



جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة كربلاء  
كلية التربية للعلوم الصرفة  
قسم علوم الحياة

تقييم فعالية المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis* في بعض المعايير الفسلجية والنسجية للجهاز التكاثري في ذكور الجرذان البيض المعاملة بـ *Doxorubicin*

أطروحة مقدمة الى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء  
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في تربية علوم الحياة - علم الحيوان

كُتبت بواسطة

فضاء عبد السادة عذاب محمد

بكالوريوس علوم حياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / 2007

ماجستير علوم حياة-علم الحيوان/ كلية التربية للعلوم الصرفة / 2021

بإشراف

أ. د. رشا عبد الامير جواد

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

لَيَرْفَعُ اللّٰهُ الَّذِیْنَ ءَامَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِیْنَ أُوتُوا الْعِلْمَ

دَرَجٰتٍ وَّاللّٰهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِیْرٌ

صَدَقَ اللّٰهُ الْعَلِیُّ الْعَظِیْمُ

(سورة المجادلة - الآية (11))

## الاهداء

الى الروح التي غادرت بعد ان خط طريقتي وأحاطني بدفء قلبه ..  
الى من افقد فرحه بإجلازي في هذه اللحظة ... ابي الحبيب رحمه الله .  
الى ملاكي في الحياة ... الى معنى الحب والثقاني ... الى سر الوجود ..  
الى من كان دعائها سنجاحي وحنانها بلسر جراحي ..  
الى الأعلى من الروح ... امي الحبيبة .  
الى سندي واملي وفرحي في هذه الحياة ... زوجي الغالي واولادي نبض قلبي .  
الى نبض قلبي وتوأم روحي ... الى مصدر قوتي وسعادتي ... اختي الحبيبة .  
الى ملاذي وعزوتي ... الى من غم وني بدعهمر ومحبهم الصادقة ... اخوتي الاحباء .  
الى ذات القلب الحنون المليء بالحب والإخلاص ... الى من حملت اقدس رسالة في الحياة  
الى التي مهدت لي طريق العلم والمعرفة ... اسنادتي الفاضلة الدكتورة مرشا .

الباحثة فضاء

## الشكر والتقدير

الحمد لله على ما أنعم، وله الشكر على ما ألهم، من عموم نعم ابتدأها، وسبوغ آلاء أسداها، وتمام منن والاهاء، جَمَّ عن الإحصاء عددها، ونأى عن الجزاء أمدها، وتفاوت عن الإدراك أبدها، والصلاة والسلام على خير الأنام، وكاشف الظلام، وعلى آله الهداة إلى الأنام، وسلّم تسليماً كثيراً.

ويشرفني وأنا انهي جهدي هذا بأن أقدم خالص شكري ووافر امتناني إلى استاذتي الفاضلة الدكتورة رشا عبد الامير جواد ؛ لاقتراحها عنوان الأطروحة وإشرافها المباشر على إظهار هذه الدراسة على أكمل وجه من خلال توجيهاتها العلمية السديدة ومتابعتها المستمرة .

ويطيب لي أن أتوجه بخالص شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة كربلاء ، وعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ، ورئاسة قسم علوم الحياة المتمثلة بالدكتور علاء حسين مهدي الصافي الذي لم ولن يدخر المجهود في مساعدة طلبة الدراسات العليا فجزاه الله عنا خير الجزاء .

كما أتوجه بالشكر والتقدير الى أساتيد قسم علوم الحياة الذين طالما كانوا شموعا في مسيرتي الدراسية فأسأل الله أن يوفقهم وأن يسدد خطاهم.

ويسرني أن أتقدم بوافر الشكر والتقدير إلى الدكتورة اشواق كاظم عبيد التي كانت لي نعم العون والسند لما قدمته لي من مساعدة وتسهيل الصعاب خلال مسيرة البحث فجزاهما الله عني خيراً ، كما أزجي خالص شكري وامتناني إلى الدكتورة بان موسى حسن التي كانت داعمة ومشجعة لكل طلبة الدراسات العليا فجزاهما الله عنا خيراً .

