البلوغ والنضوج الجنسي ولكنه احد العوامل الضرورية للبدء بعملية البلوغ .

2-9 هرمون اللبتين والإجهاد leptin and Stress

يعمل هرمون اللبتين على التقليل من التأثيرات السلبية للإجهاد عن طريق علاقته الوثيقة مع بروتينات الإجهاد ، فالتعرض للعوامل المجهدة يعمل على زيادة تصنيع مجموعة من البروتينات التي تعود لعائلة بروتينات الإجهاد الحراري HSP (Rokutan *et al.* , 1998) ، وبالاخص HSP70 (Ryan and Hightower , 1996) . فمنذ بداية استئساخ الجين المسؤول عن HSP70 يُعطى إشارة الى هرمون اللبتين (Carvalho *et al.* , 2003) ليعمل مع HSP70 للتقليل من أذى العوامل المجهدة (Figueiredo *et al.* , 2007) ، وهذا دليل على

أن اللبتين يعمل على التعديل من الإستجابة الإجهادية اي له الدور في المحافظة على أقل تأثير سلبي للإجهاد في صغار الجرذان أثناء نموها (Oates et al ., 2000).

كما ويؤثر هرمون اللبتين على الإستجابة للإجهاد أيضا عن طريق تداخله بمحور الإجهاد المتمثل بتحت المهاد-النخامية-الكظرية و بالتالي تأثيره على تحرر الهرمون المحرر لقشرة الكظر CRH (Maeda et al ., 1994) وهذا بدوره يعمل على زيادة الستيرويدات القشرينية من الكظر والتي تعمل على زيادة التعبير الجيني لهرمون اللبتين من النسيج الدهني أثناء التعرض للإجهاد (Williams et al ., 2000) . وبما ان الاختلال في مستويات الطاقة في الجسم يعد عامل إجهاد فقد لوحظ ان هرمون اللبتين يعمل على تنظيم مستويات الطاقة وذلك بنقل الإيعازات من البيئة الداخلية أو الخارجية إلى الجهاز العصبي المركزي (Krol et al ., 2007) . اثبتت دراسات عديدة على أن إنخفاض مستوى اللبتين في الثدييات الصغيرة أثناء تعرضها للبرودة كعامل للإجهاد يعمل كإشارة لجوع الحيوان و ترسل هذه الإشارات إلى الدماغ لتبنيه بالنقص الحاصل بالطاقة (Tang et al ., 2009 ; Yang , 2011) . يرتبط اللبتين بمستقبلاته المتواجدة في الأنسجة الخاصة بتكوين الحرارة مثل النسيج الدهني (Collins et al ., 1996) والعضلات الهيكلية التي تعد من أهم مصادر إنتاج الحرارة وذلك عن طريق تحفيز الجهاز العصبي السمبثاوي والذي يعمل على تحرر Catecholamine ، والتي تؤدي الى تحرر الطاقة من مخازنها (Dullo et al ., 2002) . ان وجود الأحماض الدهنية الحرة خارج الخلية يُعد دليلاً على تحلل الدهون Lipolysis حيث يحصل تحلل الدهون في حالة تعرض الجسم للإجهاد مثل زيادة الفعاليات الفيزيائية والجوع والتعرض للحرارة وتعمل الأحماض الدهنية الحرة بعد تحررها كآلية استرجاعية سالبة لتنشط إفراز هرمون اللبتين (Cammisotto et al ., 2003) .

10-2 هرمون اللبتين وعلاقته بالايض و تنظيم الطاقة

Leptin and Relation ship with metabolism and energy regulation

يمكن تعريف مصطلح الأيض Metabolism بأنه توفير الطاقة والغذاء لجسم الكائن الحي حتى يقوم بوظائفه الحيوية بصورة منتظمة ومتوازنة ومن ضمن هذه الوظائف القدرة على التكاثُر وبهذا يؤدي اللبتين دورا مهما في ربط الحالة الأيضية مع الوظائف التكاثرية وذلك بتداخله مع محور تحت المهاد - نخامية - القند HPA (Wauters et al ., 2000) . وقد لاحظت

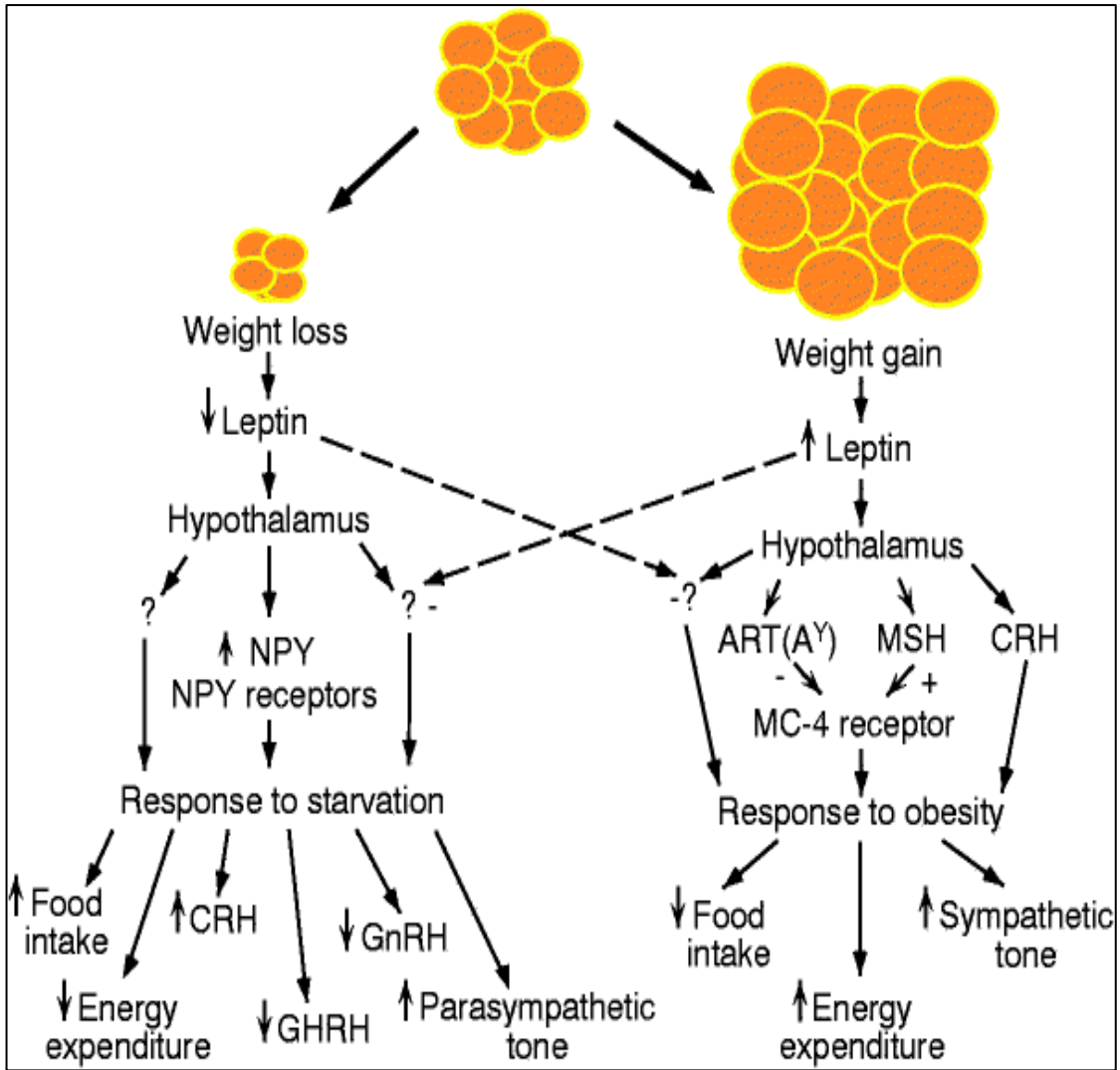
منظمة الصحة العالمية (World Health Organization (WHO) إن سبب عدم توازن الطاقة في الجسم هو نتيجة الإختلال الحاصل بين السرعات الحرارية المأخوذة والسرعات الحرارية المتحررة ويحصل الإتزان بالطاقة عند توافق كمية الطاقة المأخوذة والمتحررة مع إحتياجات الجسم للقيام بوظائفه الحيوية (Celine et al ., 2012) ومن هنا إنبتقت أولى النظريات التي فسرت العلاقة بين تنظيم الشهية والإتزان في طاقة الأيض حيث أفترض وجود اشارات من النسيج الدهني تعمل كألية إسترجاعية سالبة لمراكز الشهية وذلك لتنظيم أخذ الغذاء وسميت بالنظريات المنظمة لكمية الدهن في الجسم Lipostatic Theories ومنها أكتشف اللبتين وتم وصفه بالهرمون المنظم لكتلة الدهن adipostate hormone (Marcello and William , 2008). وأكد الباحثون (Bowen et al ., 2003) من خلال تجاربهم على الفئران بأن إعطاء اللبتين يؤدي الى قلة تناول الغذاء ونقصان في وزن الجسم بالإعتماد على الجرعة المعطاة ونوعية الفئران المستخدمة بالتجربة وطرق تربيتها، فضلا عن ذلك فإن اللبتين المعطى للفئران التي تعاني من الاضطرابات الغذائية بسبب الطفرة الحاصلة في الob/gene قد أدى إلى رجوعها للحالة الطبيعية (Kebanov et al ., 2005) ، وأشار الباحثون (Gavrilova et al ., 2000) الى أن نقل النسيج الدهني من الفئران الطبيعية الى أخرى تعاني من تحطم في نسيجها الدهني lipodystrophic أدى الى إعادة التوازن الأيضي في الجسم ، حيث يلعب اللبتين دورا مهما في المحافظة على الاتزان في الطاقة الأيضية على مستوى النسيج (Halaas et al ., 1995) ، كما يعتقد بأن له القدرة على التحويل في أبيض النطف وحسب الطاقة المطلوبة وبصورة غير معتمدة على مستوى اللبتين في جهاز الدوران وذلك لإمتلاك النطف الجين المسؤول عن تكوينه (Tang et al ., 2009) وبهذا يكون للبتين دوراً حيوي ومؤثر في إكساب النطف القدرة على الإخصاب (Aqila et al ., 2005).

لقد لوحظ وجود علاقة موجبة وقوية بين مستوى اللبتين وكتلة الدهن المتواجدة في كلا الجنسين ، حيث ذكر (Isabelle et al ., 2007) بأن الفئران المعرضة للركض high runner mice إنخفضت كمية الدهون في جسمها متزامنة مع إنخفاض مستوى اللبتين ، ولا يعمل اللبتين لوحده في تنظيم الأيض ولكن يشاركه بعض من الهرمونات الأيضية الأخرى مثل هرمونات الدرقية (Huszenicza et al ., 2002) ، حيث يعمل Thyroxine (T3,T4) , Triiodothyronine على تنظيم تكون ومستوى اللبتين

(Chilliard *et al* ., 2005) فضلا عن التأثير المباشر للأنسولين والذي يعد من الهرمونات الأيضية على النسيج الدهني (Pelleymounter *et al* .,1995) . استنتج الباحثون (Antunovic *et al* ., 2010) أن زيادة هرمون اللبتين تكون مصاحبة لزيادة الانسولين في الحملان والتي تكون في مرحلة النمو وبذلك يعد تقدير مستوى اللبتين كعلامة دالة لمعرفة التغيرات الأيضية في الحملان النامية ، كما ويتأثر مستوى اللبتين بالقشريات السكرية والمنظمة للأبيض فضلا عن الهرمونات الستيرويدية الجنسية sex steroidal hormones (Ban-Tokuda *et al* ., 2008) .

أن آلية عمل اللبتين في تنظيمه لعملية أخذ الغذاء فتكون عن طريق شبكة عصبية توصل المعلومات إلى تحت المهاد (Marsh *et al* ., 2003) ، حيث توجد مستقبلات اللبتين من نوع ob-Rb بكثرة في منطقة تدعى النواة المقوسة (ARC) arcuate nucleus وتحتوي هذه المنطقة على نوعين من النوى تعمل إحداها عكس الأخرى وتسمى الأولى بالمشهي (المحفز للشهية) Orexigenic (anabolic) (appetite-stimulant) ، بينما تسمى الثانية بالكابتة للشهية Anorexigenic (catabolic) (appetite-suppressant) (Chilliard *et al* ., 2005) ، ويوجد ضمن Orexigenic center خلايا عصبية تفرز ببتيدات تدعى Agouti-related peptide (AgRP) و Neuropeptid Y (NPY) وتعد هذه الخلايا النوى الأولى التي تستجيب للجوع والشهية (Tolle and Low , 2008) ، وبذلك تعمل على التقليل من الأبيض (Lin *et al* ., 2000) ، أما النوع الثاني من النوى والذي يقع ضمن المركز الكابت للشهية anorexigenic center فتسمى (POMC) Cocaine and amphetamine regulated (cART) و Propiomelanocortin transcript و هي تعمل بدورها على التقليل من تناول الغذاء (Cone , 2005) . فعند وجود اللبتين في جهاز الدوران يرتبط بمستقبلاته المتواجدة على اجسام الخلايا العصبية الواقعة ضمن Orexigenic center ويعمل على تثبيط الشهية ، وفي الوقت نفسه يحفز Anorexigenic center اي يعطي الاحساس بالشبع (Ahima *et al* .,1998) فاللبتين له القدرة على التحكم بوزن الجسم من خلال تأثيره على مراكز الشهية من جهة والتحكم في السيطرة على إفراز الهرمونات المحفزة لهرمونات القند المسيطرة على البلوغ من جهة أخرى وبهذا يعمل

اللبتين كوسيط لتنظيم الشهية وتنظيم البلوغ في الوقت ذاته (Kalra and Kalra , 1996) (الشكل 3) . كما أن قلة الطاقة في الجسم يؤدي إلى إطلاق إشارات بواسطة هرمون اللبتين لتحفيز الشهية وتحفيز Orexigenic neurons وتنشيط للمراكز الكابطة للشهية anorexigenic center بهدف توفير الطاقة للجسم (Morgan and Mercer , 2001) ، حيث يتغير مستوى اللبتين أكثر عندما يحصل قلة في تناول الغذاء مقارنة بزيادة تناول الغذاء (Chin-Chance *et al.* , 2000) في حين يكون تأثير اللبتين أكثر نتيجة التغير الحاد في توازن الطاقة عن علاقته بالشهية (Mars *et al.* , 2006) . لاحظ الباحثان (2006) Lechan and Fekete بأن تجويع الفئران أدى إلى زيادة إفراز الببتيد من نوى AgRP وبالتالي زيادة الرغبة في أخذ الغذاء ، بينما لوحظ بأن إزالة أو إستئصال النوى الفارزة لبتيد AgRP يعرض حياة الفئران للموت بسبب الجوع الشديد (Bewick , 2005) ، وبالعكس فإن تحفيزها تجريبيا يؤدي إلى زيادة مطولة لعملية تناول الغذاء (Atasoy *et al.* , 2012) . وفي دراسة قام بها الباحثان (2008) Scaramuzzi and Martin لوحظ بأن حرمان القوارض من التغذية أدى إلى انخفاض في طاقة الجسم وتنشيط إفراز الهرمون المحرر للكونادوتروبينات GnRH من تحت المهاد والهرمون اللوتيني LH من النخامية وبالتالي عدم حدوث الإباضة ، واستنتج الباحثان (2000) Clayton and Trueman أن نقصان اللبتين ليس السبب الأساسي في السمنة وأن إعطائه لا يؤدي الى تحسين صحة الحيوان الذي يعاني من السمنة ولكن قياسه في البالغين يعد كعلامة على كمية الدهون أما في صغار العمر فانه يعمل على التسريع من الوصول الى البلوغ الجنسي ويحافظ على وظائف الهرمونات المحفزة لإفراز الهرمونات المحررة للكونادوتروبينات GnRH.



الشكل (3) يوضح العلاقة بين النسيج الدهني - وزن الجسم - اللبتين - الغدة النخامية

(Friedman and Halaas , 1998)

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل Materials and methods

3-1- الأجهزة والأدوات المستخدمة

الجدول (2) الأجهزة والأدوات المستخدمة في الدراسة

| الشركة المصنعة والمنشأ | اسم الجهاز او الاداة | ت |
|--|---|----|
| Rowenta , France | ميزان الكتروني | 1 |
| Sartorius Elecetrical Balance , Germany | ميزان كهربائي حساس | 2 |
| Heraeus , Germany | جهاز طرد مركزي | 3 |
| Hirschmann laborge heparinized capillary tube rate Germany | أنابيب شعرية مهبنة | 4 |
| Olympus , Japan | مجهر ضوئي | 5 |
| Heraeus , Germany | حاضنة | 6 |
| Thermo , Germany | ماصات متغيرة ومتعددة الأحجام | 7 |
| JFL , Korea | جهاز تقطير | 8 |
| ELISA Reader (BioTeck).USA | جهاز لقراءة النتائج (اليزا) | 9 |
| Vacutest-Italy | أنابيب اختبار | 10 |
| محلية الصنع | حاضنة خشبية لاستحداث الإجهاد الحراري | 11 |
| محلية الصنع | حاضنة لإستحداث الإجهاد الحراري | 12 |
| Shanghai Crystal Day BioTech CO. , LTD-china | Rat Heat Shock Protein 70 (HSP70) ELISA Kit | 13 |
| Shanghai Crystal Day BioTech CO. , LTD-china | Rat Leptin (LEP) ELISA Kit | 14 |
| Shanghai Crystal Day BioTech CO. , LTD-china | Rat Testosterone (T) ELISA Kit | 15 |
| Shanghai Crystal Day BioTech CO. , LTD-china | Rat Luteinzing Hormone (LH) ELISA Kit | 16 |
| Shanghai Crystal Day BioTech CO. , LTD-china | Rat Estradiol (E2) ELISA Kit | 17 |

3-2 المحاليل المستخدمة

| التسلسل | اسم المحلول | الشركة المصنعة والمنشأ |
|---------|---------------|------------------------|
| 1 | داي أثيل إيثر | Scharlu , Spain |
| 2 | ماء مقطر معقم | محلي |

3-3 حيوانات التجربة :-

استخدمت 20 انثى و 7 ذكور من الجرذان البيض البالغة White Albino Rats تراوحت أوزانها ما بين 175-225 غم وتركزت للتكاثر واستخدمت المواليد الصغار الناتجة منها في هذه الدراسة ، تمت تغذية حيوانات التجربة على علف جاهز ومتوفر حسب المواصفات القياسية في بيت الحيوانات / كلية الطب/ جامعة هولير الطبية ، حيث عُدت الخلطة العلفية بإضافة الطحين والملح وذلك لضمان تجانس المادة العلفية وتسهيل تشكيل القطع الغذائية بهيئة مكعبات بطول 2-3 سم لسهولة تناولها ، وأعطى العلف بصورة يومية ومستمرة طيلة فترة التجربة . تضمنت الدراسة 45 من الذكور و45 من الإناث . استخدمت الحيوانات المولودة حديثاً في تجارب البحث لضمان كونها غير معاملة مسبقاً ، حيث تمت تربية صغار الجرذان الخاصة بالتجارب الى عمر الفطام (بعمر 21 يوماً) (Nigel et al , 2009) . وضعت الحيوانات في أقفاص ذات أبعاد (20x25x20) سم وبظروف مختبرية خاصة تمثلت بدورة ضوئية طبيعية 14 ساعة إضاءة و10 ساعات ظلام ، وبدرجة حرارة الغرفة (22±2) م° مع رطوبة نسبية تراوحت بين (20-30) % ، واعطيت الجرذان الماء والعليقة بصورة حرة (*ad libitum*) ، وتم إجراء التجربة خلال الفترة الواقعة بين كانون الثاني 2015- تشرين الأول 2015 ، جرت عملية تربية وتكاثر هذه الحيوانات والتجارب البحثية في بيت الحيوانات التابع لكلية الطب / جامعة هولير الطبية /أربيل.

3-4 تصميم التجربة

قسمت الجرذان بشكل عشوائي كل حسب جنسه عند عمر الفطام (21 يوماً) الى ثلاثة مجاميع للذكور وثلاثة اخرى للإناث بواقع (15) جرد لكل مجموعة وكانت المجاميع كالاتي:

أ- المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) : إعدت مجموعة السيطرة والتي لم يتم تعريضها للإجهاد الحراري ، حيث وضعت الحيوانات بدرجة حرارة الغرفة والتي كانت $(2\pm 2)^\circ\text{C}$.

ب- المجموعة الثانية (إجهاد حراري مزمن): عرضت حيوانات هذه المجموعة للإجهاد الحراري المزمّن بدرجة 38°C لمدة ساعة واحدة يومياً (9-10 صباحاً) ابتداءً من عمر الفطام (Sinha, 2013) حتى عمر البلوغ .

ج- المجموعة الثالثة (إجهاد حراري حاد) : عرضت حيوانات هذه المجموعة للإجهاد الحراري الحاد بدرجة 38°C ولمدة 4 ساعات متتالية يومياً (9 صباحاً-1 ظهراً) (Sinha, 2013) ابتداءً من عمر 35 يوم إلى 39 يوم من عمر الجرذ (أي لمدة خمسة أيام متتالية) (Agrawal and Gupta , 2013) . علماً بأنه تم تعريض الحيوانات للإجهاد الحراري بنوعيه الحاد والمزمّن باستخدام حاضنة محلية خاصة تم تصنيعها لهذا الغرض مجهزة بمصدر للهواء الحار مع جهاز ترموستات لضبط درجة الحرارة بداخلها ، كما وضع بداخلها وعاء يحتوي على الماء لتوفير الرطوبة ، وتم التأكد من ضبط حرارة الحاضنة من خلال محرار الكتروني وضع بداخلها لهذا الغرض الشكل (4) .



الشكل (4) يمثل حاضنة خشبية محلية الصنع لاستحداث الإجهاد الحراري

3-5 معاملة الحيوانات في التجارب

3-5-1 الذكور: كان عددها 45 جرذاً بعمر الفطام (توزعت على ثلاث مجموعات) ، حيث تم تقسيم الذكور في المجاميع الثلاثة الى ثلاث فئات عمرية لكل مجموعة وبواقع 5 ذكور لكل فئة عمرية (ضمن المجموعة الواحدة) وكالاتي :

1- الفئة العمرية الأولى (مرحلة ما قبل البلوغ) pre-pubertal stage والتي جمع منها الدم بهدف الحصول على المصل عند اليوم 30 من عمرها (Nageeb, 2010).

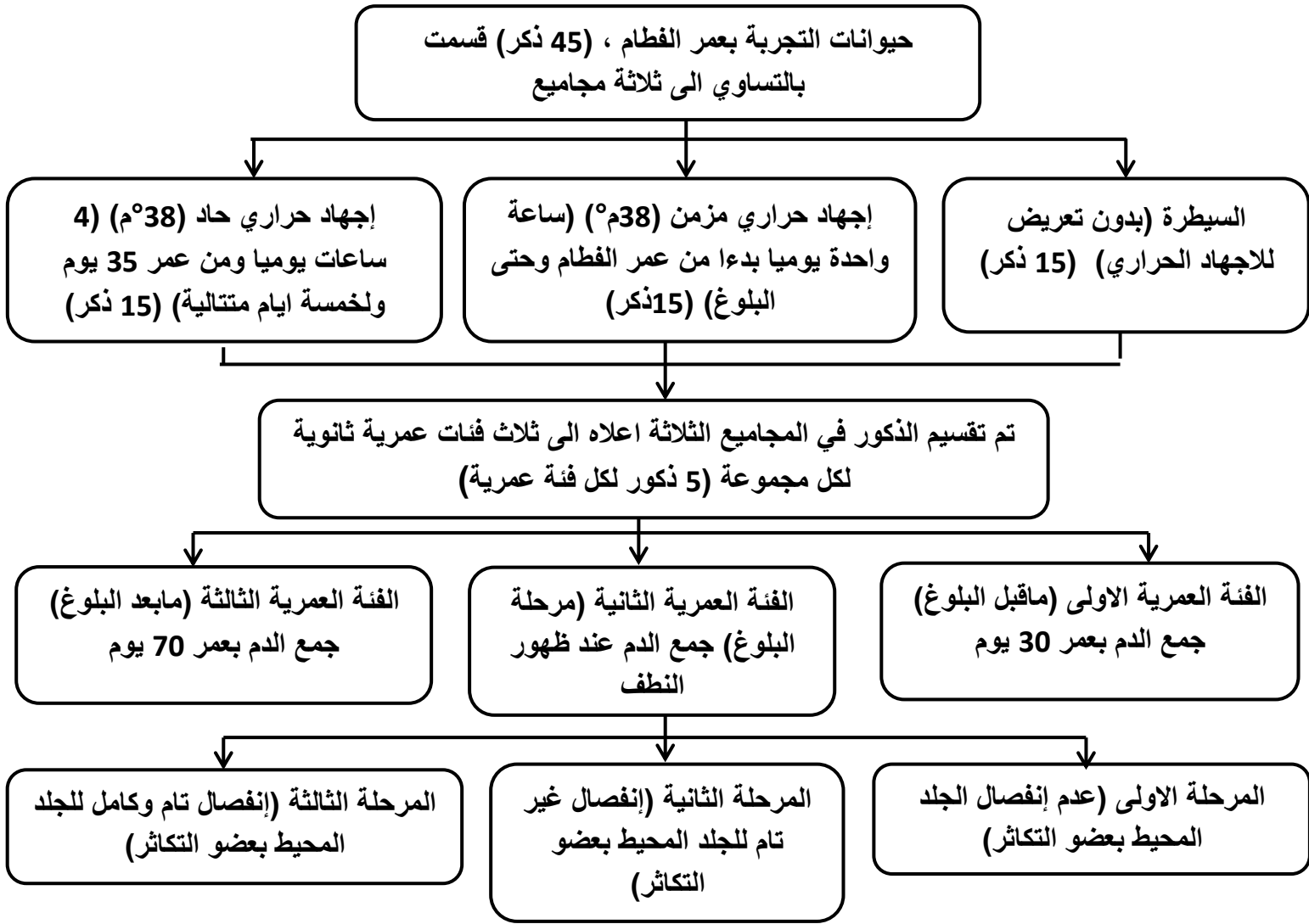
2- الفئة العمرية الثانية (مرحلة البلوغ) at pubertal stage وجمع منها الدم بهدف الحصول على المصل في الوقت الذي تم من خلاله مشاهدة النطف ، كما تم قبل ذلك متابعة وقت انفصال القلفة عن عضو التكاثر والمسماة Balano-preputial skin fold separation (BPS) (Elise et al ., 2002). حيث تم التعرف على خاصية الانفصال هذه وذلك بالضغط البسيط على منطقة الجلد المحيط بعضو التكاثر وإعطاء درجات لمرحلة الانفصال وكانت كالاتي :-

المرحلة الأولى : تمثلت بعدم انفصال الجلد المحيط بعضو التكاثر مع بداية لظهور OS-Penis.

المرحلة الثانية : صاحبها الانفصال غير التام للجلد المحيط بعضو التكاثر incomplete separation ، ويمكن تعريفها بأنها القدرة على رجوع الجلد المحيط بعضو التكاثر الى منتصف المسافة عن نقطة الانفصال.

المرحلة الثالثة : تمثل الانفصال التام للجلد عن عضو التكاثر complete separation مع ظهور OS-Penis بوضوح على شكل حرف W (W-shape) (Courtney et al ., 2012)، وبعد ظهور OS-Penis بهذا الشكل يتحول بصورة تدريجية الى شكل متسطح مع تقدم العمر حيث يتزامن هذا التسطح مع خاصية الانفصال التام للقلفة (Kanji et al ., 2001).

3- الفئة العمرية الثالثة (مرحلة ما بعد البلوغ) post pubertal stage جمع الدم منها بهدف الحصول على المصل عند اليوم 70 من عمر الذكور (Nageeb , 2010) (الشكل 5).



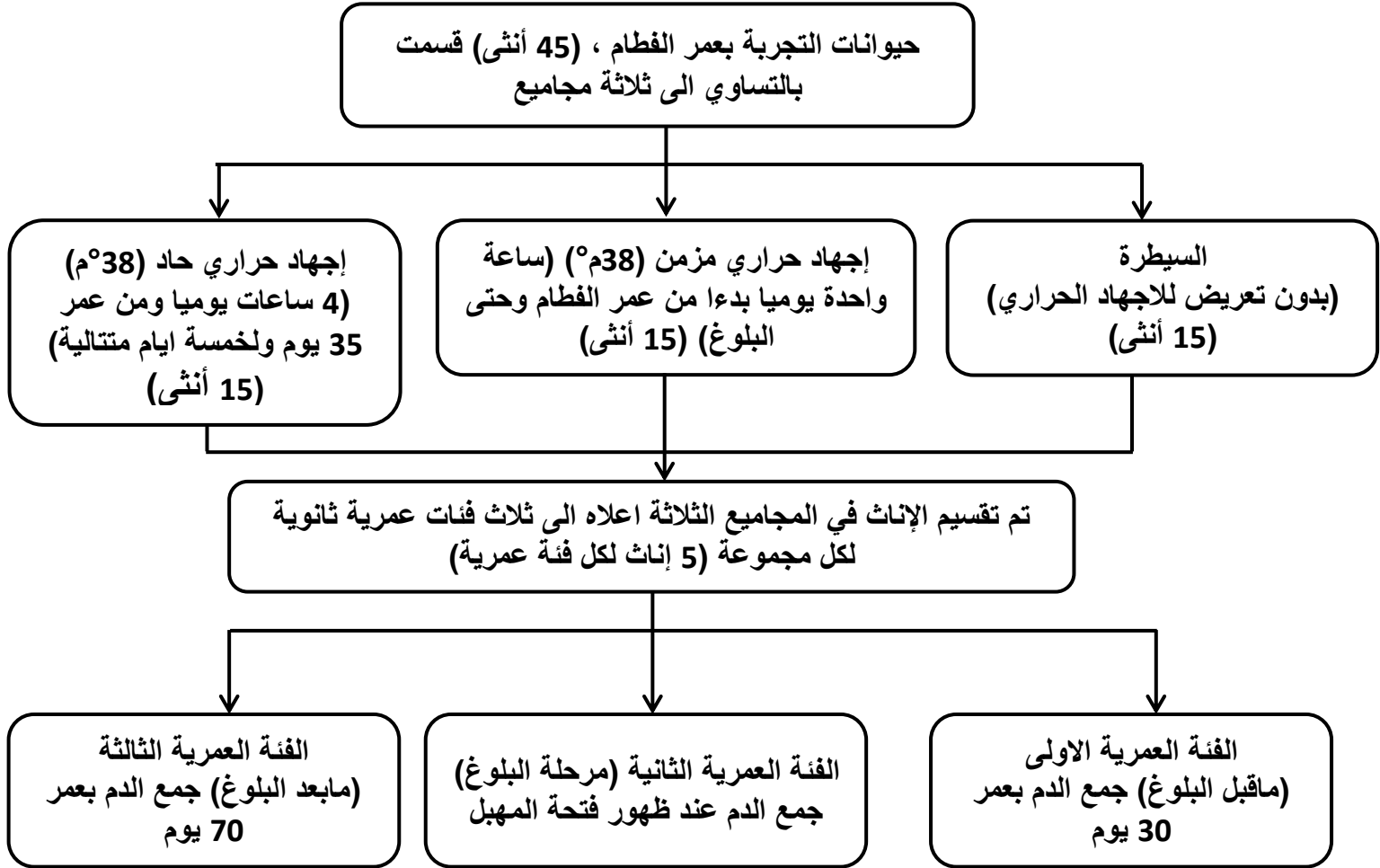
الشكل (5) مخطط التجربة في ذكور الجرذان

3-5-2 الإناث :- كان عددها 45 أنثى بعمر الفطام (15 أنثى في كل مجموعة) وتم تقسيم هذه الإناث في المجاميع الثلاثة الى ثلاث فئات عمرية لكل مجموعة وبواقع 5 إناث لكل فئة عمرية (ضمن المجموعة الواحدة) وكالاتي

1- الفئة العمرية الأولى (مرحلة ما قبل البلوغ) pre-pubertal stage وجمع منها الدم بهدف الحصول على المصل عند اليوم 30 من عمرها (Nageeb , 2010).

2- الفئة العمرية الثانية (مرحلة البلوغ) at pubertal stage والمتمثلة بظهور فتحة المهبل Vaginal opening (VO) من خلال الانفصال كامل للاغلفة الغشائية membranous sheath والتي تغطي هذه الفتحة (Nageeb, 2010).

3- الفئة العمرية الثالثة (مرحلة ما بعد البلوغ) post pubertal stage وجمع الدم من هذه الإناث بهدف الحصول على المصل عند اليوم 70 من عمرها (Nageeb, 2010) (الشكل 6) ، حيث تم استخدام المصل الذي تم جمعه من الجرذان (ذكور وإناث) وذلك للتحري عن مستوى الهرمونات قيد الدراسة باستخدام تقنية الاليزا ELISA .



الشكل (6) مخطط التجربة في اناث الجرذان

وتم تسجيل درجة حرارة جسم الحيوانات المعرضة للإجهاد باستخدام المحرار الزئبقي الإعتيادي (Thermometer) وذلك بوضعه داخل المنطقة الشرجية لمسافة 1-2 سم بعد تزييته وإبقائه لمدة دقيقة واحدة لمراقبة الحرارة قبل وبعد التعريض والتعرف على التغيرات التي تطرأ على درجات الحرارة في حيوانات المجاميع كافة ، حيث تم حساب مدة التعريض ابتداء من وصول حرارة الجسم الى 38 م° واستمرار متابعة حرارة جسم الحيوانات خلال التعريض ، مع

مراقبة العلامات العيانية التي تظهر على هذه الحيوانات أثناء تعريضها للإجهاد (Sinha , 2013). كما تم تسجيل ومراقبة أوزان جسم الحيوانات طيلة فترة التجربة وللمجاميع كافة وذلك لمتابعة التغيرات في أوزان الجسم إن وجدت في هذه المجاميع .

3-6 جمع الدم

تم سحب الدم بمقدار 1-2 مل من جميع حيوانات التجربة ومن زاوية العين باستخدام الأنابيب الشعرية المهبرنة حيث تم جمعه في أنابيب اختبار (VACUTEST) حاوية على مادة الهلام (Gel) وترك ليتجلط بدرجة حرارة الغرفة ، ثم تم نبذه بواسطة جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة / دقيقة ولمدة 15 دقيقة وتم فصل المصل في هذه الأنابيب مباشرة بواسطة الهلام (Gel) الى الأعلى بينما استقرت الخثرة الدموية الى الأسفل من الهلام ، ووزع المصل الى أنابيب لحفظ المصل وحفظ بدرجة -20 م° لحين استخدامه.

3-7 تقييم الكفاءة التناسلية

3-7-1 وزن الاعضاء التناسلية والغدد اللاحقة بها

بعد إتمام عملية سحب الدم من حيوانات التجربة تم قتلها باستخدام مادة الايثر ثم أجريت عليها الصفة التشريحية وذلك بإحداث فتحة أو شق في كيس الصفن (بالنسبة للذكور) بعدها تم تكبير هذه الفتحة عبر القناة الإربية وعلى طول البطن وحتى عظم القص ، تم إستخراج الخصيتين والتخلص من السوائل بواسطة ورق الترشيح ووزنهما مع تسجيل وزن رأس وجسم وذيل البربخ الأيمن والأيسر وتم تقسيم العدد الناتج على 2 لاستخراج المعدل العام كما وتم وزن الغدد اللاحقة والتي شملت الحويصلة المنوية والبروستات (الموثة) وكان ذلك باستخدام الميزان الكهربائي الحساس ، أما إجراء الصفة التشريحية للإناث فقد جرى بإحداث فتحة في أسفل البطن ثم مدت هذه الفتحة على طول التجويف البطني وحتى عظم القص حيث تم إستخراج وتسجيل اوزان كل من الرحم والمبيض الأيسر والأيمن ووزنهما وتقسيم العدد الناتج على 2 لاستخراج المعدل العام بعد التخلص من السوائل المحيطة بهم باستخدام الميزان الكهربائي الحساس.

3-7-2 الكشف عن ظهور النطف في الخصية

وهي الطريقة التي يتم التأكد من خلالها على إكمال عملية البلوغ عند الذكور ، حيث تظهر فيها أول نطفة في النبيبات المنوية (Dohler *et al.*, 1977) ، وتم ذلك بعد قتل 78 ذكر ولمجاميع التجربة الثلاثة بعد التأكد من انفصال القلفة التام فيها و بشكل دوري كل 48 ساعة من خلال إستخراج الخصية ووزنها ومن ثم إحداث شق في متنها لعمل مسحة على أكثر من شريحة زجاجية للخصية الواحدة وفحصت تحت المجهر الضوئي عند تكبير (40X) لمشاهدة النطف إن وجدت .

3-7-3 وقت ظهور فتحة المهبل

كانت علامة البلوغ في الإناث هي ظهور فتحة المهبل Vaginal opening (VO) حيث تم إجراء عملية الفحص العياني يومياً للإناث منذ اليوم 30 من العمر وحتى مرحلة ظهور فتحة المهبل وتعرف بأنها الانفصال الكامل الذي يحدث للأغلفة الغشائية membranous sheath التي تغطي فتحة المهبل (Nageeb , 2010). وتم احتساب النسبة المئوية في الحيوانات وفقاً لمعادلة النسبة والتناسب اي (كل 5 حيوانات تمثل 100% ، فالحيوان الواحد يمثل س= 5/100= 20%).

3-8 قياس مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات

تم استخدام تقنية الإليزا (Sandwich ELISA) لتقدير مستوى هرمون اللبتين (LEP) والهرمون اللوتيني LH وهرمون التيستوستيرون وهرمون الإستراديول وبروتين الصدمة الحرارية 70 في أمصال جردان (ذكور وإناث) حيوانات التجربة ، والجدول (3) يوضح كميات وتفصيل المواد والمحاليل المجهزة من قبل الشركة المنتجة للعدة التشخيصية (Shanghai Crystal Day BioTech CO. , LTD-china) .

