

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

Гар бичмэлийн эрхтэй ©

БААТАРЖАВЫН ЧИНТОГТОХ

**ӨНДГӨВЧИЙН СТРЕСС ШАЛТГААНТ ҮЙЛ АЖИЛЛАГААНЫ АЛДАГДЛЫН
ЗАГВАРТ ВУТОВ ТАЛХАН ЭМИЙН НӨЛӨӨГ СУДАЛСАН НЬ**

Е-720211 Гистологи

Анагаах ухааны магистрын зэрэг горилсон нэг сэдэвт бүтээл

Улаанбаатар хот

2016 он

МОНГОЛ УЛСЫН БОЛОВСРОЛ, СОЁЛ, ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ЯАМ
АНАГААХЫН ШИНЖЛЭХ УХААНЫ ҮНДЭСНИЙ ИХ СУРГУУЛЬ

БААТАРЖАВЫН ЧИНТОГТОХ

**ӨНДГӨВЧИЙН СТРЕСС ШАЛТГААНТ ҮЙЛ АЖИЛЛАГААНЫ АЛДАГДЛЫН
ЗАГВАРТ ВУТОВ ТАЛХАН ЭМИЙН НӨЛӨӨГ СУДАЛСАН НЬ**

Эрдэм шинжилгээний ажлын удирдагч :

АУ-ны доктор, профессор Д.Цолмон

Эрдэм шинжилгээний ажлын зөвлөх:

АУ-ны доктор, профессор Г.Чойжамц

Эрдэм шинжилгээний ажлын шүүмжлэгч:

АУ-ны доктор, дэд профессор Э.Баярмаа

Улаанбаатар хот

2016 он

ТОВЧ АГУУЛГА

ӨНДГӨВЧИЙН СТРЕСС ШАЛТГААНТ ҮЙЛ АЖИЛЛАГААНЫ АЛДАГДЛЫН ЗАГВАРТ ВҮТОВ ТАЛХАН ЭМИЙН НӨЛӨӨГ СУДАЛСАН НЬ

Түлхүүр үг :

Хөдөлгөөн хязгаарлалт, хулгана, сэтгэлзүйн стресс, өндгөвчийн цэврүү, эструс

Үндэслэл: Нөхөн үржихүйн эрхтний алдагдал үүсгэдэг хамгийн түгээмэл шалтгаан нь стресс бөгөөд өндгөвчөөс шалтгаалсан ановуляцийн 34% нь стрессээс үүдэлтэй байдаг. “Вүтов” талхан эм нь Монголын уламжлалт анагаах ухаанд үргүйдлэлд хэрэглэгддэг бөгөөд бид туршилтын хулганад үүсгэсэн эмгэг загвар дээр туршин шинжилж үр дүнг батлахыг зорилоо.

Зорилго : Туршилтын хулганад хөдөлгөөн хязгаарлалтын стресс загвараар өндгөвчний үйл ажиллагааны алдагдал үүсгэн, монгол уламжлалт эм (Вүтов)-ийн нөлөөг судлах зорилготой