كما أود أن أعبر عن امتناني ومحبتني الى رفيقة الدرب ومقاعد الدراسة التي ساندتني في كل لحظة من لحظات الدراسة اختي وزميلتي م .م ساره سعد عبد الامير فأسأل الله أن يوفقها بتوفيقه ويحفظها بحفظه .

وأقدم بخالص شكري ووفائي الى اختي وزميلتي الدكتورة فاطمة حسين فليح و م.م حوراء سعيد طاهر لما بذلتاه من جهود وتفاني لمساندتي خلال مدة الدراسة فجزاهما الله عني خير الجزاء ووفقهما بتوفيقه .

ووافر شكري وتقديري للدكتور كرار حسين حنيت والدكتور ميثم علي كريم والدكتور حسين سعيد المفرجي لمساندتهم الجادة ودعمهم لي خلال فترة البحث ؛ وشكري وامتناني إلى الأخوة والاخوات الأعضاء زملائي وزميلاتي طلبة الدراسات العليا ، ولكل من مد لي يد العون ، ممن لم تسعفني الذاكرة بذكرهم ، فجزاهم الله خيراً ، كما أسأله جل في علاه أن يجعل هذا العمل علماً ينتفع به ، وأن يكون خالصاً لوجهه تعالى .

## الباحثة فضاء

## إقرار المشرف على الأطروحة

نشهد أن إعداد هذه الأطروحة الموسومة بـ ( تقييم فعالية المستخلص الكحولي والناثوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis* في بعض المعايير الفسلجية والنسجية للجهاز التكاثري في ذكور الجرذان البيض المعاملة بـ Doxorubicin ) التي قدمتها الطالبة (فضاء عبد السادة عذاب ) قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء، وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علوم الحياة/ علم الحيوان.

التوقيع:

اسم المشرف: د. رشا عبد الامير جواد

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة

التاريخ: / / 2025

## توصية رئيس قسم علوم الحياة

بناءً على التوصيات المقدمة أرشح هذه الأطروحة للمناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

التوقيع:

الاسم: د. علاء حسين مهدي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة

التاريخ: 2025 / 19 / 2

## ﴿إقرار المقوم اللغوي﴾

اشهد أن هذه الاطروحة الموسومة بـ (تقييم فعالية المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis* في بعض المعايير الفسلجية والنسجية للجهاز التكاثري في ذكور الجرذان البيض المعاملة بـ *Doxorubicin*) في كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة/ جامعة كربلاء التي قدمتها الطالبة (فضاء عبد السادة عذاب) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الاطروحة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع: 

الاسم: أ.م.د. خالد عبدالنبي عيدان

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة كربلاء / كلية العلوم الاسلامية

التاريخ: / / 2025

## ﴿إقرار المقوم العلمي الأول﴾

اشهد أن هذه الأطروحة الموسومة بـ (تقييم فعالية المستخلص الكحولي والناثوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis* في بعض المعايير الفسلجية والنسجية للجهاز التكاثري في ذكور الجرذان البيض المعاملة بـ Doxorubicin ) في كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة / جامعة كربلاء التي قدمتها الطالبة (فضاء عبد السادة عذاب ) قد تمت مراجعتها من الناحية العلمية وبذلك أصبحت الأطروحة مؤهلة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: أ.م.د. بتول ابراهيم حسين

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة بابل / كلية التمريض

التاريخ: / / 2025

## ﴿إقرار المقوم العلمي الثاني﴾

أشهد أن هذه الأطروحة الموسومة بـ (تقييم فعالية المستخلص الكحولي والناثوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis* في بعض المعايير الفسلجية والنسجية للجهاز التكاثري في ذكور الجرذان البيض المعاملة بـ Doxorubicin ) في كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة/ جامعة كربلاء التي قدمتها الطالبة (فضاء عبد السادة عذاب ) قد تمت مراجعتها من الناحية العلمية وبذلك أصبحت الأطروحة مؤهلة للمناقشة .