الجدول (3) كميات وتفاصيل المواد والمحاليل المجهزة في العدة التشخيصية لإختبار الإليزا

| كميتها | إسم المادة |
|---------------------|---|
| 0.5ml | المحلول القياسي |
| 1(12 well X 8strip) | طبق فحص الإليزا coated ELISA plate |
| 3ml | محلول التخفيف القياسي |
| 6ml | Streptavidin-HRP |
| 6ml | محلول إيقاف التفاعل |
| 6ml | محلول Chromogen A |
| 6ml | محلول Chromogen B |
| 20ml | محلول الغسل المركز (30X) |
| 1ml | الأجسام المضادة للهرمون والمعلمة بالبايوتين |
| 1 | تعليمات طريقة العمل |
| 2 | غطاء طبق الإليزا |

حيث كانت طريقة العمل مشابهة لجميع الهرمونات وبروتين الصدمة الحرارية 70 وكما يأتي :

- 1- تم تخفيف المحلول القياسي الأصلي لكل هرمون باستخدام انابيب ابندروف عدد6 وذلك بوضع 120 مايكروليتر من محلول التخفيف في كل انبوب بعدها اضيف الى اول انبوب 120 مايكروليتر من المحلول القياسي الاصلي وتمت عملية المزج ومن ثم نقل 120 مايكروليتر من انبوب التخفيف الاول الى الانبوب الثاني وهكذا حتى الانبوب السادس حيث تم اهمال اخر 120 مايكروليتر منه بعد اتمام عملية المزج ، والجدول (4) يبين تخافيف المحاليل القياسية الخاصة بكل من بروتين الصدمة الحرارية 70 الهرمونات الاخرى.

الجدول (4) تخافيف المحاليل القياسية المستخدمة في إختبار الإليزا للهرمونات قيد الدراسة

| رقم المحلول | هرمون Estradiol | هرمون Testosterone | هرمون LH | HSP70 | هرمون اللبتين | طريقة التخفيف |
|------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------|------------------|---|
| المحلول القياسي الأصلي | 960ng/L | 128 nmol/L | 40 mIU/ ml | 16ng/ml | 24ng/ml | غير مخفف |
| المحلول القياسي رقم 5 | 480ng/L | 64 nmol/L | 20 mIU/ ml | 8ng/ml | 12ng/ml | 120 مايكروليتر من المحلول القياسي الأصلي + 120 مايكروليتر من محلول التخفيف القياسي |
| المحلول القياسي رقم 4 | 240ng/L | 32 nmol/L | 10 mIU/ ml | 4ng/ml | 6ng/ml | 120 مايكروليتر من المحلول القياسي رقم 5 + 120 مايكروليتر من محلول التخفيف القياسي |
| المحلول القياسي رقم 3 | 120ng/L | 16 nmol/L | 5 mIU/ ml | 2ng/ml | 3ng/ml | 120 مايكروليتر من المحلول القياسي رقم 4 + 120 مايكروليتر من محلول التخفيف القياسي |
| المحلول القياسي رقم 2 | 60ng/L | 8 nmol/L | 2.5 mIU/ ml | 1ng/ml | 1.5ng/ml | 120 مايكروليتر من المحلول القياسي رقم 3 + 120 مايكروليتر من محلول التخفيف القياسي |
| المحلول القياسي رقم 1 | 30ng/L | 4 nmol/L | 1.25 mIU/ ml | 0.5ng/m l | 0.75ng/ml | 120 مايكروليتر من المحلول القياسي رقم 2 + 120 مايكروليتر من محلول التخفيف القياسي |

2- تم اعتبار الحفر (B1,C1,D1,E1,F1,G1) حفر تخافيف المحاليل القياسية وعددها 6

حفر ، حيث وضع فيها تخافيف المحاليل القياسية بمقدار 50 مايكروليتر ابتداءً من التركيز

العالي (المحلول القياسي رقم 5) وانتهاءً بالتركيز الواطئ (المحلول القياسي رقم 1) ، ثم اضيف الى حفر تخافيف المحاليل القياسية 50 مايكروليتر من مادة Streptavidin- Horseradish peroxidase.

3- تم وضع 40 مايكروليتر من كل عينة من عينات المصل في كل حفرة من حفر الطبق والبالغ مجموعها 89 حفرة ثم اضيف اليها 10 مايكروليتر من الأضداد المضادة للهرمون قيد الاختبار ، بعدها تمت إضافة 50 مايكروليتر من محلول Streptavidin-HRP الى جميع حفر العينات ليصبح حجم المحاليل مجتمعة في جميع هذه الحفر 100 مايكروليتر ، ثم تم وضع غطاء شفاف خاص على طبق الاختبار مرفق مع العدة التشخيصية ، حيث تم رج الطبق بصورة خفيفة لمزج المحتويات ووضع بعد ذلك في الحاضنة بدرجة 37°م لمدة ساعة واحدة.

4- تم تحضير محلول الغسل (30X) بتخفيفه باستخدام الماء المقطر والمعقم وذلك بمزج 10 مل من محلول الغسل مع 290 مل من الماء المقطر والمعقم ، وتمت عملية الغسل بعد إزالة غطاء الطبق بحذر ودقة بعدها تم التخلص من السائل الموجود بحفر الطبق بطريقة التفريغ (shake off) ثم ملئ الحفر جميعها بمحلول الغسل وبكمية 250 مايكروليتر لكل حفرة باستخدام الماصة المتغيرة ، وبعدها جرى التخلص من محلول الغسل المضاف بعد مرور 30 ثانية حيث تم تكرار عملية الغسل لخمس مرات متتالية.

5 - تمت متابعة ظهور اللون بعد إضافة 50 مايكروليتر من محلول (Chromogen A) أولاً الى جميع الحفر ومن ثم إضافة 50 مايكروليتر من محلول (Chromogen B) أيضاً الى جميع الحفر ، وتم رج الطبق بشكل خفيف لغرض مزج مكونات الحفر وحضنها في الحاضنة بدرجة 37 م° لمدة 10 دقائق بعيداً عن الضوء لحين ظهور اللون

6- تم إيقاف التفاعل وذلك بإضافة المحلول الخاص بوقف التفاعل الحاوي على مادة (Sulfuric acid) الى جميع الحفر والتي تغير عندها اللون من الأزرق الى الأصفر في الحال.

7- تم الأخذ بنظر الإعتبار بأن حفرة التصفير (A1) Blank well تساوي صفراً ووضع فيها كل من محلول الكروموجين (Chromogen A) ثم الكروموجين B وبعدهما محلول إيقاف التفاعل (Stop Solution) ، وتمت قراءة نتيجة الإمتصاص (الكثافة البصرية) (Optical

(Density) (OD) لجميع الحفر عند الطول الموجي 450 نانوميتر ، حيث توجب قراءة النتائج خلال 10 دقائق من إضافة محلول وقف التفاعل ، وإستنادا الى التراكيز القياسية وقراءات الكثافة العيانية (OD) ، تم حساب معادلة الإنحدار الخطي للمنحنى القياسي ، ثم حساب تراكيز الهرمونات في العينات الدراسة الحالية اعتمادا على قراءات (الكثافة البصرية) لها باستخدام برنامج software خاص لهذا الغرض ، إحتوت العدة التشخيصية لكل هرمون على معدل الفحص (assay range) مع درجة حساسية القراءات لكل من هذه الهرمونات.(جدول 5) الجدول (5) يوضح معدل الفحص (assay range) والحساسية للهرمونات قيد الدراسة والمشار إليها في العدد التشخيصية لكل هرمون.

| اسم الهرمون | معدل الفحص (assay range) | الحساسية |
|------------------------------|--------------------------|------------|
| Rat Leptin | 0.1ng/ml - 20ng/ml | 0.05ng/ml |
| Rat HSP70 | 0.05ng/ml –10ng/ml | 0.01ng/ml |
| Rat Luteinizing hormone (LH) | 0.1mIU/ml-38mIU/ml | 0.51mIU/ml |
| Rat Testosterone | 0.5nmol/L – 100nmol/L | 0.25nmol/L |
| Rat Estradiol (E2) | 3ng/L - 900ng/L | 1.51ng/L |

3-9 التحليل الإحصائي :- تم تحليل النتائج احصائياً باستخدام إختبار تحليل التباين One Way Analysis of Variance وتم تحديد الفروقات والإختلافات الخاصة بين المجاميع باستخدام إختبار Duncan عند مستوى إحتتمالية $P \leq 0.05$ وذلك حسب ما ذكره (Steel et al .,1997) لاختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات الحسابية لقيم المتغيرات المدروسة (SPSS,Version .19) ، كما تم استخدام معامل ارتباط بيرسون (Pearson Correlation) وذلك لإيجاد قيمة معامل الإرتباط بين ال HSP70 والهرمونات قيد الدراسة وأوزان جسم ذكور وإناث الجرذان.

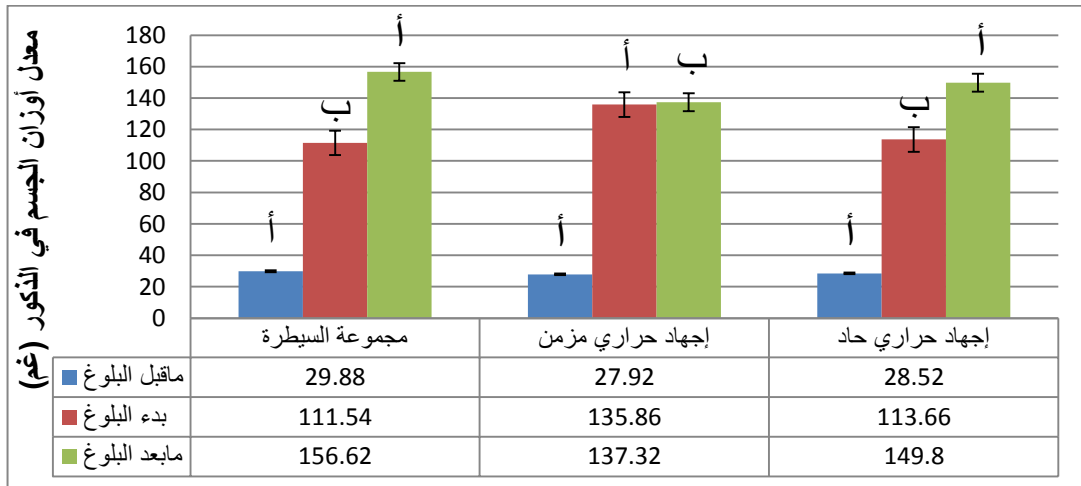
الفصل الرابع

النتائج Results

1-4 تأثير الإجهاد في

1-1-4 معدل أوزان الجسم في الذكور

يبين (الشكل 7) عدم حدوث فرق معنوي في معدل أوزان الجسم للمجاميع الثلاثة قيد الدراسة ضمن مرحلة ما قبل البلوغ. في حين سبب التعرض للإجهاد الحراري المزمن إرتفاعا معنويا ($P \leq 0.05$) في معدل أوزان الجسم في مرحلة بدء البلوغ في ذكور الجرذان مقارنةً بمجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد ، بينما لم يسبب التعرض للإجهاد الحراري الحاد فرقا معنويا في أوزان الجسم في مرحلة بدء البلوغ عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة . أظهرت نتائج الدراسة أن التعرض للإجهاد الحراري المزمن سبب انخفاضا معنويا ($P \leq 0.05$) في معدل أوزان الجسم في مرحلة ما بعد البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة الإجهاد الحراري الحاد ، ولم يؤد التعرض للإجهاد الحراري الحاد فرقا معنويا في أوزان الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة في مرحلة ما بعد البلوغ الجنسي.



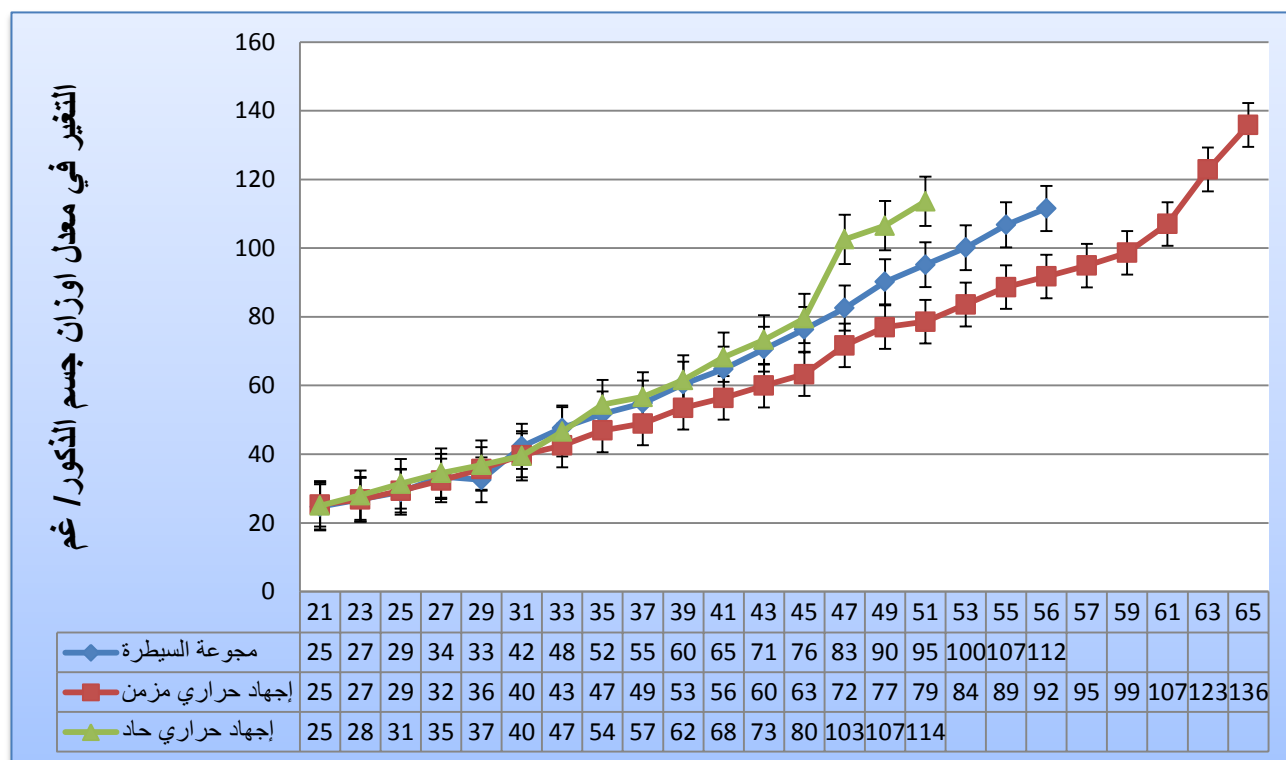
الشكل (7) تأثير الأجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الجسم ذكور الجرذان (غم)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق

كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$)

2-1-4 التغير في معدل أوزان جسم الذكور

من خلال متابعة التغير في معدل أوزان الجسم لحيوانات التجربة وبشكل دوري كل 48 ساعة ابتداءً من عمر الفطام 21 يوماً وحتى مرحلة البلوغ في كل مجموعة ، يلاحظ وجود اختلافات طفيفة في معدل التغير في أوزان الجسم في المجاميع الثلاثة الى اليوم 35 ، حيث أدى التعرض للإجهاد الحراري المزمن الى خفض في معدل أوزان جسم الحيوانات ابتداءً من اليوم 35 من عمر الجرذان واستمر هذا التأثير حتى عمر 56 من عمر الجرذ مقارنة بالسيطرة أما في اليوم 61 فبدأ المعدل بالارتفاع مجدداً حتى عمر البلوغ ، في حين أظهرت نتائج الدراسة ارتفاعاً في معدل أوزان الجسم عند التعرض للإجهاد الحراري الحاد مابعد اليوم 45 واستمر حتى اليوم 51 مقارنة بمجموعة السيطرة (الشكل 8) .

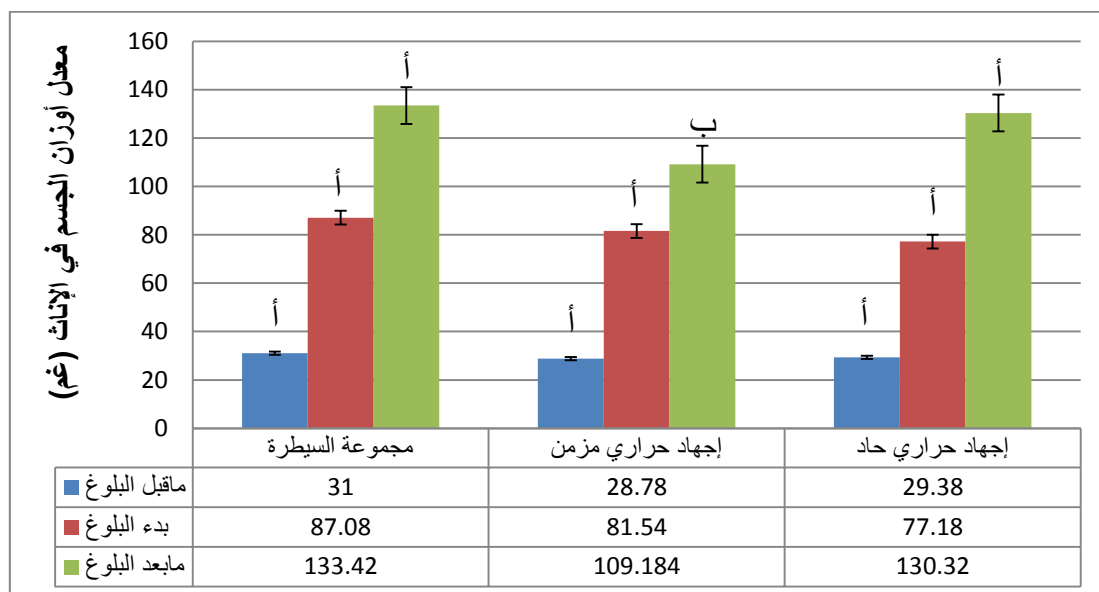


الشكل (8) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في التغير في معدل أوزان جسم الذكور (غم)

3-1-4 معدل أوزان الجسم في الإناث

أظهرت نتائج الدراسة عدم وجود فروق معنوية في معدل أوزان الجسم للمجاميع الثلاثة قيد الدراسة ضمن مرحلة ما قبل البلوغ ولم يسبب التعرض للإجهاد الحراري المزمن والحاد

اختلافاً معنوياً في أوزان الجسم عند بدء البلوغ مقارنة بمجموعة السيطرة ، بينما أظهرت النتائج ان التعرض للإجهاد الحراري المزمّن قد سبب إنخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في معدل أوزان الجسم في مرحلة ما بعد البلوغ عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ومجموعة الاجهاد الحراري الحاد ، ولم يسبب التعرض للإجهاد الحراري الحاد فرقاً معنوياً في أوزان الجسم في مرحلة ما بعد البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة (الشكل 9) .

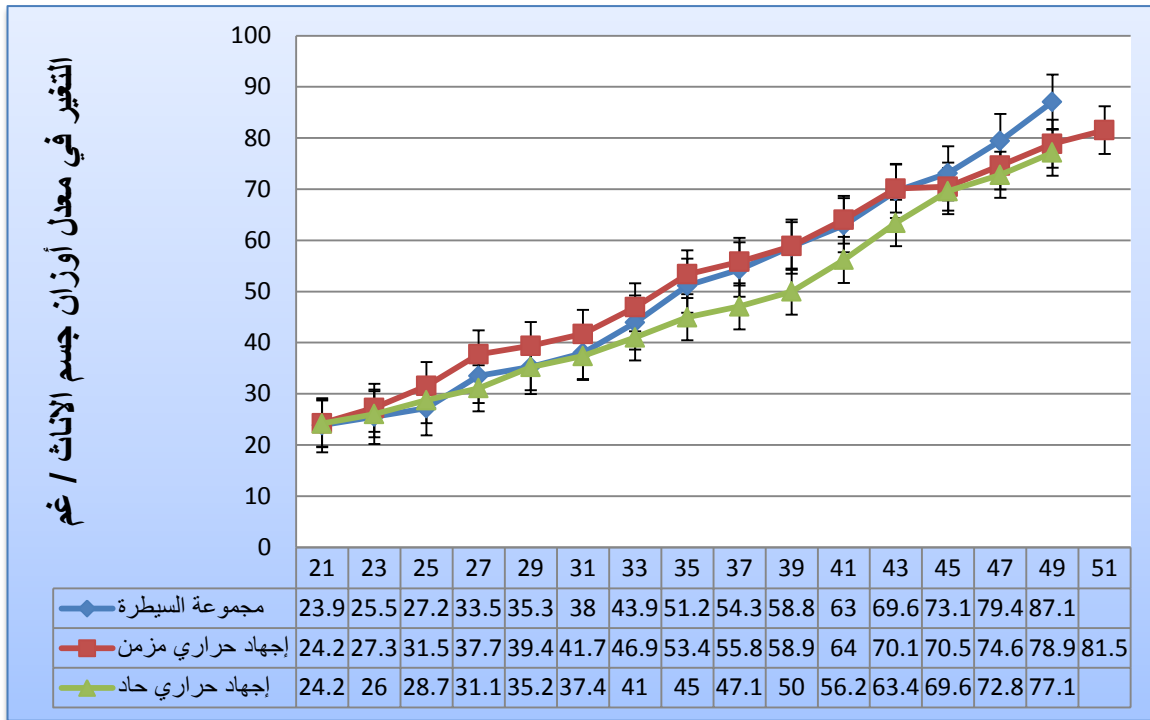


الشكل (9) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان جسم الإناث (غم)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى إحصائية ($P \leq 0.05$).

4-1-4- التغيير في معدل أوزان جسم الإناث

يتبين من (الشكل 10) التغيير في معدل أوزان الجسم في الإناث وبشكل دوري كل 48 ساعة ابتداءً من عمر الفطام وحتى عمر البلوغ في كل مجموعة ، حيث لوحظ ارتفاع نسبي في أوزان الجسم للمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمّن من عمر الفطام الى عمر 37 يوماً ، أما عند عمر 45 فكانت أوزان المجاميع الثلاثة متقاربة وفيما بعد ، لوحظ زيادة طفيفة في أوزان مجموعة السيطرة بالنسبة الى المجموعتين المعرضتين للإجهاد الحراري ، أما أوزان المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد فلوحظ إنخفاض طفيف من عمر 35 الى عمر 45 من عمر الجرذ وبعدها بدأ بالارتفاع الى عمر البلوغ.

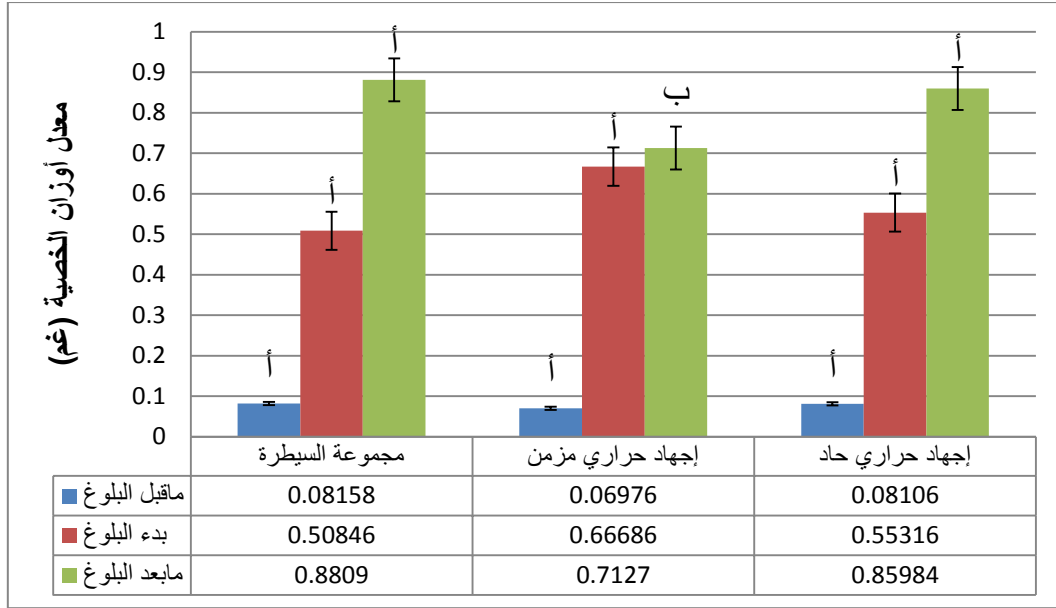


الشكل (10) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في التغيير في معدل أوزان جسم الإناث (غم)

4-2 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الأعضاء التناسلية والغدد اللاحقة

4-2-1 معدل أوزان الخصى في الذكور

لم يحدث فرق معنوي في معدل أوزان الخصى للمجاميع الثلاثة قيد الدراسة في مرحلة ما قبل البلوغ واثناء بدء البلوغ الجنسي، في حين أدى التعرض للإجهاد الحراري المزمن الى انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل أوزان الخصى في مرحلة ما بعد البلوغ عند المقارنة بمجموعة السيطرة ومجموعة الاجهاد الحراري الحاد . ولم يتبين حدوث فرق معنوي في معدل أوزان الخصى عند تعرض ذكور الجرذان للإجهاد الحراري الحاد في مرحلة ما بعد البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة الاجهاد الحراري المزمن. (الشكل 11).

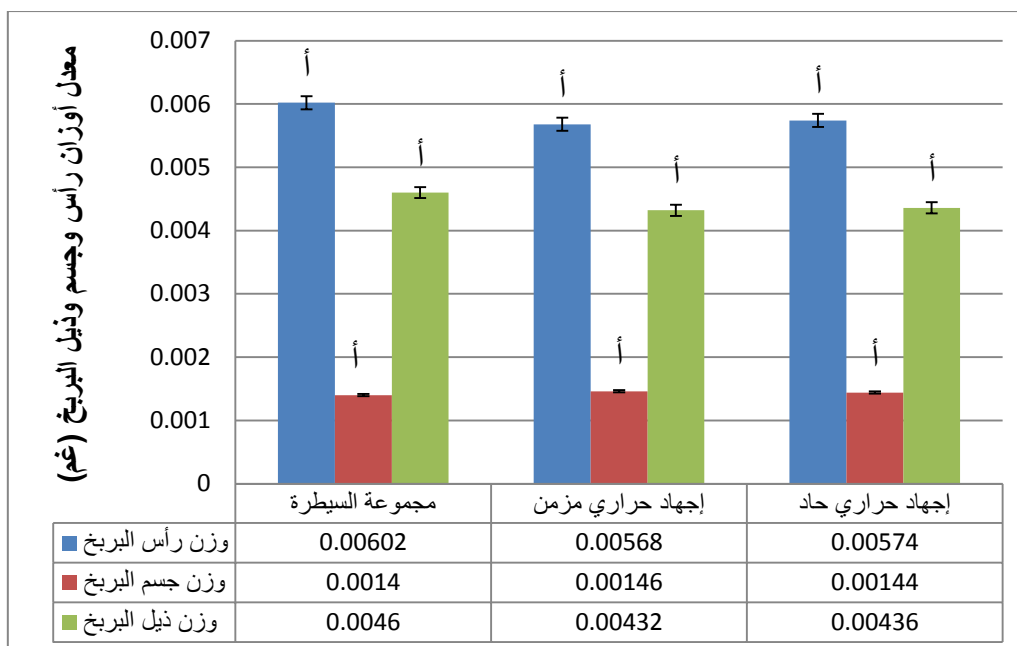


الشكل (11) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الخصى (غم)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$)

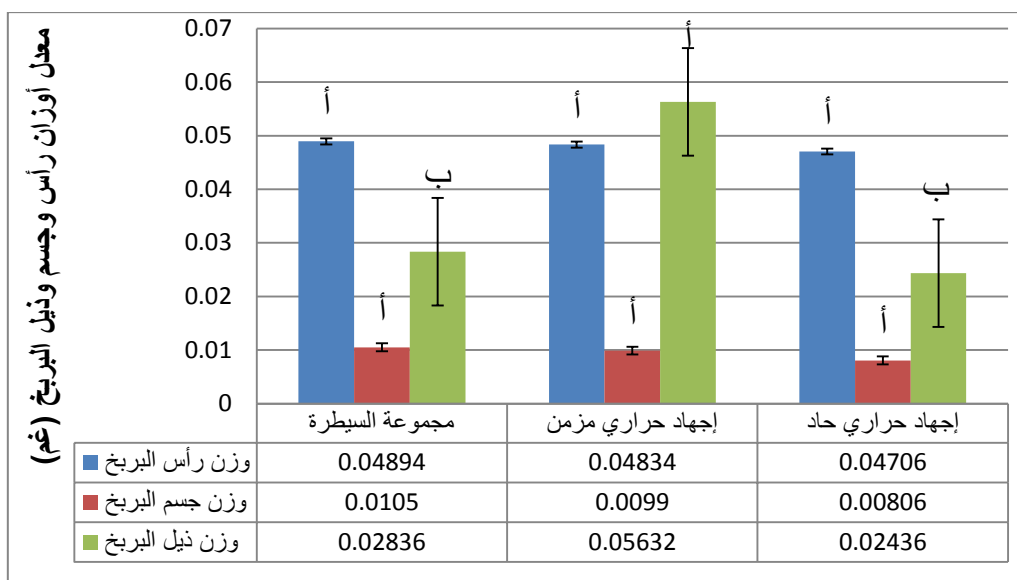
2-2-4 معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ

تبين من نتائج الدراسة عدم وجود فروقات معنوية في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ بين المجاميع الثلاثة عند مرحلة ما قبل البلوغ (الشكل 12) . كما لم يؤدّ التعرض للإجهاد الحراري المزمن والحاد الى فروقات معنوية في معدل أوزان رأس وجسم البربخ في مرحلة بدء البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة ، بينما سبب التعرض للإجهاد الحراري المزمن ارتفاعاً معنوياً في معدل أوزان ذيل البربخ في مرحلة بدء البلوغ بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة الاجهاد الحراري الحاد (الشكل 13). أظهرت النتائج إنخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في معدل أوزان رأس وذيل البربخ عند التعرض للإجهاد الحراري المزمن والحاد في مرحلة ما بعد البلوغ عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، ولم تظهر فروق معنوية في معدل اوزان رأس وذيل البربخ بين نمطي التعرض الحراري ، في حين لم يظهر أي فرق معنوي يذكر في معدل أوزان جسم البربخ عند التعرض للإجهاد الحراري المزمن والحاد في مرحلة ما بعد البلوغ وكانت القيم متشابهة لقيم السيطرة (الشكل 14).



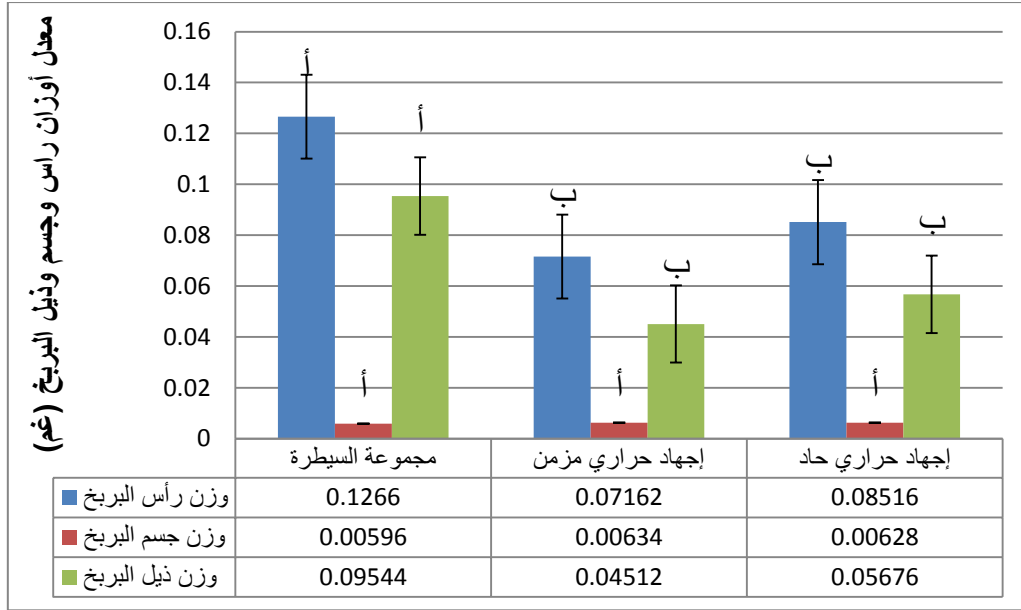
الشكل (12) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البريخ في مرحلة ما قبل البلوغ

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).



الشكل (13) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البريخ في مرحلة بدء البلوغ

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).



الشكل (14) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ في مرحلة ما بعد البلوغ

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى إحصائية ($P \leq 0.05$)

4-2-3 معدل أوزان الغدة اللاحقة (البروستات والحويصة المنوية)

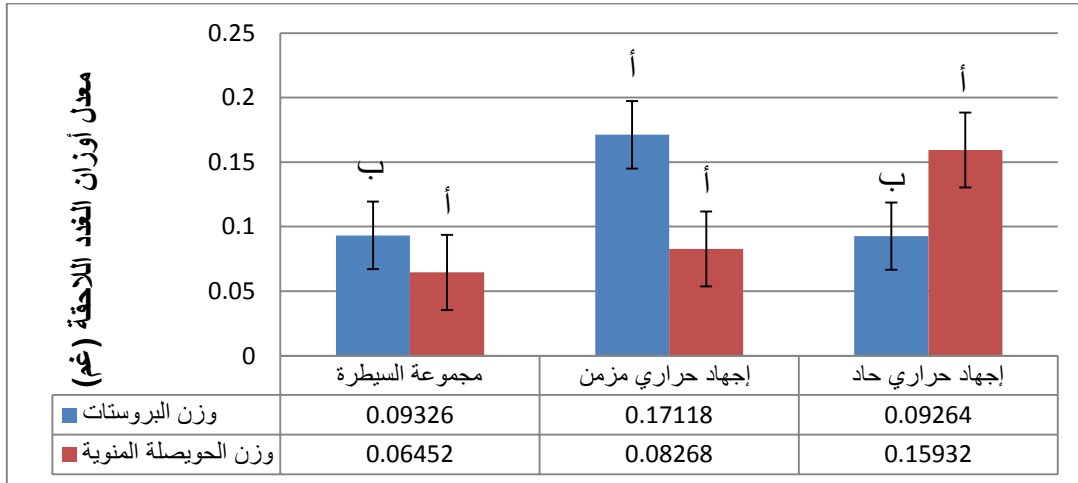
تبين من نتائج التحليل الاحصائي حدوث انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل أوزان غدة البروستات لذكور المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة التعرض للإجهاد الحراري الحاد عند مرحلة ما قبل البلوغ (الشكل 15). ولم يكن هناك فرق معنوي ما بين المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد في مرحلة قبل البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة. سبب التعرض للإجهاد الحراري المزمن عند مرحلة بدء البلوغ حدوث ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل أوزان غدة البروستات للذكور مقارنة بمجموعة السيطرة (الشكل 16). ولم يؤد التعرض للإجهاد الحراري الحاد الى حدوث فرق معنوي في معدل أوزان غدة البروستات في مرحلة بدء البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة. اما عند مرحلة ما بعد البلوغ فسبب التعرض للإجهاد الحراري المزمن والحاد انخفاضا معنويا ($P \leq 0.05$) في معدل أوزان غدة البروستات للذكور مقارنة مع مجموعة السيطرة (الشكل 17). و لم يلاحظ وجود أي فرق معنوي في معدل أوزان الحويصة المنوية للمجاميع الثلاثة في مرحلة ما قبل البلوغ وبدء البلوغ

(الشكل 15) (الشكل 16). بينما انخفضت اوزان الحويصلة المنوية في مرحلة ما بعد البلوغ عند التعرض للإجهاد الحراري المزمّن والحاد بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (الشكل 16) .