Судалгааны хэрэглэгдэхүүн ба аргазүй : АШУҮИС-ийн Цөм лабораторийн виварыг түшиглэн 2016 оны 1 сарын 11–ээс, 2016 оны 3 сарын 1–ны хооронд хийж гүйцэтгэв. BALB/c үүлдрийн 2 сартай, 30 толгой эм хулганыг туршилтын, эрүүл хяналтын, эмгэг хяналтын тус бүр 10 хулгана бүхий 3 бүлэгт хувааж судалгааг явуулав. Судалгааны эхний 35 хоногийн турш туршилтын болон эмгэг хяналтыг хөдөлгөөн хязгаарлах аргаар өдөр бүр 1 цаг стрессд оруулж, эрүүл хяналтыг стресс үүсгэлгүйгээр бусад хулганатай ижил нөхцөлд тэжээсэн. Судалгааны 35 дахь хоногт стресс загвар үүсгэсэн, эрүүл хяналтын бүлгээс хулгана авч декапитацийн аргаар егүүтгэн, өндгөвчинд стрессээс шалтгаалсан өөрчлөлт гарсан эсэхийг нэхдэс судлалын аргаар үнэлсэн 35 дахь хоногоос туршилтын бүлэгт 14 хоногын турш Вүтов талхан эмийн бэлдмэлийг уулгасан бол эмгэг хяналтын бүлэгт 35 дахь хоногоос физиологийн уусмал уулгасан. Эрүүл хяналтын бүлгийн хулганад ямар нэг эм, плацебо уулгахгүйгээр бусад бүлгийн хулганатай ижил нөхцөлд тэжээсэн. Судалгааны явцад бүх хулганаас өдөр бүр үтрээний эсийн шинжилгээ авч, 2 хоног тутамд цахилгаан жингээр хэмжсэн. Туршилтын 50 дахь хоногт судалгаанд оруулсан бүх хулганыг декапитацийн аргаар егүүтгэн өндгөвчийг авч, гистологийн бэлдмэл бэлдсэн.

Судалгааны ажлын үр дүн: Туршилтын 35 дахь хоногийн байдлаар стресс үүсгэсэн туршилтын болон эмгэг хяналтын бүлгийн хулганы эструс мөчлөгийн байдлыг эрүүл хяналттай харьцуулахад диуэструс үе шат 50-52%-аар уртасч, улмаар нийт үргэлжлэх эструс мөчлөгийн хугацаа 33-36%-аар уртасчээ. Стресс үүсгэсэн бүлгийнхний өндгөвчинд байх жижиг цэврүүний дундаж тоо 297 ± 129.6 байгаа нь эрүүл хяналтын 581 ± 38.74 үзүүлэлттэй харьцуулахад буурсан. Вүтов талхан эм уусан туршилтын бүлгийнхний эструс мөчлөгийн хугацаа 50 дахь өдөр диэструс үе шат 65 ± 8.1 цаг, эструс мөчлөгийн нийт үргэлжлэх хугацаа 116 ± 3.8 цаг болж буурсан бөгөөд эмгэг хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад бүх шатны цэврүүний тоо олширсон.

Дүгнэлт: Архаг стресс нь нөхөн үржихүйн тогтолцоонд нөлөөлж, ановуляци үүсгэж, үргүйдэл үүсэх шалтгааны нэг болдог бөгөөд эмчилгээнд Вүтов талхан эмийг хэрэглэснээр эерэг нөлөөтэй.

ABSTRACT

Keywords:

Physical restraint, psychological stress, ovarian follicle, estrous cycle, mice

Title: Effects Of “Vutov” Traditional Medicine On Stress caused Ovarian Dysfunction in mice

Background: One of the most commonly underappreciated cause of reproductive dysfunction is the psychological stress. In this study, we verified the hypothesis by using a mouse model that the physical restraint stress would impair folliculogenesis in ovary from mice. The traditional medicine, Vutov, overcomes the adverse effect from stress-induced anovulation.

Materials and methods: 30 mice were divided into 3 groups (group A, B and C) and group A and B were exposed restraint stress for 1 hour a day during 35 days and from 36th day of experiment, group A was given “Vutov”, group B was given saline, group C is none for control by oral gavage for 14 days. Vaginal smear evaluated daily from first day to identify stages of estrous cycle duration.

Results: After chronic restraint stress exposure, estrous cycle prolonged in both stressed group A and B and in ovarian histology appeared decreasing number of ovarian follicles until treatment of “Vutov” and the changes have slightly improved at the end of the experiment.

Conclusion: In conclusion, chronic restraint stress prolonged the duration of estrous cycle and also decreased number of ovarian follicles. Addition of “Vutov” treatment improve stress induced ovarian dysfunction .