التوقيع:

الاسم: أ.م. د. علاء حسين مهدي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2025 / /

## إقرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعين ادناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الأطروحة الموسومة بـ (تقييم فعالية المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis* في بعض المعايير الفسلجية والنسجية للجهاز التكاثري في ذكور الجرذان البيض المعاملة بـ **Doxorubicin** ) في كلية التربية للعلوم الصرفة/ قسم علوم الحياة/ جامعة كربلاء التي قدمتها الطالبة (فضاء عبد السادة عذاب ) كجزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه ، وبعد اجراء المناقشة العلنية وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه نوصي بقبول الاطروحة بتقدير (امتياز).

رئيس لجنة المناقشة

التوقيع: 

الاسم: د. بشرى عباس بعوي

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة الكوفة / كلية التربية للبنات

عضو اللجنة

التوقيع: 

الاسم: د. اشواق كاظم عبيد

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

عضو اللجنة

التوقيع: 

الاسم: د. محمد وسام حيدر المني

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

عضواً ومشرفاً

التوقيع: 

الاسم: د. رشا عبد الامير جواد

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

أصادق على ما جاء في قرار اللجنة أعلاه

التوقيع: 

الاسم: د. حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 9 / 9 / 2025

## الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية إلى معرفة الفعالية الوقائية لنبات الهليون *Asparagus officinalis* والذي حضر بمستخلص كحولي وآخر نانوي محمل على أكسيد الزنك ضد التأثيرات السمية الناتجة من عقار الدوكسوروبسين doxorubicin في ذكور الجرذان البيض *Rattus rattus* عن طريق دراسة بعض المعايير الفسلجية و التغيرات النسجية في الخصى والبرايخ .

أجريت الدراسة في مختبرات كلية التربية للعلوم الصرفة – قسم علوم الحياة / جامعة كربلاء ، والبيت الحيواني التابع لكلية الصيدلة / جامعة كربلاء ، ومختبرات مؤسسة الفاضل / بابل ومركز الأمين / النجف الأشرف للمدة من 2024 /3/25 ولغاية 2024 /11/25 ، اشتملت الدراسة على(84) جرذاً بالغاً تراوح معدل أوزانها بين (225-250) غرام وكانت أعمارها (12-14) أسبوعاً ، استخدمت في ثلاث تجارب تجربتان أوليتان وتجربة رئيسية ، هدفت التجربة الأولى الى تحديد التركيز الأكثر فعالية من بين ثلاثة تراكيز آمنه للمستخلص الكحولي لنبات الهليون واستغرقت (30) يوماً ، استعمل فيها 24 جرذاً ذكراً بالغاً وقد وزعت عشوائياً الى اربع مجاميع (6) جرذان لكل مجموعة ، عدت المجموعة الأولى مجموعة السيطرة واعطيت الماء الاعتيادي لمدة (30) يوماً، أما المجموع الثلاث الاخرى فقد جرعت كل مجموعة فموياً بأحد التراكيز الثلاث على التوالي للمستخلص الكحولي لنبات الهليون (400،500،600) ملغم /كغم من وزن الجسم وبعد انتهاء التجربة سحبت عينات الدم لتقدير نشاط انزيم السوبر أكسيد دسموتيز (SOD) Superoxide dismutase والذي تم اعتماده معياراً لتحديد التركيز الأكثر فعالية من المستخلص الكحولي لنبات الهليون ، إذ كان التركيز (500) ملغم /كغم من وزن الجسم هو التركيز الأكثر فعالية .