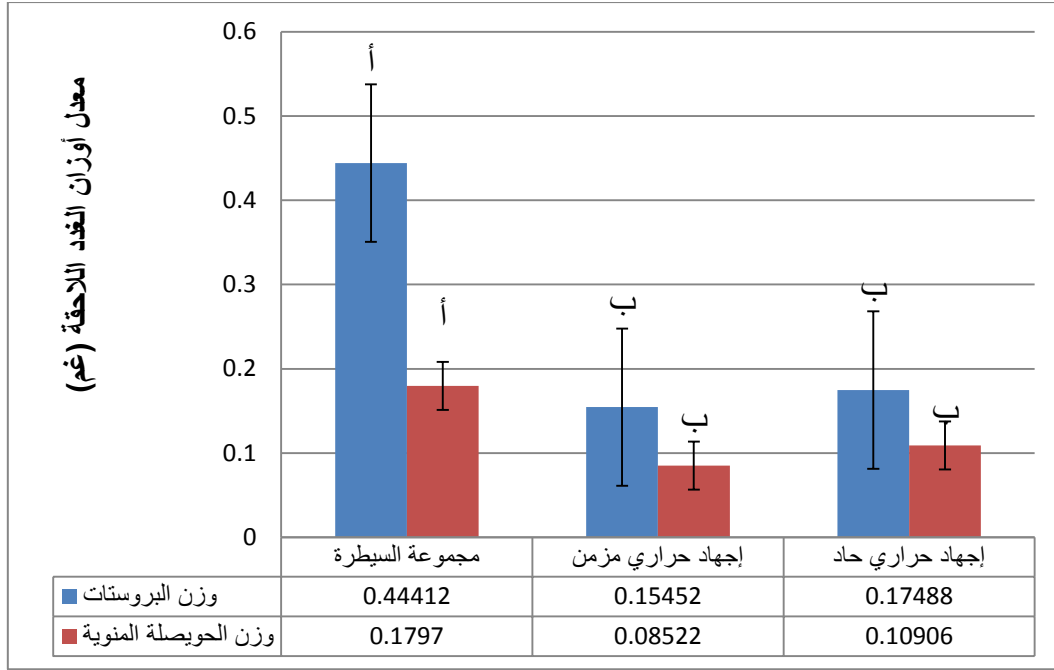
الشكل (15) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة ما قبل البلوغ

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$)



الشكل (16) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة بدء البلوغ

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$)

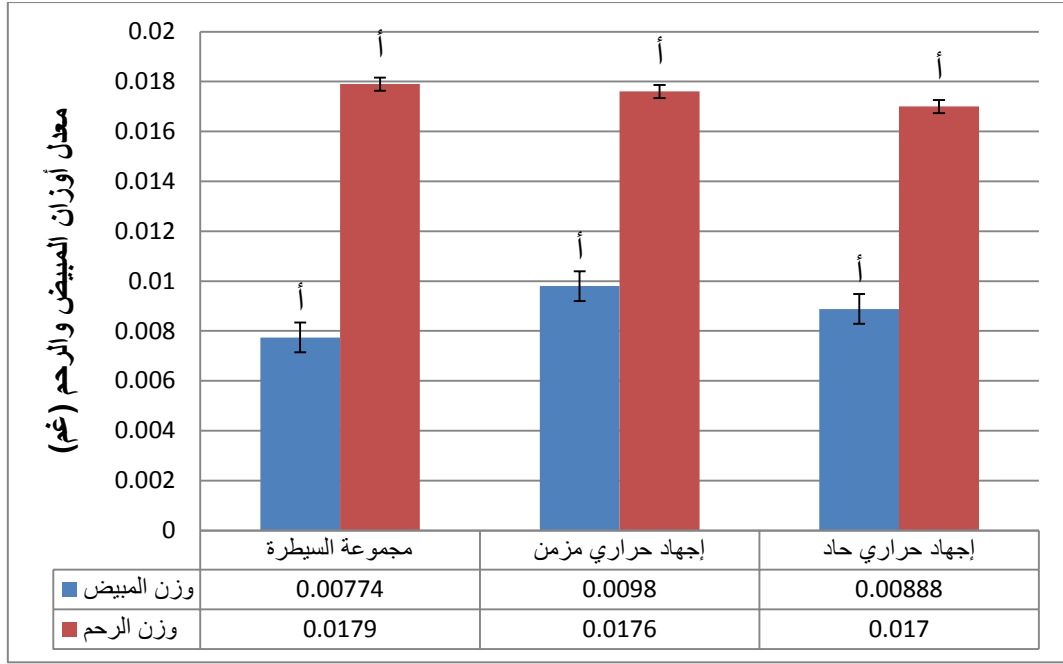


الشكل (17) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة ما بعد البلوغ

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$)

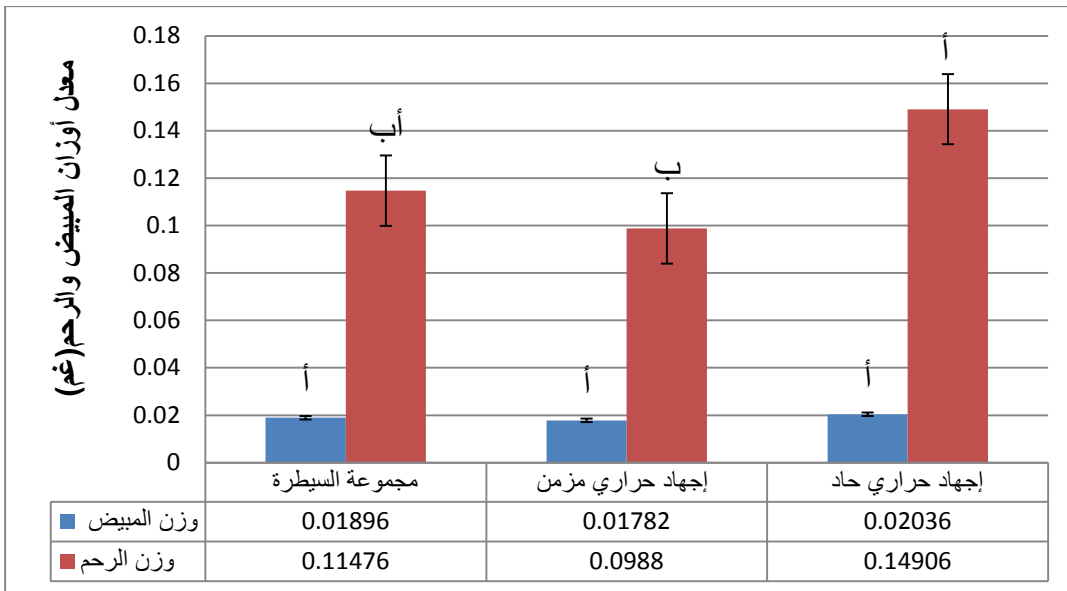
4-2-4 معدل أوزان الأعضاء التناسلية في الإناث (وزن المبيض والرحم)

لم يلاحظ ظهور أي فرق معنوي يذكر في معدل أوزان المبايض والرحم بين المجاميع الثلاثة قبل البلوغ (الشكل 18) . بينما لوحظ وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل أوزان الرحم في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد مقارنة مع المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن ومجموعة السيطرة في مرحلة بدء البلوغ الجنسي ، كما لم يلاحظ وجود فرق معنوي في معدل أوزان المبايض بين المجاميع الثلاثة في مرحلة بدء البلوغ الجنسي (الشكل 19) ، ولم يسبب التعرض للإجهاد الحراري المزمن والحاد أي فرق معنوي يذكر في معدل أوزان كل من المبايض والرحم في مرحلة ما بعد البلوغ الجنسي مقارنة مع مجموعة السيطرة وعند المقارنة بينهما (الشكل 20).



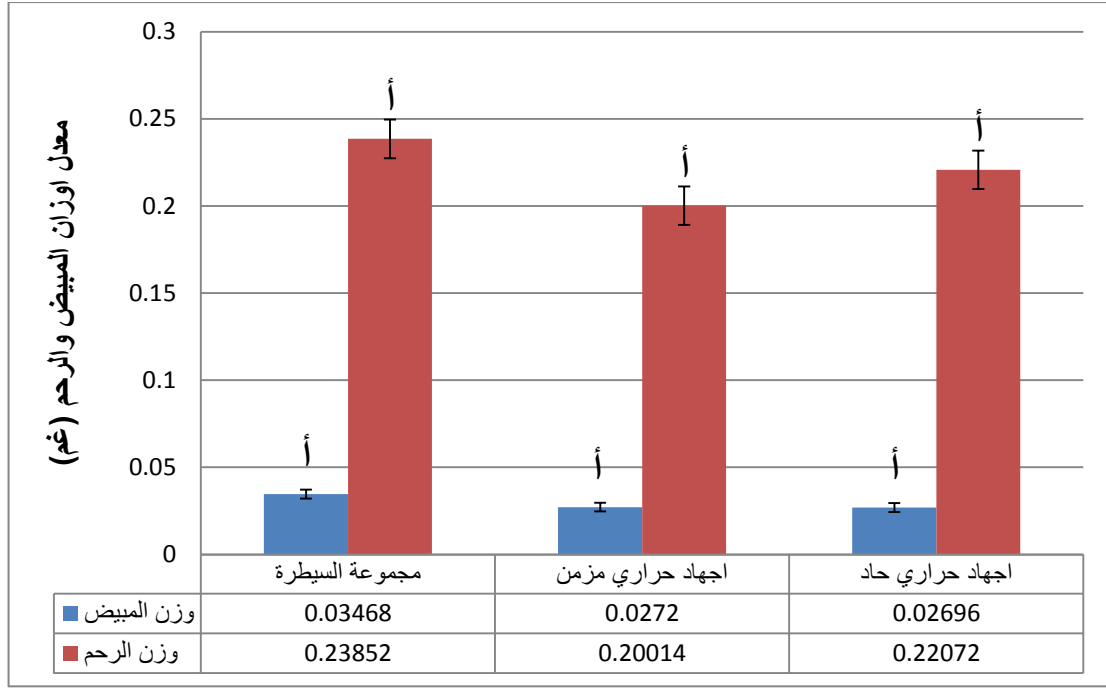
الشكل (18) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان المبيض والرحم في مرحلة ما قبل البلوغ

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$)



الشكل (19) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان المبيض والرحم في مرحلة بدء البلوغ

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$)



الشكل (20) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوزان المبيض واللحم في مرحلة ما بعد البلوغ

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

3-4 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في تقييم الكفاءة التناسلية

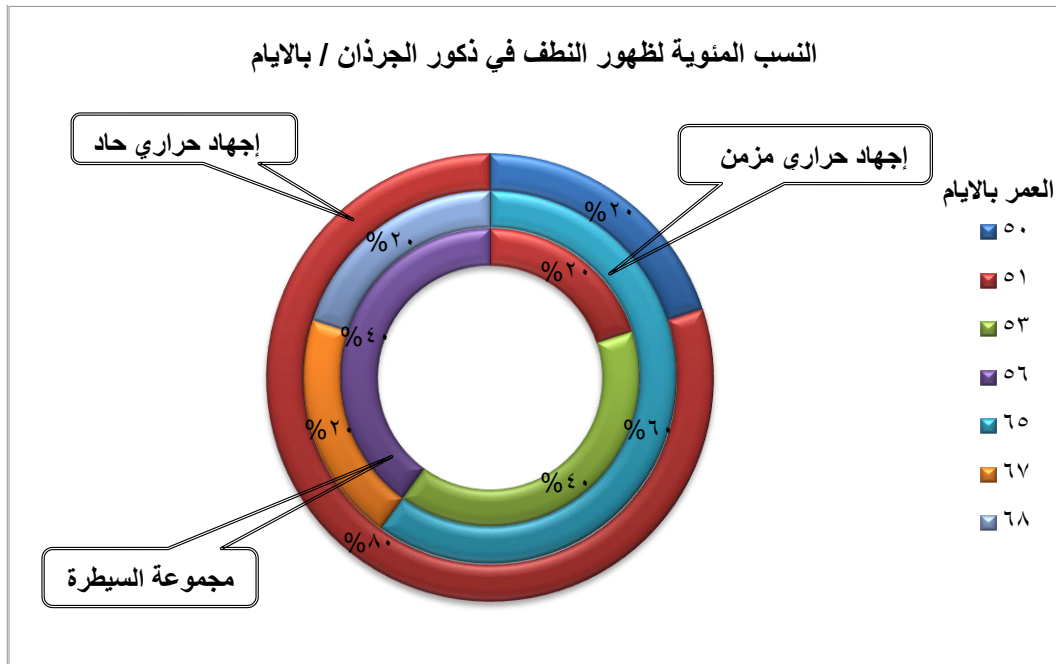
1-3-4 وقت ظهور النطف في ذكور الجرذان

أظهرت نتائج الفحص المجهرية للظهور المبكر لأول نطفة وبصورة معنوية عند التعرض للإجهاد الحراري الحاد (الشكل 21) . عند عمر 50 و 51 يوماً ونسبة 20% و 80% على التوالي (الشكل 22) . مقارنة بمجموعة السيطرة التي كان الظهور الأول للنطف بالاعمار 51 و 53 و 56 وبالنسب 20% و 40% و 40% على التوالي (الشكل 22) . وتبين ذلك واضحاً من خلال نتائج التحليل الإحصائي لمعدل ظهور النطف بالأيام حيث انخفض معنويًا بمعدل 50.8 مقارنة مع مجموعة السيطرة بمعدل 53.8 (الشكل 23) أدى التعرض للإجهاد الحراري المزمن إلى تأخر الظهور الأول للنطف معنويًا إلى اليوم 65 و 67 و 68 وبالنسب 60% و 20% و 20% على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة . وسجل معدل الظهور الأول للنطف

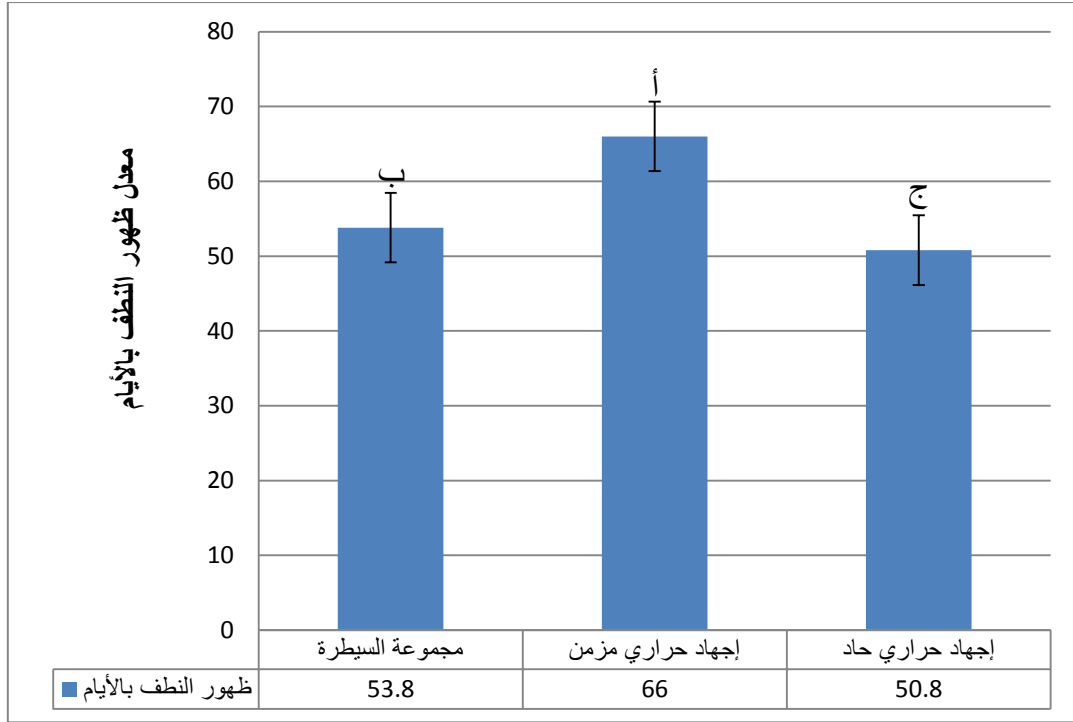
بالأيام تأخرا معنويا عند تعرضها للإجهاد الحراري المزمن مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد (الشكل 23).



الشكل (21) الظهور الأول للنطف . (40X)



الشكل (22) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في النسب المئوية لظهور النطف في ذكور الجرذان



الشكل (23) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل ظهور النطف في الذكور بالأيام

4-3-2 وقت انفصال القلفة عن عضو التكاثر

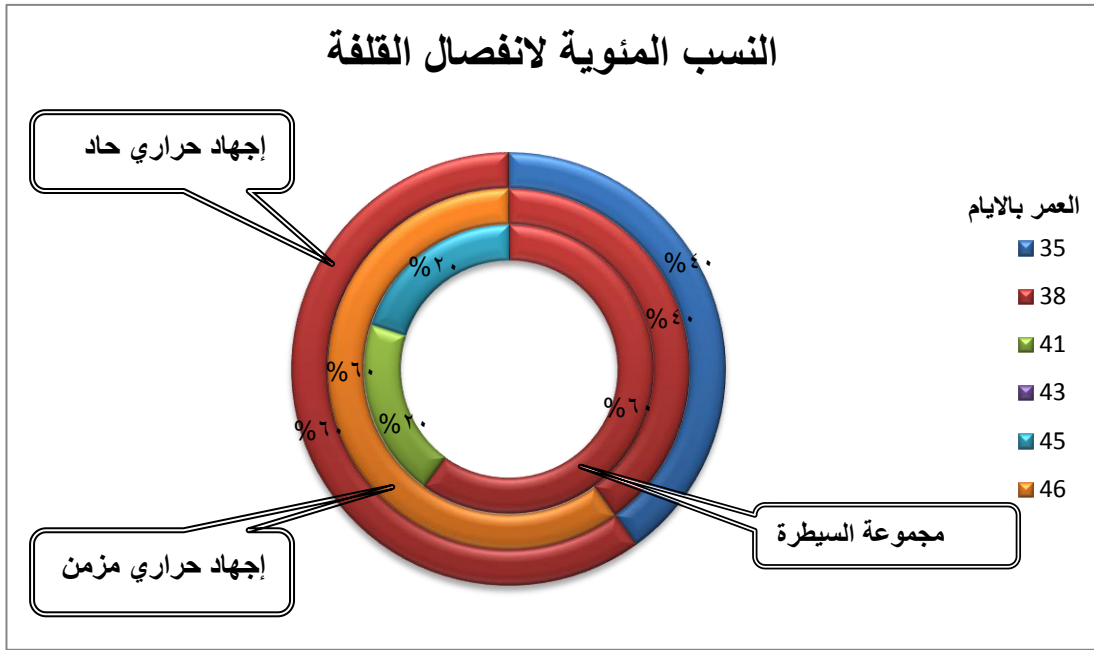
تمت متابعة حالة انفصال القلفة عن عضو التكاثر عيانياً ولوحظ بأن أول انفصال غير تام (الشكل 24) وأسرع إنفصال تام (الشكل 25) حدث وبصورة معنوية عند التعرض للإجهاد الحراري الحاد (الشكل 26) وبنسبة 40% عند عمر 35 يوماً وبنسبة 60% عند 38 يوماً من عمر الجرذ مقارنة بمجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن (الشكل 26)، في حين تأخر وقت انفصال القلفة وبصورة معنوية في ذكور المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن وظهر بنسبة 40% و 60% بالأعمار 38 و 46 يوم على التوالي من عمر الجرذ مقارنة مع مجموعة السيطرة، أما ذكور مجموعة السيطرة فقد حدث انفصال القلفة عن العضو الذكري بشكل منتظم وملتسلسل وبالنسب 60% و 20% و 20% وبالأعمار 38 و 41 و 45 يوماً من عمر الجرذ. أما معدل انفصال القلفة في الذكور بالأيام فلم يكن هناك فرق معنوي ما بين المجموعتين المعرضتين للإجهاد الحراري المزمن والحاد مقارنة مع مجموعة السيطرة (الشكل 27).



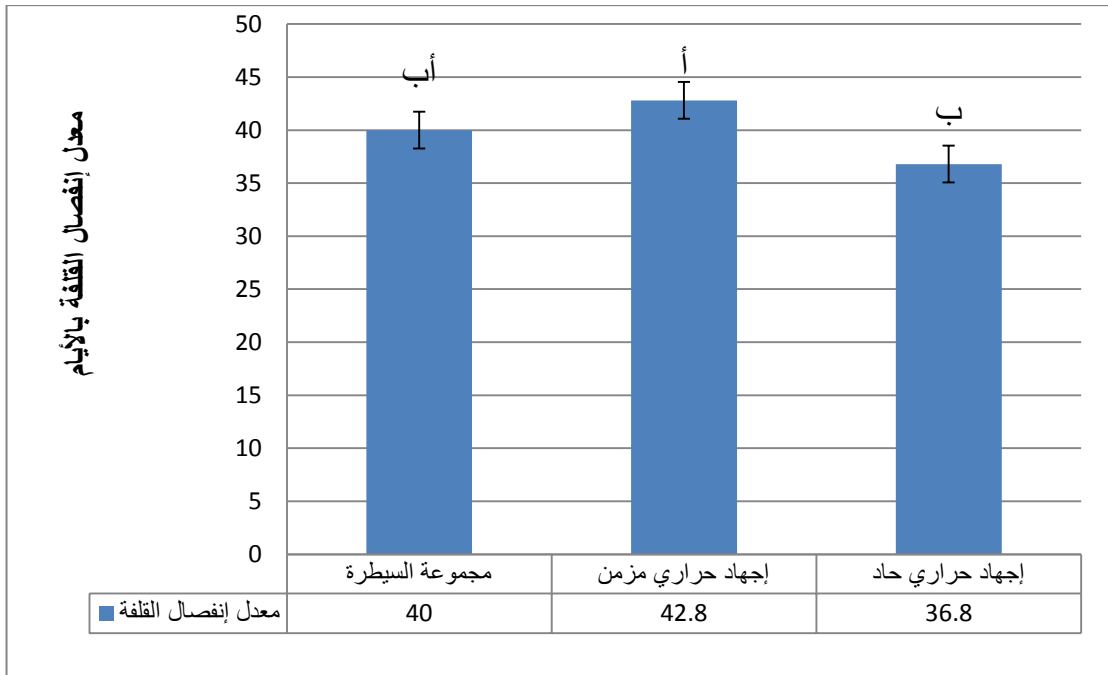
الشكل (24) الانفصال غير التام للقلفة عن عضو التكاثر



الشكل (25) الانفصال التام والكامل للقلفة عن عضو التكاثر



الشكل (26) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في النسب المئوية لانفصال القلفة عن عضو التكاثر في المجاميع الثلاثة



الشكل (27) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل انفصال القلفة في الذكور بالايام

3-3-4 وقت ظهور فتحة المهبل

بينت نتائج الفحص العياني أن تعرض الإناث للإجهاد الحراري الحاد قد أدى الى ظهور فتحة المهبل بوقت مبكر وكان بنسبة 40% في كل من الأعمار 44 و 45 يوماً من عمر الجرذ على التوالي وبنسبة 20% عند عمر 49 يوماً ، وبعقبها اناث مجموعة السيطرة حيث لوحظ ظهور فتحة المهبل فيها وبالنسب 20% و 40% و 40% وبالأعمار 45 و 47 و 49 يوماً على التتابع من عمر الجرذان . اما إناث المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمّن فتأخر ظهور فتحة المهبل بنسبة 20% من الجرذان بعمر 43 يوماً ومن ثم بنسبة 40% في كل من الأعمار 49 و 51 يوم من عمر الجرذ . اما معدل ظهور فتحة المهبل في الإناث بالأيام فلم يظهر التحليل الإحصائي أي فرق معنوي ما بين المجاميع الثلاثة (الاشكال 28،29،30،31،32).



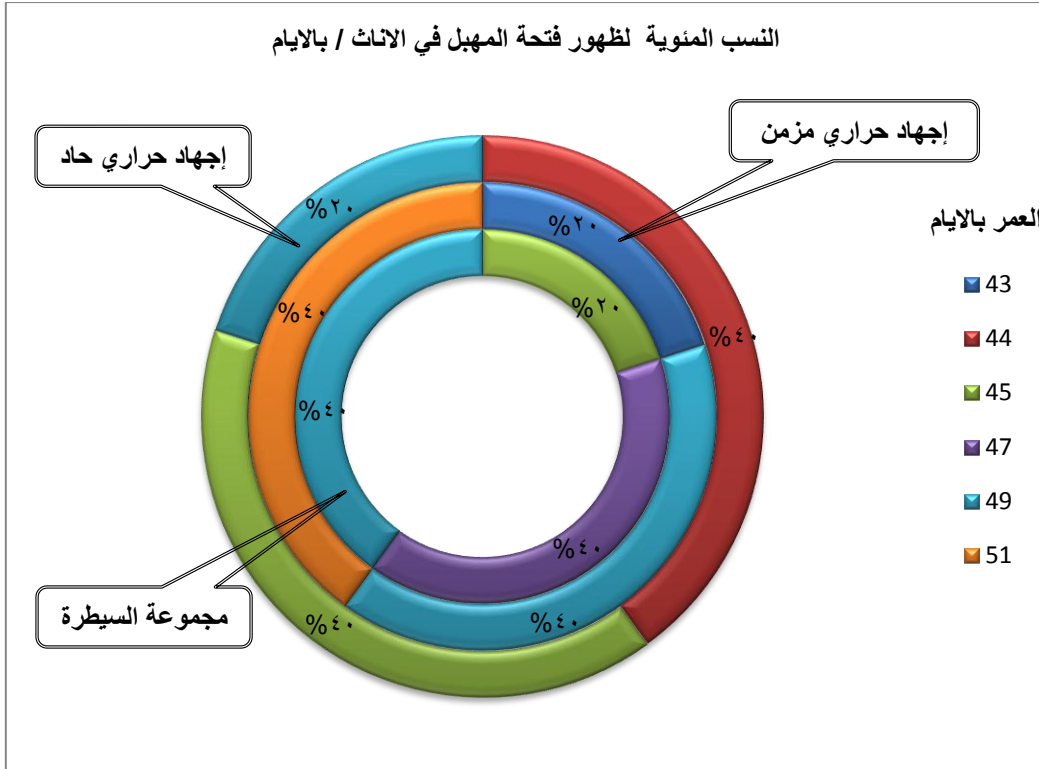
الشكل (28) فتحة المهبل قبل إنفتاحها



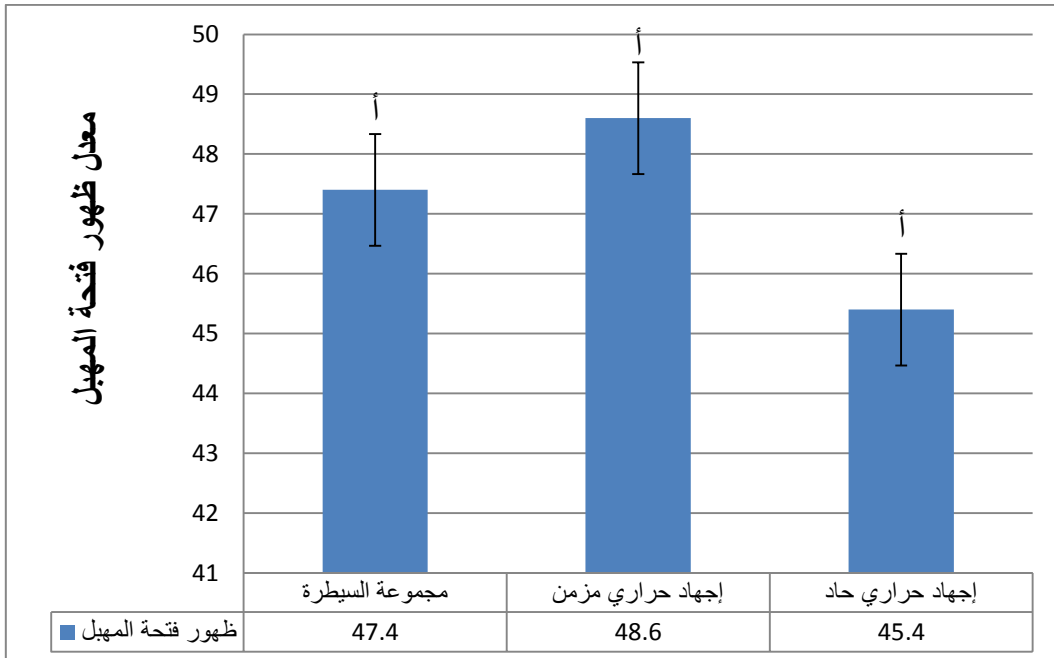
الشكل (30) ظهور كامل وتام لفتحة المهبل



الشكل (29) ظهور جزئي لفتحة المهبل



الشكل (31) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في النسب المئوية لظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان



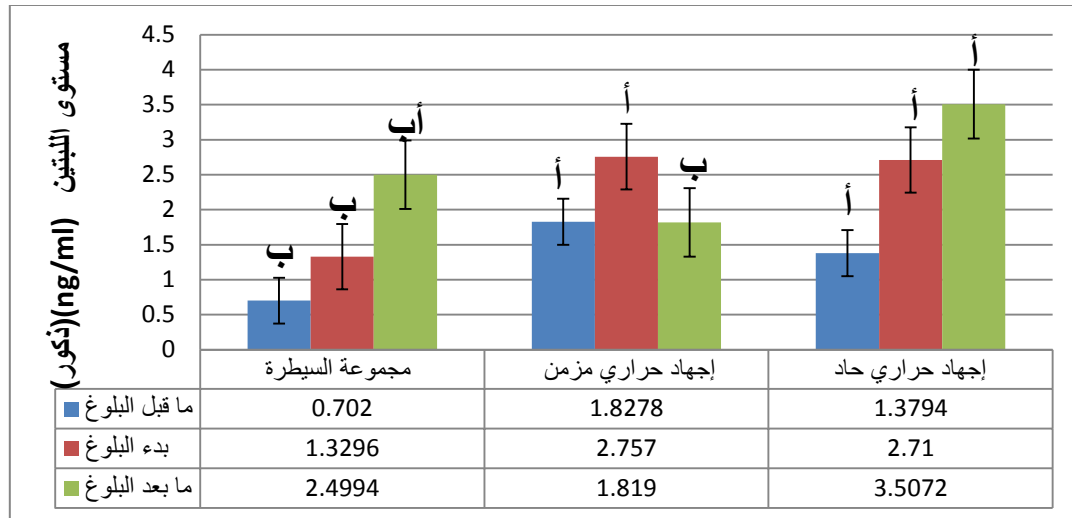
الشكل (32) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل ظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان بالأيام

4-4 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستويات بروتين الصدمة الحرارية والهرمونات ذات العلاقة

1-4-4 مستوى هرمون اللبتين

1-1-4-4 مستوى هرمون اللبتين في الذكور

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن التعرض للإجهاد الحراري المزمن والحاد قد أدى إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى هرمون اللبتين مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مرحلتي ما قبل البلوغ وبدء البلوغ الجنسي، بينما لم يظهر هناك فرق معنوي في مستوى هرمون اللبتين بين المجموعتين المزمنة والحادة في مرحلتي ما قبل و عند بدء البلوغ الجنسي. أدى التعرض للإجهاد الحراري المزمن إلى حدوث انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى هرمون اللبتين في مرحلة ما بعد البلوغ بالمجموعة التي تم تعريضها للإجهاد الحراري الحاد ، ولكن لم يختلف مستوى الهرمون معنويًا عند التعرض للإجهاد الحراري المزمن والحاد في مرحلة ما بعد البلوغ عن مجموعة السيطرة (الشكل 33)



الشكل (33) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون اللبتين في ذكور

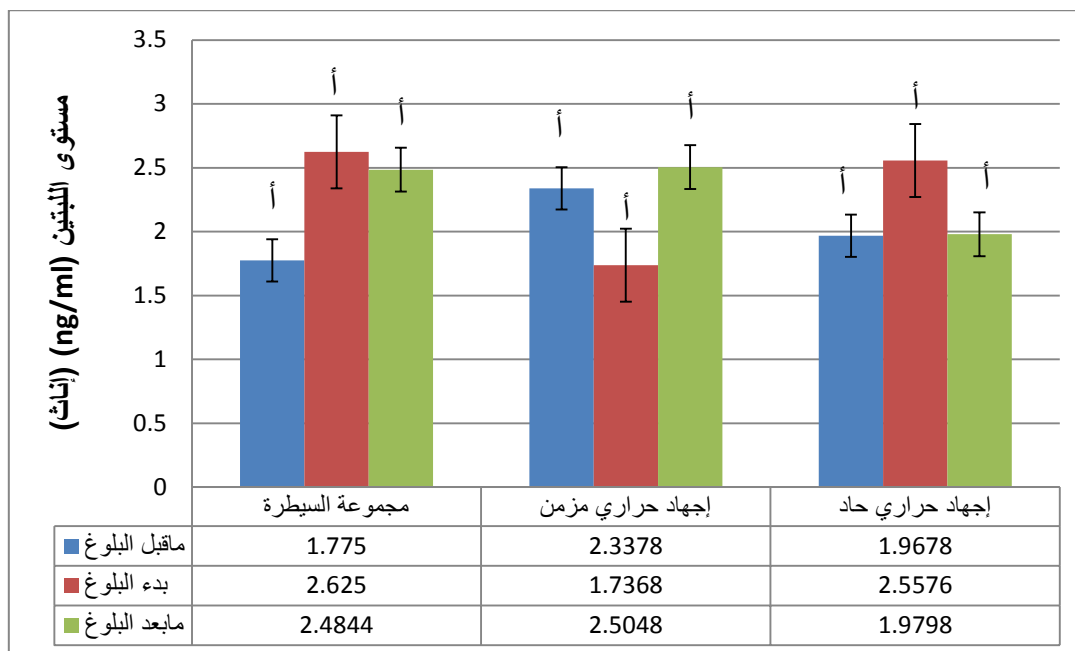
الجرذان (ng/ml)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق

كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

2-1-4-4 مستوى هرمون اللبتين في الإناث

لم تظهر نتائج الدراسة أية اختلافات معنوية في مستوى اللبتين بين المجموعات الثلاثة وضمن المراحل العمرية الثلاثة (الشكل 34).



الشكل (34) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون اللبتين في إناث الجرذان (ng/ml)

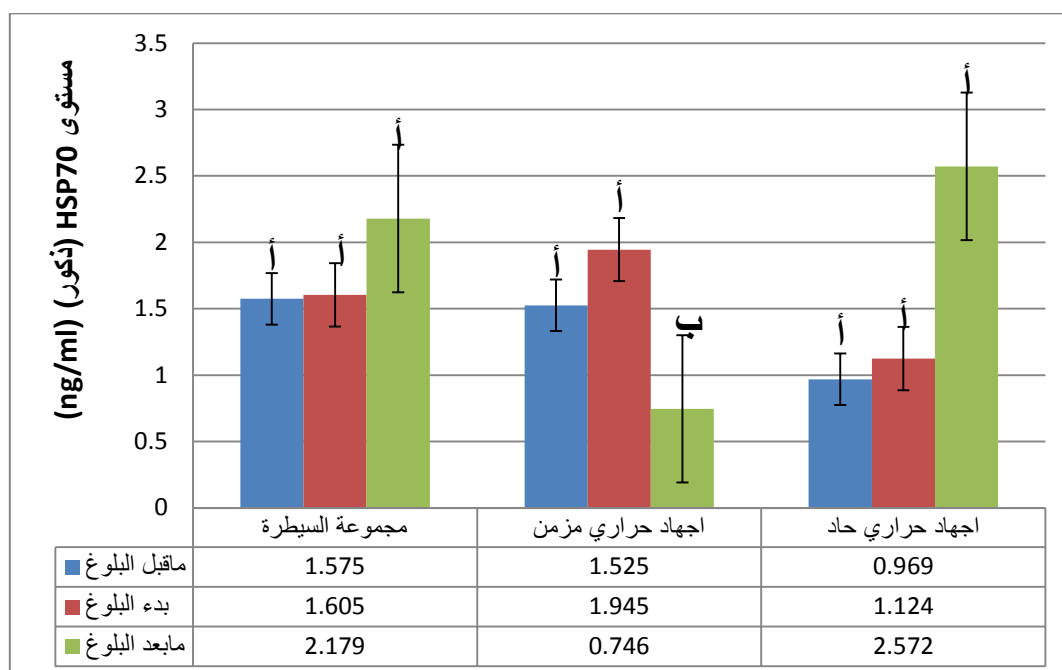
عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى إحصائية ($P \leq 0.05$).

2-4-4 بروتين الصدمة الحرارية 70 (HSP 70) Heat Shock Protein 70

1-2-4-4 مستوى بروتين الصدمة الحرارية في الذكور

بينت نتائج فحص مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 (HSP 70) أنه لم يسبب تعرض الذكور للإجهاد الحراري المزمن والحاد إختلافا معنويا في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 عند مرحلتي ماقبل البلوغ و بدء البلوغ الجنسي مقارنة مع مجموعة السيطرة . أما التعرض للإجهاد الحراري المزمن فقد أدى الى حدوث إنخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) كبير في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 عند المقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد

الحراري الحاد في مرحلة ما بعد البلوغ الجنسي ، بينما لم يسبب التعرض للإجهاد الحراري الحاد اختلافاً معنوياً في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 مقارنة مع مجموعة السيطرة في مرحلة ما بعد البلوغ الجنسي (الشكل 35).

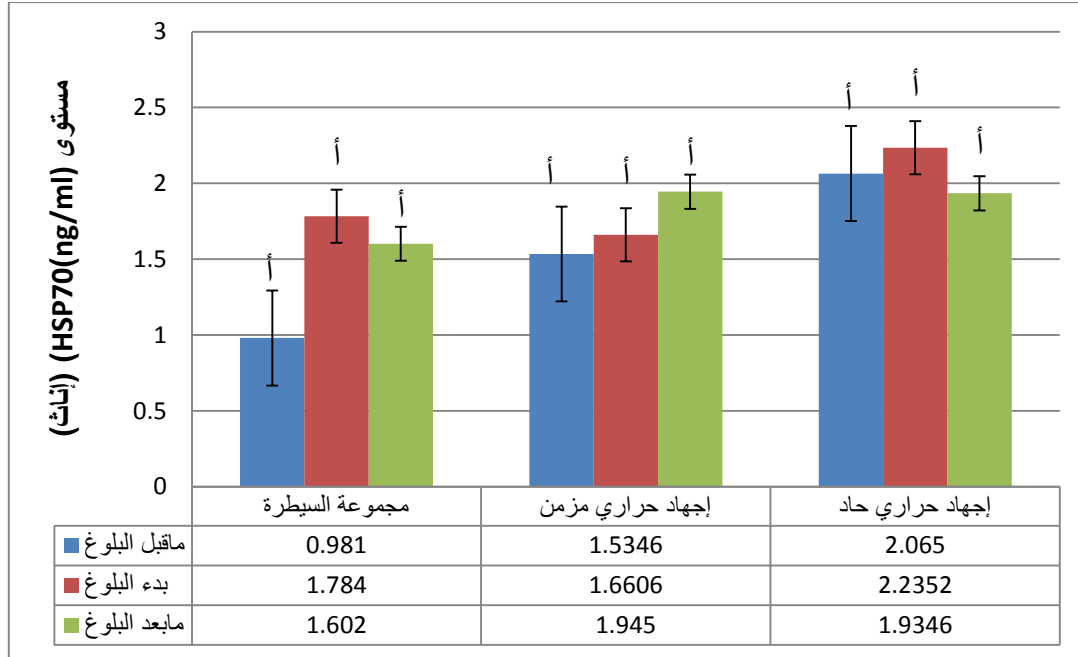


الشكل (35) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في ذكور الجرذان (ng/ml)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

4-4-2-2 مستوى بروتين الصدمة الحرارية في الإناث

لم يتبين من نتائج فحص مستويات ال (HSP70) إختلافات معنوية بين المجموعات الثلاثة ضمن المراحل العمرية الثلاثة (الشكل 36).