ГАРЧИГ

ТОВЧ АГУУЛГА

ГАРЧИГ	3
ТОВЧИЛСОН ҮГИЙН ЖАГСААЛТ	6
ХҮСНЭГТИЙН ЖАГСААЛТ	7
ЗУРГИЙН ЖАГСААЛТ	8
УДИРТГАЛ	9
Үндэслэл	9
Зорилго	10
Зорилт	10
Судалгааны ажлын шинэлэг тал	10
Судалгааны ажлын практик ач холбогдол	10
Судалгааны үр дүнг хэлэлцүүлсэн байдал	11
Хэвлэн нийтлүүлсэн бүтээл	11
БҮЛЭГ 1. ХЭВЛЭЛИЙН ТОЙМ	12
1.1 Эмэгтэй хүний нөхөн үржихүйн эрхтэн тогтолцооны бүтэц, үйл ажиллагаа	12
1.1.1 Өндгөвчний бүтэц, үйл ажиллагаа	12
1.1.2 Өндгөвчний дотоод шүүрлийн зохицуулга	16
1.2 Стресс	17
1.3 Стресс нөхөн үржихүйн эрхтэн тогтолцоод үзүүлэх нөлөө	18
1.4. Стресс шалтгаант ановуляци	19
1.5. Стресс шалтгаант ановуляцийн эмчилгээ	20
1.6 Вүтов талхан эмийн найрлагад орсон түүхий эдүүдийн тухай	20
1.6.1. Библин (<i>Piper longum</i> L.)	20
1.6.2. Повари (<i>Piper nigrum</i>)	22
1.6.3. Арүр (<i>Terminalia chebula</i>)	23

1.6.4. Руда (<i>Saussurea lappa</i> C.B.Clark)	24
1.6.5. Цагаан гаа (<i>Kaempferia galangal</i> L.)	25
БҮЛЭГ 2. СУДАЛГААНЫ ХЭРЭГЛЭГДЭХҮҮН БА АРГА ЗҮЙ	26
2.1 Судалгааны загвар	26
2.2 Судалгааны хамрах хүрээ ба түүвэр	26
2.3 Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн	27
2.3.1 Судалгааны ажилд хэрэглэсэн эм бэлдмэл	27
2.3.2 Судалгаанд хэрэглэсэн багаж, тоног төхөөрөмж	27
2.4. Судалгааны ажлын аргачлал	28
2.4.1. Хөдөлгөөн хязгаарлалтын стресс үүсгэх аргачлал	28
2.4.2. Үтрээнээс эсийн шинжилгээ авах аргачлал	29
2.4.3. Туршилтад оруулсан хулганыг ялган тэмдэглэх аргачлал	30
2.4.5. Эдийн шинжилгээний арга	30
2.4.6. Эм бэлтгэх, эмийн тун тохируулах аргачлал	32
2.4.7. Туршилтын хулганад эм уулгах аргачлал	33
2.5. Статистик боловсруулалт	33
БҮЛЭГ 3. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ҮР ДҮН	34
3.1. Хөдөлгөөн хязгаарлалтын стресс эструс мөчлөгт үзүүлэх нөлөө	34
3.2. Хөдөлгөөн хязгаарлалтын стрессийн үед өндгөвчид гарах өөрчлөлт	37
3.3. Хөдөлгөөн хязгаарлалтын стресс биеийн жинд нөлөөлөх нь	40
3.4. Эструс мөчлөгийн өөрчлөлтийн үед Вүтов талхан эмийн нөлөө	41
3.5. Өндгөвчний бичил бүтэцзүйн өөрчлөлд Вүтов талхан эмийн нөлөө	42
БҮЛЭГ 4. СУДАЛГААНЫ АЖЛЫН ХЭЛЦЭМЖ	45
4.1 Архаг стрессийн үед илрэх зан төрхийн өөрчлөлт	45
4.2. Архаг стрессийн үед илрэх биеийн жингийн өөрчлөлт	47
4.3. Архаг стрессийн үед илрэх өндгөвчний өөрчлөлт	48
4.4. Вүтов талхан эмд агуулагдах фитоэстроген	50