أما التجربة الثانية فقد صممت بعد أن تم تحديد التركيز الأكثر فعالية للمستخلص الكحولي لنبات الهليون وفقاً لنتائج التجربة الأولى ، بعدها تم تحميله على أكسيد الزنك وعُمل منه مستخلص نانوي وتم وضعه بثلاث تراكيز على التوالي (125، 250، 375) ملغم /كغم من وزن الجسم وبألية التجربة الأولى نفسها من حيث عدد و اعمار الجرذان والفترة الزمنية ، وقيس نشاط انزيم (SOD) الذي اعتمد كمعيار لتحديد التركيز الأكثر فعالية من المستخلص النانوي لنبات الهليون إذ كان التركيز (250) ملغم /كغم من وزن الجسم هو التركيز الأكثر فعالية . صممت التجربة الرئيسية لدراسة فعالية المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون بناءً على نتائج التجربتين الأولى والثانية واستغرقت (60) يوماً وأستعمل فيها (36) جرذاً وبالأعمار والأوزان نفسها اعلاه، وقد قسمت عشوائياً الى ست مجاميع و بواقع (6) حيوانات لكل مجموعة : المجموعة الأولى (G1)

أعطيت الماء الاعتيادي وعدت مجموعة السيطرة السالبة ، المجموعة الثانية (G2) حقنت تحت البريتون بعقار الدوكسوروبسين بجرعة ( 2 ) ملغم/كغم من وزن الجسم مرة واحدة كل أسبوع ، المجموعة الثالثة (G3) جرعت فمويا يوميا بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون (500) ملغم /كغم من وزن الجسم ، المجموعة الرابعة (G4) جرعت فمويا يوميا بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون (500) ملغم /كغم من وزن الجسم وبعد (2-4) ساعات حقنت بعقار الدوكسوروبسين ( 2 ) ملغم / كغم من وزن الجسم مرة واحدة كل أسبوع ، المجموعة الخامسة (G5) جرعت فمويا يوميا بالمستخلص النانوي لنبات الهليون (250) ملغم /كغم من وزن الجسم ، المجموعة السادسة (G6) جرعت فمويا يوميا بالمستخلص النانوي لنبات الهليون (250ملغم /كغم ) من وزن الجسم وبعد (2-4) ساعات حقنت بعقار الدوكسوروبسين ( 2 ) ملغم / كغم من وزن الجسم لمدة مرة واحدة كل أسبوع.

تم تسجيل أوزان الحيوانات عند بداية ونهاية التجربة لغرض حساب معدل الكسب الوزني وتمت التضحية بالحيوانات وجمعت عينات الدم لقياس المعايير التالية: مستوى المالون ثنائي الدهيد Malondialdehyde (MDA) والكلوتاثيون (GSH) Glotathione والكاتليز (CAT) Catalase ومستوى هرمون التستوستيرون (T) Testosterone والهرمون المحفز لنمو الجريب (FSH) Follicle stimulating hormone والهرمون المحفز للخلايا البينية البينية Interstitial cell stimulating hormone ومستوى الكوليسترول الكلي (TC) Total cholesterol والدهون الثلاثية Triglycerides (TG) والبروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) High- density lipoprotein والبروتين الدهني واطى الكثافة (LDL) low - density lipoprotein ، كما تم استئصال الخصى والبرابخ لغرض حساب معدل أوزانها واستعملت ايضا في دراسة معالم النطف والتي شملت : قياس تركيز النطف والنسبة المئوية لكل من حركة وحيوية النطف والنطف اللاسوية و قياس معدلات الاقطار في النبيبات الناقلة للمني وتجاوبها ومعدل ارتفاع الطبقة الجرثومية و معدل اقطار الخلايا المنشئة للنطف والتي شملت : سليفات النطف والخلايا النطفية الاولية وارومات النطف وخلايا سرتولي ومعدل اقطار البرابخ وتجاوبها ومعدل ارتفاع الظهارة البربخية . أشارت نتائج تحليل التجربة الأولى إلى وجود ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى SOD في (G3) (500) ملغم / كغم من وزن الجسم و (G4) ( 600 ) ملغم / كغم من وزن الجسم مقارنة مع (G1) ولكن (G3) كانت الافضل ، اما في (G2) ( 400 ) ملغم /كغم من وزن الجسم لم تكن هناك فروق معنوية ( $p \geq 0.05$ ) في مستوى SOD مقارنة مع (G1) ، أما التجربة الثانية فقد أظهرت نتائجها وجود ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى SOD في (G2) ( 125 ) ملغم /كغم من وزن الجسم و (G3) (250) ملغم /كغم