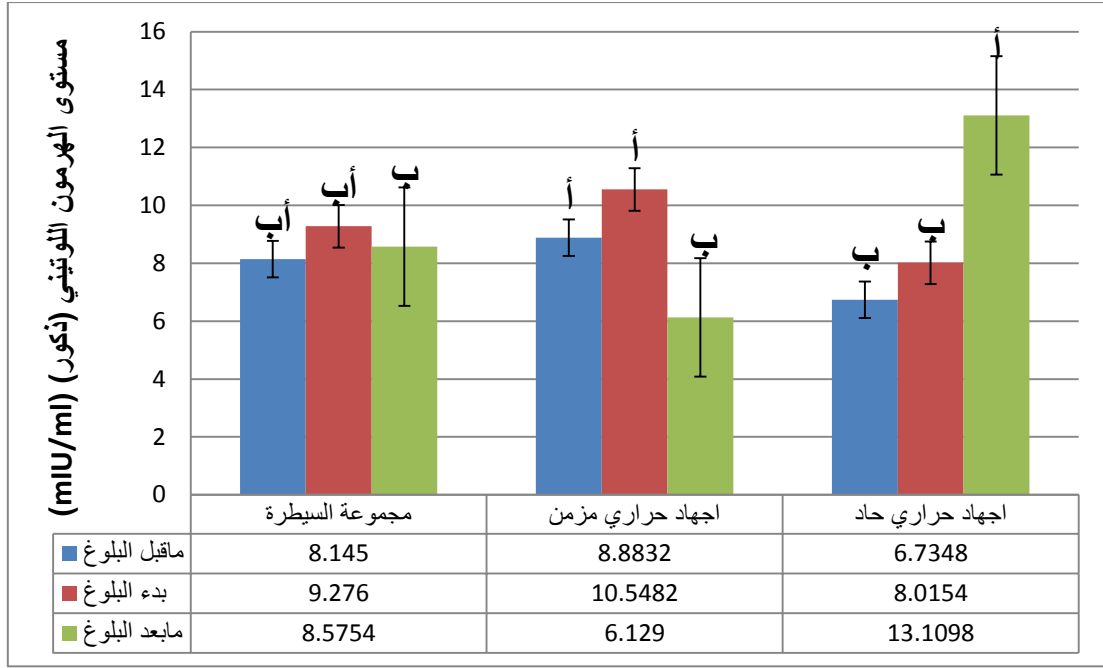
الشكل (36) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في اناث الجرذان (ng/ml)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

3-4-4 مستوى الهرمون اللوتيني (LH)

1-3-4-4 مستوى الهرمون اللوتيني في الذكور

أظهرت النتائج أن التعرض للإجهاد الحراري المزمن والحاد لم يؤدي إلى حدوث فرق معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني مقارنة مع مجموعة السيطرة، عند مرحلة ما قبل و بدء البلوغ الجنسي ، ولكن حدث إنخفاض معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني ($P \leq 0.05$) في المجموعة التي عرضت للإجهاد الحراري الحاد عند مقارنتها مع المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن عند مرحلة ما قبل البلوغ و بدء البلوغ الجنسي ، أدى التعرض للإجهاد الحراري المزمن حدوث إنخفاض معنوي لمستوى الهرمون اللوتيني للذكور في مرحلة ما بعد البلوغ مقارنة مع مستواه في مجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد ، أدى التعرض للإجهاد الحراري الحاد إلى حدوث إرتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى الهرمون اللوتيني مقارنة مع قيم مجموعة السيطرة في مرحلة ما بعد البلوغ (الشكل 37).

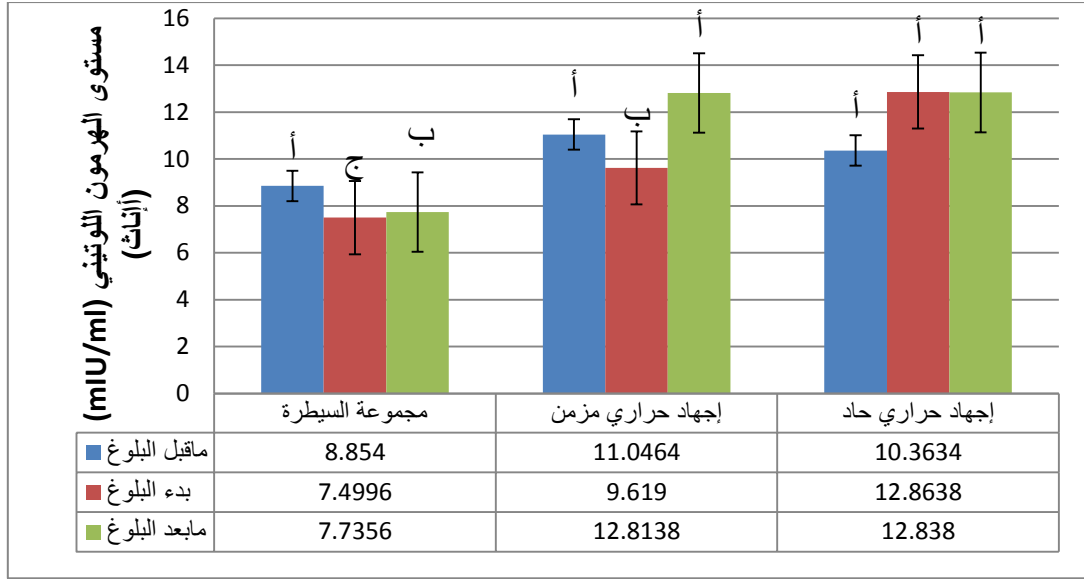


الشكل (37) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى الهرمون اللوتيني (LH) في ذكور الجرذان مقاسا بـ (mIU/ml)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

4-4-3-2 مستوى الهرمون اللوتيني في الإناث

بينت النتائج عدم وجود إختلاف معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني بين المجاميع الثلاثة عند المرحلة التي سبقت البلوغ الجنسي ، بينما أظهرت النتائج عند مرحلة بدء البلوغ إرتفاعاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في مستوى الهرمون اللوتيني في الإناث المعرضة للاجهاد الحراري المزمن والحاد مقارنة بمجموعة السيطرة ، بينما وكان مستوى الهرمون في الوقت ذاته منخفضاً بصورة معنوية ($P \leq 0.05$) في المجموعة المعرضة للاجهاد المزمن بالمقارنة مع المجموعة المعرضة للاجهاد الحراري الحاد ، أما في المرحلة التي تلت مرحلة البلوغ الجنسي فقد حدث إرتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى الهرمون في المجموعتين المجهدتين المزمنة والحادة مقارنة بالقيم الطبيعية لمجموعة السيطرة (الشكل 38).



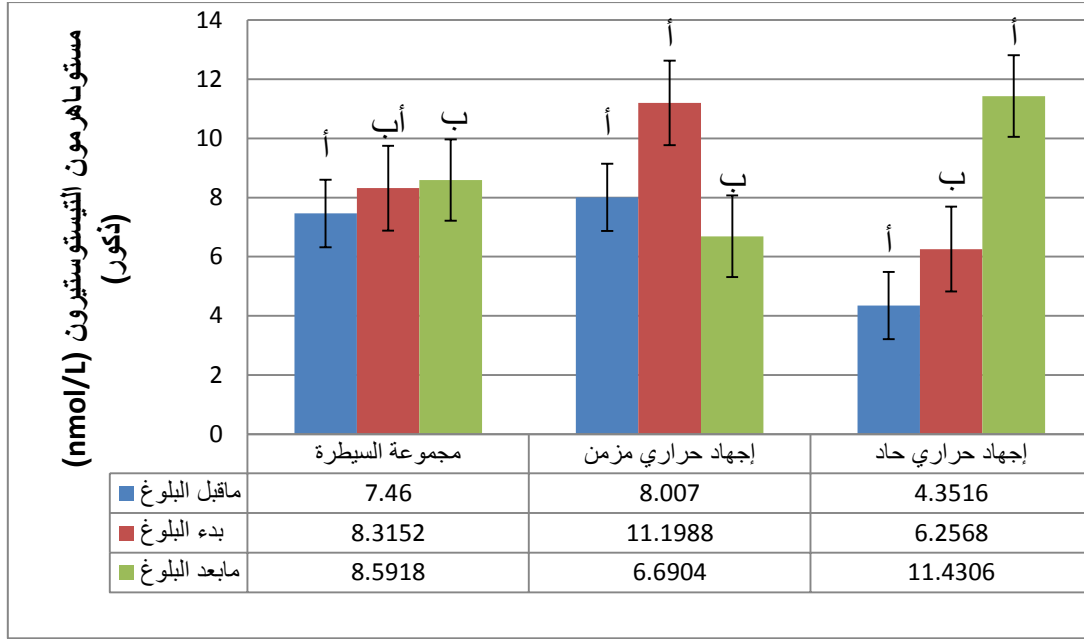
الشكل (38) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى الهرمون اللوتيني (LH) في إناث الجرذان مقاسا بـ (mIU/ml)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

4-4-4 مستوى هرمون التستوستيرون (T) Testosterone

1-4-4-4 مستوى هرمون التستوستيرون في الذكور

لم يلاحظ وجود فروقات معنوية في مستوى هرمون التستوستيرون عند تعرض ذكور الجرذان للإجهاد الحراري المزمن والحاد مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مرحلتي ما قبل و بدء البلوغ الجنسي. في حين لوحظ حدوث انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) لمستوى هرمون التستوستيرون في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد عند مقارنتها مع المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن في مرحلة بدء البلوغ الجنسي ، وهي غير مختلفة معنويا عن مجموعة السيطرة. أما في مرحلة ما بعد البلوغ الجنسي فقد أدى التعرض للإجهاد الحراري الحاد الى حدوث إرتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى هرمون التستوستيرون مقارنة بمجموعتي السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن ، بينما لم يكن هناك فرق معنوي في مستوى الهرمون عند مقارنة المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن مع مجموعة السيطرة في مرحلة ما بعد البلوغ الجنسي. (الشكل 39).

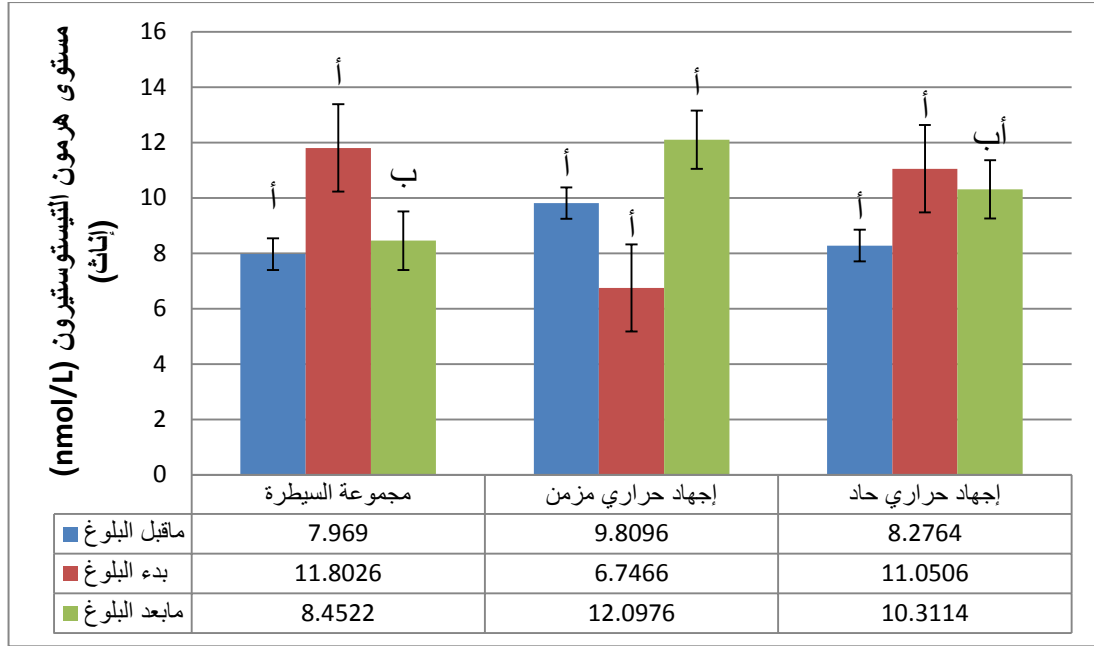


الشكل (39) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون التستوستيرون في ذكور الجرذان (nmol/L)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

4-4-4-2 مستوى هرمون التستوستيرون في الإناث

لم تظهر النتائج فرقاً معنوياً في مستوى هرمون التستوستيرون ما بين المجاميع الثلاثة عند مرحلتي ما قبل واثناء البلوغ ، أما عند مرحلة مابعد البلوغ فقد حدث إرتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستواه في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن مقارنة بمجموعة السيطرة ، بينما لم يختلف مستواه معنوياً عند مقارنته مع المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد (الشكل 40).



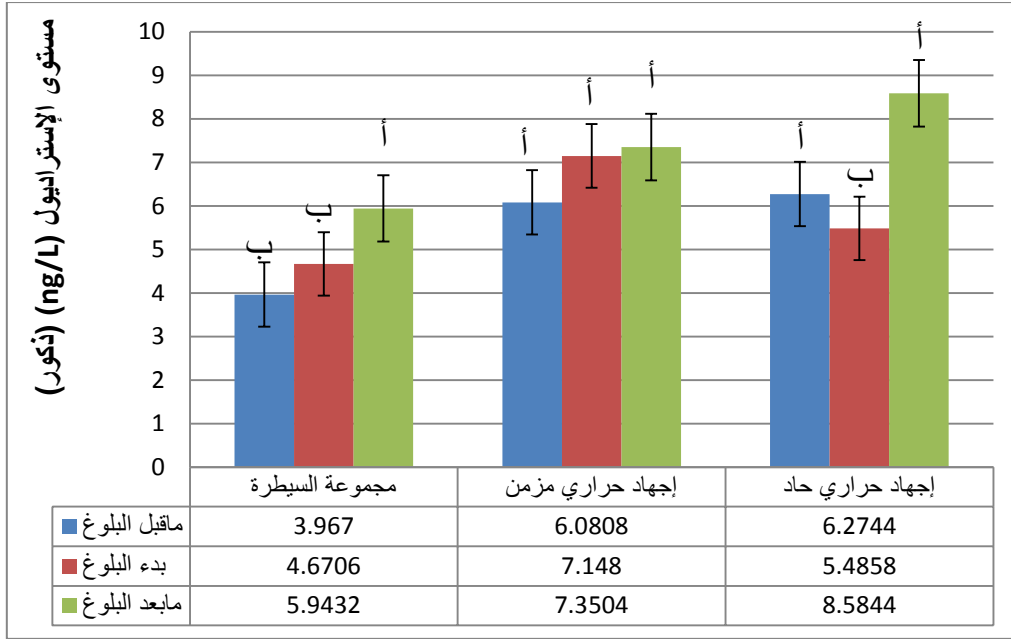
الشكل (40) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون التستوستيرون في إناث الجرذان (nmol/L)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

5-4-4 مستوى هرمون الإستراديول (E2)

1-5-4-4 مستوى هرمون الأستراديول في الذكور

لوحظ حدوث ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى الهرمون في المجموعتين المعرضتين لمرحلة ما قبل البلوغ الجنسي، في الإجهاد الحراري المزمن والحاد مقارنة بمجموعة السيطرة في مرحلة ما قبل البلوغ الجنسي، في حين لم يظهر فرق معنوي في مستوى هرمون الإستراديول بين المجموعتين المجهنتين خلال المرحلة التي سبقت البلوغ . استمر مستوى الهرمون بالارتفاع وبشكل معنوي ($P \leq 0.05$) عند مرحلة بدء البلوغ في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن مقارنة بمجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد من دون وجود فرق معنوي في مستواه عند مقارنة المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد مع مجموعة السيطرة عند مرحلة بدء البلوغ. ولم يظهر أي اختلاف معنوي بين المجاميع الثلاثة في مستويات الهرمون عند المرحلة التي تلت بلوغ ذكور الجرذان (الشكل 41).

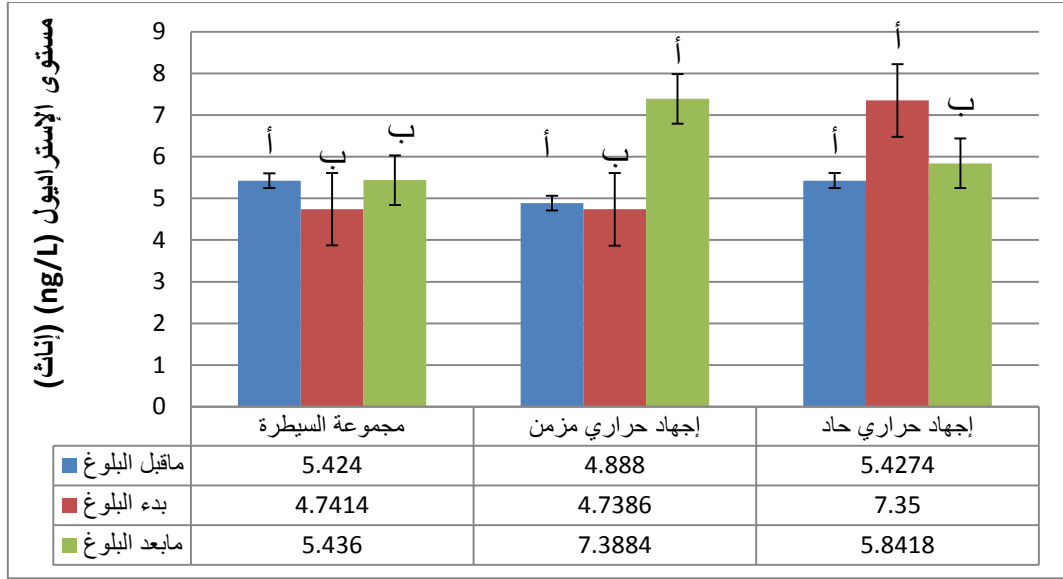


الشكل (41) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون الإستراديول في ذكور الجرذان (ng/L)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

4-4-5-2 مستوى هرمون الاستراديول في الإناث

بينت النتائج عدم وجود اختلافات معنوية في مستوى هذا الهرمون بين المجاميع الثلاثة عند مرحلة ما قبل البلوغ ، في حين أظهرت نتائج بدء البلوغ بحدوث ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستواه بالمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد مقارنة بمجموعتي السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن ، ولم يظهر أي فرق معنوي في مستوى هذا الهرمون عند مقارنة المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن مع مجموعة السيطرة ، ولوحظ عند مرحلة ما بعد البلوغ ارتفاع معنوي للهرمون في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن مقارنة بمجموعة السيطرة والمجموعة التي عرضت للإجهاد الحراري الحاد ، و لم يلاحظ فرق معنوي بين المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (الشكل 42).



الشكل (42) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون الإستراديول في إناث الجرذان (ng/L)

عدد الحيوانات (5) في كل مجموعة ، القيم معبر عنها بالمعدل \pm الخطأ القياسي ، الحروف المختلفة فوق كل عمود تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

5-4 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات ذات العلاقة

4-5-1 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 واللبتين في ذكور الجرذان

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي وجود ارتباط طردي معنوي ($r = 0.96, P \leq 0.05$) بين ال HSP70 وهرمون اللبتين في ذكور الجرذان في مجموعة السيطرة في مرحلة مابعد البلوغ الجنسي، في حين كان هذا الارتباط الطردي غير معنوي في المجموعة المعرضة للإجهاد الحاد في المرحلتين قبل وبعد البلوغ ، أوضحت النتائج وجود ارتباط عكسي غير معنوي في باقي المجاميع والمراحل العمرية الثلاثة (الجدول 6).

الجدول (6) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون اللبتين في ذكور

| HSP70 (ذكور) | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------|--------------|------------------|------------|--------------|----------------|------------|--------------|--------------|------------------|----------------|---------|
| اجهاد حراري حاد | | | اجهاد حراري مزمن | | | مجموعة السيطرة | | | المجاميع | المجموع العمري | المجموع | الهرمون |
| مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | المراحل | | | |
| | | | | | | | | -0.71 | ماقبل البلوغ | مجموعة السيطرة | اللبتين (ذكور) | |
| | | | | | | | -0.13 | | بدء البلوغ | | | |
| | | | | | | 0.96** | | | مابعد البلوغ | | | |
| | | | | | -0.17 | | | | ماقبل البلوغ | اجهاد حراري مزمن | | |
| | | | | -0.27 | | | | | بدء البلوغ | | | |
| | | | -0.47 | | | | | | مابعد البلوغ | | | |
| | | 0.74 | | | | | | | ماقبل البلوغ | اجهاد حراري حاد | | |
| | -0.5 | | | | | | | | بدء البلوغ | | | |
| 0.37 | | | | | | | | | مابعد البلوغ | | | |

(المربعات الحمراء تشير الى وجود ارتباط ايجابي أو سلبي بين المجاميع عند مستوى احتمالية (P≤0.05))

4-5-2 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 واللبتين في إناث الجرذان

لوحظ في (الجدول 7) وجود ارتباط طردي معنوي ($r = 0.96, P \leq 0.05$) و ($r = 0.97$) بين ال HSP70 وهرمون اللبتين في إناث الجرذان لمجموعتي السيطرة والمعرضة للإجهاد الحراري الحاد على التوالي عند مرحلة بدء البلوغ الجنسي لكليهما، وان تأثير الإجهاد الحراري المزمن في الإناث قد أدى الى وجود ارتباط طردي معنوي ($r = 0.88, P \leq 0.05$) بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 وهرمون اللبتين عند مرحلة مابعد البلوغ، بينما كان الارتباط طردي غير معنوي لباقي المجاميع .

الجدول (7) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون اللبتين في إناث الجرذان

| HSP70 (إناث) | | | | | | | | | | المجموع | الهرمون |
|-----------------|------------|--------------|------------------|------------|--------------|----------------|------------|--------------|-----------------|----------------|----------------|
| اجهاد حراري حاد | | | اجهاد حراري مزمن | | | مجموعة السيطرة | | | المراحل العمرية | | |
| مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | المراحل العمرية | مجموعة السيطرة | اللبتين (إناث) |
| | | | | | | | | 0.62 | ماقبل البلوغ | | |
| | | | | | | | 0.96** | | بدء البلوغ | | |
| | | | | | | 0.66 | | | مابعد البلوغ | | |
| | | | | | 0.37 | | | | ماقبل البلوغ | | |
| | | | | 0.32 | | | | | بدء البلوغ | | |
| | | | 0.88* | | | | | | مابعد البلوغ | | |
| | | 0.26 | | | | | | | ماقبل البلوغ | | |
| | 0.97** | | | | | | | | بدء البلوغ | | |
| 0.36 | | | | | | | | | مابعد البلوغ | | |

(المربعات الحمراء تشير الى وجود ارتباط إيجابي أو سلبي بين المجموع عند مستوى إحصائية (P≤0.05))

3-5-4 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون اللوتيني في ذكور الجرذان

بينت النتائج وجود ارتباط غير طردي معنوي بين ال HSP70 والهرمون اللوتيني لذكور الجرذان في المجموع الثلاثة باستثناء المجموعة التي عُرِضت للإجهاد الحراري المزمن عند مرحلة مابعد البلوغ والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد عند مرحلة ما قبل البلوغ وبعد البلوغ على التتابع حيث ظهر فيها الارتباط عكسي غير معنوي (الجدول 8) .

الجدول (8) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 والهرمون اللوتيني في ذكور الجرذان

| HSP70 (ذكور) | | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------|---------------|------------------|------------|---------------|----------------|------------|---------------|-----------------|------------------|-------------------------|
| اجهاد حراري حاد | | | اجهاد حراري مزمن | | | مجموعة السيطرة | | | المجاميع | المجموع | الهرمون |
| ما بعد البلوغ | بدء البلوغ | ما قبل البلوغ | ما بعد البلوغ | بدء البلوغ | ما قبل البلوغ | ما بعد البلوغ | بدء البلوغ | ما قبل البلوغ | المراحل العمرية | | |
| | | | | | | | | 0.287 | ما قبل البلوغ | مجموعة السيطرة | الهرمون اللوتيني (ذكور) |
| | | | | | | | 0.17 | | بدء البلوغ | | |
| | | | | | | 0.633 | | | ما بعد البلوغ | | |
| | | | | | 0.612 | | | | ما قبل البلوغ | اجهاد حراري مزمن | |
| | | | | 0.011 | | | | | بدء البلوغ | | |
| | | | -0.70 | | | | | | ما بعد البلوغ | | |
| | | -0.21 | | | | | | | ما قبل البلوغ | اجهاد حراري حاد | |
| | 0.78 | | | | | | | | بدء البلوغ | | |
| -0.57 | | | | | | | | | ما بعد البلوغ | | |

(المربعات الحمراء تشير الى وجود ارتباط طردي إيجابي أو سلبي بين المجاميع عند مستوى

إحتمالية $P \leq 0.05$)

4-5-4 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون اللوتيني في إناث الجرذان

يبين (الجدول 9) وجود ارتباط طردي معنوي ($r = 0.96$, $P \leq 0.05$) بين ال HSP70 والهرمون اللوتيني في إناث مجموعة السيطرة عند مرحلة بدء البلوغ الجنسي ، وكان هذا الارتباط غير معنوي وطردي لباقي المجاميع باستثناء المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد خلال المراحل العمرية قبل وبعد البلوغ الجنسي فيها حيث كان الارتباط عكسي غير معنوي .

الجدول (9) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 والهرمون اللوتيني في إناث الجرذان

| HSP70 (الإناث) | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------|---------------|------------------|------------|---------------|----------------|------------|---------------|-----------------|------------------|
| اجهاد حراري حاد | | | اجهاد حراري مزمن | | | مجموعة السيطرة | | | المجاميع | الهرمون |
| ما بعد البلوغ | بدء البلوغ | ما قبل البلوغ | ما بعد البلوغ | بدء البلوغ | ما قبل البلوغ | ما بعد البلوغ | بدء البلوغ | ما قبل البلوغ | المراحل العمرية | |
| | | | | | | | | 0.20 | ما قبل البلوغ | مجموعة السيطرة |
| | | | | | | | 0.96** | | بدء البلوغ | |
| | | | | | | 0.48 | | | ما بعد البلوغ | |
| | | | | | 0.349 | | | | ما قبل البلوغ | إجهاد حراري مزمن |
| | | | | 0.192 | | | | | بدء البلوغ | |
| | | | 0.343 | | | | | | ما بعد البلوغ | |
| | | -0.74 | | | | | | | ما قبل البلوغ | جهد حراري حاد |
| | 0.68 | | | | | | | | بدء البلوغ | |
| -0.07 | | | | | | | | | ما بعد البلوغ | |

(المربعات الحمراء تشير الى وجود ارتباط طردي إيجابي أو سلبي بين المجاميع عند مستوى

إحتمالية $P \leq 0.05$)

4-5-5 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون التيستوستيرون في ذكور الجرذان

لوحظ من (الجدول 10) وجود ارتباط عكسي معنوي ($r = -0.9, P \leq 0.05$) بين ال HSP70 وهرمون التيستوستيرون لذكور الجرذان في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن عند فترة بلوغها ، ولوحظ علاقة غير معنوية وعكسية في كل من مجموعة السيطرة عند المرحلة العمرية التي تلت بلوغها والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن عند الفترة الزمنية التي سبقت بلوغها والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد أثناء مرحلة ما قبل البلوغ وما بعده ، بينما كان الارتباط طردي وغير معنوي في كل من مجموعة السيطرة عند مرحلة ما قبل وأثناء البلوغ والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن عند مرحلة ما بعد البلوغ بالإضافة الى المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد عند بدء بلوغها.

الجدول (10) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون التستوستيرون في ذكور الجرذان

| HSP70 (ذكور) | | | | | | | | | | المجموع | الهرمون |
|-----------------|------------|---------------|------------------|------------|---------------|----------------|------------|---------------|-----------------|------------------|---------------------------|
| اجهاد حراري حاد | | | اجهاد حراري مزمن | | | مجموعة السيطرة | | | المراحل العمرية | | |
| ما بعد البلوغ | بدء البلوغ | ما قبل البلوغ | ما بعد البلوغ | بدء البلوغ | ما قبل البلوغ | ما بعد البلوغ | بدء البلوغ | ما قبل البلوغ | المرحلة العمرية | المجموع | الهرمون |
| | | | | | | | | 0.074 | ما قبل البلوغ | مجموعة السيطرة | هرمون التستوستيرون (ذكور) |
| | | | | | | | 0.86 | | بدء البلوغ | | |
| | | | | | | -0.59 | | | ما بعد البلوغ | | |
| | | | | | -0.72 | | | | ما قبل البلوغ | اجهاد حراري مزمن | |
| | | | | -0.9* | | | | | بدء البلوغ | | |
| | | | 0.55 | | | | | | ما بعد البلوغ | | |
| | | -0.19 | | | | | | | ما قبل البلوغ | اجهاد حراري حاد | |
| | 0.31 | | | | | | | | بدء البلوغ | | |
| -0.82 | | | | | | | | | ما بعد البلوغ | | |

(المربعات الحمراء تشير الى وجود ارتباط طردي ايجابي أو سلبي بين المجموع عند مستوى

إحتمالية $P \leq 0.05$)

4-5-6 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 وهرمون التستوستيرون في إناث الجرذان

بينت النتائج في (الجدول 11) وجود ارتباط طردي معنوي ($r = 0.99$, $P \leq 0.05$) بين ال HSP70 وهرمون التستوستيرون في إناث الجرذان التي عرضت للاجهاد الحراري المزمن عند فترة بلوغها الجنسي ، بينما كان الارتباط طردي غير معنوي في المجموع الأخرى باستثناء مجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد عند المرحلتين العمريتين قبل البلوغ ، بعد البلوغ على التوالي والتي كان الارتباط فيها عكسي غير معنوي .

الجدول (11) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون التستوستيرون في إناث الجرذان

| HSP70 (إناث) | | | | | | | | | | المجموع | الهرمون |
|-----------------|------------|--------------|------------------|------------|--------------|----------------|------------|--------------|-----------------|------------------|---------------------------|
| اجهاد حراري حاد | | | اجهاد حراري مزمن | | | مجموعة السيطرة | | | المراحل العمرية | | |
| مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | المراحل العمرية | المجموع | الهرمون |
| | | | | | | | | -0.83 | ماقبل البلوغ | مجموعة السيطرة | هرمون التستوستيرون (أناث) |
| | | | | | | | 0.24 | | بدء البلوغ | | |
| | | | | | | 0.04 | | | مابعد البلوغ | | |
| | | | | | 0.17 | | | | ماقبل البلوغ | اجهاد حراري مزمن | |
| | | | | 0.99** | | | | | بدء البلوغ | | |
| | | | 0.86 | | | | | | مابعد البلوغ | | |
| | | 0.153 | | | | | | | ماقبل البلوغ | اجهاد حراري حاد | |
| | 0.76 | | | | | | | | بدء البلوغ | | |
| -0.09 | | | | | | | | | مابعد البلوغ | | |

(المربعات الحمراء تشير الى وجود ارتباط طردي ايجابي أو سلبي بين المجموع عند مستوى

إحتمالية $P \leq 0.05$)

4-5-7 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون الإستراديول في ذكور الجرذان

لوحظ من (الجدول 12) وجود تباين في معامل الارتباط بين ال HSP70 وهرمون الإستراديول في ذكور الجرذان حيث كان عكسي غير معنوي في كل من مجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للاجهاد الحراري المزمن عند مرحلة بدء بلوغها الجنسي ، والمجموعة المعرضة للاجهاد الحراري الحاد في مرحلة قبل البلوغ ، بينما كان الارتباط طردي غير معنوي لباقي المجموع .

الجدول (12) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون الإستراديول في ذكور الجرذان

| HSP70 (ذكور) | | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------|--------------|------------------|------------|--------------|----------------|------------|--------------|-----------------|------------------|--------------------------|
| اجهاد حراري حاد | | | اجهاد حراري مزمن | | | مجموعة السيطرة | | | المجاميع | المجموع | الهرمون |
| مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | المراحل العمرية | | |
| | | | | | | | | 0.486 | ماقبل البلوغ | مجموعة السيطرة | هرمون الإستراديول (ذكور) |
| | | | | | | | -0.4 | | بدء البلوغ | | |
| | | | | | | 0.187 | | | مابعد البلوغ | | |
| | | | | | 0.569 | | | | ماقبل البلوغ | اجهاد حراري مزمن | |
| | | | | -0.05 | | | | | بدء البلوغ | | |
| | | | 0.211 | | | | | | مابعد البلوغ | | |
| | | -0.11 | | | | | | | ماقبل البلوغ | اجهاد حراري حاد | |
| | 0.06 | | | | | | | | بدء البلوغ | | |
| 0.637 | | | | | | | | | مابعد البلوغ | | |

(المربعات الحمراء تشير الى وجود ارتباط طردي ايجابي أو سلبي بين المجاميع عند مستوى

إحتمالية $P \leq 0.05$)

8-5-4 العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمون الإستراديول في إناث الجرذان

أوضحت نتائج الدراسة وجود ارتباط طردي معنوي ($r = 0.87$, $P \leq 0.05$) بين ال HSP70 وهرمون الإستراديول في إناث جرذان مجموعة السيطرة عند بدء بلوغها ، ولوحظ وجود ارتباط طردي غير معنوي بين باقي المجاميع باستثناء المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد في المرحلة التي سبقت بلوغها حيث كان الارتباط فيها معنوياً وعكسياً ($r = -0.95$), في حين كان الارتباط عكسي غير معنوي ضمن المجموعة نفسها ولكن في مرحلة مابعد البلوغ (الجدول 13) .

الجدول (13) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معامل الارتباط بين HSP70 وهرمون الإستراديول في إناث الجرذان

| HSP70 (إناث) | | | | | | | | | | المجموع | الهرمون |
|-----------------|------------|--------------|-------------------|------------|--------------|----------------|------------|--------------|-----------------|-------------------|--------------------------|
| اجهاد حراري حاد | | | اجهاد حراري مزمّن | | | مجموعة السيطرة | | | المراحل العمرية | | |
| مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | مابعد البلوغ | بدء البلوغ | ماقبل البلوغ | المرحلة العمرية | المجموع | الهرمون |
| | | | | | | | | 0.082 | ماقبل البلوغ | مجموعة السيطرة | هرمون الإستراديول (إناث) |
| | | | | | | | 0.87* | | بدء البلوغ | | |
| | | | | | | 0.49 | | | مابعد البلوغ | | |
| | | | | | 0.004 | | | | ماقبل البلوغ | اجهاد حراري مزمّن | |
| | | | | 0.259 | | | | | بدء البلوغ | | |
| | | | 0.56 | | | | | | مابعد البلوغ | | |
| | | -0.95* | | | | | | | ماقبل البلوغ | اجهاد حراري حاد | |
| | 0.58 | | | | | | | | بدء البلوغ | | |
| -0.31 | | | | | | | | | مابعد البلوغ | | |

(المربعات الحمراء تشير الى وجود ارتباط طردي إيجابي أو سلبي بين المجموع عند مستوى

إحتمالية $P \leq 0.05$)

4-5-9 تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات مع وقت ظهور النطف في ذكور الجرذان

أوضحت النتائج وجود ارتباط غير معنوي بين جميع الهرمونات قيد الدراسة ووقت ظهور النطف (عند مرحلة بدء البلوغ الجنسي للمجموع الثلاثة) في الذكور ، حيث أظهر هرمون اللبتين ارتباطاً طردياً في المجموعتين المجهنتين وعكسياً مع مجموعة السيطرة ، كما كانت نتائج الارتباط بالنسبة لبروتين الصدمة الحرارية 70 بوقت ظهور أولى النطف عكسياً في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد وطردياً في مجموعتي السيطرة والمجموعة التي عرضت

للإجهاد الحراري المزمن . أما بالنسبة للهرمون الذكري فقد كان ارتباطه بعلامات البلوغ الجنسي عكسيا في المجموعتين المعرضتين للإجهاد الحراري وطرديا في مجموعة السيطرة ، أظهر الهرمون اللوتيني ارتباطا عكسيا في فترة البلوغ الجنسي لذكور مجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد وطرديا في المجموعة التي تعرضت للإجهاد الحراري المزمن ، إرتبط هرمون الإستراديول بصورة عكسية مع اول ظهور للنطف في مجموعة السيطرة والمجموعة التي عرضت للإجهاد الحراري المزمن وطرديا في المجموعة التي تعرضت للإجهاد الحراري الحاد (الجدول14).

الجدول (14) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معامل الارتباط بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات مع وقت ظهور النطف في ذكور الجرذان

| هرمون الاستراديول | | | هرمون التستوستيرون | | | الهرمون اللوتيني | | | HSP70 | | | هرمون اللبتين | | | المجموع | |
|-------------------|------------|---------|--------------------|------------|---------|------------------|------------|---------|-----------|------------|---------|---------------|------------|---------|------------------|------------------------|
| إجهاد حاد | إجهاد مزمن | السيطرة | إجهاد حاد | إجهاد مزمن | السيطرة | إجهاد حاد | إجهاد مزمن | السيطرة | إجهاد حاد | إجهاد مزمن | السيطرة | إجهاد حاد | إجهاد مزمن | السيطرة | | |
| بدء البلوغ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | -0.67 | | | 0.54 | | | -0.45 | | | 0.63 | | | -0.56 | السيطرة | وقت ظهور النطف بالايام |
| | -0.04 | | | -0.25 | | | 0.44 | | | 0.57 | | | 0.25 | | إجهاد حراري مزمن | |
| 0.60 | | | -0.55 | | | -0.19 | | | -0.15 | | | 0.51 | | | إجهاد حراري حاد | |

قيم معامل الارتباط عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$)

4-5-10 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات مع وقت ظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان

بينت النتائج وجود ارتباط غير معنوي بين جميع الهرمونات قيد الدراسة ووقت ظهور فتحة المهبل عند مرحلة البلوغ الجنسي للمجاميع الثلاثة في الإناث وتباين هذا الارتباط باختلاف هذه الهرمونات ، حيث أظهر كل من هرمون اللبتين والهرمون اللوتيني ارتباطاً طردياً مع وقت البلوغ الجنسي لإناث مجموعتي السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن وعكسياً

مع المجموعة التي عرضت للاجهاد الحراري الحاد ، في حين كانت نتائج الارتباط بالنسبة لبروتين الصدمة الحرارية 70 مع الفترة التي ظهرت فيها فتحة المهبل عكسية في المجموعتين المجهدتين وطردية مع مجموعة السيطرة ، أما بالنسبة للهرمون الذكري فقد كان الارتباط مع وقت ظهور فتحة المهبل عكسيا في المجاميع الثلاثة ، وتبين أن علاقة الارتباط بين هرمون الإستراديول وظهور فتحة المهبل في اناث مجموعة السيطرة والمجموعة المعرضة للاجهاد الحراري الحاد عكسية، وطردية في اناث المجموعة المعرضة للاجهاد الحراري المزمّن (الجدول 15).