Номзүй

1. Norman B. Anderson SBJ, Cynthia D. Belar, Steven J. Breckler, Katherine C. Nordal, David Ballard, Lynn F. Bufka, Luana Bossolo, Sophie Bethune, Angel Brownawell, Kate Kelley, . stress in america. 2012.
2. al'Absi M, Devereux RB, Lewis CE, et al. Blood pressure responses to acute stress and left ventricular mass (The Hypertension Genetic Epidemiology Network Study). *The American journal of cardiology*. Mar 1 2002;89(5):536-540.
3. Antonova L, Aronson K, Mueller CR. Stress and breast cancer: from epidemiology to molecular biology. *Breast cancer research : BCR*. 2011;13(2):208.
4. Bal E, Murat N, Demir O, et al. Restraint stress impairs erectile responses in rats. *Tohoku J Exp Med*. Mar 2009;217(3):239-242.
5. Choung RS, Talley NJ. Epidemiology and clinical presentation of stress-related peptic damage and chronic peptic ulcer. *Current molecular medicine*. Jun 2008;8(4):253-257.
6. Custer M. Stress, life events, and the epidemiology of wellness. *Journal of community health nursing*. 1985;2(4):215-222.
7. Ferrada-Noli M. [Work-related stress and sudden death epidemiology]. *Lakartidningen*. Dec 13 2000;97(50):5946-5947.
8. Frick LR, Arcos ML, Rapanelli M, et al. Chronic restraint stress impairs T-cell immunity and promotes tumor progression in mice. *Stress*. Mar 2009;12(2):134-143.
9. Grillo CA, Risher M, Macht VA, et al. Repeated restraint stress-induced atrophy of glutamatergic pyramidal neurons and decreases in glutamatergic efflux in the rat amygdala are prevented by the antidepressant agomelatine. *Neuroscience*. Jan 22 2015;284:430-443.
10. Krexi L, Georgiou R, Krexi D, Sheppard MN. Sudden cardiac death with stress and restraint: The association with sudden adult death syndrome, cardiomyopathy and coronary artery disease. *Med Sci Law*. Apr 2016;56(2):85-90.
11. Kuller LH. Epidemiology of stress-related cardiovascular disease. *Journal of the South Carolina Medical Association*. Nov 1979;75(11):521-531.
12. Liu YZ, Chen JK, Zhang Y, Wang X, Qu S, Jiang CL. Chronic stress induces steatohepatitis while decreases visceral fat mass in mice. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:106.
13. Rom O, Reznick AZ. The Stress Reaction: A Historical Perspective. *Advances in experimental medicine and biology*. Feb 25 2016.
14. Kalantaridou SN, Makriganakis A, Zoumakis E, Chrousos GP. Stress and the female reproductive system. *J Reprod Immunol*. Jun 2004;62(1-2):61-68.
15. Prasad S, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube SK. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci*. 2016;23:36.
16. Sanders KA, Bruce NW. Psychosocial stress and the menstrual cycle. *J Biosoc Sci*. Jul 1999;31(3):393-402.
17. Gordon CM. Functional Hypothalamic Amenorrhea. *new england journal of medicine*. 2010;363:365-371.
18. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3:28.
19. Berga SL, Loucks TL. The diagnosis and treatment of stress-induced anovulation. *Minerva Ginecol*. Feb 2005;57(1):45-54.
20. Б. Цэдмаа БЖ, Д.Сүхээ, Н.Нармандах Дотоод шүүрлийн гаралтай үргүйдлийн зонхилон тохиолдох хэлбэрүүд ба эрсдэлт хүчин зүйлс. *Монголын анагаах ухаан*. 2008;3(145).
21. Лувсанчойраг Дм. *Бэрх оньсын очир зангилааг тайлагч*. 1677.
22. Цолмон.Д. *Гистологийн сурах бичиг*. 2010.
23. Persaud M. *The Developing Human*. 7 ed2003.