من وزن الجسم مقارنة مع (G1) ، ولكن (G3) كان الأفضل في التأثير على مستوى SOD ، اما في (G4) (375) ملغم /كغم فقد كان هناك انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى SOD مقارنة مع (G1). أظهرت نتائج التجربة الرئيسية وجود انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل الكسب الوزني ومعدل وزن الخصى والبرابخ ، مستوى GSH ، CAT ، مستويات هرمونات التكاثر (FSH،LH،T)، تركيز النطف ، حيوية النطف ، حركة النطف ، مستوى (HDL) ، معدل أقطار الخلايا النطفية (سليفات النطف ، الخلايا النطفية الأولية ، ارومات النطف ، خلايا سرتولي) ، معدل أقطار النبيات المنوية وطبقة الخلايا الظهارية ومعدل اقطار البرابخ والظهارة البربخية في المجموعة المعاملة العقار عند مقارنتها ب(G1) . أما في المجاميع التي اعطيت المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون (G3) ، (G5) على التوالي (G4)، (G6) اللتان اعطينا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع العقار لوحظ فيها حدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في المعايير اعلاه عن مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة (G2) . كذلك لوحظ حدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى TC،TG،MDA ، LDL ، النطف اللاسوية ، قطر تجويف النبيات المنوية ، قطر تجويف البربخ في مجموعة السيطرة الموجبة G2 عن مقارنتها مع مجموعة السيطرة السالبة (G1) . وحدث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في ذات المعايير في (G3)،(G5) ، (G4) ، (G6) عن مقارنتها مع (G2) . أظهرت نتائج الفحص النسجي وجود تغييرات مرضية في أنسجة الخصى في مجموعة العقار G2 تمثلت بتحطم الغشاء القاعدي للنبيب المنوي ، ضمور النبيات المنوية ، البطانة داخل التجويف المنوي متوسعة وخالية من النطف . أما في انسجة البرابخ فتمثلت التغييرات بضمور النبيات البربخية وخلوها من النطف أو قلتها ، تحطم الأهداب الساكنة ، وجود مسافات بينية كبيرة بين النبيات البربخية ، بينما أظهرت المجموعتين (G3،G5) تماسكاً في خلايا الطبقة الجرثومية وكانت اكثر كثافة وتمايزاً عن بعضها البعض وظهرت تجاويف النبيات المنوية ممثلة بالنطف وكان المستخلص النانوي الأفضل في تأثيراته الإيجابية على أنسجة الخصى والبرابخ. كما أظهرت المجموعتين (G4، G6) تأثيراً وقائياً فعالاً ضد سمية العقار وانخفضت التغييرات الشديدة للعقار وخاصة في G6 .

نستنتج مما تقدم ، ان التركيز (500) ملغم / كغم من وزن الجسم من المستخلص الكحولي والتركيز (250) ملغم / كغم من وزن الجسم من المستخلص النانوي لنبات الهليون كانا الأفضل في فعاليتها ضد التأثيرات السمية التي سببها العقار بتركيز (2ملغم / كغم) من وزن الجسم على الجهاز التناسلي الذكري . كما أثبتت تقنية النانو فعاليتها في تحسين التوافر البيولوجي للمركبات الفعالة وبالتالي زيادة فعاليتها المضادة للأكسدة وللالتهابات للقيام بالوظائف المطلوبة وتوفير الحماية اللازمة .