الجدول (15) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في العلاقة بين مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات مع وقت ظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان

| هرمون الاستراديول | | | هرمون التيستوستيرون | | | الهرمون اللوتيني | | | HSP70 | | | هرمون اللبتين | | | المجاميع | |
|-------------------|-------------|---------|---------------------|-------------|---------|------------------|-------------|---------|-----------|-------------|---------|---------------|-------------|-------------------|----------------|--|
| إجهاد حاد | إجهاد مزمّن | السيطرة | إجهاد حاد | إجهاد مزمّن | السيطرة | إجهاد حاد | إجهاد مزمّن | السيطرة | إجهاد حاد | إجهاد مزمّن | السيطرة | إجهاد حاد | إجهاد مزمّن | السيطرة | | |
| بدء البلوغ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | -0.13 | | | -0.80 | | | 0.35 | | | 0.30 | | | 0.10 | مجموعة السيطرة | وقت ظهور فتحة المهبل في الإناث بالأيام |
| | 0.39 | | | -0.36 | | | 0.59 | | | -0.42 | | | 0.53 | إجهاد حراري مزمّن | | |
| -0.66 | | | -0.77 | | | -0.34 | | | -0.20 | | | -0.32 | | إجهاد حراري حاد | | |

قيم معامل الارتباط عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$)

الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

تُعد الحرارة البيئية إحدى أنواع الإجهاد الأكثر تأثيراً في الكائنات الحية نظراً للتأثيرات السلبية التي تحدثها في الكائنات الحية المعرضة لها وهناك مجموعة من البحوث العلمية التي تهتم وتناقش تأثير الحرارة في الكائنات الحية باختلاف أنواعها و أجناسها وتأثيراتها المختلفة على النظام الحيوي المتنوع.

5-1 تأثير الاجهاد الحراري المزمّن والحاد في وزن الجسم والاعضاء التناسلية لذكور واناث الجرذان

أظهرت الدراسة الحالية إرتفاعاً معنوياً في معدل أوزان ذكور المجموعة المعرضة للاجهاد الحراري المزمّن عند بدء البلوغ والتي كانت متزامنة مع تاخر ظهور النطف بصورة معنوية في ذكور المجموعة نفسها ، جاءت نتائج هذه الدراسة مطابقة للدراسة التي اجراها الباحثان (2006) Plant and Witchel لوظف وجود علاقة سلبية وعكسية معنوية بين الزيادة الوزنية في جسم ذكور الجرذان مع ظهور النطف . تبين من الدراسة الحالية أن مرحلة ما بعد البلوغ حدث فيها انخفاض معنوي في معدل أوزان الجسم لذكور وإناث المجموعة التي عُرضت للاجهاد المزمّن ، وربما يعود السبب في انخفاض أوزان جسم الجرذان إلى التعرض المستمر للحرارة لمدة ساعة يوميا ولغاية ثلاثين يوما أدى الى توليد اصناف الاوكسجين الفعالة نتيجة التعرض اليومي فربما ادى الى تغيرات في بروتينات ودهون خلايا الجسم مما اثر سلبا على اوزان الجسم ولاحقا بالخصوبة (Beede and Collier , 1986) او قد يعود السبب لهذا الإنخفاض الى الإجهاد الحراري الذي يؤثر على مستوى تناول الغذاء وآلية امتصاصه وعملية هضمه (Beede and Collire,1986)

أشارت الدراسة الحالية الى حدوث انخفاض معنوي لمعدل أوزان الجسم بعد البلوغ في ذكور المجموعة التي عُرضت للحرارة المستمرة ، رافقه انخفاض معنوي في معدل أوزان الخصى ، قد لاحظ الباحث (1997) Sharma حصول إنخفاض في أوزان الجسم والخصيتين في الجرذان المعرضة للحرارة المستمرة لمدة 30 يوماً ، وكذلك توافقت هذه النتائج مع ما لاحظته الباحثون (2013) . (Bhatia et al . في الفئران المعرضة للحرارة يوميا ولمدة ثلاثين يوما متتالية من حصول إنخفاض معنوي في معدل أوزان الخصية وأعزوا السبب في ذلك إلى أن الحرارة قد أدت الى تحطيم نسيج الخصية وانعكس ذلك بزيادة مستويات المالوندايديهايد MDA معنويا حيث يُعدّ الأخير مقياساً لمدى أكسدة الدهون الموجودة بالنسيج الخصوي، أو الى قلة إفراز الهرمون المحرر للكونادوتروبيينات من تحت المهاد مما أدى الى انخفاض إفراز كل من الهرمون اللوتيني LH والهرمون المحفز للجريبات FSH من الغدة النخامية وبالتالي انعكس تأثيرهم سلبيا على الأعضاء التناسلية والذي أدى الى انخفاض وزن الخصى لذكور الفئران (Herbison and Porteous , 2000) . اظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاضا معنويا في أوزان البروستات لذكور المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمّن قبل البلوغ ، حيث سبق و استنتج الباحثون (2001) Matry et al. حصول إنخفاض في أوزان الأعضاء التناسلية والغدد اللاحقة بسبب تأثرها بالحرارة وخاصة في مرحلة ما قبل البلوغ . كما سجلت نتائج الدراسة الحالية عند مرحلة ما بعد البلوغ إنخفاضا في معدل أوزان راس وذيل البريخ والبروستات والحويصلة المنوية في المجاميع المعرضة للحرارة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، قد يعود السبب إلى إفراز هرمونات الإجهاد المرتبطة بشكل وثيق مع المحاور التي تربط الغدة النخامية بالقدن من جهة ومراكز الشهية من جهة أخرى إذ أن الإجهاد لا يؤثر فقط على إفراز الهرمون المحرر للكونادوتروبيينات (Gonadotropin Releasing Hormones) GnRH فقط لكنه يثبط مراكز الشهية ايضاً ، والذي ينتج عنه نقصان في أوزان الجسم وينعكس ذلك بدوره وبشكل متزامن مع نقصان في أوزان أعضاء الجسم المختلفة والمتأثرة سلبا بالإجهاد (Glass et al . , 1986) ، او لربما الإجهاد بحد ذاته عامل مسبب لزيادة هرمونات قشرة الكظر وهذا ما أوضحه الباحث (1997) Lerman حين قام بإعطاء القشريينات السكرية Glucocorticoids لذكور الفئران مما أدى الى تثبيط تحرر الهرمونات المحررة للكونادوتروبيينات GnRH والذي نتج عنه انخفاض في معدل أوزان الحويصلة المنوية . تشير

النتائج الحالية حدوث ارتفاع معنوي في وزن ذيل البربخ والبروستات في ذكور المجموعة المعرضة للإجهاد المزمن عند بدء بلوغها واتفق ذلك مع النتائج التي توصلت إليها الباحثة (2002) . Jean *et al* . بحصول زيادة في أوزان الأعضاء التناسلية مترافقة مع زيادة وزن الجسم كنتيجة لزيادة الهرمونات الستيرويدية عند مرحلة البلوغ ، اولربما يعود السبب في زيادة الأوزان عند التعرض للإجهاد هو فقدان السيطرة على تناول الطعام بسبب التحفيز السالب والمستمر على المحاور التي تربط تحت المهاد بالنخامية والكظر (Anisman *et al* ., 2008) .

بينت نتائج التحليل الإحصائي للدراسة الحالية حدوث إنخفاض معنوي في أوزان الرحم في إناث المجموعة التي عرضت للحرارة المستمرة لحين فترة بدء بلوغها مقارنة مع الإناث التي عرضت للإجهاد الحراري الحاد ، ففي دراسة سابقة لاحظ الباحث (2004) Tatiane عندما قام بتعريض إناث الجرذان الى الإجهاد تقليل كمية البروتين في الغذاء من عمر الفطام حتى البلوغ والتي صاحبها انخفاض معنوي لأوزان الرحم في هذه الحيوانات ، فالتعرض للإجهاد يصاحبه قلة تناول الطعام وشرب الماء (Alejandro *et al* ., 2014) ، وبالتالي يؤثر على مراكز الشهية في الدماغ مما يؤدي الى نقصان أوزان الجسم والأعضاء وزيادة التولد الحراري (Kyrou and Tsigos , 2008) ، أو لربما يعود السبب في إنخفاض أوزان الأعضاء التكاثرية إلى تأثيرها بالحرارة كعامل مجهد فبارتفاع الحرارة يحصل زيادة في معدل جريان الدم من الأعضاء الداخلية (الرحم ، المبيض ، قناة فالوب) باتجاه الأنسجة المحيطة كمحاولة لتسريع فقدان الحرارة المكتسبة من البيئة المحيطة (Paul *et al* ., 2008) .

5-2 تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في الكفاءة التناسلية في ذكور وإناث الجرذان

لوحظ من العلامات العيانية التي يمكن متابعتها وملاحظتها في الدراسة الحالية لتحديد وقت البلوغ الجنسي في ذكور وإناث الجرذان انفصال القلفة عن عضو التكاثر BPS وظهور أول نطفة في الذكور مع ظهور فتحة المهبل في الإناث، اظهرت الدراسة الحالية تأخر البلوغ الجنسي في ذكور جرذان المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن والمتمثلة بالتأخر لظهور أولى النطف الى اليوم 65 وإنفصال القلفة التام الى اليوم 46 من عمر الجرذ مقارنة بمجموعتي السيطرة والمعرضة للإجهاد الحراري الحاد ، في حين ظهر البلوغ بصورة مبكرة في ذكور المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد والمتمثلة بظهور أولى النطف في اليوم 50 وانفصال

القلفة التام في اليوم 38 من عمر الجرذ مقارنة بمجموعة السيطرة وتلك المعرضة للإجهاد الحراري المزمّن . حيث أجرى الباحثان (Courtney and spear (2012) دراسة على الجرذان من نوع Sprague-Dawley rats ولاحظا بأن انفصال القلفة يكون قبل ظهور النطف فحدث الانفصال التام بعمر 40-44 في حين كان ظهور النطف في اليوم 48 من عمر الجرذان، وقد يعود السبب في أن انفصال القلفة يحدث قبل زيادة مستوى هرمون الاندروجين (Nigel et al .,2009) ، كما واستنتج الباحثون (Campion et al . (2013) وجماعته إن بدء ظهور النطف في اليوم 42 من عمر الجرذ الطبيعي (غير المعرض للإجهاد) وبعدها تحصل زيادة نسبية في أعداد النطف عند الأيام 45-49-70 من عمر الجرذ ويصل أكبر نسبة لها بعمر 91 يوماً من عمر الجرذ . أما سبب تاخر ظهور النطف في المجموعة التي عُرضت للحرارة المستمرة فيعتقد أنها تأخرت بسبب تاثر الخصى وهرموناتا بصورة سلبية عند تعرضها للحرارة المستمرة حيث تُعدّ هي أول عضو يتأثر بالحرارة (Jung and Schuppe , 2007) ، أو قد يعود السبب في تاخر البلوغ هو رفع الإجهاد الحراري لمستوى الكورتيكوستيرون والذي يعمل إمّا على تثبيط التصنيع الحيوي للهرمون الذكري عن طريق تثبيطه للانزيمات الداخلة في تصنيعه أو قد يسبب موت خلايا لايدك (Cao et al., 2009) . أما سبب البلوغ المبكر لجرذان المجموعة المعرضة للحرارة الحادة ، فقد يعود إلى ارتفاع اللبتين عند التعرض للعوامل المجهدة لفترة قصيرة مؤدياً الى تحرير الطاقة اللازمة للتغيرات التي تحصل عند البلوغ (Mostyn et al., 2001) وهذا ما يطابق الدراسة الحالية حيث رافق البلوغ المبكر في المجموعة المعرضة للإجهاد الحاد زيادة معنوية في مستوى هرمون اللبتين في بدء البلوغ الجنسي، وعلى الرغم من ارتفاع اللبتين الذي حصل في المجموعة المعرضة للإجهاد المزمّن لكن حصل تأخر في ظهور أولى النطف في الدراسة الحالية فالحرارة المستمرة أثرت بشكل سلبي على البلوغ الجنسي ، فلربما أدى التعرض للإجهاد المستمر الى الخروج عن سيطرة الاتزان في الطاقة فأدى الى التأخر في البلوغ الجنسي (Zakrzewska et al.,1999).

أظهرت الدراسة الحالية عدم وجود فرق معنوي في معدل ظهور فتحة المهبل بالأيام مابين المجموعتين المعرضتين للحرارة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة على الرغم من اختلاف أيام

ظهورها ، وقد يعود السبب إلى ان الإناث أقل تأثراً بالإجهاد لوجود هرمون الاستروجين الذي يعمل على حماية الخلايا من الأذى الذي يسببه الإجهاد (Wei et al .,2014) ، وبينت نتائج الفحص العياني أن تعرض الإناث للإجهاد الحراري الحاد أدى الى ظهور فتحة للمهبل بوقت مبكر واعتبتها اناث مجموعة السيطرة ثم إناث المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمّن فتأخر ظهور فتحة المهبل ولكن بصورة غير معنوية ، تشير الدراسات إلى أن وقت البلوغ الجنسي له ارتباط وثيق بالهرمونات الستيرويدية مثل الأندروجين والهرمون المحرر للكوندوتروبينات GnRH والإستراديول والبروجسترون التي تحفز بدورها القند ومن ثم إعطاء الإشارات الخاصة ببدء سلسلة التغييرات الفسلجية التي تنتهي بظهور علامات البلوغ لدى كل من الذكور والإناث (Allan et al .,1986) ، وقسم الباحثون (2002) Ashby et al . فترة ظهور فتحة المهبل الى مرحلتين وهي المرحلة المبكرة بعمر 31-35 يوماً والمرحلة المتأخرة بعمر 36-40 يوماً ويعود السبب في ذلك إلى نوع الجرذان أو نوع الغذاء أو فترة الإضاءة أو الرطوبة أو درجة الحرارة ففي الدراسة الحالية كانت جميع المتغيرات السابقة ثابتة فيما عدا درجة الحرارة التي تمثل العامل المتغير في المجاميع المعاملة المزمّنة والحادة .

3-5 تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في مستوى هرمون اللبتين في ذكور واناث الجرذان

يتضح من نتائج الدراسة الحالية ان هرمون اللبتين ارتفع معنوياً في المجموعتين المعرضتين للحرارة عند مرحلة ما قبل واثناء البلوغ في ذكور الجرذان مقارنة مع مجموعة السيطرة. أشارت دراسات عديدة للباحثين Watanobe and Schioth (2002) ; Smith and Waddell (2003) إلى ارتفاع مستوى هرمون اللبتين في اليوم 30 من عمر ذكر الجرذ ، حيث صنفت على إنها الفترة الزمنية التي تسبق البلوغ واستمر ارتفاع هذا الهرمون الى مرحلة ما بعد البلوغ ، كما سجل الباحثون (1998) Ahima et al . حدوث ارتفاع معنوي لهرمون اللبتين في الفئران في مرحلة ما قبل البلوغ ، وأكدت دراسة أخرى حدوث ارتفاع تدريجي لهرمون اللبتين في الجرذان ابتداءً من مرحلة ما قبل البلوغ والى ما بعد هذه المرحلة (Gruaz et al ., 1998) ، أما الباحثون (2003) Caprioa et al . فقد لاحظوا عكس ما تم ذكره أعلاه حيث أنخفض مستوى اللبتين في مصل دم الجرذان في مرحلة ما قبل البلوغ ، وفي بحث آخر تم إجراؤه على قرود الرئيس Rhesus لوحظ عدم حدوث ارتفاع لهذا الهرمون في

مرحلة ما قبل البلوغ وعدم مساهمته في بدء عملية البلوغ ، في حين اشارت نتائج أخرى الى ثبات مستوى هذا الهرمون قبيل البلوغ (Cheung et al ., 2001). ومن هنا يمكن تفسير التغيير في مستوى هرمون اللبتين بأن التعرض للإجهاد الحراري ولفترة قصيرة يؤدي إلى تغيرات في ائزان الطاقة البدني يصاحبها تحرير الطاقة الضرورية لحياة الكائن الحي مع زيادة التعبير الجيني لهرمون اللبتين من النسيج الدهني وارتفاع مستواه (Mostyn et al., 2001) ، أما التعرض للإجهاد المستمر فيؤدي الى عدم إنتظام إئزان الطاقة البدنية للجسم وخروجها عن سيطرته وبالتالي حصول إضطرابات أيضية (Zakrzewska et al ., 1999) ، ولربما يعود سبب الإرتفاع المعنوي لمستوى هرمون اللبتين في الذكور المعرضة للإجهاد الحاد عن التي عرضت للإجهاد المزمن هو أن الإستجابة للإجهاد تعتمد على شدة وفترة التأثير بالعامل المحدث للإجهاد ومدى تأثر المراكز العصبية بهذا النوع من الإجهاد (Dayas et al ., 2001).

تبين من نتائج التحليل الإحصائي للدراسة الحالية ظهور علاقة طردية معنوية بين هرمون اللبتين و HSP70 في ذكور جرذان مجموعة السيطرة عند مرحلة ما بعد البلوغ ، وقد يعزى السبب في هذه العلاقة الطردية إلى أن اللبتين و HSP70 يرتفعان عند حدوث اضطرابات في توازن الطاقة حيث أن المرحلة التي تعقب مرحلة البلوغ هي النضوج الجنسي والتي تحتاج بدورها الى طاقة أيضية كبيرة من الواجب توفرها بهدف حدوث التغيرات الفيزيائية والهرمونية في الجسم (Mia et al ., 2001) .

تظهر الدراسة الحالية أن مستوى هرمون اللبتين في الإناث في المجاميع الثلاثة والمراحل العمرية الثلاثة لم تسجل أي فروق معنوية وهذه النتيجة لم تتفق مع ما توصل اليه الباحثان (Smith and Waddell (2003) عندما تابعا مستوى هرمون اللبتين في الجرذان منذ الولادة وحتى فترة ما بعد البلوغ حيث أشارا الى انخفاض مستواه في جراء الجرذان حديثي الولادة مباشرة ثم ارتفاعه بعدها ب 5 أيام وحتى اليوم ال 12 ثم عاود الإنخفاض في اليوم 15 وارتفاعه في اليوم 20 لكن حافظ الجسم على مستوى الهرمون بشكل ثابت منذ اليوم 30 وحتى مرحلة ما بعد البلوغ ، و يبدأ اللبتين بالإرتفاع في الإناث قبيل البلوغ ويعتمد مستواه بعد ذلك على كتلة الدهون المتواجدة في الجسم (Molina-Carballo et al ., 2007) ، وهذا ما أكده الباحثان (Watanobe and Schioth (2002) بإشارتهما إلى ان مستوى اللبتين يرتفع من فترة ما قبل

البلوغ الى ما بعده ، ولم تكن النتيجة الحالية مطابقة لما وجد عند تعرض الحملان للإجهاد أدى الى حدوث إنخفاض في مستوى هرمون اللبتين (Tokuda et al ., 2003) ، فضلا عن أن النتيجة الحالية لم تكن موافقة لدراسة أخرى ذكرت بأن مستويات هرمون اللبتين تكون مرتفعة في بلازما الدم لمرحلة ما بعد البلوغ (Kasa-Vubu et al ., 2006) . ومن تباين نتائج الدراسات التي تتناول دراسة مستويات اللبتين في الجسم فقد يعود السبب الى عدم وجود اختلافات معنوية لمستواه في المجاميع الثلاثة قيد الدراسة وخاصة قبل بلوغها هو إعتقاد مستوى هذا الهرمون على كمية الدهون المتواجدة في الجسم حيث تكون كمية هذه الدهون قليلة في الحيوانات الصغيرة ومستوى الهرمون بالمولود يعتمد على كمية الهرمون القادمة من الام (Thong et al., 2000) وفي دراسة أخرى ذُكر فيها بأن ارتفاع الأستروجين عند البلوغ في الجسم وبصورة كبيرة نتيجة التاثر بالعوامل المجهدة يؤدي الى تثبيط مستقبلات اللبتين في الإناث (Duggal et al ., 2002) وهذا كان موافقا لنتائج الدراسة الحالية التي أظهرت ارتفاعاً لمستوى الاستراديول عند بدء البلوغ في اناث المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد ، لذا فقد يكون سبب الفرق غير المعنوي لمستوى هرمون اللبتين في المجاميع الثلاثة للإناث في الدراسة الحالية عدم تأثر مستويات هذا الهرمون بالإجهاد الحراري المستحدث بصورة معنوية وبتلك الدرجات الحرارية المستخدمة وبالفترة الزمنية قيد الدراسة الحالية ، حيث أشار الباحث Considine. (2001) إلى وجود عدة عوامل محفزة وأخرى مثبطة لهرمون اللبتين اعتمادا على نوع العامل المحدث للإجهاد .

سجلت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة طردية ومعنوية بين هرمون اللبتين و HSP70 في إناث مجموعتي السيطرة والمجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد عند مرحلة بدء البلوغ وإناث المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن عند مرحلة ما بعد البلوغ ، ولربما يعزى السبب في حدوث العلاقة الطردية والمعنوية بين هرمون اللبتين و HSP70 هو ان هرمون اللبتين عند البلوغ في الحالات الطبيعية (غير المجهدة) يؤثر على الخلايا الفارزة لهرمونات المحررة لموجهه القند الواقعة تحت المهاد والهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني اللذان تفرزهما الغدة النخامية وبالتالي وصولا الى الأستروجين من المبيض (Walczewska et al ., 1999) وبذلك يعمل الأستروجين على زيادة التعبير الجيني لعائلة

بروتينات الصدمة الحرارية ومنها HSP70 (Stice and Knowlton , 2008) وهنا كان لهرمون اللبتين تأثير غير مباشر على ال HSP70 في الحالات الطبيعية ، وفي دراسة أخرى لاحظ الباحثون (1996) . Kolaczynski *et al* . ظهور علاقة موجبة بين اللبتين وال HSP70 في الحيوانات المعرضة للاجهاد من خلال إعطاء الديكساميثازون كعامل للإجهاد والذي أدى الى زيادة مستوى اللبتين ، كما لوحظ وجود علاقة موجبة بين اللبتين و HSP70 في الإناث المصابة بداء السكر المزمن (اجهاد مزمن) حيث يعمل اللبتين على زيادة ال HSP70 من خلال تحفيز الجين المشفر له (Nakhgavani *et al* ., 2013) ، في حين فسّر باحثون آخرون أن سبب هذه العلاقة الايجابية بينهما يعود إلى تحفيز هرمون اللبتين للخلايا المناعية بهدف التصدي للعوامل المجهدة (Meyers *et al* ., 2008) وأن إرتفاع عدد الخلايا المناعية يؤدي الى إرتفاع مستوى HSP70 (Atalay *et al* ., 2009) حيث أن الجهاز المناعي أكثر نشاطا وحساسية في الإناث مقارنة بالذكور .

5-4 تأثير الاجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في ذكور واناث الجرذان

تبين من نتائج الدراسة الحالية أن مستويات HSP70 كانت غير معنوية في كل المجاميع والمراحل العمرية الثلاثة لذكور واناث الجرذان ماعدا مجموعة الذكور التي عرضت للحرارة المستمرة عند مرحلة ما بعد البلوغ التي حصل فيها انخفاض معنوي لمستويات HSP70 ، حيث أن عدم وجود فروق معنوية في مستوى HSP70 في الإناث خلال هذه الدراسة يتفق مع ما ذكره الباحثون (Perez-Crespo *et al* ., 2005) من خلال دراسة أشاروا فيها إلى أن إناث الفئران لها القابلية على تحمل الحرارة أكثر من الذكور وذلك لقلّة تكوينها لأصناف الأوكسجين الفعالة عندها مقارنة بالذكور ، واستنتج باحثون آخرون في دراسة سابقة (Astrid *et al* ., 1999) عدم تأثير HSP70 في كلا الجنسين وخاصة في مرحلة البلوغ التي تتصف بتغيرات فيزيائية وهرمونية كبيرة ، أو أن عدم حصول زيادة معنوية في مستويات HSP70 هو اشتراكه مع بعض مضادات الإكسدة مثل أوكسيد النتريك Nitric Oxide وذلك بتأزهم معا على تأخير الأحداث المؤدية الى موت الخلايا (Manucha and Valles , 2008) أو قد يكون السبب رفع درجة الحرارة الى الحد الذي يؤدي الى حدوث إرتفاع معنوي في HSP70 (اي رفع درجة الحرارة الى

أعلى من 38م°) لكن في الدراسة الحالية عُرضت الجرذان للحرارة بدرجة 38 م° وهي في عمر الفطام فلربما رفع درجة الحرارة أعلى من الذي أُستخدم في التجربة سوف يؤدي الى موت جراء الجرذان الصغار ومما يثبت ذلك ما لاحظته الباحثون من ان التأثيرات السلبية لاتظهر إلا بعد تعرض الحيوان الى درجة 40 م° (Roth et al ., 2001) . وأن ارتفاعه بصورة معنوية يحتاج الى رفع حرارة الجسم 5 م° أعلى من حرارته الطبيعية بهدف تحفيز الجين المسؤول عنه وبالتالي إرتفاعه بصورة معنوية حيث أن التحفيز الأولي HSP70 يعمل على تنشيط اليات التحمل الحراري للجسم (Otaka et al.,1997) ، فضلا عن تصليح البروتينات الممسوخة أو زيادة تصنيع بروتينات جديدة تعويضا عن البروتينات التي تعرضت للاجهاد (Rajdev et al ., 2000) . كما لاحظ الباحثون (Yang et al . (2009) ان تعرض الجرذان لنوع من الإجهاد المزمن chronic water avoid stress نتج عنه تثبيط تكون HSP70 ، و قد يعود السبب لما ذكره الباحثون (Rea et al.(2001) الذين عللوا سبب انخفاض HSP70 اثناء التعرض للاجهاد المستمر الى قلة الإستتساخ الجيني له أو خلل في العمليات التي تعقب عملية الإستتساخ ، ووجد الباحثون (Caamano et al . (2001) أن التعرض للاجهاد المستمر (تقييد الحركة في الجرذان) يقلل من HSP70 والقشريات السكرية معا بينما التعرض للاجهاد ولفترة زمنية قصيرة يحفز القشريات السكرية والتي تعمل بدورها على تحفيز التخليق الحيوي HSP70 ، ويذكر بأن للعمر علاقة وطيدة بالاجهاد حيث يقل تكوين HSP70 عند التعرض للاجهاد الحراري مع تقدم العمر في الجرذان (Fargnoli et al ., 1990).

5-5 تأثير الاجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى الهرمونات الجنسية في ذكور واناث الجرذان

أظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاضاً معنوياً في مستويات هرمون التستوستيرون في ذكور المجموعة المعرضة للاجهاد الحراري الحاد عند بدء البلوغ مقارنة مع المجموعة المعرضة للاجهاد المزمن ولكنها لم تختلف معنوياً بالمقارنة مع مجموعة السيطرة . لاحظ الباحثون (Hardy et al. (2005) ان تعريض الجرذان لعدم الحركة لمدة 6 ساعات (اي التعرض للاجهاد الحاد) أدى الى إنخفاض في مستويات LH والذي رافقه إنخفاض في هرمون التستوستيرون وعلل السبب في ذلك بأن LH يؤثر على خلايا لايدك لانتاج هرمون

التستوستيرون ، في حين ذكر الباحثون (2012) *Mete et al.* بأن تعريض ذكور الجرذان الى حرارة بدرجة 41 م لمدة 30 دقيقة في فترة ما قبل البلوغ أدى الى عدم إرتفاع في مستوى هذا الهرمون عند بلوغها. أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى ارتفاع هرمون التستوستيرون بصورة معنوية في الذكور بعد بلوغها عند التعرض للإجهاد الحاد بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، وهذه النتيجة مطابقة لدراسة سابقة فيها لوحظ ارتفاع معنوي في مستوى هذا الهرمون في الجرذان المعرضة للإجهاد ولفترة قصيرة (Viau and Meaney ., 1996) ويعتقد بأن السبب لهذا الإرتفاع يعود الى كون هرمون التستوستيرون يعمل على كبح الإستجابة للإجهاد من خلال تثبيطه للهرمون المحرر للموجه القشرية CRH المفزة من منطقة تحت المهاد (1999, .*Viau et al*) ، فضلا عن دور هذا الهرمون في حماية الخلايا الجرثومية من الأذى الناتج عن التعرض للحرارة ولفترة قصيرة (1999, .*Lue et al.*) . كما اظهرت النتائج من الدراسة الحالية حصول انخفاض معنوي للهرمون الذكري في ذكور المجموعة المعرضة للإجهاد المزمن بعد بلوغها مقارنة مع الجرذان التي عُرضت للحرارة الحادة ، وقد يعود السبب إلى ان التعرض للإجهاد لفترة طويلة ومستمرة اثر وبشكل مباشر وسلبى على خلايا لايدك وبشكل خاص على تثبيط إنزيم 17 Alpha-Hydroxylase وبالتالي إضعاف قابلية هذه الخلايا على إنتاج هرمون التستوستيرون فالخصية أكثر تأثرا وعرضة للتأثيرات السلبية للحرارة (Dong *et al.*, 2004) . أما فيما يخص العلاقة العكسية والمعنوية بين هرمون التستوستيرون و HSP70 في ذكور المجموعة المعرضة للإجهاد المزمن عند مرحلة بدء البلوغ في الدراسة الحالية فقد يكون السبب إلى ان الإجهاد المستمر لفترة طويلة يؤثر بصورة سلبية على التكاثر بسبب قلة مستقبلات الاندروجين (2015, .*Sun et al.*) .

تظهر النتائج الحالية إرتفاعاً معنوياً للتستوستيرون عند التعرض للإجهاد الحراري المزمن في مرحلة ما بعد البلوغ بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، فيعتقد بأن السبب يعود إلى ان الإجهاد الحراري قد ادى الى الإرتفاع في مستوى الهرمونات الستيرويدية وخاصة الاستراديول المتحرر من خلايا القراب والخلايا الحبيبية والذي يرافقه تكوين الاندروجين من الخلايا نفسها (Lee , 1993) . تشير الدراسة الحالية إلى حدوث علاقة طردية ومعنوية بين هرمون التستوستيرون و HSP70 في الإناث المعرضة للإجهاد الحراري المزمن عند مرحلة بدء البلوغ قد يعود السبب

إلى هذه العلاقة الوثيقة والإيجابية في إناث الجرذان بين الهرمونات الستيرويدية ومن ضمنها هرمون التستوستيرون الذي يعمل بعد ارتباطه بمستقبلاته على تنشيط تكوين HSP70 من الجين المسؤول عنه (Shyamala *et al.* , 1989) ، فوجد بأن الهرمونات الستيرويدية ترتبط بالجينات المسؤولة عن تكوين HSP في حالة الإجهاد الحراري ولكن تقل قوة هذه العلاقة في الحالات الطبيعية غير المجهدة (Fisher *et al.* , 1986).

أشارت نتائج الدراسة إلى حدوث إنخفاض معنوي للهرمون اللوتيني وبصورة كبيرة في ذكور المجموعة التي عرضت للحرارة المستمرة بعد البلوغ عند المقارنة مع المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد ، وربما يعود السبب الى العلاقة العكسية بين الهرمون اللوتيني والإجهاد المستمر والذي تبين من خلال تجربة على نوع من الاجهاد الناتج من تقييد الحركة لمدة 3 ساعات يوميا لفترة 14 يوماً ، وربما يعود السبب إلى أن التعرض للإجهاد يؤدي الى زيادة إفراز الهرمون المحرر للموجهة القشرة CRH من تحت المهاد والهرمون الموجه لقشرة الكظر ACTH من النخامية والكورتيزون من الغدة الكظرية والذي تتحسس له المستقبلات المتواجدة على الخلايا الفارزة للهرمون المحرر للقتد GnRH والذي يثبط من تخليق إفراز الهرمون المحرر للكونادوتروبيينات وبالتالي القلة في كل من الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني LH, FSH (Tsutusi , 2000) ، أو قد يعود السبب الى تأثير مراكز الشهية بالإجهاد المستمر لفترة طويلة والذي يؤثر سلبا على وزن الجسم والتقليل من إفراز الهرمون المحرر للكونادوتروبيينات وبالتالي قلة في كل من الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني (Marti *et al.* , 1993). تبين من الدراسة الحالية حدوث إنخفاض معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني في ذكور المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد وعند مرحلتي ما قبل البلوغ واثنايه مقارنة مع المجموعة المعرضة للإجهاد المزمن ، حيث تبين دراسة حدوث انخفاض في مستوى LH في الجرذان المعرضة للإجهاد الناتج من تقييد الحركة لمدة 3 ساعات ولمرة واحدة (Retana *et al.* ,2009)، كما أكدت دراسة حديثة من قبل الباحثة (Al-Damegh (2014) أن مستوى الهرمون اللوتيني ينخفض بعد مرور 6 ساعات من التعرض للإجهاد الحاد الناتج من تقييد الحركة في ذكور الجرذان، ويعود السبب ان الاجهاد قد ادى الى تثبيط من تصنيع و افراز الهرمون المحرر للهرمون اللوتيني LHRH من تحت المهاد (Hardy *et al.* , 2005).

يظهر من نتائج الدراسة الحالية إرتفاع معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني في المجموعة التي عرضت للحرارة الحادة في بدء البلوغ وما بعده مقارنة مع مجموعة السيطرة ، في حين اظهرت دراسة سابقة تذبذب لمستويات FSH , LH بين الإرتفاع والإنخفاض عند مرحلة البلوغ (Sisk and Turek , 1983) ، فضلا عن دراسة أخرى حديثة تظهر الإنخفاض المعنوي في مستويات الهرمون اللوتيني في اناث الجرذان المعرضة للإجهاد (Grachev *et al* ., 2015) ، واكدت دراسة سابقة (2005) Ozawa *et al* . ظهر فيها انخفاض في مستوى الهرمون اللوتيني فضلا عن انخفاض في عدد مستقبلاته عند التعرض للإجهاد الحراري بدرجة 36 م° لمدة 48 ساعة في الماعز ، أشار الباحثون (2001) Clement *et al* . الى وجود ارتفاع للهرمون اللوتيني للجرذان في فترة ما قبل البلوغ وما بعده ، بينما يعلل باحثون آخرون (2010) Pampori *et al* . بأن أول استجابة للإجهاد في الإناث يحصل زيادة في مستوى الهرمون اللوتيني بسبب زيادة الأدرينالين والنورادرينالين خلال الساعات الأولى من بدء التعرض أما عند الإستمرار في الإجهاد فيثبط افراز LH ليس فقط عن طريق المحاور التي تربط تحت المهاد بالنخامية فحسب ولكن يثبط عمله على المبيض مما ادى الى خلل في وظائف الأعضاء والأنسجة الخاصة بالتكاثر وكان هذا موافقا لنتائج هذه الدراسة حيث انخفض مستوى هذا الهرمون في المجموعة التي عُرضت للحرارة المزمدة عند مرحلة بلوغها مقارنة مع المجموعة المعرضة للحرارة الحادة .

سجلت نتائج التحليل الإحصائي للدراسة الحالية حدوث علاقة طردية معنوية بين الهرمون اللوتيني وHSP70 في مجموعة السيطرة عند بدء بلوغها ، حيث لاحظ (2000) Dearth *et al* . وجماعته ارتفاعاً للهرمون اللوتيني في إناث الجرذان في مرحلة Late Juvenile ، وكان ذلك مترافقا في الدراسة الحالية مع إرتفاع HSP70 وربما يعود السبب في هذا الإرتفاع الى توفير البروتينات اللازمة لبناء الجسم بهدف موازنة التغيرات السريعة والكبيرة المصاحبة لمرحلة البلوغ (Kalmar and Greensmith , 2009) ، أما العلاقة السلبية بين LH و HSP70 فكانت بسبب تاثير HSP70 السلبي من تصنيع الهرمونات الستيرويدية وذلك بتثبيطه لدخول الكوليسترول كمادة اولية الى داخل بيوت الطاقة (Khanna *et al* ., 1995) .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث ارتفاع معنوي في مستوى هرمون الإستراديول في ذكور الجرذان للمجموعتين المجهنتين قبل بلوغهما مقارنة مع قيم مجموعة السيطرة ، وأشار الباحثون(2006) Prokai et al . إلى أن التعرض الأولي للإجهاد الحراري يؤدي الى رفع مستوى هرمون الاستراديول في الذكور بإعتباره أحد مضادات الأكسدة غير الإنزيمية والذي يحافظ على بروتينات الدنا (DNA) للخلية من التلف . كما استمر الارتفاع في مستوى هذا الهرمون في الدراسة الحالية في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمّن الى مرحلة البلوغ مقارنة مع السيطرة ، وقد يعود السبب في ارتفاع الإستراديول الى تعرض الحيوانات الى تغيير درجة حرارتها بعد إزالة مصدر الحرارة عنها (Wilson et al ., 1998) ، حيث ادى الاستمرار بالارتفاع لهرمون الاستراديول من مرحلة ما قبل البلوغ الى مابعده والى خفض مستوى كل من هرمون التستوستيرون وحركة النطف وقابليتها على الإخصاب مع إنخفاض لأوزان الأعضاء والغدد الجنسية اللاحقة (Goyal et al ., 2001). وكانت مستويات هذا الهرمون عند حدودها الطبيعية في ذكور مجموعة السيطرة قبل بلوغها في الدراسة الحالية وكانت النتيجة مطابقة لما ذكره (1999) Maffeis et al . إن عدم التغير في مستوى هرمون الاستراديول في ذكور المجاميع الثلاثة بعد بلوغها في الدراسة الحالية لم يتوافق مع نتائج الباحثين (2005) Hodes and Shors اللذين أشارا إلى ان مستوى هذا الهرمون يقل كلما تقدمت ذكور الجرذان بالعمر في الحالات الطبيعية وحتى في الحالات المجهدة وكان نوع الاجهاد Tail Shock حيث ينخفض مستوى هذا الهرمون عمّا كان عليه بالمراحل العمرية السابقة.