24. J.K. Findlay JBK, K. Britt, S.H. Liew, E.R. Simpson, D. Rosairo, A. Drummond. Ovarian physiology: follicle development, oocyte and hormone relationships. *Anim Reprod*. 2009;6(1):16-19.
25. Jameson JL. Harrison's endocrinology. 3 ed 2013.
26. Szabo S, Tache Y, Somogyi A. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief "letter" to the editor# of nature. *Stress*. Sep 2012;15(5):472-478.
27. Dygalo NN. [Stress concept in the centennial of Hans Selye]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. Oct-Dec 2007;38(4):100-102.
28. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and Sterility*. 2003;79(4):829-843.
29. Bo Liang D-LW, Ya-Nan Cheng, Hong-Jie Yuan, Juan Lin, Xiang-Zhong Cui, Ming-Jiu Luo, and, Tan J-H. Restraint Stress Impairs Oocyte Developmental Potential in Mice: Role of CRH-Induced Apoptosis of Ovarian Cells. *BIOLOGY OF REPRODUCTION*. 2013;89(3):1-12.
30. Brunton PJ, Sausbier M, Wietzorrek G, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyporesponsiveness to restraint stress in mice deficient for large-conductance calcium- and voltage-activated potassium (BK) channels. *Endocrinology*. Nov 2007;148(11):5496-5506.
31. Ebbesen SM, Zachariae R, Mehlsen MY, et al. Stressful life events are associated with a poor in-vitro fertilization (IVF) outcome: a prospective study. *Hum Reprod*. Sep 2009;24(9):2173-2182.
32. Gao Y, Chen F, Kong QQ, et al. Stresses on Female Mice Impair Oocyte Developmental Potential: Effects of Stress Severity and Duration on Oocytes at the Growing Follicle Stage. *Reprod Sci*. Feb 14 2016.
33. Habhab S, Sheldon JP, Loeb RC. The relationship between stress, dietary restraint, and food preferences in women. *Appetite*. Apr 2009;52(2):437-444.
34. Igarashi M, Tohma K, Ozawa M, Hosaka H, Matsumoto S. Pathogenesis of psychogenic amenorrhea and anovulation. *Int J Fertil*. Oct-Dec 1965;10(4):311-319.
35. Jutapakdeegul N, Afadl S, Polaboon N, Phansuwan-Pujito P, Govitrapong P. Repeated restraint stress and corticosterone injections during late pregnancy alter GAP-43 expression in the hippocampus and prefrontal cortex of rat pups. *Int J Dev Neurosci*. Feb 2010;28(1):83-90.
36. Kala M, Nivsarkar M. Role of cortisol and superoxide dismutase in psychological stress induced anovulation. *Gen Comp Endocrinol*. Jan 1 2016;225:117-124.
37. Komesu YM, Schrader RM, Ketai LH, Rogers RG, Dunivan GC. Epidemiology of mixed, stress, and urgency urinary incontinence in middle-aged/older women: the importance of incontinence history. *International urogynecology journal*. May 2016;27(5):763-772.
38. Campos AC, Fogaca MV, Aguiar DC, Guimaraes FS. Animal models of anxiety disorders and stress. *Rev Bras Psiquiatr*. 2013;35 Suppl 2:S101-111.
39. Atif F, Yousuf S, Agrawal SK. Restraint stress-induced oxidative damage and its amelioration with selenium. *Eur J Pharmacol*. Dec 14 2008;600(1-3):59-63.
40. Baier CJ, Katunar MR, Adrover E, Pallares ME, Antonelli MC. Gestational restraint stress and the developing dopaminergic system: an overview. *Neurotox Res*. Jul 2012;22(1):16-32.
41. Briand LA, Blendy JA. Not all stress is equal: CREB is not necessary for restraint stress reinstatement of cocaine-conditioned reward. *Behav Brain Res*. Jun 1 2013;246:63-68.
42. Crema LM, Diehl LA, Aguiar AP, et al. Effects of chronic restraint stress and 17-beta-estradiol replacement on oxidative stress in the spinal cord of ovariectomized female rats. *Neurochem Res*. Nov 2010;35(11):1700-1707.
43. Elfving B, Jakobsen JL, Madsen JC, Wegener G, Muller HK. Chronic restraint stress increases the protein expression of VEGF and its receptor VEGFR-2 in the prefrontal cortex. *Synapse*. Apr 2015;69(4):190-194.