قائمة المحتويات

الصفحة	الموضوع	التسلسل
I	الخلاصة	
IV	قائمة المحتويات	
VII	قائمة الجداول	
IX	قائمة الأشكال والصور	
XI	قائمة المختصرات	
<b>3-1</b>	<b>الفصل الأول : المقدمة</b>	
1	المقدمة	1-1
2	الهدف من الدراسة	2-1
<b>26 -4</b>	<b>الفصل الثاني : استعراض المراجع</b>	
4	التأثيرات السمية للأدوية المضادة للأورام على الجهاز التناسلي الذكري	1.2
5	عقار الدوكسوروبسين	1.1.2
6	آلية عمل الدوكسوروبسين كمضاد للأورام	2.1.2
7	الآثار السمية لعقار الدوكسوروبسين	3.1.2
7	السمية التناسلية	1.3. 1.2
7	السمية القلبية	2.3. 1.2
8	السمية الكلوية	3.3. 1.2
8	السمية الكبدية	4.3. 1.2
9	طرق إعطاء الدواء	5 . 1 . 2
9	تاريخ النباتات الطبية	2.2
10	نبات الهليون <i>Asparagus officinalis</i>	3.2
10	تصنيف النبات Scientific classification	1.3. 2
11	الوصف النباتي للهليون	2.3.2
12	تسمية النبات	3.3.2
12	المكونات الطبية لنبات الهليون	4.3.2
14	الفلافونويدات	1. 4.3.2
14	الفيتامينات	.2. 4. 3.2

14	فيتامين E	1.2.4.3.2
15	فيتامين C	2.2.4.3.2
15	الاهمية الطبية لنبات الهليون	5.3.2
16	تقنية النانو	3.3
17	اوksيد الزنك النانوي	. 1.3.3
18	مضادات الأكسدة	4.3
19	الاجهاد التأكسدي	.5.3
20	الاجهاد التأكسدي في الخصية	.1. 5.3
23	تأثير الاجهاد التأكسدي على وظائف الحيوانات المنوية	4.4
24	الجهاز التناسلي الذكري	. 5.4
24	الخصية Testes	. 1. 5.4
25	البربخ Epididymis	.2. 5.4
56-27	<b>الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل</b>	
27	المواد والأدوات والأجهزة المستخدمة	.1.3
27	الأجهزة المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ	1.1.3
28	الأدوات المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ	2.1.3
29	المواد الكيميائية المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ	. 3.1.3
31	طرائق العمل Methods	2.3
31	الحيوانات المستعملة في التجربة	. 1.2.3
31	تصميم تجارب الدراسة	. 2.2.3
31	التجربة الرئيسية	.1. 2.2.3
32	تحضير المستخلص الكحولي لنبات الهليون	3. 2. 3
33	تحضير المستخلص النانوي لنبات الهليون	.4.2.3
34	مخططي تجارب الدراسة	.5.2.3
36	تشخيص المستخلص النانوي	.6. 2.3
36	المجهر الإلكتروني الماسح	1. 6.2.3
36	مجهر القوة الذرية	2. 6.2.3
36	تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء	3. 6.2.3
37	التشخيص باستخدام طيف الأشعة حيود الأشعة السينية	.4. 6.2.3
37	جمع عينات الدم	.7.2.3