سجلت نتائج الدراسة الحالية وجد ارتفاع معنوي في مستويات هرمون الاستراديول تبدأ في مرحلة البلوغ الجنسي في المجموعة المعرضة للإجهاد الحاد وفي مرحلة مابعد البلوغ الجنسي في المجموعة المعرضة للإجهاد المزمّن مقارنة مع القيم الطبيعية للسيطرة . ويعتقد ان سبب الارتفاع في مستوى الاستراديول هو الارتفاع في مستويات الهرمون المحرر للكونادوتروبينات (Ojeda and Ubranski ,1988) ، واتفقت تلك النتيجة مع الباحثين (2003) Zemunik et al . حيث لم يتغير مستوى الهرمون في مرحلة ما قبل البلوغ ولكن بدأ بالزيادة التدريجية عند البلوغ . ومن نتائج الدراسة الحالية حدوث الإرتفاع لهرمون الإستراديول في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد عند مرحلة بدء البلوغ الجنسي إذ كان له الأثر

الإيجابي على البلوغ المبكر لهذه الإناث ، كما لوحظ سابقا الإرتفاع في مستويات الإستراديول في الإناث المعرضة للإجهاد 3 ساعات (تقييد الحركة) وأن هذا الإرتفاع جعل الإناث أقل تأثراً بالإجهاد وذلك لما يوفره هذا الهرمون من حماية للخلايا ضد الأذى الناتج من العوامل المجهدة (Wei *et al.* , 2014). وأظهرت نتائج الدراسة الحالية ارتفاعاً لمستويات الإستراديول في إناث المجموعة التي عُرضت للحرارة المستمرة الى مابعد البلوغ والذي كان له الاثر السلبي لوصولها الى مرحلة البلوغ الجنسي ، حيث ان معظم البحوث تشير الى التأثير السلبي للإجهاد على عملية البلوغ والنضوج والتكاثر يظهر من خلال الإضطرابات الحاصلة في مستويات الهرمون المحرر للكوندوتروبيينات GnRH (Aggarwal and Upadhyay , 2012) ، وفي تفسير آخر ذكره الباحثون (Wolfenson *et al.* (1997) بأن التعرض للحرارة والرطوبة العاليتين يؤدي الى تذبذب مستويات الهرمونات الأنثوية ما بين مرتفع أو منخفض نظرا لإحتواء الأنسجة المبيضية على الدهون والتي تتأثر بشكل كبير بعامل الحرارة ، وقد لاحظ الباحثان في دراسة سابقة (Suter and Schwartz (1985) بأن للإجهاد الحراري دوراً متبايناً في تأثيره على إفراز الهرمونات التكاثرية حيث أدى الإجهاد الى تثبيط تحرر الهرمون اللوتيني بينما حفز على إفراز الهرمون المحفز للجريبات من خلال تثبيطه للإنهيبين Inhibin في بلازما الدم والذي أدى الى زيادة في أعداد مستقبلات الهرمون المحفز للجريبات على الخلايا الحبيبية والقرب وبالتالي زيادة في مستويات الإستراديول.

تظهر الدراسة الحالية وجود علاقة طردية ومعنوية بين الإستراديول وHSP70 في إناث مجموعة السيطرة بدء بلوغها ، واتفقت النتائج الحالية مع دراسة أخرى إرتفع فيها HSP70 والإستراديول طردياً بالتزامن كما أن إرتفاع HSP70 يرافقه إرتفاع الكلوتاتايون وهذا يوضح قدرة الإناث على تحمل التغيرات الفيزيائية والأيضية أثناء البلوغ وقدرتها على تنظيم حرارة جسمها في الحالات الطبيعية غير مجهدة (Arechiga *et al.* , 1995) ، كما ويعمل الإستراديول على زيادة التعبير الجيني HSP70 ، HSP90 في إناث الجرذان في الحالات الطبيعية (Olazabal *et al.*, 1992) ، ومايوكد هذه العلاقة الطردية بينهما كان من خلال تجربة أجريت بإعطاء الإستراديول الى إناث الجرذان مزالة المبايض ومعرضة للإجهاد فأدى ذلك الى تنشيط HSP70 في الياف الخلايا العضلية (Bombardier *et al.* , 2013) . أظهرت نتائج

الدراسة الحالية إرتباطا عكسيا ومعنويا بين الإسترايول و HSP70 في إناث المجموعة المعرضة للاجهاد الحراري الحاد في مرحلة ما قبل البلوغ ، ففي دراسة سابقة لاحظ Fisher *et al.*(1986) ان الهرمونات الستيرويدية ترتبط بالجينات المسؤولة عن تكوين HSP وتؤثر بدرجة كبيرة على زيادة او قلة HSP من الجين المسؤول عنه .

5-6 تأثير الاجهاد الحراري المزمّن والحاد في العلاقات التي تربط هرمون اللبتين ومستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات الجنسية بالظهور الاول للنطف في ذكور الجرذان

لقد تباينت العلاقة بين الهرمونات ووقت ظهور النطف في الجرذان قيد الدراسة الحالية ، وكانت هذه العلاقة عكسية بين ظهور النطف وكلّ من هرمون اللبتين والهرمون اللوتيني والإسترايول وطرديّة مع كلّ من مستوى HSP70 وهرمون التيستوستيرون في ذكور مجموعة السيطرة ، فالعلاقة العكسية بين ظهور النطف وهرمون اللبتين توافقت مع نتائج دراسة سابقة للباحثين (Luukkaa *et al.* (1998) وجدوا ان معاملة ذكور الجرذان بالتستوستيرون تثبتت تركيز هرمون اللبتين فيها وبهذا استنتج وجود علاقة عكسية بينهما وعدم تأثر عملية تكوين النطف على الرغم من الإنخفاض الحاصل في هرمون اللبتين ، وإن العلاقة الطردية بين HSP70 ووقت ظهور النطف ربما كانت بسبب إرتفاع مستوى HSP70 مع تقدم الحيوان بالعمر في الحالة الطبيعية الغير مجهدّة (Njemini *et al.* , 2007) وبالنسبة للهرمون الذكري فقد كانت العلاقة طردية بينه وبين ظهور النطف لمجموعة السيطرة في الدراسة الحالية ، يرتفع مستوى هرمون التيستوستيرون متزامنا مع ظهور النطف وانفصال القلفة التام حيث لوحظ الإرتباط الوثيق بين هذه المؤشرات الطبيعية وهرمون التيستوستيرون في الحيوان السوي (Courtney and Spear ., 2012) ولقد كانت العلاقة بين الهرمون اللوتيني وظهور النطف في ذكور مجموعة السيطرة عكسية واتفق هذا مع دراسة سابقة ، لكون الجرذان في الحالة الطبيعية يرتفع فيها هرمون التيستوستيرون والذي أدى بدوره الى تثبيط مستويات الهرمون اللوتيني بتاثير الآلية الإسترجاعية السالبة للهرمونات الستيرويدية في مرحلة البلوغ على الغدة النخامية وأثر ذلك بصورة إيجابية على تحفيز عملية تكون النطف (Verjans *et al.* , 1975) . وأظهرت الدراسة الحالية علاقة عكسية بين هرمون الإسترايول ووقت ظهور النطف في مجموعة السيطرة ، وقد يعود السبب لهذه العلاقة بالنسبة لذكور مجموعة السيطرة الى زيادة التعبير الجيني

لمستقبلات الإسترايول (ER_{β} mRNA) المتواجدة على الخلايا العصبية الفارزة للهرمونات المحررة للقد عند البلوغ مما أدى الى تثبيط تحرر هرمونات المحررة للقد عند ارتباطها بالإسترايول نتيجة للآلية الإسترجاعية السالبة (Nageeb , 2010).

سجلت نتائج الدراسة الحالية وجود علاقة طردية بين وقت ظهور النطف وكلّ من هرمون اللبتين و HSP70 والهرمون اللوتيني وحدثت علاقة عكسية بين وقت ظهور النطف وهرمون التيستوستيرون والإسترايول في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن ، تعزى العلاقة الطردية بين ظهور النطف و ارتفاع اللبتين إلى تزامنه مع ارتفاع كتلة الدهون الموجودة في الجسم حيث ترافق ذلك الارتفاع مع زيادة وزن الجسم في ذكور المجموعة المعرضة للإجهاد المزمن عند مرحلة بلوغها (Roberts *et al.* , 2002) ، أما العلاقة الطردية بين وقت ظهور النطف و HSP70 فربما يعود السبب في ذلك إلى ان نتيجة تعرض الذكور للإجهاد المستمر قد أدى الى زيادة في مستوى القشريات السكرية والتي تعمل بدورها على تحفيز تخليق HSP70 (Kasambalides and Lank , 1983) ، وأشارت النتائج الى حدوث علاقة طردية بين وقت ظهور النطف و الهرمون اللوتيني في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن في الدراسة الحالية ، اذ تظهر دراسة سابقة أن الإجهاد المزمن من نوع تقييد الحركة لمدة 3 ساعات يوميا ولمدة 14 يوماً سبب قلة في مستويات كل من الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني بشكل كبير وانعكس ذلك سلبا على عملية تكوين النطف (Retana *et a l.* , 2009) . تبين نتائج الدراسة حدوث علاقة عكسية بين ظهور النطف وهرمون التيستوستيرون في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن ، اذ أن التعرض للإجهاد في مرحلة ما قبل البلوغ أثر بصورة سلبية على البلوغ وسبب تأخراً في ظهور النطف (Romeo *et al.* , 2004) . وأن تعرض الجرذان للإجهاد لفترة طويلة يؤدي الى تأخر انفصال القلفة عن عضو التكاثر وقلة في أعداد النطف باعتبار الخصية من الأعضاء التي تتأثر بصورة كبيرة بالعوامل المجهددة وبالتالي ينعكس سلبياً على التكاثر (Nagao *et al.* , 2000) . وسجلت نتائج الدراسة الحالية حدوث علاقة عكسية بين وقت ظهور النطف وهرمون الإسترايول إذ كان ارتفاع الإسترايول في مرحلة البلوغ في ذكور المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن نتيجة التعرض للإجهاد الحراري ، وربما الزيادة في تكوين أصناف الأوكسجين الفعالة أدى الى التقليل من حساسية النوى الفارزة

للهرمونات المحررة للقتد لهذا الهرمون وبالتالي إنخفاض كل من الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني حيث أثر ذلك سلبا على عملية تكوين النطف (Mahecha *et al.*, 2001).

أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى أن قيمة معامل الارتباط أظهرت علاقة طردية بين وقت ظهور النطف وكل من هرمون اللبتين والإسترايول ، بينما كانت العلاقة عكسية بين ظهور النطف وكل من HSP70 والهرمون اللوتيني والإسترايول في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد في الدراسة الحالية ، وأن العلاقة طردية بين وقت ظهور النطف وهرمون اللبتين في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري ، ويبدو أن ارتفاع مستوى هرمون اللبتين حفز على زيادة مستويات الهرمونات المحررة للكوندوتروبيينات من منطقة تحت المهاد والهرمون المحفز للجريبات المفرز من الغدة النخامية فيؤثر بدوره على الخلايا الجرثومية ليشارك في عملية تكوين النطف (Ponzo *et al.* , 2004) . ظهر في الدراسة الحالية علاقة طردية بين الإسترايول ووقت ظهور النطف عند التعرض للإجهاد الحاد ، كذلك بينت داسة سابقة أن إعطاء الإستروجين لذكور الجرذان قبل البلوغ أثرا إيجابيا على عملية تكوين النطف عند البلوغ (Atanassova *et al.* , 2000) . أشارت الدراسة الى حدوث علاقة عكسية بين HSP70 ووقت ظهور النطف عند التعرض للإجهاد الحاد قد يعود السبب إلى تعرض الحيوانات للإجهاد الحراري لفترة قصيرة وهذا اثر بصورة موجبة على البلوغ حيث أن عملية تكون النطف و تخزينها تحتاج الى درجة حرارة أقل من درجة حرارة الجسم وذلك تجنباً لحدوث طفرة في الدنا (DNA) للخلايا الجرثومية (Bedford , 2004) . وكانت العلاقة عكسية أيضا بين الهرمون اللوتيني وظهور النطف في المجموعة المعرضة للحرارة الحادة حيث عمل الإجهاد لفترة قصيرة على تحرر القشريات السكرية والذي أثر سلبا على الهرمون اللوتيني وإيجابيا على الهرمون المحفز للجريبات الذي يشترك بعملية تكوين النطف حيث أن تحرر هرمونات الإجهاد لفترة قصيرة قد تكون له فائدة إيجابية على الجسم وانعكس ذلك على عملية تكون النطف (Matsuwaki , 2006).

5-7 تأثير الاجهاد الحراري المزمن والحاد في العلاقات التي تربط هرمون اللبتين ومستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 والهرمونات الجنسية بظهور فتحة المهبل في اناث الجرذان

اظهرت الدراسة الحالية ان العلاقة بين الهرمونات ووقت ظهور فتحة المهبل كانت علاقة ايجابية بين وقت ظهور فتحة المهبل وكلّ من هرمون اللبتين وHSP70 والهرمون اللوتيني وعلاقة عكسية بين وقت ظهور فتحة المهبل وكلّ من هرمون التيستوستيرون وهرمون الاستراديول في مجموعة السيطرة ، فعلاقة الارتباط الايجابي بين وقت ظهور فتحة المهبل وهرمون اللبتين تعزى الى العلاقة التي تربط ما بين اللبتين والبلوغ الجنسي في إناث الجرذان حيث يرتفع مستوى اللبتين مع ارتفاع عدد مستقبلاته المتواجدة على النوى الفارزة للهرمونات المحررة للقند وحدث ذلك في مرحلة ما قبل وأثناء وبعد البلوغ وانعكس ذلك إيجابيا على بلوغ الإناث وظهرت فتحة المهبل في إناث الجرذان طبيعيا (Seeber et al ., 2002) ، وظهرت علاقة طردية بين بروتين الصدمة الحرارية وعلامات البلوغ في إناث مجموعة السيطرة في الدراسة الحالية ويعزى السبب في ذلك الى أن ارتفاع هذا البروتين تزامن مع فترة البلوغ حيث يُعتقد حدوث زيادة في إنتاج البروتينات خلال فترة البلوغ والتي يزداد معها هذا البروتين حيث يعمل الأخير على تجميع البروتينات الجديدة المتكونة والعمل على إحداث الإنطواء الصحيح لها كما ويساعد في تحريرها الى خارج الخلية (Ryan and Pfanner , 2002) . وظهرت علاقة ايجابية بين وقت ظهور فتحة المهبل والهرمون اللوتيني في مجموعة السيطرة ، والسبب يعود الى ارتفاع هرمون اللبتين قبيل البلوغ والذي حفز الدماغ على تحرير الهرمون اللوتيني الذي اثر بصورة ايجابية على ظهور فتحة المهبل (Dearth et al ., 2000). لوحظ من نتائج هذه الدراسة وجود علاقة عكسية بين هرمون التيستوستيرون وظهرت فتحة المهبل في إناث السيطرة حيث أن تأييض هذا الهرمون وتكون ال 5-alpha reduced androgen يسهم بصورة كبيرة في ظهور فتحة المهبل وبلوغ الإناث الطبيعية (Litvinova , 2000) ، وحدثت علاقة عكسية بين ظهور فتحة المهبل وهرمون الإستراديول في مجموعة السيطرة ، حيث يعمل الإستروجين على تحفيز تكون اللبتين من خلال الجين المسؤول عنه واثّر ذلك ايجابيا على بلوغ الاناث (Flier , 2004)

سجلت النتائج حدوث علاقة طردية بين ظهور فتحة المهبل وكلّ من هرمون اللبتين والهرمون اللوتيني والاستراديول وعلاقة عكسية بين ظهور فتحة المهبل HSP70 وهرمون التيستوستيرون في إناث المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمّن في الدراسة الحالية ،

فالعلاقة الطردية بين ظهور فتحة المهبل وهرمون اللبتين موافقة لدراسة سابقة حيث لوحظ إنخفاض اللبتين وتأخر ظهور فتحة المهبل فيها وقد يعزى السبب في ذلك الى تأثير الإجهاد الحراري السلبي على اللبتين حيث أن التعرض المستمر للعوامل المجهدة (الحرارة ، تقييد الحركة والتجوع) تعدُّ جميعاً عوامل إجهاد تؤدي الى تغيير البيئة الداخلية وطاقة الأيض ونسبة الدهون في الجسم وبالنهاية تغير في مستويات اللبتين الضرورية لإفراز الهرمونات المحررة للكوندوتروبيينات (Basdevant and Ciangura , 2007). أما العلاقة العكسية التي ظهرت في إناث المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن بين HSP70 وظهور فتحة المهبل حيث أدى الإجهاد المزمن الى التأخر في ظهور فتحة المهبل (طول الفترة الزمنية) ولكن بصورة غير معنوية وقد يكون السبب في ذلك ان التعرض للإجهاد المستمر يؤدي الى قلة الطاقة المتكونة من الأيض والمتمثلة بنقصان الأدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP حيث أن HSP70 يعتمد على استخدام جزيئات ال ATP في عمله وأن البلوغ يحتاج للطاقة فكان ذلك سبباً في تأخر ظهور فتحة المهبل (Roberts and Feder , 1999). وفي إناث المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن إنخفض مستوى الهرمون اللوتيني وتزامن ذلك مع تأخر ظهور فتحة المهبل، وربما يسبب التعرض المستمر للحرارة أدى الى حصول اضطراب في مستويات الهرمونات الجنسية إما على مستوى تكوينها او افرازها والتي نتج عنها تأخر في ظهور علامات البلوغ الجنسي (Willner, 1997).

لوحظ من نتائج هذه الدراسة وجود علاقة عكسية بين هرمون التيستوستيرون وظهور فتحة المهبل في الإناث التي عُرضت للإجهاد المزمن فالنتيجة العكسية كلما ارتفع هرمون التيستوستيرون أدى الى تأخر في ظهور فتحة المهبل ، فيبدو أن التعرض للإجهاد المزمن أدى الى تحرر هرمونات الإجهاد وتأثيرها السلبي على مراحل عملية تكوين الهرمونات الستيرويدية الجنسية وبالتالي تأثيره على البلوغ (Kalantridou et al ., 2004) . وفي المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري المزمن لوحظ بأن مستويات الإسترايول تنخفض في الجرذان عند تعرضها الى الهواء الحار لمدة 10 أيام قبل حدوث الشبق ويرتبط ذلك مع قلة الخصوبة لديها (Al-Katanani et al ., 1999).

أشارت نتائج الدراسة إلى حدوث علاقة عكسية بين وقت ظهور فتحة المهبل وكل من هرمون اللبتين و HSP70 والهرمون اللوتيني وهرمون التيستوستيرون والإستراديول في إناث المجموعة المعرضة للإجهاد الحاد . إن التعرض الحراري لفترة قصيرة من الزمن في مرحلة ما قبل البلوغ قد أدى الى رفع مستوى هرمون اللبتين والذي بدوره أثر على النوى الفارزة للهرمونات المحررة للقتد والتي لها الدور الرئيسي في إطلاق شرارة البلوغ (Moschos *et al.* , 2002) ، في حين اظهرت الدراسة الحالية ارتفاعاً في مستوى هرمون اللبتين ولكن بشكل غير معنوي . وأدى التعرض للإجهاد الحراري لفترة قصيرة (الحاد) الى رفع مستويات HSP70 والذي تزامن مع انخفاض الفترة الزمنية لظهور فتحة المهبل في الدراسة الحالية فقد فسّر الباحثون (2004) Urushitani *et al.* إن هذا الارتفاع كان بهدف التخلص من البروتينات التي عانت من عملية المسخ نتيجة لهذا الإجهاد ، أما في إناث المجموعة التي عُرضت للحرارة الحادة فقد كانت العلاقة عكسية بين الهرمون اللوتيني ووقت ظهور فتحة المهبل حيث لوحظ إرتفاع الهرمون اللوتيني في الأبقار عند بلوغها وكان هذا مطابقاً لما لوحظ في هذه المجموعة والتي ارتفع فيها مستوى الهرمون اللوتيني مع الظهور المسبق لفتحة المهبل وقد تكون نتيجة لتأثره بهرمون اللبتين (Kadokawa *et al.* , 2006) .

لقد كانت العلاقة بين هرمون الإستراديول وظهور فتحة المهبل عكسية في المجموعة المعرضة للإجهاد الحراري الحاد ، فالإجهاد الحراري لفترة قصيرة رفع مستوى هذا الهرمون حيث أدى ذلك الى توفير الحماية للخلايا من الأذى الناتج من الإجهاد وذلك للعلاقة الوطيدة بين هرمون الإستراديول و HSP70 والتي نتج عنها مقاومة الخلايا للأضرار الناجمة عن أذى الإجهاد (Stice and knowlton , 2008) ، وربما يعود السبب في إرتفاع هرمون الإستراديول إلى تأثير الإجهاد الحراري باعتبار هذا الهرمون أحد مضادات الأكسدة غير الأنزيمية والتي تعطي الحماية لبروتينات الخلية وتعمل على تجنب تحطيمها (Prokai *et al.* , 2006) .

الإستنتاجات

Conclusions

- 1- أدى التعرض للأجهاد الحراري الحاد بلوغا مبكرا في ذكور الجرذان وبلوغا متاخرا عند التعرض للاجهاد الحراري المزمن بينما لم تؤثر الحرارة بنوعها في بلوغ الاناث.
- 2- أدى التعرض للاجهاد الحراري الى زيادة في مستوى هرمون اللبتين واثار ذلك بصورة ايجابية في ذكور المجموعة المعرضة للاجهاد الحراري الحاد وبصورة سلبية في ذكور المجموعة المعرضة للاجهاد الحراري المزمن ، بينما لم يؤثر الاجهاد الحراري بنوعه على بلوغ الاناث.
- 3- أدى التعرض للاجهاد الحراري المزمن في الذكور الى إنخفاض مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في مرحلة ما بعد البلوغ بينما لم يتأثر مستوى هذا البروتين في الذكور المعرضة للاجهاد الحراري الحاد فضلا عن عدم تاثره مستوى هذا البروتين بالاجهاد الحراري في اناث الجرذان.
- 4- اثر الاجهاد الحراري بنوعيه بشكل متفاوت في مستوى الهرمونات الجنسية في كل من ذكور واناث الجرذان .

التوصيات

Recommendations

- 1- إجراء دراسة لقياس مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في الجرذان بعد تعريضها الى درجات حرارة مختلفة .
- 2- قياس مستوى أنواع مختلفة من عائلة بروتينات الصدمة الحرارية وطبيعة تأثيرها بأنواع مختلفة من الإجهاد .
- 3- إجراء دراسة جينية تتضمن تأثير الإجهاد الحراري على التعبير الجيني لبروتين الصدمة الحرارية 70 واللبتين في الأنسجة التناسلية .
- 4- قياس مستوى الجين الأكثر تأثرا بالحرارة والذي يدعى بـ slick gene .
- 5- قياس مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 واللبتين في الجرذان المعرضة للحرارة في السائل المنوي .
- 6- إجراء تزاوج ما بين الجرذان المعاملة بكلا النوعين من الإجهاد الحراري مع بعضها البعض وكذلك مع مجموعة الجرذان غير المجهدة وتسجيل نسبة حصول الحمل والفترة اللازمة لحدوثه وعدد المواليد الناتجة منها .
- 7- استخدام مادة البيتاين betaine بوصفها مادة مضادة للإجهاد .

References المصادر

المصادر العربية :

- الجليلي، محمود.(1978). المعجم الطبي الموحد إنكليزي- عربي ، الطبعة الثانية - مطبعة
المجمع العلمي العراقي .

- (Pramod K. Srivastava) مجلة العلوم (2007). الترجمة العربية لمجلة Scientific
Americans . أدوار جديدة للبروتينات الواقية من الصدمة الحرارية في الخلايا . مؤسسة
الكويت للتقدم العلمي .

المصادر الاجنبية :

Aggarawal Y; Karan, B.M.; Das, B.N. and Sinha, R.K.(2010).
Mechanistic electronic model to simulate and predict the effect of
heat stress on the functional genomics of HO-1 system:
Vasodilation, Computers in Biology and Medicine. 40: 533-42.

Aggarwal, A. and Upadhyay, R. (2012).Heat stress and hormones. Heat
stress and animal reproductivity .27-51.

Agrawal, S. and Gupta, D. (2013). Behavriol changes in albino rats
due to repetitive heat stress of moderate level. International Journal
of Medical Science and Public Health. 2(3):650-653.

Ahima ,R.S.; Prabakaran, D.; and Flier, J.S.(1998). Postnatal leptin
surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding.
Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function.
J. Clin. Invest . 101:1020-7.

Ahima, R.S.; Kelly, J.; Elmquist, J.K.;and Flier, J.S.(1999). Distinct
physiologic and neuronal responses to decreased leptin and mild
hyperleptinemia. Endocrinology. 140: 4923-4931.

**Alejandro,C.I.; Abel, V.M.; Jaime , O.P. and Pedro,
S.A.**(2014).Environmental stress effect on animal reproduction.
Open J. Anim. Sci.4:79-84.

Al-Damegh,M.A.(2014).Stress-induced changes in testosterone secretion
in male rats: Role of oxidative stress and modulation by
antioxidants. Open Journal of Animal Sciences.4:70-78.

Al-Katanani,Y.M.; Webb,D.W. and Hansen,P.J.(1999). Factors
affecting seasonal variation in 90 day non-return rate of first
service in lactating Holstein cows in hot climate. Journal Dairy
Sci.82:2611-2615.

- Allan, R.G.; Herbert, D.C. and Anderson, J.**(1986).Fertility onset , Spermatogenesis , and Pubertal development in male rats : effect of graded underfeeding. *Pediatric Research* .20(11):1161-1167.
- Amstalden, M.; D. A.; Zieba, J. F.; Edwards, P. G.; Harms, T. H.; Welsh, J.r.; R. L.; Stanko, and G. L. Williams.**(2003). Leptin acts at the bovine adenohipophysis to enhance basal and gonadotropin-releasing hormone-mediated release of luteinizing hormone: differential effects are dependent upon nutritional history. *Biol. Reprod.* 69:1539-1544.
- Ananthan, J.; Goldberg, A.L. and Voellmy , R.** (1986). Abnormal proteins serve as eukaryotic stress signals and trigger the activation of heat shock genes. *Science.* 232:522-524.
- Andrews, W.W. and Ojeda, S.A.**(1981).A detailed analysis of serum LH secretory profiles of conscious free moving female rats during the time of puberty . *Endocrinology.* 209:2032-39.
- Anisman, H.; Merali, Z.; and Hayley, S.** (2008). Neurotransmitter, peptide and cytokine processes in relation to depressive disorder: comorbidity between depression and neurodegenerative disorders .*Prog.Neurobiol.* 85, 1–74.
- Antunovic, Z.; Novoselec, J.; Sauerewin, H.; Vegara, M. and Speranda, M.**(2010).Blood metabolic hormones and leptin in growing lambs. *POLJOPRIVREDA.*16(2):29-34.
- Aqila, S.; Gentile, M.; Middea, E.; Catalano, S.; Morelli, C.; and Pezzi V.**(2005). Leptin secretion by human ejaculated spermatozoa. *J Clin.Endocrinol. Metab.* 90:4753–61.
- Arechiga,C.F.; Ealy,A.D.and Hansen, P.J.**(1995).Evidence that glutathione is involved in thermotolerance of preimplantation mouse embryos.*Biol.Reprod.*52:1296-1301.
- Arner, P.**(2001).Regional differences in protein production by human adipose tissue.*Biochem.Soc..Trans.*29:72-75.
- Arslanian, S.; Suprasongsin, C.; Kalhan, S.C.; Drash, A.L.; Brna. R.; and Janosky, J.E.**(1998). Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Metabolism.* 47:309–312.
- Ashby,J.; Tinwill, H.; Stevens, J.; Pastoor,T. and Breckenridge , C.B.** (2002).The effect of atrazine on sexual maturation of female rats.*Regul. Toxicol. Pharmacol.* 35(3):468-473 .
- Astrid,G.C.; Mohammad,A.P.; Ahmad,R.H. and Arlan,R.** (1999).Expression of heat shock protein 70 decreases with age in hepatocytes and splenocytes from female rats. *Mechanisms of ageing and development* .*Mechanisms of aging and development.*107 (3):255-270.

- Atalay,M.; Oksala,N.; Lappalainen,J.; Laaksonen,D.E.; Sen,C.K. and Roy,S.** (2009).Heat shock proteins in diabetes and wound healing .*Curr. Protein Pept.Sci.*10:85-95.
- Atanassova,N.;McKinnell,C.;Turner,K.J.;Walker, M.;Fisher, J.S. Morley, M.; Millar, M.R.;Groome, N.P.and Sharpe, R.M.**(2000).Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology* 141:3898–3907.
- Atasoy, D.; Betley, J.N.; Su,H. H. and Sternson, S.M.** (2012). Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature* 488: 172–177.
- Axelrod, J. and Reisine, T.D.** (1984) Stress hormones: their interaction and regulation. *Science* 224:452-459.
- Banks, A.S.; Davis, S.M.; Bates, S.H.; and Myers J.r. M.G.** (2000). Activation of downstream signals by the long form of the leptin receptor. *Journal of Biological Chemistry*. Vol.275, No.19, pp. 14563-14572.
- Ban-Tokuda, T.; Delavaud, C.; Chilliard, Y. and Fujihara T.** (2008). Plasma leptin, feed intake and body fat accumulation in fattening castrated male and female lambs. *Anim. Sci. J.* 79: 58-67.
- Barash, I.; Cheung, C.C.; Weigle, D.S.; Ren, H.; Kabigting, E.B.; Kuijper, J.L.;Clifton, D.K.; and Steiner, R.A.**(1996). Leptin is metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*. 137: 3144 – 3147.
- Barebe, B.; Tytell, M.; Gower, D.J. and Welch, W.J.** (1988).Hyperthermia protects against light damage in the rat retina.*Science* . 241:1817-1820.
- Bartha, T.; Sayed-Ahmed, A. and Rudas, P.** (2005) Expression of leptin and its receptors in various tissues of ruminants. *Domest. Anim. Endocrinol.* 29: 193–202.
- Basdevant,A. and Ciangura,C.**(2007).Leptin: from gene to energy balance.*Exp. Clin.Endocrinol.Diabetes.*115:423-7.
- Baskaran, M.; Periyasamy, L. and Rajagopalan, R.**(2010). Effect of *Phyllanthus niruri* on alcohol and polyunsaturated fatty acid induced oxidative stress in liver. *Int. J. of Pharm. Sci* .2(4):58-62
- Bassil, N.; Alkaade, S. and Morley, J.E.**(2009).The benefits of risks of testosterone replacement therapy : a review . *Therapeutics and clinical risk managements.* 5(3):427-48.

- Bedford, J.M.** (2004). Emigmas of mammalian gamete form and function. *Biol. Rev.* 79:429-460. (pubmed).
- Beede, D.K. and Collier, R.J.** (1986). Potential nutritional strategies for intensively managed cattle during thermal stress. *J. Anim. Sci.* (62):543-554.
- Beere, H.M.; Wolf, B. B.; Cain, K.; Mosser, D. D.; Mahboubi, A.; Kuwana, T.; Tailor, P.; Morimoto, R. I.; Cohen, G. M., and Green, D.R.** (2000). Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome. *Nat. Cell Biol.* 2 : 469 -475.
- Beretta, E.; Dube, M.; Dhillon, H.; Prima, V.; Zolotukhin, S.; Muzyczka, N.; Kalra, P. and Kalra, S.** (2000). Leptin gene therapy reduces food intake and body weight without affecting the onset of puberty and reproductive cycles. Proceedings of the Society for the Study of Reproduction Meeting 2000, Madison, 2000, 179–180.
- Bernabucci, U.; Basirico, L.; Lacetera, N.; Morera, P.; Ronchi, B.; Accorsi, P.A.; Seren, E.; and Nardone, A.** (2006). Photoperiod affects gene expression of leptin and leptin receptors in adipose tissue from lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 89, 12. 4678-4686.
- Bewick, G.A.; Gardiner, J.V.; Dhallo, W.S.; Kent, A.S.; White, N.E. and Webster, Z.** (2005). Post-embryonic ablation of AgRP neurons in mice leads to leaner, hypophagic genotype. *FASEB J.* 19:1680-1682.
- Bhatia, B.; Kale, P.G.; Daoo, J.V. and Meshram, P.** (2013). Testicular oxidative stress protective effects of *abharaka bhasma* in male wistar rat after heat exposure. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 5(2):472-477.
- Black, P.H.** (2006). The inflammatory consequences of psychologic stress: relationship to insulin resistance, obesity, atherosclerosis and diabetes mellitus, type II. *Med. Hypotheses* 67: 879–891.
- Blumberg, M.S.; Knoot, T.G. and Kirby, R.F.** (2001). Neural and hormonal control of arterial pressure during cold exposure in unanesthetized week old rats. *Am.J. Physiol .Regul .Integr .Comp .Physiol.* 281: 1514-1521.

- Bodner, J.; Ebenbichler, C.F.; Wolf, H.J.; Muller-Holzner, E.; Stanzl, U.; Gander, R.; Huter, O.; and Patsch, J.R.** (1999). Leptin receptor in human term placenta: in situ hybridization and immunohistochemical localization. *Placenta* 20:677-682.
- Bombardier, E; Vigna, C; Bloemberg , C; Quadrilatero, J; Tiidus, P. and Tupling , A.R.**(2013).The role of estrogen receptor α in estrogen mediated regulation of basal and exercise reduced induced Hsp70 and Hsp27 expression in rat soleus. *Canadian J. Physiol.Pharmacol.*91(10): 823-829.
- Boukouvalas, G.; Antoniou, K.; Papalexi, E. and Kitraki, E.**(2008). Post weaning high fat feeding affects rats' behavior and hypothalamic pituitary adrenal axis at the onset of puberty in a sexually dimorphic manner. *Neuroscience.* 153:373–382.
- Bowen, H.; Mithell, T.D. and Harris, R.B.**(2003).Method of leptin dosing, strain and group housing influence leptin sensitivity in high-fat-fed weanling mice. *Am.J. Physiol.*284:87-100.
- Bowen, R.**(2004).Gonadotropins : Luteinizing and follicle stimulating hormones . Colorado state University. (970) 492-4998.
- Brennan, A.M. and Mantzoros, C.S.**(2007). Leptin and adiponectin: their role in diabetes. *Curr. Diab. Rep .* 7:1–2.
- Buettner, C.; Muse, E.D.; Cheng, A.; Chen, L.; Scherer, T.; Poci, A.; Su, K.; Cheng,B.; Li, X.; White, J.; Schwartz, G.J.; Kunos, G. and Rossetti, L.**(2008). Leptin controls adipose tissue lipogenesis via central STAT3 independent mechanisms.*Nat.Med.*14:667-75.
- Butler, R.; Morris, A.D.; Jill, J.F.; Hill, A. and Struthers, A.D.** (2000).Normalize endothelial dysfunction in type 2 diabetes with mild hypertension.*Hypertention.* 35:746.
- Caamano, C.A.; Morano, M.I. and Akil, H.**(2001). Corticosteroid receptors: a dynamic interplay between protein folding and homeostatic control. Possible implications in psychiatric disorders.*Psychopharmacol. Bull .* 35: 6-23.
- Cammisotto, P.G.; Bukowiecki, L.J.; Deshaies, Y. and Bendayan, M.** (2006). Leptin biosynthetic pathway in white adipocytes. *Biochem. Cell. Biol.*84:207-214.
- Cammisotto, P.G.; Bukowiecki, L.J.; Deshaies, Y. and Gelinas, Y.**(2003). Regulation of leptin secretion from white adipocytes by free fatty acid. *Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.*285:521-526.

- Campion, S.N.; Carvalho, F.R.; Chapin, R.E.; Nowland, W.S.; Beauchamp, D.; Jamon, R.; Koitz, R.; Winton, T.R.; Cappon, G.D. Hurtt, M.E.**(2013). Comparative assessment of the timing of sexual maturation in male wistar han and sprague-dawley rats. *Reprod.Toxicol.*38:16-24.
- Cao, W.; Huang, P.; Zhang, L. and Wu, H.Z.**(2009). Acute heat stress increases HSP70 expression in the testis, epididymis and vas deferens of adult male mice. *Zhonghua. Nan. Ke.Xue.*15:200-206.
- Caprioa, M.; Fabbrinic, E.; Riccid, G.; Bascianic, S.; Gnessic, L.; and Arizzic, M.** (2003). Ontogenesis of leptin receptor in rat leydig cells. *Biol. Reprod.* 68: 1199-1207.
- Carreau, S.; Lambard, S.; Delalande, C.; Denis-Galeraud, I.; Bilinska, B. and Bourguiba, S.**(2003). Aromatase expression and role of estrogens in male gonads a review. *Reproductive Biol. And Endocrinol.*1:35.
- Carvalho, J.B.; Ribiero, E.B.; Folli, f.; Velloso, L.A. and Saad, M.J.**(2003). Interaction between leptin and insulin signaling pathways differentially affect JAK-STAT and PI3-kinase-mediated signaling in rat liver. *Biol.Chem.*384:151-159.
- Celine, C.; Denis, R.G.P.; Amado, A.J.; Castel, J. and Luquet, S.**(2012). Arcuate AgRP neurons and the regulation of energy balance. *Endocrinology.*(3):169.
- Celino, F.; Yamaguchi, S.; Miura, C.; Ohta, T.; Yuzuru Tozawa, Iwai, T. and Miura, T.**(2011). Tolerance of spermatogonia to oxidative stress is due to high levels of Zn and Cu/Zn Superoxide Dismutase. *PLoS One* .6(2): 16938
- Chan, J.L. and Mantzoros, C.S.**(2005). Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *Lancet.* 366:74–85.
- Chan, J.L.; Wong, S.L. and Orlova C.**(2007). Pharmacokinetics of recombinant methionyl human leptin after subcutaneous administration: variation of concentration-dependent parameters according to assay. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92:2307–2311.
- Chehab, F.F.; Lim, M.E.; and Lu, R.**(1996). Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat. Genet.* 12:318–320.
- Chessler, S.D.; Fujimoto, W.Y.; Shofer, J.B.; Boyko, E.J.; and Weigle D.S.**(1998). Increased plasma leptin levels are associated with fat accumulation in Japanese Americans. *Diabetes.* 47: 239– 243.