44. Liang B, Wei DL, Cheng YN, et al. Restraint stress impairs oocyte developmental potential in mice: role of CRH-induced apoptosis of ovarian cells. *Biol Reprod.* Sep 2013;89(3):64.
45. Maghsoudi N, Ghasemi R, Ghaempanah Z, Ardekani AM, Nooshinfar E, Tahzibi A. Effect of Chronic Restraint Stress on HPA Axis Activity and Expression of BDNF and Trkb in the Hippocampus of Pregnant Rats: Possible Contribution in Depression during Pregnancy and Postpartum Period. *Basic Clin Neurosci.* Spring 2014;5(2):131-137.
46. Bartekova M, Barancik M, Pokusa M, et al. Molecular changes induced by repeated restraint stress in the heart: the effect of oxytocin receptor antagonist atosiban. *Can J Physiol Pharmacol.* Sep 2015;93(9):827-834.
47. Jeong JY, Lee DH, Kang SS. Effects of chronic restraint stress on body weight, food intake, and hypothalamic gene expressions in mice. *Endocrinol Metab (Seoul).* Dec 2013;28(4):288-296.
48. Zimprich A, Garrett L, Deussing JM, et al. A robust and reliable non-invasive test for stress responsivity in mice. *Frontiers in behavioral neuroscience.* 2014;8:125.
49. Saraswathi SS, Wagh Sagar Prakash. EFFECT OF CHRONIC COLD RESTRAINT AND IMMOBILIZATION STRESS ON ESTROUS CYCLE IN RATS. *Pharmacology online.* 2010;2:151-160.
50. Maria Yousaf SAB, Khadija Qamar. COUNT VARIATION OF OVARIAN FOLLICLES AFTER IMMOBILIZATION. *Pak Armed Forces Med J.* 2015:751-754.
51. Cora MC, Kooistra L, Travlos G. Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears. *Toxicol Pathol.* Aug 2015;43(6):776-793.
52. Noe B. Mouse Identification. cornell university; 2015.
53. Brad Bolon TJB, Alan R. Warbritton, James J. Chen.t, Donald R. Mattison JJH. Differential Follicle Counts as a Screen for Chemically Induced Ovarian Toxicity in Mice: Results from Continuous Breeding Bioassays. *FUNDAMENTAL AND APPLIED TOXICOLOGY.* 1997;39:1-9.
54. Thomas J. Bucci BB, James J. Chen, Jerrold J. Heindel. Influence of Sampling on the Reproducibility of Ovarian Follicle Counts in Mouse Toxicity Studies. *Reproductive Toxicology.* 1997;11:689-696.
55. Regan KS, Cline JM, Creasy D, et al. STP position paper: ovarian follicular counting in the assessment of rodent reproductive toxicity. *Toxicol Pathol.* 2005;33(3):409-412.
56. Myers M, Britt KL, Wreford NG, Ebling FJ, Kerr JB. Methods for quantifying follicular numbers within the mouse ovary. *Reproduction.* May 2004;127(5):569-580.
57. Griffin J, Emery BR, Huang I, Peterson CM, Carrell DT. Comparative analysis of follicle morphology and oocyte diameter in four mammalian species (mouse, hamster, pig, and human). *Journal of experimental & clinical assisted reproduction.* 2006;3:2.
58. Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* Mar 2008;22(3):659-661.
59. Laboratory Animal Resources Center OU. Oral gavage in mice and rats. In: Center LAR, ed2011.
60. James G. Fox MTDea. The Mouse in Biomedical Research: History, Wild Mice, and Genetics Vol 1. unites states of america: elsevier; 2007.
61. Strekalova T. Measuring behavior with chronic stress depression models in mice. Maastricht; 2008; The Netherlands.
62. Jackson M. Evaluating the Role of Hans Selye in the Modern History of Stress. In: Cantor D, Ramsden E, eds. *Stress, Shock, and Adaptation in the Twentieth Century.* Rochester (NY)2014.
63. Yoo HS. Intermittent cold exposure induces fat deposition in mice *PLoS One.* 2013;9(5):e96432.