- Cheung, C. C.; Thornton, J. E.; Nurani, S. D.; Clifton, D. K. and Steiner, R. A.** (2001) .A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse. *Neuroendocrinology*. 74: 12–21.
- Cheung, C.C.; Thornton, J.E.; Kuijper, J.L.; Weigle, D.S.; Clifton, D. K. ; and Steiner, R.A.** (1997). Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* . 138:855–858.
- Chilliard, Y.; Delavaud, C.;and Bonnet, M.** (2005). Leptin expression in ruminants: nutritional and physiological regulations in relation with energy metabolism. *Domestic Animal Endocrinology*.29 (1): 3-22.
- Chilliard, Y.; M. Bonnet, C.; Delavaud, Y.; Faulconnier, C.; Leroux, J.; Djiane, and F. Bocquier.** (2001). Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domest. Anim .Endocrinol*. 21:271-295.
- Chin-Chance, C.; Polonsky, K.; and Schoeller, D.** (2000). "Twenty-four-hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake". *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 85 (8): 2685-91.
- Chou, K. and Perry, C.M.**(2013).Metreleptin: first global approval. *Drugs*. 73: 989-997. chromosomes of *Drosophila*. *Exp. Cell Res*. 35:601-607
- Clayton , P.E. and Trueman , J.A.**(2000).Leptin and puberty. *Arch. Dis. Child*. 83: 1-9.
- Clement C.C.; Thornton, J.E.; Nurani, S.D.; Clifton, D.K. and Steiner, R.A.** (2001).A Reassessment of leptin role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse.*Neuroendocrinology* .74:12-21.
- Collins, S.; C.M.; Kuhn, A.E. ;Petro, A.G.; Swick, B.A.; Chrnyk, and R.S.; Surwit.**(1996). Role of leptin in fat regulation. *Nature* 380:677.
- Cone, R.D.** (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat. Neurosci*. 8: 571–578.
- Considine, R.V.**(2001). Regulation of leptin production. *Rev. Endocr. Metab. Disord* .2:357–363.
- Cooper, S.J.**(2008).From Claude Bernard to Walter Cannon . Emergence of the concept of homeostasis *Appetite* . 51(3):419-427.
- Courtney, S.V.O. and Spear, P.L.**(2012).Hormonal and physical markers of puberty and their relationship to adolescent typical novelty directed behavior . *Dev.Psychobiol*.54.(5):523-535.
- Dabbs, M. and Dabbs, J.M.**(2000).Testosterone and behaviors.NewYork. Mc Graw-Hill.

- Dalamaga, M.; Chou, S.H.; Shields, K.; Papageorgiou, P.; Polyzos, S.A. and Mantzoros, C.S.**(2013). Leptin at the intersection of neuro endocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic prespectives. *Cell. Metab.*18:29-42.
- Dayas,C.V.,Buller,K.M.,Crane,J. W.,Xu,Y.,and Day,T.A.**(2001). Stressor categorization: acute physical and psychological stressor selicit distinct iverecruitment patterns in the amygdalaandin medullary nor adrenergic cell groups. *Eur. J. Neurosci.* 14, 1143–1152.
- Dearth, R.K.; Hiney , J.K. and Dees, W.L.**(2000).Leptin acts centrally to induce the prepubertal secretion of luteinizing hormone in the female rat. *Peptides* .21 (3):387-392.(Abstract).
- Dey, P.K.**(1998). Modification of dopamine receptor agonist mediated behavioural responses in rats following exposure to chronic heat stress. *Biomedicine.* 18, 41-7.
- Dey, P.K.**(2000). Involvement of endogenous opiates in heat stress. *Biomedicine.*20:143-48.
- Di, S.; Lopes, M.R.; Marcheselli, V.L.;Bazan , N.G. and Tasker, J.G.**(2005).Rapid glucocorticoids mediated endocannabinoid release and opening regulation of glutamate and gamma-aminobutyric acid inputs to hypothalamic magnocellular neurons.*Endocrinol.*146:4292-4301.
- Dibona,G.**(2003). Thermoregulation.*Am.J.Physiol. Regul.Integr. Comp:*277-279.
- Dinneen,S.; Alzaid,A.; Miles,J.; and Rizza,R.**(1993). Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J. Clin.Invest.* 92, 2283–2290.
- Djordjevic, J.; Cvijic, G.; and Davidovic, V.** (2003). Different activation of ACTH and corticosterone release in response to various stressors in rats. *Phys. Res.* 52: 67-72.
- Dohler, K.D.; Muhlen, A.V.Z. and Dohler, U.** (1977).Pituitary leutinizing hormone LH, follicular stimulating hormone FSH and proactin from birth to puberty in female and male rats.*Acta.Endocrinol.*85:718-728.
- Dong, Q.; Salva,A.; Sottas,C.M.; Niu,E.; Holmes,M. and Hardy,M.P.**(2004).Rapid glucocorticoid mediation of suppressed testosterone biosynthesis in male mice subjected to immobilization. *Journal of Andrology* .25: 973-981.
- Dragana, P.K.; Velickovic, K.; Kako, V.; Jasnic, N.; Cvijic, G. and Melosovic, M.C.** (2012).Effect of acute heat stress on rat adrenal cortex :A morphological and ultra-structural study. *Central eur.J..Biol.*4(7):611-619.

- Duggal, P.S.; Van Der Hoek, K.H.; and Milner, C.R.** (2000). The *in vivo* and *in vitro* effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 2000; 141:1971–1976.
- Dullo, A.G.; Stock, M.J.; Solinas, G.; Boss, O.; Montani, J. and Seydoux, J.**(2002).Leptin directly stimulates thermogenesis in skeletal muscle. *FESB letters*.109-113.
- Ehrhardt, R.A.; Greenwood, P.L.; Bell, A.W; and Boisclair, Y.R.** (2003): Plasma leptin is regulated predominantly by nutrition in preruminant lambs. *J. Nutr.* 4:196-201.
- Ehrhardt, R.A.; Slepatis, R.M.; Bell, A.W. & Boisclair, Y.R.** (2001). Maternal leptin is elevated during pregnancy in sheep. *Domestic Animal Endocrinology*.21.(2):85-96.
- Elise, M.L.; Barnett, J.F.; Les, F.; Hoberman, A.M. and Chrestian,M.S** .(2002).Sexual maturation data for CRL Sprague-Dawley rats: criteria and confounding factors.*Drug and chemical toxicology*.25(4):437-458.
- Engelbregt, M.J.; Houdijk, M.E.; Popp-Snijders, C.; and Delemarre-van de Waal, H.A.** (2000). The effects of intra-uterine growth retardation and postnatal under nutrition onset of puberty in male and female rats. *Pediatr. Res* . 48:803–807.
- Fargonli , J.; Kunisada , T.; Fomace , A.J.; Schneider , E.L. and Holbrook, N.J.**(1990). Decreased expression of heat shock protein 70 mRNA and protein after heat treatment in cells of aged rats. *Proc.Natl. Acad.*87:846-850.
- Farooqi, S.; Wangensteen, T.; and Collins, S.**(2007). Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356:237–247.
- Fehrenbach, E. and Northoff, H.**(2001). Free radicals, exercise, apoptosis, and heat shock proteins. *Exerc. Immunol. Rev.*7:66-89.
- Figueiredo, D; Gertler, A. ; Cabello, G.; Decuypere, E.; Buyse, G. and Dridi, S.**(2007).Leptin downregulates heat shock protein 70 (HSP70) gene expression in chicken liver and hypothalamus. *Cell tissue research*. 329:91-101.
- Fisher, G.A.; Anderson, R.L. and Hahn, G.M.**(1986).Glucocorticoid-induced heat resistance in mammalian cells.*J.Cell.Physiol.*, 128: 127-132.
- Flanagan, S.W.; A.J.; Ryan, C.V.; Gisolfi, and P.L.; Moseley.** (1995). Tissue-specific HSP70 response in animals undergoing heat stress. *Am. J. Physiol.* 268: 28-32.

- Flier, J.S.** (2004). Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic. *Cell* 116:337-350.
- Forreiter, C. and Nover, L.** (1998). Heat induced stress proteins and the concept of molecular chaperones. *J. Biosci.* 23:287–302
- Foster, D.L. and Nagatani, S.** (1999). Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: role in timing puberty. *Biol. Reprod.* 60: 205–215.
- Friedman, J.M. and Halaas, J.L.** (1998). Leptin and regulation of body weight in mammals. *Nature* . 395:763-770.
- Frisch, R.E. and Revelle, R.** (1970). Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science* . 169:397–399.
- Frisch, R.E.; Canick, J.A.; and Tulchinsky, D.** (1980). Human fatty marrow aromatizes androgen to estrogen. *J. Clin. Endocrinol. Metab* . 51:394–396.
- Frühbeck G.** (2006). Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem. J.* 393: 7-20.
- Fujii, J.; Iuchi, Y.; Matsuk, S. and Ishii, T.** (2003). Cooperative function of antioxidant and redox systems against oxidative stress in male reproductive tissues. *Asian J. Androl.* 1-12.
- Gallardo, N.; Arribas, C.; Villar, M.; Ros, M.; Carrascosa, J.M.; Martinez, C.; & Andres, A.** (2005). ObRa and ObRe are differentially expressed in adipose tissue in aged food-restricted rats: effects on circulating soluble leptin receptor levels. *Endocrinology* 146(11): 4934-4942.
- Garcia, M.R.; Amstalden, M.; Williams, S.W.; Stanko, R.L.; Morrison, C.D.; Keisler, D.H.; Nizielski, S.E. and Williams G.L.** (2002). Serum leptin and its adipose gene expression during pubertal development, the estrous cycle, and different seasons in cattle. *Journal of Animal Science.* 80(8): 2158-2167.
- Garcia-Mayor, R.V.; Andrade, M.A. and Rios, M.** (1997). Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. *J. Clin. Endocrinol. Metab* . 82(9):2849-2855.
- Garrido, C.; Gurbuxani, S.; Ravagnan, L. and Kroemer, G.** (2001). Heat shock proteins: endogenous modulators of apoptotic cell death. *Biochem. Biophysiol. Res. Commun.* 286:433-442.
- Gavrilova, O.; Samuels, B.M.; Graham, D.; Kim, J.K.; Shulman, G.I.; Castle, A.L.; Vinson, C.; Ekhaus, M. and Reitman, M.L.** (2000). Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipo atrophic mice. *J. Clin. Invest.* 105:271-278.

- Glass, A.R.; Herbert , D.C. and Anderson , J.(1986).** Fertility onset, spermatogenesis , and pubertal development in male rats: effect of graded underfeeding. *Pediatr.Res.* 20 (11):1161-1167.
- Gogtay, N.; Giedd, J.N.; Lusk, L.; Hayashi, K.M.; Gressnstein, D.; Vaituzis, A.C.; Nugent, T.F.; Herman, D.H.; Glasen, L.S.; Toga, A.W.; Rapoport, J.L. and Thompson, P.M.(2004).** Dynamic mapping of human cortical development during childhood through adulthood.*Nat.Sci.U.S.A.* 101(21): 8174-8179.
- Goldstein, D.S. and Kopin , I.J.(2007).**Evolution of concept of stress . *Stress.*10(2):109-120.
- Golu, M.S.; Collman, G.W.; Foster, P.M.; Kimmel, C.A.; Rajpert-De Meyts, E. and Reiter, E.O.(2008).** Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics.* 121(3): 218–230
- Goyal, H.O.; Braden, T.D.; Mansour, M.; Williams, C.S.; Kamaleldin, A.and Srivastava, K.K.(2001).** Diethylstilbestrol-treated adult rats with altered epididymal sperm numbers and sperm motility parameters, but without alterations in sperm production and sperm morphology. *Biol. Reprod.* 64:927–934.
- Grachev, P. ; Feng Li, X.; Goffin, V.; and O’Byrne, K.T.(2015).** Hypothalamic Prolactin Regulation of Luteinizing Hormone Secretion in the Female Rat. *Endocrinology.* 156(8):2880 –2892.
- Gray, L.E.;Barlow,N.J.; Howdeshell,K.L.; Ostby, J.S.; Furr, J.R. and Gray , C.I.(2009).**Transgenerational effects of Di (2-Ethyl-hexyl) phthalate in the male CRL :CD(SD) RAT :added value of assessing multiple offspring per litter .*Toxicol.Sci.*
- Gruaz ,N.M.; Lalaoui, M.; Pierroz, D.D.; Englaro, P.; Sizonenko, P.C.; Blum, W.F.; and Aubert, M.L.(1998).**Chronic administration of leptin into the lateral ventricle induces sexual maturation in severely food-restricted female rats. *Journal of Neuroendocrinology* 10: 627-633.
- Guillermo, B.; Hernandez, C.; Suarez, I.; Martin, M. and Fernandez,B . (2002).** HSP70 constitutive expression in rat central nervous system from postnatal development of maturity. *The J. of histochemistry and cytochemistry.* 50.(9):1161-1168.
- Halaas, J.L.; Gajiwala, K.S.; Maffei, M.; Cohen, S.L.; Chait, B.T.; Rabinowitz, D.; Lallone, R.L.; Burley, S.K.; and Friedman, J.M. (1995).** Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 269 (5223): 543-546.
- Hall, D.M.; Oberley, T.D.; Moseley, P.L.; Buettner, G.R.; Oberley, L.W.; Weindruch, R. and Kregel, K.C.(2000).**Caloric restriction improves thermotolerance and reduces hyperthermia induced cellular damage in old rats. *FASEB.J.*14.78-86.

- Hardy, M.P.; Goa, H.B.; Dong, Q.G.; Wang, Q. and Chai, W.R.** (2005). Stress hormone and male reproductive function. *Cell Tissue Research* 322:147-153.
- Harris, R. B. S.; J. Zhou, S. M.; Redmann, G. N.; Smagin, S. R.; Smith, E.; Rodgers, and J. J. Zachwieja.**(1998). A leptin dose-response study in obese (ob/ob) and lean mice. *Endocrinology* 139: 8-19.
- Heretier, A.; Charnay, Y.; and Aubert, M.L.**(1997). Regional distribution of mRNA encoding the long form of receptor in mouse brain. *Neurosci. Res. Commun.* 21:113–118.
- Herbison, A. E. and Porteous, R.** (2008). "Gonadotropin-releasing hormone neuron requirements for puberty, ovulation, and fertility." *Endocrinology* 149(2): 597-604.
- Hightower, L.E.**(1991). Heat shock, stress protein, chaperones, and proteotoxicity. *Cell* 66:191-197.
- Hightower, L.E. and Hendershot, L.M.**(1997). Molecular chaperones and heat shock response at cold spring harbor. *Cell stress chaperones*.2:1-11.
- Hodes, G.E. and Shores, T.J.**(2005). Distinctive stress effects on learning during puberty. *Hor. Behav.*48:163-171.
- Huang, L.; Wang, Z. and Li, C.**(2001). Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *J. Biol. Chem.* 276:6343–6349.
- Huhman, K.L.**(2006). Social conflict models: can they inform us about human psychopathology. *Horm. Behav.* 50: 640–646.
- Huszenicza, G.; Kulcsar, M.; and Rudas, P.** (2002). Clinical endocrinology of thyroid gland function in ruminants. *Vet. Med. Czech.* 47: 199-210.
- Ihle, J.M.**(1995). Cytokine receptor signalling. *Nature.* 377: 591– 594.
- Isabelle, G.; Rezende, E.L. and Garland, T.**(2007). Leptin levels and body composition of mice selectively bred for high voluntary locomotor activity. *Physiol. Biochem. Zoology.* 80(6): 568-579.
- Itoh, H. and Tashima, Y.**(1991). The stress(heat shock) protein. *Int. J. Biochem.* 23:1185-1191.
- Jasik CB, Lustig RH.**(2008). Adolescent obesity and puberty: the “perfect storm” *Ann N Y Acad Sci.* 1135:265–279.
- Jean, C.; Fromentin, G.; Tome, D. and Larue-Achagiotis, C.**(2002). Wistar rats allowed to self-select macronutrients from weaning to maturity choose a high-protein, high-lipid diet. *Physiol. Behav.* 76:65–73. [PubMed]

- Jeanneteau, F.D.; Lambert, W.M.; Ismaili, N.; Bath, K.G.; Lee, F.S.; Garabedian, M.J. and Chao, M.V.**(2012). BDNF and glucocorticoids regulate corticotropin-releasing hormone (CRH) homeostasis in the hypothalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 109:1305-10.
- Jeong , K.H.; Sakihara, S.; Widmaier, E.P. and Majzoub.J.A.** (2004). Impaired leptin expression and abnormal response to fasting in corticotropin releasing hormone deficient mice. *Endocrinol.*145:4174-3181.
- Joep, T.; Lammert, A.; Kratzsch, J.; Paasch, U.; and Glander, H.**(2003).Leptin and leptin receptor in human seminal plasma and in human spermatozoa. *Int. J. Androl* .26:335–41.
- Jung, A. and Schuppe, H.C.**(2007). Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia* .39: 203-15
- Kadokawa , H. ; Blache , D. and Martin , G.B.**(2006).Plasma leptin concentrations correlate with luteinizing hormone secretion in early postpartum Holstein cows. *J. Dairy Sci.* 89(8):3020-3027.
- Kalamar,B. and Greensmith,L.** (2009).Induction of heat shock protein for protection against oxidative stress.*Adv.Drug Deliv. Rev.*61,310-318.
- Kalantaridou,S.N.;Makrigiannakis,A. ; Zoumakis,E. and Chrousos, G.P.**(2004). Reproductive functions of corticotrophin releasing hormone. Research and potential clinical utility of antalarmins (CRH receptor type 1 antagonists). *Am.Journal Reprod. Immunol.*51:269-274.[Pubmed].
- Kalra, S.P. and Kalra, P.S.** (1996) . Nutritional infertility: the role of the interconnected hypothalamic neuropeptide Y-galanin-opioid network. *Front Neuroendocrinol* . 17:371–401.
- Kanji, Y.; Sawaki, M.; Noda, S.; Morio, T. and Takatsuki , M.**(2001). Preputial separation and glans penis changes in normal growing Crj:CD (SD) IGS rats. *Reproductive toxicology.* 15 (5): 533-536. (Abstract).
- Karlsson, C.; Lindell, K.; Svensson, E.; Bergh, C.; Lind, P.; Billig, H.; Carlsson, L.M.; and Carlsson, B.** (1997).Expression of functional leptin receptors in human ovary. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 82 (12): 4144-4148.
- Karsenty, G.**(2006). Convergence between bone and energy homeostasis : Leptin regulation of bone mass . *Cell Metab.*4:341-348.
- Kasambalides, E.J. and Lanks,K.W.**(1983). Dexamethasone can modulate glucose-regulated and heat shock protein synthesis. *J. Cell Physiol.* **114**: 93-98.

- Kasa-Vubu, J.Z.; Ye, W.; and Borer, K.T.**(2006). Twenty-four hour growth hormone and leptin secretion in active postpubertal adolescent girls: impact of fitness, fatness, and age of menarche. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91:3935–3940.
- Kebanov, C.M.; Astle, O.; DeSimone, V.; Ablamunits, and D.E.; Harrison.** (2005). Adipose tissue transplantation protects ob/ob mice from obesity, normalizes insulin sensitivity and restores fertility. *J. Endocrinol.* 186, 203-211.
- Kebba, A.; Stebbing, J.; Rowland, S.; Ingram, R.; Agaba, J.; Patterson, S.; Kaleebu, P.; Imami, N. and Gotch, F.**(2005). Expression of the common heat shock protein receptor CD91 is increased in monocytes of exposed yet HIV-1 seronegative subjects. *J. Leukoc. Biol.* 78:37-42.
- Kennedy, G.C.**(1953). Molecular mechanisms and regulation of insulin exocytosis as paradigm of endocrine secretion. *Eur. J. Biochem.* 259:3-17. [Cited by]
- Kennedy, G.C. and Mitra, J.** (1963). Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. *J. Physiol.* 166:408–418.
- Kevin, C.K.** (2002). Heat shock protein: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermo tolerance. *J. Appl. Physiol.* 92:2177-2186.
- Kiang, J.G. and Tsokos, G.C.**(1998). Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry and physiology. *Pharmacol. Ther.* 80:183-201.
- Khanna, A; Aten, R.F. and Behrman, H.R.** (1995). Heat shock protein 70 induction mediates luteal regression in the rat. *Mol. Endocrinol.* 9 (11): 1431-1440.
- Koeva, Y.; Delchev, S.; Georgieva, K. and Atanassova, p.**(2005). Heat shock protein 70 expression in testis following endurance training of rats. *Balkan scientific conference .BULGARIA(19-21 MAY 2005).*(P 288-294).
- Kolaczynski, J.W.; Ohannesian, J.P.; Considine, R.V.; Marco, C.C. and Caro, J.F.** (1996) .Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81:4162-4165.
- Korenbrod, C.C.; Huhtaniemi, I.T. and Weiner, R.I.** (1977). Prepubertal separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biological Reproduction.* 17(2):298–303.

- Krol, E.; Tups, A.; Archer, Z.A.; Ross, A.W.; Moar, K.M.; Bell, L.M.; Duncan, J.S.; Mayer, C.; Morgan, P.J.; and Mercer, J.G.** (2007). Altered expression of SOCS3 in the hypothalamic arcuate nucleus during seasonal body mass changes in the field vole, *Microtus agrestis*. *Journal of Neuroendocrinology* 19 83–94.
- Kyrou, I. and Tsigos, C** (2008). Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction. *Hormones*. 7(4): 287- 293.
- Laclaustra, M.; Corella, D. and Ordovas, J.M.** (2007). Metabolic syndrome of pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutrition and Metab. Cardiovascular Diseases*. 17:125-139.
- Lassek, W.D. and Gaulin, S.J.C.** (2007). Menarche is related to fat distribution. *Am. J. Physiol. Anthropol* . 133:1147–1151.
- Latchman, D.S.** (2001). Heat shock proteins and cardiac protection. *Cardiovasc. Res.* 51:637-46.
- Laviola, G.; Adriani, W.; Morley, F.S.; and Terranova, M.** (2002). Peculiar response of adolescent mice to acute and chronic stress and to amphetamine: evidence of sex differences. *Behav. Brain Res.* 130:117-125
- Lechan, R.M. and Fekete, C.** (2006). The TRH neuron: A hypothalamic integrator of energy metabolism. *Prog. Brain Res.* 153:209-235.
- Lee, G.H.; Proenca, R.; Montez, J.M.; Carroll, K.M.; Darvishzadeh J.G.; Lee, J.I. and Friedman, J.M.** (1996). Abnormal splicing of the leptin receptor in mice. *Nature*. 379: 632 – 635.
- Lee, C.N.** (1993). Environmental stress effects on bovine reproduction. *Veterinary Clinics of North America :Food Animal Practice*. 9:263-273.
- Leininger, M.T.; Portocarrero, C.P.; Schinckel, A.P.; Spurlock, M.E.; Bidwell, C.A.; Nielsen, J.N.; and Houseknecht KL.** (2000). Physiological response to acute endotoxemia in swine: effect of genotype on energy metabolites and leptin. *Domest. Anim. Endocrinol* . 18: 71– 82. 110.
- Lerman, S.A.** (1997). Effects of corticosterone on reproduction in male Sprague-Dawley rats. *Reprod. Toxicol.* 11:799-805. [PubMed].
- Lesage J, Blondeau B, Grino M, Bre´ant B, and Dupouy JP.** (2007). Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to glucocorticoids, intrauterine growth retardation and disturbs the hypothalamo- pituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology* 2001; 142:1692–1702. Lassek WD, Gaulin SJC. Menarche is related to fat distribution. *Am. J. Physiol. Anthropol* .133:1147–1151.

- Lin, S.; Storlein, L.H. and Huang, X.F.**(2000). Leptin receptor, NPY, POMC, mRNA expression in the diet induce obese mouse brain. *Brain Res.* 875:89-95.
- Lindheim, S.R.; Sauer, M.V.; Carmina, F.; Chang, P.L.; Zimmerman, R. and Lobo, R.A.** (2000). Circulating leptin levels during ovulation induction: relation to adiposity and ovarian morphology. *Fertil.Steril.*73:493-498.
- Lindquist, S. and Craig, E.A.** (1988).The heat shock protein. *Annu.Rev.Genet.*22:631-677.
- Litvinova, L.B.**(2000) Sex steroids in the initiation of puberty genesis in female rats. *Fiziolohichniy. Zhurnal.* 46: 33-37. (Abstract).
- Liu, Y.L.; Emilsson, V. and Cawthorne, M.A.**(1997).Leptin inhibit glycogen synthesis in the isolated seleus muscle of obese (ob/ob) mice. *FEBS.Lett.*411: 351-355.
- Lonnqvist, F.; Arner, P.; Nordofors, L.; Schalling, M.** (1995).Overexpression of the obese (ob) gene in adipose tissue of human obese subject .*Nat. Med* 1(9):950-3.
- Luders, J.; Demand, J. and Hohfeld, J.** (2000).The ubiquitin –related BAG-1provides a link between the molecular chaperones Hsc70/HSP70 and proteasome. *J. Biol.Chem.*275(7):4613-7.
- Lue, Y.H.; Hikim, A.P.; Swerdloff, R.S.; Im, P.; Taing, K.S. and Bui, T.**(1999). Single exposure to heat induces stage-specific germ cell apoptosis in rats: role of intratesticular testosterone on stage specificity. *Endocrinology.* 140 : 1709-17.
- Luukkaa, V.; Psonen, U.; Huhtaniemi , I.; Lehtonen, A.; Tilvis, R.; Tuomilehto, J.; Koulo, M. and Huupponen R.**(1998).Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men.*J.Clin.Endocrin.Metab.* (Absract).
- Madej,T.; Boguski, M.S. and Bryant, S.H.** (1998).Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. *FEBS Lett .* 373: 13–18.
- Maeda, K.I.; Cagampang, F.R.A.; Coen, C.W.; and Tsukamura, H.** (1994). Involvement of the catecholaminergic input to the paraventricular nucleus and of corticotrophin-releasing hormone in the fasting-induced suppression of luteinizing hormone release in female rats. *Endocrinology.* 134: 1718–1722.
- Maffei, M. J. ; Halaas, E. ; Ravussin, R. E. ; Pratley, G. H. ; Lee, Y.; Zhang, H. ; Fei, ; S. Kim, R. ; Lallone, S. ; Ranganathan, P. A. ; Kern, and Friedman, J.M.** (1995). Leptin levels in human and rodent: measurements of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.* 1:1155–1161.

- Maffeis,C.; Moghetti,P.; Vettor,R.; Lombardi,A.M.; Vecchini,S. and Tato,L.**(1999).Leptin concentration in newborns cord blood :relationship to gender and growth –regulating hormones. *Int.Obes.Relat. Metab. Disord.*23:943-947.
- Mahecha, A.A; Hales, B.F. and Robaire, B.**(2001).Expression of stress response genes in germ cells during spermatogenesis *Biol.Reprod.*65:119-127.
- Mahesh, V.V.**(2011). Hirsutism, Virilism, polycystic ovarian disease and the steroid gonadotropin feedback system: A career retrospective .*AJP.Endocrinology and metabolism.*203 (1): 4-18.
- Malendowicz, W.; Rucinski, M.; Macchi, C.; Spinazzi, R.; Ziolkowska, A. and Nussdorfer, G.**(2006).Leptin and leptin receptors in the prostate and seminal vesicles of the adult rat. *Int. J. Mol. Med .*18:615–8.
- Manar, E.S.; Rashed, E.A.; Aleisa, N.A. and Daghestani, M.H.**(2012).The protection role of HSP70 in the testis of cadmium exposed rats.*Bioinformation.*8(1):58-64.
- Manucha , W. and Valles, P.**(2008). HSP70/Nitric oxide relationship in apoptotic modulation during obstructive nephropathy .*cell stress chaperones .*13(4):413-420.
- Mangos,G.J.;Walker,B.R.; Kelly,J.J.; Lawson,J.A.; Webb,D. J.; and Whitworth,J.A.**(2000). Cortisol inhibit scholinergic vasodilation in the human forearm. *Am. J.Hypertens.* 13, 1155–1160.
- Mann, D. R.; M. A.; Akinbami, K. G.; Gould, and V. D. Castracane.** (2000) A longitudinal study of leptin during development in the male rhesus monkey: the effect of body composition and season on circulating leptin levels. *Biol. Reprod.* 62:285-291.
- Manzerra, P.; Rush, S.J. and Brown, I.R.** (1994) Constitutive expression of heat shock protein 70 (hsp70) in the rabbit nervous system. *Neurosci. Abst.* 20:1506.
- Maqsood, A.R.; Trueman, J.A.; and Whatmore, A.J.** (2007).The relationship between nocturnal urinary leptin and gonadotropins as children progress towards puberty. *Horm. Res.* 2007; 68:225–230.
- Marcello, C. and William, G.H.**(2008).Dose selective leptin resistance cause obesity-related hypertention? *Rev.Bras. Hypertens.* 15(4):189-194.
- Marieb, E.N. and Katja, H.** (2007). *Human anatomy and physiology.* (7th) edition. San Francisco.
- Mars, M.; de Graaf, C.; de Groot, C.P.; van Rossum, C.T.; Kok, F.J.**(2006).Fasting leptin and appetite responses induced by 4 day 65% energy-restricted diet.*Inter.J. of Obesity.*30(1)122-128.

- Marsh, A.J.; Fontes, M.A.; Killinger, S.; Pawlak, D.B.; Polson, J.W.; and Dampney, R.A.**(2003). Cardiovascular responses evoked by leptin acting on neurons in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus. *Hypertension*. 42(4):488-93.
- Marti,O.; Gavalda,A.; Marti,J.; GilmM.; Giralt,M.; Lopez,A.;and Armario, A.**(1993).Chronic stress induced changes in secretion :the contribution of anorexia associated to stress. *Life Sciences* 52(14):1187-1194.
- Matry, M.S.; Crissman , J.W. and Carney , E.W.**(2001).Evaluation of the male pubertal onset assay to detect testosterone and steroid biosynthesis inhibitors in CD rats. *Toxicological Sci.*60:285-295.
- Matsuwaki, T.** (2006).Maintenance of gonadotropin secretion by glucocorticoids under stress conditions through the inhibition of prostaglandin synthesis in the brain .*Endocrinology*.147(3):1087-93.[PubMed].
- Mayer, M.P.** (2010).Gymnastics of molecular chaperones .*Cell*.39:321-331.
- Mechoulam, R.W. and Denlinger, D.L.** (1984) Estrogen in insects. *Cellular and molecular life Science* 40(9): 942-944.
- Mete, F.; Kilic, E.; Somay, A.; and Yilmaz, B.** (2012). Effects of heat stress on endocrine functions & behavior in the pre-pubertal rat. *Indian J. Med. Res.* 135(2): 233–9.
- Meyers,J.A.; Liu,A.Y.; Mctiernan,A.; Wener,M.H. ;Wood,B.; Weigle, D.S.;Sorensen,B.; Chen-Levy,z.; Yasui,Y.; Boynton,A.; Potter,J.D. and Ulrich,C.M.**(2008).Serum leptin concentrations and markers of immune function in overweight or obese postmenopausal women.*J.Endocrinol*.199:51-60(pubmed).
- Mia, J.E.T.; Weissenbruch, M.M.; Snijders, C.P.; Lips, P. and Wall, H.A.D.**(2001).Body mass index , body composition , and leptin at onset of puberty in male and female rats after intrauterine growth retardation and after early postnatal food restriction. *Pediatric research*. 50(4):474-478.
- Moal , M.L.** (2007). Historical approach and evolution of the stress concept: a personal account. *Psychoneuroendocrinology* .32:S3-S9.
- Molina-Carballo,A.; Fernandez-Tardaguila,E. and Uberos-Fernandez,J** .(2007)Longitudinal study of the simultaneous secretion of melatonin and leptin during normal puberty .*Horm. Res* .68:11-19.

- Montague, C.T.; Prins, J.B.; Sanders, L.; Digby, J.E.; and O'Rahilly, S.** (1997). Depot- and sex specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*. 46 (3): 342-347.
- Moon, H.; Dalamaga, M.; Kim, S.; Polyzos, S.A.; Magkos, F.; Paruthi, J. and Mantzoros, C.S.**(2013). Leptin role in lipodystrophic and non lipodystrophic insulin resistant and diabetic individuals. *Endocrinol. Rev.*34:377-412.
- Mooradian, A.D.; Morley, J.E. and Korenmann, S.G.**(1987). Biological actions androgens. *Endocrine reviews*.8 (1):1-28.
- Morano, K.A.** (2007).New tricks for an old dog : the evolving world HSP70. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 1113:1-4.
- Morgan, P.J. and Mercer, J.G.** (2001). The regulation of body weight: lessons from the seasonal animals. *The Proceedings of the Nutrition Society*.60. 1 : 127-134.
- Morrison, A.J.; Rush, S.J. and Brown, I.R.**(2000). Heat shock transcription factors and the hsp 70 induction response in brain and kidney of the hyperthermic rat during postnatal development. *J. Neurochem.* 75: 363-72.
- Morton, G.J.; Cummings, D.E.; Baskin, D.G.; Barsh, G.S.; Schwartz, M.W.**(2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 443: 289–295.
- Moschos, S.; Chan, J.L. and Mantzoros, C.S.**(2002). Leptin and reproduction: A review. *Fertile Sterile* .77:433-444.
- Moseley, P.L.** (1997). Heat shock proteins and heat adaptation of the whole organism. *J. Appl. Physiol.* 83:1413-1417.
- Mostyn, A.,Keisler,D.H.,Webb,R., Stephenson,T., and Symonds,M. E.**(2001).The role of leptin in the transition from fetus to neonate. *Proc.Nutr.Soc.* 60, 187–194.
- Muoio, D.M. and Lynis Dohm, G.**(2002). Peripheral metabolic actions of leptin. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 16(4):653-666.
- Nagao, T.; Ohta, R.; Maruno, H.; Shindo, T.; Yoshimora, S. and Ono, H.**(2000).Effect of butyl benzyl phthalate in sprague – dawley rats after gavage administration :A two generation reproductive study .*Reprod. Toxicol.* 14:513-532. (Abstract).
- Nageeb, M.**(2010).The distribution of GnRH and ER beta in pre and post pubertal male rats. Master thesis. Loyola university.chicago.USA.18-37.
- Nakhgavani, M; Morteza, A.; Nargesi, A.A.; Mostafavi, E. and Esteghamati , A.** (2013).Appearance of leptin HSP70 correlation in type 2 diabetes. *Meta. Gene* 1:1-7.

- Nigel, C.N.; Howdeshell, K.L.; Furr, J.; Lambright, C.R.; Wilson, V.S. and Gray, L.E.**(2009). Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production and inhibit reproductive tract development in male Sprague dawley and long evans rats. *Toxicological Sciences*. 111(1): 163-178.
- Niswender, K.D.; Morton, G.J.; Stearns, W.H.; Rhodes, C.J.; Myers, J.r. M.G.; and Schwartz M.W.**(2001). Intracellular signaling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature*.413(6858): 794-795.
- Njemini , R.; Lambert, M.; Demanet , C.; Kooijman , R. and Mets, T.**(2007).Basal and infection induced levels of heat shock proteins in human aging . *Biogerontology* .8: 353-364.
- Njemini, R.; Abeele, M.V.; Demanet, C.; Lambert, M.; Vandebosch, S. and Mets, T.**(2002).Age related decrease in the inducibility of heat shock protein 70 in human peripheral blood mononuclear cells.*J. Clin. Immunol.* 22:195-205.
- Nussdorfer, G.G.** (1986). Cytophysiology of the adrenal cortex. *Int. Rev. Cytol.*98:1-405.
- O’Neil JS, Green AE, Edwards DE, Swan KF, Gimpel T, Castracane VD, Henson MC.**(2001). Regulation of leptin and leptin receptor in baboon pregnancy: effects of advancing gestation and fetectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab* . 86:2518–2524
- Oates, M.; Woodside, B. and Walker, C.D.**(2000).Chronic leptin administration in developing rats reduces stress responsiveness partly through changes in maternal behavior. *Horm.Behav.*37:366-376.
- Ojeda, S.R. and Skinner, M.K.**(2006).Puberty in the rat. In: Knobil, E.; Neill, J.D., editors. *Physiology of Reproduction*. Elsevier Academic Press; St. Louis, MO: 2061-2126.
- Ojeda, S.R. and Urbanski ,H.F.**(1988). Puberty in the Rat. In: Knobil E, et al., editors. *The Physiology of Reproduction*. Raven Press; New York: 1699–1737.
- Ojeda, S.R. and Urbanski, H.F.**(1994). Puberty in the rat. In: Knobil E, Neill JD (eds.), *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press:pp 363–409.
- Olazabal, U.E. ; Pfaff, D.W. and Mobbs, C.V.**(1992).Sex difference in the regulation of heat shock protein 70 KDa and 90 KDa in the rat ventromedial hypothalamus by estrogen . *Brain research* .596 (1-2): 311-314.

- Otaka ,M.; Okuyama,A.; Otani,S.; Jin,M.; Itoh,S.; Itoh,H.; Iwabuchi,A.; Sasahara,H. and Odashima,M.**(1997).Differential induction of HSP60 and HSP72 by different stress situations in rats(Correlation with cerulein – induced pancreatitis).Digestive Diseases and Sciences.42(7):1473-1479.
- Ozawa,M.;Tabayashi,D.; Latief,T.A.;Shimizu,T.; Oshima,I. and Kanai,Y.** (2005).Alterations in follicular dynamics and steroidogenic abilities induced by heat stress during follicular recruitment in goats .Reproduction 129,621-640.(Abstract).
- Pampori, Z.A.; Huozha,R.; Shah,K.A.; Andrabi,S.A.and Amin,T.** (2010).Stress versus reproduction in animals. J. Vet. Scan.5 (2):61.
- Patani, P.V.; Ghaisas, M.M.; Molvi, K.I. and Seth, A.K.**(2012).The physiological role of leptin:A review. JPSBR.2 (4):162-168.
- Paul,C.; Murray,A.A.; Spears,N. and Saunders, P.T.**(2008).A single, mild, transient scrotal heat stress causes DNA damage, subfertility and impairs formation of blastocysts in mice. Reproduction 136:73-84.(pubmed).
- Pelleymounter, M.A.; M.J.; Cullen, M.B.; Baker, R.; Hecht, D.; Winters, T.; Boone, and F.; Collins.**(1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice.Science 269:540-543.
- Perez-Crespo,M.; Ramirez,M.A.; Fernandez-Gonzalez,R.; Rizos,D.; Lonergan, P.;Pintado,B. and Gutierrez-Adan,A.**(2005). Differential sensitivity of male and female mouse embryos to oxidative induced heat-stress is mediated by glucose-6-phosphate dehydrogenase gene expression.Mol. Reprod. Dev.72:502-510.(pubmed).
- Pignatelli, D.; Pinto, P.; Azevedo, M. E.; Magalhaes, M. M. and Magalhaes, M. C.** (1996). Acute stress effects on the adrenal cortex in the rat. A biochemical and immunohistochemical study. Endocrine Res. 22, 445-451.
- Pitteloud, N.; Andrew, D.; Suzzonne, D.; Hang, L.; Paul, A.; William , F. and Frances, G.**(2008).Inhibition of luteinizing hormone secretion by testosterone in men requires aromatization for its pituitary but not its hypothalamic effects: evidence from the tandem study of normal and gonadotropin releasing hormone deficient men. The J. Clin. Endocrinol. Metabol. 93(3): 784-91.

- Plant, T.M. And Witchel, S.F.**(2006). Puberty in Nonhuman Primates and Humans. In: Knobil, E.; Neill, J.D., editors. Physiology of Reproduction. Elsevier Academic Press; St. Louis, MO:pp. 1017-1070.
- Pockley, A.G.**(2003). Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet*.362:469-76.
- Ponzo, O.J.; Reynoso, R.; Rondina, D.; Szwarcfarb, B.; Carbone, S.; Scacchi, P. and Moguilevsky.**(2004). Effect of leptin on LH level and hypothalamic release of GnRH .its relationship with hypothalamic neurotransmitter amino acids system in adult rats. *Endocrinol.Res*.30 (2): 179-189.
- Popovic, V.D. & Casanueva, F.F.** (2002). Leptin, nutrition and reproduction: new insights. *Hormones*.1 (4): 204-217.
- Prokai, L.; Porkai-Tatrai, K.; Prejesi, P. and Simpkins, J.W.** (2006). Mechanistic insights in to the direct antioxidant effects of astrogens. *Drug Development research*.66(2):118-125.
- Prolo, P.; Wong, M.L.; and Licinio, J.**(1998). Leptin. *Int. J. Biochem. and Cell Biol*. 30, 1285–1290.
- Prossnitz, E.R. and Barton, M.** (2014). Estrogen biology: new insights in to GPER function and clinical opportunities .*Mol.Cell. Endocrinol*.389:71-83.
- Rago, V.; Aquila, S.; Guido, C. and Carpino A.**(2009). Leptin and its receptor are expressed in the testis and in the epididymis of young and adult pigs. *Anat. Rec* .292:736–45.
- Rajdev, S.; Hara, K.; Kokubo, Y.; Mestril, R.; Dillmann, W.; Weinstein, P.R. and Sharp, F.R.**(2000). Mice overexpressing rat heat shock protein 70 are protected against cerebral infarction. *Ann Neurol*. 47 :782-91[pubmed] .
- Rayner, D.V.; Dalglish, G.D.; Duncan, J.S.; Hardie, L.J.; Hoggard, N. & Trayhurn, P.** (1997). Postnatal development of the ob gene system: elevated leptin levels in suckling fa/fa rats. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.273.(1-2) :446-450.
- Rea, I. M.; S. McNerlan, and A. G.; Pockley.** (2001). Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging Exp. *Gerontol*. 36:341–352.
- Retana, M.S.; Bonilla, J.H.; Vazquez, P.G. and Martinez, G.R.**(2009). Naltrexone effects on male sexual behavior, corticosterone, and testosterone in stressd male rats .*Physiology and behavior*.96:333-342.

- Ritossa, F.M. and Borste , R.c.** (1964). Experimental activation of specific loci in polytene chromosomes of *Drosophila*. *Exp. Cell Res.* 35: 601–607. PubMed.
- Robb, G.W.; Amann, R.P. & Killian, G.J.**(1987). Daily sperm production and epididymal sperm reserves of pubertal and adult rats. *Journal of Reproduction and Fertility*, 54: 103-107.
- Rockett, J.C.; Mapp, F.L.; Garges, J.B.; Luft, J.C.; Mori, C. and Dix, D.J.** (2001). Effects of hyperthermia on spermatogenesis, apoptosis, gene expression, and fertility in adult male mice. *Biol. Reprod. J.* 65(1) : 229-39.
- Roberts, C.K.; Berger, J.J. and Barnard, R.J.** (2002). Long-term effects of diet on leptin, energy intake, and activity in a model of diet-induced obesity. *J Appl Physiol* 2002; 93(3):887– 93.
- Roberts, S.P. and Feder, M.E.**(1999). Natural hyperthermia and expression of HSP70 affect developmental abnormalities in *drosophila melanogaster* . *Oecologia*. 121:323-329.
- Rokutan , K.; Hirakawa, T.; Teshema, S.; Nkano, Y.; Miyoshi , M.; Kawai, T.; Konda, T.; Morinaga , H.; Nikawa, T. and Kishi, K.**(1998). Implications of heat shock stress proteins for medicine and disease. *J. Med. Invest.* 44:137-147.
- Romeo, R.D.; Lee, S.J.; Chhua, N.; McPherson, C.R. and McEwen, B.S.**(2004). Testosterone cannot activate an adult-like stress response in prepubertal male rats. *Neuroendocrinology.* 79(3):125–132. [PubMed]
- Rose, N.; Bautmans, I.; Onyema, O.; Puyvelde, K.V.; Demanet, C. and Mets, T.**(2011). Circulating heat shock protein 70 in health, aging and disease. *BMC Immunology.* 12:24.
- Rosenbaum, M. and Leibel, R.L.**(1998). Leptin: a molecule integrating somatic energy stores, energy expenditure and fertility. *Trends Endocrinol. Metab .* 9:117–123
- Roth, Z.; Meidan, R.; Sharham-Albalancy, A.; Braw-Tal, R. and Wolfenson , D.** (2001). Delayed effect of heat stress on steroid production in medium-sized and preovulatory bovine follicles. *Reproduction* 121:745-751. (Abstract).
- Ruggiero, R.J. and Likis , F.E.**(2002). Estrogen: physiology and pharmacology and formulations for replacement therapy . *J. of Midwifery and women health.* 47 (3): 130-8.
- Ryan, J.A. and Hightower L.E.**(1996). Stress protein as molecular biomarkers for environmental toxicology. *basel*:411-424.
- Ryan, K.J.** (1982). Biochemistry of aromatase significance to female reproductive physiology. *Cancer Res.* 42 (8):3342-3344.

- Ryan, M.T. and Pfanner, N.**(2002).Hsp70 proteins in protein translocation. *Adv. Protein. Chem.*59:223-242.
- Sahu, A.** (2003). Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Frontiers in Neuroendocrinology* .24(4): 225-253.
- Sajjadi, A.Y.; Mitra, K. and Grace, M.**(2013).Expression of heat shock protein 70 and 47 in tissue following short pulse laser irradiation :assessment af thermal damage and healing . *Medical engineering and physics*. 35:1406-1414.
- Salzmann, C.;Otis, M.; Long, H.; Roberge, C.; Gallo-Payet, N. and Walker, CD.**(2004). Inhibition of steroidogenic response to adrenocorticotropin by leptin: implications for the adrenal response to maternal separation in neonatal rats. *Endocrinology*.145:1810–1822.
- Scaramuzzi, R.J. and Martin, G.B.**(2008). The importance of interactions among nutrition, seasonality and socio-sexual factors in the development of hormone-free methods for controlling fertility. *Reproduction in Domestic Animals*. 43.(2): 129-136.
- Schlesinger, M.J.**(1990).Heat shock proteins.*J.Biol.Chem.*265:12111-12114.
- Schwartz, M.W.; Seeley, R.J.; Campfield, L.A.; Burn, P.; and Baskin D.G.**(1996). Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J. Clin. Invest*. 98: 1101 – 1106
- Seeber,R.M.; Smith,J.T.and Waddell,B.J.**(2002).Plasma leptin-binding activity and hypothalamic leptin receptor expression during pregnancy and lactation in the rat. *Biology of Reproduction* 66:1762-1767.
- Sessler, D.I.**(2009). Thermoregulatory defense mechanisms. *Crit Care Med*. 37 (Suppl 7) : S203-10.
- Sharma, H.S. and Hoopes, P.J.**(2003). Hyperthermia induced pathophysiology of the central nervous system. *Int. J. Hyperthermia*. 19 : 325-54.
- Sharma, H.S.**(2007). Methods to produce hyperthermia-induced brain dysfunction. *Prog Brain Res* . 162 : 173-99.
- Sharma, R.K.**(1997).Morphological and morphometric studies on liver in rats subjected to repetitive heat stress .*Indian .J. Med. Research*.106:20-26.
- Shyamala,G.; Gauthier,Y.; Moore,S.K.; Catelli,M.G.and Ullrich,S.J.**(1989). Estrogenic regulation of murine uterine 90-kilodalton heat shock protein gene expression .*Mol.Cell.Biol*.9:3567-3570.

- Silva, L.F.P.; Vander Haar, M.J.; Weber, M.S. and Smith, G.W.**(2001). Leptin receptors expression in the bovine mammary gland and other tissues. *J. Animal . Sci.* 79(1): 225.
- Sinha G.**(2014).Leptin therapy gains FDA approval.*Nat.Biotechnol.*32 (4): 300-2.
- Sinha, R.K** (2013).Heat acclimation alters the sleep and behavior based thermoregulatory dynamics of rats in heat stress. *Medical science* .1(3):50-61.
- Sinha, M. K.; I. Opentanova, J. P.; Ohannesian, J. W.; Kolaczynski, M. L.; Heiman, J.; Hale, G. W.; Becker, R. R.; Bowsher, T. W.; Stephens, and J. F. Caro.** (1996). Evidence of free and bound leptin in human circulation. *J. Clin. Investig.* 98:1277–1282.
- Sinha, R.K.**(2007). Study of changes in some pathophysiological stress markers in different age groups of animal of acute and chronic heat stress. *Iranian Biomedical J.* 11:101-111.
- Sisk, C. L. and F. W. Turek** (1983). "Developmental time course of pubertal and photoperiodic changes in testosterone negative feedback on gonadotropin secretion in the golden hamster." *Endocrinology* 112(4): 1208-16.
- Skidmore, R.; Gutierrez, J.A.; Guerriero, V.J. and Kregal, K.C.**(1985).HSP70 induction during exercise and heat stress in rats role of internal temperature. *AM.J.Physiol.*268(1-2):92-7.
- Smith, J. T. and Waddell. B.J.**(2003). Leptin distribution and metabolism in the pregnant rat: transplacental leptin passage increases in late gestation but is reduced by excess glucocorticoids. *Endocrinology.* 144:3024-3030.
- Spear, L.P.**(2000).The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 24(4):417–463.
- Steel, R. G. D., J. H. Torrie, and D. A. Dickey.** (1997). *Principles and Procedures of Statistics: A Biometrical Approach* (3rd ed.). McGraw-Hill Book Co., New York.
- Steiner, R.A.; Cameron, J.L.; McNeil, T.H.; Clifton, D.K.; and Bremner, W.J.**(1983). Metabolic signals for the onset of puberty. In: Norman RL (ed.), *Neuroendocrine Aspects of Reproduction.* New York: Academic Press: 183–227.
- Stice, J. and Knowlton A.**(2008). Estrogen, NFkB , and the heat shock response. *Mol. Med.*14 (7-8):517-727.
- Stocker, T.E.; Parks, L.G.; Gray, L.E. and Cooper, R.L.**(2000). Endocrine disrupting chemicals: prepubertal exposures and effects on sexual maturation and thyroid function in the male rat. A focus on the EDSTAC recommendations. *Crit.Rev.Toxicol.*30:197-252.

- Stohr, T.; Szuran, T.; Welzl, H.; Pliska, V.; Feldon, J.; and Pryce, C.R.** (2000). Lewis/ Fischer rat strain differences in endocrine and behavior alresponses to environmental challenge. *Pharmacol. Biochem.Behav.* 67: 809–819.
- Sun L.P.; Du, Q.Z.; Song, Y.P.; Yu, J.N. and Wang, S.J.** (2015). Polymorphisms in luteinizing hormone receptor and hypothalamic gonadotropin releasing hormone genes and their effects on sperm quality traits in Chinese Holestein bulls.*Mol.Biol.Rep.*39:7117-7123.
- Suter, D.E. and Schwartz, N.B.**(1985).Effects of glucocorticoids on secretion of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone by female rat pituitary cells in *vitro*. *Endocrinology.*117 (3):849-54.[PubMed].
- Suter, K.J.; Pohl, C.R.; and Wilson, M.E.**(2000). Circulating concentrations of nocturnal leptin, growth hormone, and insulin-like growth factor-I increase before the onset of puberty in agonadal male monkeys: potential signals for the initiation of puberty. *J. Clin. Endocrinology & Metabolism* 85: 808-814.
- Tang, G.B.; Cui, J.G. and Wang, D.H.**(2009).Role of hypoleptinemia during cold adaptation in Brandts voles (*Lasiopodomys brandtii*). *Am.J.Physiol.Regul. Integr. Comp.Physiol.*297.
- Tang, G.B.; Tang, X.F. and Wang, K.D.** (2015). Intracerebroventricular administration of leptin increase physical activity but has no effect on thermogenesis in cold acclimated rats. *Sci. Rep.* 5: 11189.
- Tartaglia, L.A.; Dembski, M.; Weng, X.; Deng, N.; Culpepper, J.; Devos, R.; Richards, J.G.; Campfield, L.A.; Clark, F.T.; Deeds, J.; Muir, C.; Sanker, S.; Moriarty, A.; Moore, K.J.; Smutko, J.S.; Mays, G.G.; Wolf, E.A.; Monroe, C.A.; and Tepper, R.I.**(1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 83: 1263 – 1271
- Tatiane, D.S.F.; Ramos, C.D.F. and Sampaio, F.J.B.**(2004). Puberty onset in the female offspring of rats submitted to protein or energy restricted diet *J. Nutritional. Biochem.*15:123-127.
- Tena-Sempere, M. and Barreiro, M. L.**(2002) .Leptin in male reproduction: the testis paradigm. *Molecular and Cellular Endocrinology* 188, 9–13
- Thomas, T.C. and Kumar, V.M.**(2002). Effect of ambient temperature on brain temperature and sleep-wakefulness in medial preoptic area lesioned rats. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* 46, 287-97.

- Thomas, T.C. and Kumar, V.M.**(2000). Effect of ambient temperature on sleep-wakefulness in normal and medial preoptic area lesioned rats. *Sleep Res. Online.* 3, 141-45.
- Thong,F.S.;McLean,C. and Graham,T.E.**(2000). Plasma leptin in female athletes: relationship with body fat, reproductive, nutritional, and endocrine factors.*J.Applied.Physiol.*88:2037-2044.
- Tokuda, T.; Delavaud, C.and Chilliard, Y.** (2003).Plasma leptin concentration in pre- and post-weaning lambs.*Anim. Sci.* 76: 221-227.
- Tolle, V. and Low, M.J.**(2008).*In vivo* evidence for inverse agonism of agouti-related peptide in the central nervous system of proopiomelanocortin –deficient mice. *Diabetes.*57:86-94.
- Tomlinson, D.R.**(1999).Mitogen activated protein kinases as glucose transducers for diabetic complication. *Diabetologia.*42:1271-1281.
- Torjesen, P.A. and Sandnes, L.**(2004).Serum testosterone in women as measured by an automated immunoassay and RIA.*Clinical Chemistry.*50(3):678-9.
- Tortoriello, D.V.; McMinn, J.E. and Chua, S.C.**(2007). Increased expression of hypothalamic leptin receptor and adiponectin accompany resistance to dietary-induced obesity and infertility in female C57BL/6J mice. *Int. J. Obes.* 31:395– 402.
- Trautinger F.**(2001). Heat shock proteins in the photobiology of human skin. *J. Photochem. Photobiol.*63:70-7.
- Trayhurn, P.; Thomas, M.E.A.; Duncan, J.S.; and Rayner, D.V.**(1995). Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob=ob) mice. *FEBS Lett.* 368: 488 – 490
- Tsutsui,K.**(2000) .A noval avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release . *Biochem. Biophys. Res. Commun.*275:661-667.[Pubmed].
- Ujihara, .; Kazou, Y.; Kaoru, N.; Satoshi, T.; Hiroshi D.; Yasunori, N.; Kazutaka, O. and Toshiaki, O.**(1992).Subunit specific sulphation of oligosaccharides relating to chargeheterogeneity in porcine lutrophin isoforms.*Glycobiology.*2(3):225-31.
- Ulrich-Lai, Y.M. and J.P. Herman.**(2009).Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.* 10(6): p. 397-409.
- Uotani, S.; Bjorbak; Tornoe, J.; and Flier, J.S.**(1999). Functional properties of leptin receptor isoforms; internationalisation and degradation of leptin and ligand-induced receptor down regulation. *Diabetes.* 48: 279 – 286.

- Urushitani,M.; Kurisu,J.; Tateno,M.; Hatakeyama, S.; Nakayama, Kato,S.**(2004).CHIP promotes proteosomal degradation of familial ALS linked mutant SOD1 by ubiquitinating Hsp/Hsc70. *J . Neurochem.*90:231-244.
- Verjans, H.L.; Molen , H.J. and Eik-Nis, K.B.**(1975).Relation between circulating level of testosterone , LH and FSH in intact and castrated adult male rats after testosterone administration .*Acta Endocrinol.* 1 (79): 380-386.(Abstract).
- Viau,V. and Meaney,M.J.** (1996).The inhibitory effect of testosterone on hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress is mediated by the medial preoptic area .*J.Neurosci* 16:1866-1876.
- Viau,V.; Chu,A. ; Soriano,L.and Dallman,M.F.**(1999).Independent and overlapping effects of corticosterone and testosterone on corticotropin –releasing hormone and arginine vasopressin mRNA expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus and stress- induced adrenocorticotrophic hormone release. *J Neurosci* 19:6684-6693.
- Wabitsch, M.; Baulloff, A.; Holl, R.; Blum, W.; Heinze, E. and Remschmidt, H.**(2001).Serum leptin gonadotropin and testosterone concentration in male patients with anorexia nervosa weight gain.*J.Clin.Endocrinol.Metabol.*86:2982-2988.
- Wabitsch, M.; funcke, J.B.; Lennerz, B. ; Kuhnle-Krahl, U.; Lahr, G.; Debatin K.M.; Vatter P.; Gierschik,P.;Moepps B.; Fischer-Posovszky P.**(2015).Biologically inactive leptin and early onset extreme obesity.*N.Engl.J.Med.*372(1):48-54.
- Walczewska , A.; Yu, W.H.; Karanth, S. and McCann, S.M.** (1999). Estrogen and leptin have differential effects on FSH and LH release in female rats. *Proc.Soc.Exp.Biol.Med.*222 (2):170-177.
- Wang, J.** (1998). A Nutrient sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature.*393 (6686): 684-688.
- Wang, M.Y.; Chen, L. and Clark, G.O.**(2010) . Leptin therapy in insulin deficient type I diabetes . *Proc Natl Acad Sci USA* .107 :4813– 4819.
- Wang, S.H.; Diller, D.R. and Aggrawal, S.J.**(2003). Kinetics study of endogenous heat shock protein 70 expression .*J.Biomech.Eng.* 125:794-797.
- Watanobe, H. and Schioth, H. B.** (2002) . Postnatal profile of plasma leptin concentrations in male and female rats: relation with the maturation of the pituitary–gonadal axis. *Regulatory Peptides.* 105: 23–28.

- Wauters, M.; Considine, R.V. & van Gaal, L.F.** (2000). Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European Journal of Endocrinology*.143 (3): 293-311.
- Wegele, H.; Muller, L. and Buchner, J.**(2004).HSP70 and HSP90 – A relay team for protein folding . *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 151:1-44.
- Wei, J; Yeun, E.Y.; Liu, w.; Li, X.; Zhong, P.; Karastoreos , I.N.; McEwen , B.S. and Yan , Z.**(2014).Estrogen protects against the detrimental effects of repeated stress on glutamatergic transmission and cognition . *Mol. Psychiatry*.19: 588-598.
- Westman, J. and Sharma, H.S.**(1998). Heat shock protein response in the CNS following hyperthermia. *Prog. Brain Res.* 1215:207-239.
- Williams, L.B.; Fawcett, R.L.; Waechter, A.S.; Zhang, P.; Kogon, P.E. and Jones, R.**(2000). Leptin production in adipocytes from morbidly obese subjects: Stimulation by dexamethasone inhibition with troglitazone and influence of gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*85:2678-2684.
- Willner, P.**(1997).Validity, reliability and nutility of the chronic mild stress model of depression:a10-year review and evaluation. *Psychopharmacology (Berl.)* 134: 319–329.
- Wolfenson,D.; Lew,B.J.; Thatcher,W.W.; Graber,Y. and Meidan,R.** (1997).Seasonal and acute heat stress effects on steroid production by dominant follicles in cows. *Animal Reproduction Science*.47:9-19.
- Wilson, S.J.; Marion , R.S.; Spain, J.N.;Spiers, D.E.;Keisler, and Lucy, M.C.**(1998).Effects of controlled heat stress on ovarian function of dairy cattle.1.lactating caws.*J.Dairy Sci.*81:2124-2131.
- Yang, G.; Ge, H.; Boucher, A.; Yu, X. and Li, C.**(2004). Modulation of direct leptin signaling by soluble leptin receptor. *Mol. Endocrinol.* 18:1354–1362.
- Yang, J.**(2011).Functional evolution of leptin *Ochotona curzoniae* in adaptive thermogenesis driven by cold environmental stress.*PLoS One* 6.e 19833.
- Yang, P.; Tu, Y.; Pedue, M.; Oluwole, C. and Struiksm, S.** (2009). Regulatory effect of heat shock protein 70 in stress-induced rat intestinal epithelial barrier dysfunction.*N. Am. J. Med. Sci.* 1(1):9-15.

- Yu, W.H.; M. Kimura, A.; Walczewska, S.; Karanth, and S. M. and McCann.** (1997) Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc.Natl.Acad.Sci.*94 (3):1023-1028.
- Zachary, R.P. and Alfonso, A.** (2013) .Stress induces obesity: Lessons from rodent model of stress.*Neuroendocrine* (7):130.
- Zakrzewska, K.E.; Sainsbury, A.; Cusin, I.; Rouru, J.; Jeanrenaud, B. and Rohner-Jeanrenaud, F.** (1999). Selective dependence of intracerebroventricular neuropeptide Y- elicited effects on central glucocorticoids. *Endocrinology* 140, 3183–3187. (Abstract).
- Zanato, V.F.; Martins, M.P.; Anselmo-Franci, J.A.; Petenusci, S.O. & Lamano-Carvalho, T.L.** (1994) Sexual development of male Wistar rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 27: 1273-1280.
- Zemunik, T.; Peruzovif, M.; , Apkun, V.; Zekan, L.; Tomi, S. and Milkovi, K.** (2003). Reproductive ability of pubertal male and female rats. *Brazilian J.Med.Biol. Res.* 36: 871-877.
- Zhang, Y.; Proenca, R.; Maffei, M.; Barone, M.; Leopold, L. & Friedman, J.M.**(1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.*372 (6505): 425-432.
- Zhou, X.C.; Zhang, Z.H.; Hu, Z.Y.; Zou, R.J. and Liu, Y.X.** (2002). Expression of Hsp70-2 in rhesus monkey testis during germ cell apoptosis induced by testosterone undecanoate. *Contraception.* 66(5):377-82.
- Zouboulis, C.C. and Degitz, K.** (2004). Androgen action on human skin from basic research to clinical significance. *Exp. Dermatology.*13(4):5-10.

الملاحق

الملحق (1) تأثير الأجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان الجسم ذكور الجرذان (غم)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| 28.52±0.78 (أ) | 27.9±0.93 (أ) | 29.88±0.71 (أ) | ماقبل البلوغ |
| 113.6±4.86 (ب) | 135.8±2.95 (أ) | 111.5±2.81 (ب) | بدء البلوغ |
| 149.80±2.30 (أ) | 137.32±3.10 (ب) | 156.62±2.99 (أ) | مابعد البلوغ |

الملحق (2) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان جسم الإناث (غم)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|-------------------|--------------------|--------------|
| 29.38±0.94 (أ) | 28.78±0.83 (أ) | 31.0±1.46 (أ) | ماقبل البلوغ |
| 77.18±5.76 (أ) | 81.54±2.61 (أ) | 87.08±7.04 (أ) | بدء البلوغ |
| 130.32±2.91 (أ) | 109.1±2.47 (ب) | 133.42±3.77 (أ) | مابعد البلوغ |

الملحق (3) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان الخصى (غم)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|--------------------|---------------|
| 0.081±0.003 (أ) | 0.069±0.012 (أ) | 0.081±0.003 (أ) | ما قبل البلوغ |
| 0.553±0.05 (أ) | 0.666±0.02 (أ) | 0.508±0.06 (أ) | بدء البلوغ |
| 0.859±0.024 (أ) | 0.712±0.042 (ب) | 0.880±0.059 (أ) | مابعد البلوغ |

الملحق (4) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ في

مرحلة ما قبل البلوغ

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|---------------------|---------------------|----------------------|----------------|
| 0.004±0.0005 (أ) | 0.001±0.0003 (أ) | 0.006±0.0007 (أ) | وزن رأس البربخ |
| 0.004±0.0002 (أ) | 0.001±0.0003 (أ) | 0.005±0.0002 (أ) | وزن جسم البربخ |
| 0.004±0.0003 (أ) | 0.001±0.001 (أ) | 0.0005±0.0005 (أ) | وزن ذيل البربخ |

الملحق (5) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ في

مرحلة بدء البلوغ

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|---------------------|---------------------|--------------------|----------------|
| 0.047±0.003 (أ) | 0.048±0.003 (أ) | 0.048±0.003 (أ) | وزن رأس البربخ |
| 0.008±0.0008 (أ) | 0.009±0.0008 (أ) | 0.010±0.002 (أ) | وزن جسم البربخ |
| 0.024±0.001 (ب) | 0.056±0.003 (أ) | 0.028±0.002 (ب) | وزن ذيل البربخ |

الملحق (6) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان رأس وجسم وذيل البربخ في مرحلة ما بعد البلوغ

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|---------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| 0.085±0.005 (ب) | 0.071±0.002 (ب) | 0.126±0.016 (أ) | وزن رأس البربخ |
| 0.006±0.0009 (أ) | 0.006±0.001 (أ) | 0.005±0.001 (أ) | وزن جسم البربخ |
| 0.056±0.003 (ب) | 0.045±0.003 (ب) | 0.095±0.010 (أ) | وزن ذيل البربخ |

الملحق (7) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة ما قبل البلوغ

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| 0.020±0.002 (أ) | 0.013±0.0008 (ب) | 0.021±0.002 (أ) | وزن البروستات |
| 0.017±0.001 (أ) | 0.017±0.001 (أ) | 0.018±0.001 (أ) | وزن الحويصلة المنوية |

الملحق (8) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوزان الغدد اللاحقة في مرحلة بدء البلوغ

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| 0.092±0.029 (ب) | 0.171±0.016 (أ) | 0.093±0.008 (ب) | وزن البروستات |
| 0.159±0.093 (أ) | 0.082±0.006 (أ) | 0.064±0.008 (أ) | وزن الحويصلة المنوية |

الملحق (9) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوازن الغدد اللاحقة في مرحلة ما بعد البلوغ

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------------|
| 0.174±0.010 (ب) | 0.154±0.015 (ب) | 0.444±0.029 (أ) | وزن البروستات |
| 0.109±0.014 (ب) | 0.085±0.007 (ب) | 0.179±0.010 (أ) | وزن الحويصلة المنوية |

الملحق (10) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوازن المبيض والرحم في مرحلة ما قبل البلوغ

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|---------------------|---------------------|---------------------|------------|
| 0.008±0.0006 (أ) | 0.009±0.0005 (أ) | 0.007±0.0008 (أ) | وزن المبيض |
| 0.0170±0.001 (أ) | 0.0176±0.003 (أ) | 0.0179±0.001 (أ) | وزن الرحم |

الملحق (11) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في معدل أوازن المبيض والرحم في مرحلة بدء البلوغ

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|---------------------|---------------------|---------------------|------------|
| 0.020±0.0007 (أ) | 0.017±0.0009 (أ) | 0.018±0.001 (أ) | وزن المبيض |
| 0.149±0.022 (أ) | 0.098±0.010 (ب) | 0.114±0.004 (أب) | وزن الرحم |

الملحق (12) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل أوازن المبيض والرحم في مرحلة ما بعد البلوغ

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|--------------------|------------|
| 0.026±0.002 (أ) | 0.027±0.002 (أ) | 0.034±0.004 (أ) | وزن المبيض |
| 0.220±0.021 (أ) | 0.200±0.021 (أ) | 0.238±0.019 (أ) | وزن الرحم |

الملحق (13) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل ظهور النطف في الذكور بالأيام

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|-------------------|------------------|-------------------|---------------|
| 50.8±0.200 (أ) | 66±0.632 (ج) | 53.8±0.970 (ب) | العمر بالأيام |

الملحق (14) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل انفصال القلفة في الذكور بالأيام

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|-------------------|-------------------|------------------|---------------|
| 36.8±0.735 (ب) | 42.8±1.960 (أ) | 40±1.378 (أب) | العمر بالأيام |

الملحق (15) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في معدل ظهور فتحة المهبل في إناث الجرذان بالأيام

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| 45.4±0.927 (أ) | 48.6±1.470 (أ) | 47.4±0.748 (أ) | العمر بالأيام |

الملحق (16) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون اللبتين في ذكور
الجرذان (ng/ml)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|
| 1.379±0.409 (أ) | 1.827±0.621 (أ) | 0.702±0.346 (ب) | ماقبل البلوغ |
| 2.710±0.142 (أ) | 2.757±0.171 (أ) | 1.329±0.536 (ب) | بدء البلوغ |
| 3.507±0.464 (أ) | 1.819±0.667 (ب) | 2.499±0.269 (أب) | مابعد البلوغ |

الملحق (17) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون اللبتين في إناث
الجرذان (ng/ml)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| 1.967±0.126 (أ) | 2.337±0.163 (أ) | 1.775±0.294 (أ) | ماقبل البلوغ |
| 2.557±0.452 (أ) | 1.736±0.082 (أ) | 2.625±0.455 (أ) | بدء البلوغ |
| 1.979±0.288 (أ) | 2.504±0.562 (أ) | 2.484±0.265 (أ) | مابعد البلوغ |

الملحق (18) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في ذكور الجرذان (ng/ml)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| 0.969±0.370 (أ) | 1.525±0.170 (أ) | 1.576±0.378 (أ) | ماقبل البلوغ |
| 1.124±0.317 (أ) | 1.945±0.396 (أ) | 1.605±0.613 (أ) | بدء البلوغ |
| 2.572±0.387 (أ) | 0.746±0.274 (ب) | 2.197±0.306 (أ) | مابعد البلوغ |

الملحق (19) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى بروتين الصدمة الحرارية 70 في إناث الجرذان (ng/ml)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| 2.065±0.079 (أ) | 1.534±0.551 (أ) | 0.981±0.665 (أ) | ماقبل البلوغ |
| 2.235±0.241 (أ) | 1.660±0.160 (أ) | 1.784±0.236 (أ) | بدء البلوغ |
| 1.934±0.134 (أ) | 1.945±0.255 (أ) | 1.602±0.623 (أ) | مابعد البلوغ |

الملحق (20) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى الهرمون اللوتيني (LH) في ذكور الجرذان مقاسا بـ (mIU/ml)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|---------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| 6.734±0.167 (ب) | 8.883±0.865 (أ) | 8.145±0.307 (أب) | ماقبل البلوغ |
| 8.015±0.134 (ب) | 10.548±0.603 (أ) | 9.276±1.109 (أب) | بدء البلوغ |
| 13.109±0.448 (أ) | 6.129±0.792 (ب) | 8.575±0.609 (ب) | مابعد البلوغ |

الملحق (21) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى الهرمون اللوتيني (LH) في إناث الجرذان مقاسا بـ (mIU/ml)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|---------------------|---------------------|--------------------|--------------|
| 10.363±0.596 (أ) | 11.046±0.695 (أ) | 8.854±0.780 (أ) | ماقبل البلوغ |
| 12.863±0.618 (أ) | 9.619±0.555 (ب) | 7.499±0.802 (ج) | بدء البلوغ |
| 12.838±0.614 (أ) | 12.813±0.830 (أ) | 7.735±1.578 (ب) | مابعد البلوغ |

الملحق (22) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون التستوستيرون في ذكور الجرذان (nmol/L)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|---------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| 4.351±0.892 (أ) | 8.007±1.044 (أ) | 7.460±2.102 (أ) | ماقبل البلوغ |
| 6.256±0.901 (ب) | 11.198±0.518 (أ) | 8.315±2.391 (أب) | بدء البلوغ |
| 11.430±0.649 (أ) | 6.690±1.057 (ب) | 8.591±0.767 (ب) | مابعد البلوغ |

الملحق (23) تأثير الإجهاد الحراري المزمن والحاد في مستوى هرمون التستوستيرون في إناث الجرذان (nmol/L)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمن | مجموعة السيطرة | |
|----------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| 8.276±0.861 (أ) | 9.809±0.362 (أ) | 7.969±1.447 (أ) | ماقبل البلوغ |
| 11.050±1.203 (أ) | 6.746±2.286 (أ) | 11.802±1.925 (أ) | بدء البلوغ |
| 10.311±0.430 (أب) | 12.097±1.472 (أ) | 8.452±0.449 (ب) | مابعد البلوغ |

الملحق (24) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في مستوى هرمون الإستراديول في ذكور
الجرذان (ng/L)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| 6.274±0.908 (أ) | 6.080±0.344 (أ) | 3.967±0.335 (ب) | ماقبل البلوغ |
| 5.485±0.237 (ب) | 7.148±0.790 (أ) | 4.670±0.305 (ب) | بدء البلوغ |
| 8.584±0.494 (أ) | 7.350±1.200 (أ) | 5.943±0.899 (أ) | مابعد البلوغ |

الملحق (25) تأثير الإجهاد الحراري المزمّن والحاد في مستوى هرمون الإستراديول في إناث
الجرذان (ng/L)

| إجهاد حراري حاد | إجهاد حراري مزمّن | مجموعة السيطرة | |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------|
| 5.427±0.307 (أ) | 4.888±0.410 (أ) | 5.424±0.456 (أ) | ماقبل البلوغ |
| 7.350±0.719 (أ) | 4.738±0.323 (ب) | 4.741±0.579 (ب) | بدء البلوغ |
| 5.841±0.315 (ب) | 7.388±0.535 (أ) | 5.436±0.500 (ب) | مابعد البلوغ |

Abstract

The current search experiments designed to study the effect of chronic and acute heat stress on the leptin hormone, heat shock protein70 and sex hormones level and their relationship to sexual puberty and study of heat shock protein70 relationships with the leptin and sex hormones in male and female rats. Used 45 male and 45 female pups in the age of weaning, were randomly divided for 3 groups each group included 15 pups of each sex. 1st group was a control group, 2nd group exposed to chronic heat stress at 38C° for 1hour a day since the age of weaning until onset of puberty and the 3rd group exposed to acute heat stress at 38C° for 4 hours per day for 5 consecutive days from 35 day age of rat and each group above were secondary divided into 3 age groups consisted of pre-puberty, at puberty and post-puberty.

Results of study showed that male rats exposed chronic heat stress led to a significant increase in body weight, tail of epididymis, prostate gland weights, the level of leptin and estradiol hormones at onset of puberty compared with control group, with a significant decrease in body weight, testis, head and tail of epididymis, prostate and seminal vesicle weights as well as the level of heat shock protein 70 and luteinizing hormone at post puberty compared with control group. Males exposed to acute heat stress cause a significant increase in leptin at onset of puberty compared with control group, with a significant decrease in the head and tail of epididymis, prostate and seminal vesicle weights and significant increase in testosterone and luteinizing hormones at post puberty compared with control group. Acute exposure to heat stress caused early sexual puberty in males show from the early appearance of first sperm compared with control group, while the exposure to chronic heat stress led to delay of puberty associated with a delay in the appearance of first sperm compared with control group. It was a correlation coefficient between the level of heat shock protein70 and the level of leptin hormone extrusive and significantly ($r = 0.96^{**}$, $p \leq 0.05$) at post puberty in males control group, and the correlation coefficient between heat shock protein70 and testosterone inversely and significantly ($r = -0.9^*$, $p \leq 0.05$) in the males exposed to chronic heat stress at puberty.

Exposure of female rats to chronic heat stress led to a significant increase in luteinizing hormone at puberty compared with normal values of control group, also exposure to chronic heat stress led to significant decrease in body weight with significant increase in level of luteinizing, testosterone and estradiol hormones at post puberty compared with control group. The results revealed that female rats exposed to acute heat stress caused significant increase in estradiol and luteinizing hormones at onset of puberty, further more, significant increase in the level of luteinizing hormone in the post puberty. Heat stress did not significantly effect on puberty of female rats. The correlation coefficient between the level of heat shock protein70 and leptin extrusive and significantly ($r=0.96^{**}, p\leq 0.05$) ($r=0.97^{**}, p\leq 0.05$) in the females control group and acute stressed group respectively at onset of puberty as well as in female exposed to chronic heat stress ($r=0.88^*, p\leq 0.05$) at post puberty. The results showed extrusive and significant correlation coefficient between heat shock protein70 with estradiol ($r=0.87^*, p\leq 0.05$) as well as luteinizing hormone ($r=0.96^{**}, p\leq 0.05$) in the female control group at onset of puberty. It observed correlation coefficient extrusive and significant between heat shock protein70 and testosterone ($r=0.99^{**}, p\leq 0.05$) in the female exposed to chronic heat stress at onset of puberty. Reverse and significant correlation occurred between heat shock protein 70 and estradiol ($r=-0.95^*, p\leq 0.05$) in female which exposed to acute heat stress at pre puberty.

It concluded from this study that male rats exposure to heat stress improved the level of leptin hormone at onset of sexual puberty and exposure to chronic heat stress impact on heat shock protein70 level at post puberty, and heat affect differently on sex hormones. Acute heat stress led to reach early sexual puberty and reflected the impact on puberty when chronic exposure to heat stress. Heat stress did not effect on leptin hormone and heat shock protein70 but the heat has affected on sex hormones in female rats.