64. Joo Yeon Jeong DHLASSK. Effects of Chronic Restraint Stress on Body Weight, Food Intake, and Hypothalamic Gene Expressions in Mice. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013;4:288-296.
65. Matia B. Solomon RJ, Jonathan N. Flak, and James P. Herman. Chronic stress, energy balance and adiposity in female rats. *Physiol Behav*. 2011;102(1):84-90.
66. Rizzo A, Roscino MT, Binetti F, Sciorsci RL. Roles of reactive oxygen species in female reproduction. *Reprod Domest Anim*. Apr 2012;47(2):344-352.
67. Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Update*. Jul-Aug 2008;14(4):345-357.
68. Xiu-Fen Wu H-JY, Hong Li, Shuai Gong, Juan Lin, Yi-Long Miao, Tian-Yang Wang, and Jing-He, Tan JH. Restraint Stress on Female Mice Diminishes the Developmental Potential of Oocytes: Roles of Chromatin Configuration and Histone Modification in Germinal Vesicle Stage Oocytes. *BIOLOGY OF REPRODUCTION*. 2015;92(1):1-9.
69. Zhang SY, Wang JZ, Li JJ, et al. Maternal restraint stress diminishes the developmental potential of oocytes. *Biol Reprod*. Apr 2011;84(4):672-681.
70. Lee YE, Byun SK, Shin S, et al. Effect of maternal restraint stress on fetal development of ICR mice. *Exp Anim*. Jan 2008;57(1):19-25.
71. Zhou P, Lian HY, Cui W, et al. Maternal-restraint stress increases oocyte aneuploidy by impairing metaphase I spindle assembly and reducing spindle assembly checkpoint proteins in mice. *Biol Reprod*. Mar 2012;86(3):83.
72. Paul Cos TDB, Sandra Apers, Dirk Vanden Berghe, Luc Pieters, Arnold J.Vlientinck. Phytoestrogens: Recent Developments. *planta Med*. 2003;69:589-599.
73. Maitreyi Zaveri AK, Samir Patel, Archita Patel. CHEMISTRY AND PHARMACOLOGY OF PIPER LONGUM L. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010;5(1):67-76.
74. Damanhour ZA. A Review on Therapeutic Potential of Piper nigrum L. (Black Pepper): The King of Spices. *Medicinal & Aromatic Plants*. 2014;03(03).
75. Madhuri K, Elango K, Ponnusankar S. Saussurea lappa (Kuth root): review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*. 2011;12(1):1-9.
76. Muhammad S. The morphology, extractions, chemical constituents and uses of Terminalia chebula: A review. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2012;6(33).
77. Umar I. Phytochemistry and medicinal properties of Kaempferia galanga L. (Zingiberaceae) extracts. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;5(14):1638-1647.
78. Truong TT SY, Gardner DK. Antioxidants improve mouse preimplantation embryo development and viability. *Hum Reprod*. 2016;10.
79. Cabello E GP, Morán J, González del Rey C, Llana P, Llana-Suárez D, Alonso A, González C. Effects of resveratrol on ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in ob/ob mice. *Fertility and Sterility*. 2015;103(2):570-579.
80. Supinya Tewtrakul SY, Sopha Kummee8 Latthya Atsawajaruwan. Chemical components and biological activities of volatile oil of Kaempferia galanga Linn. *Journal of Science and Technology*. January 2005 2005:503-507.
81. Chang KM, Choi SI, Kim GH. Anti-oxidant Activity of Saussurea lappa C.B. Clarke Roots. *Prev Nutr Food Sci*. Dec 2012;17(4):306-309.
82. GUPTA PC. BIOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF TERMINALIA CHEBULA RETZ. (HARITAKI)- AN OVERVIEW. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012;4(3):62-68.