38	تشخيص المركبات في نبات الهليون باستخدام جهاز كروماتوكرافيا الغاز ومطياف الكتلة	.8.2.3
39	معايير الدراسة	.3.3
39	التغيرات الوزنية	.1.3.3
39	وزن الجسم	1.1.3.3
39	وزن الأعضاء التكاثرية	.2.1.3.3
39	المعايير الفسيولوجية للخصوبة	.2.3.3
39	دراسة معايير النطف في البربخ	1.2.3.3
40	تقدير مستويات الهرمونات	3.3.3
40	تقدير مستوى هرمون الشحمون الخصوي	.1.3.3.3
42	قياس مستوى الهرمون المحفز للجريبات	.2.3.3.3
43	قياس مستوى الهرمون اللوتيني	3.3.3.3
45	تقدير مستويات عوامل الأوكسدة ومضادات الأوكسدة في المصل	.4.3.3
45	تقدير مستوى المألون ثنائي الديهايد	.1.4.3.3
47	قياس مستوى تركيز السوبراوكسايد الدسميوتاز (SOD) في مصل	.2.4.3.3
48	تقدير مستوى الكلوتاثيون في المصل	.3.4.3.3
51	تقدير فعالية انزيم الكاتليز	.4.4.3.3
53	الدراسة النسجية	.5.3.3
53	تحضير المقاطع النسجية	.1.5.3.3
55	التصوير المجهرى	2.5.3.3
55	القياسات النسجية	.6.3.3
55	قياس أقطار نبيبات ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية	.1.6.3.3
56	التحليل الاحصائي	.7.3.3
106-57	<b>الفصل الرابع : النتائج والمناقشة</b>	
57	نتائج تشخيص المستخلص النانوي لنبات الهليون	1.4
57	مجهر القوة الذرية	1.1.4
58	تحليل طيف الاشعة تحت الحمراء	2.1.4
59	تحليل حيود الاشعة السينية	3.1.4
60	المجهر الالكتروني الماسح	4.1.4
62	نتائج تحليل تقنية GC-MS	2.4
64	التجربة الاولى تحديد التركيز الأكثر فعالية للمستخلص الكحولي لنبات الهليون	3.4

66	التجربة الثانية تحديد التركيز الأكثر فعالية للمستخلص النانوي لنبات الهليون	4.4
68	التغيرات الوزنية	.5.4
68	التغير في وزن الجسم	.1.5.4
68	التغير في وزن الخصية والبربخ الجسم	.2. 5.4
72	التغيرات في مستوى مضادات الأكسدة والمؤكسدات الكلوتاثيون GSH، الكاتليز CAT والمؤكسدات المالونديهايد MDA	.6.4
76	التغيرات في مستوى هرمونات التكاثر (T) ، (LH) و (FSH)	.7.4
80	التغيرات في معالم النطف: تركيز النطف ، النسبة المئوية للنطف المتحركة، النسبة المئوية للنطف الحية والنسبة المئوية للنطف اللاسوية	.8.4
84	التغيرات في مستوى الدهون HDL،LDL، TG و TC	.9.4
88	التغيرات النسجية	.10 .4
88	التغيرات في معدلات اقطار كل من النبيبات الناقلة واقطار تجاويها ومعدل سمك الطبقة الجرثومي	1.10 .4
89	التغيرات في معدلات أقطار سليفات النطف والخلايا النطفية و أرومات النطف وخلايا سرتولي في النبيبات الناقلة للمني	2 .10 .4
99	التغيرات في معدلات أقطار البرابخ وأقطار تجاويها ومعدل ارتفاع الظهارة البربخية	3 .10 4
108-107	الاستنتاجات والتوصيات	
107	الاستنتاجات	
108	التوصيات	
109-145	المصادر	
109	المصادر العربية	
110	المصادر الاجنبية	
A-B-C-D	الخلاصة باللغة الانكليزية	

### قائمة الجداول

رقم الصفحة	اسم الجدول	رقم الجدول
12	المكونات النشطة بيولوجيا في مختلف اجزاء النبات	1-2
13	المكونات الكيميائية لنبات الهليون	2-2
27	الأجهزة المستخدمة مع اسم الشركة المصنعة والمنشأ	1-3

28	الأدوات المستخدمة مع اسم الشركة المصنعة والمنشأ	2-3
29	المواد الكيميائية المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ	3-3
64	اسماء المركبات الفعالة للمستخلص الكحولي لنبات الهليون والنسبة المئوية لمساحتها ووزنها في المستخلص حسب تقنية GC-Mass	1-4
65	تأثير ثلاثة تراكيز للمستخلص الكحولي لنبات الهليون على مستوى نشاط انزيم السوبر اوكسيد الدسموتيز SOD في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيضاء	2-4
67	تأثير ثلاثة تراكيز للمستخلص النانوي لنبات الهليون على مستوى نشاط انزيم السوبر اوكسيد الدسموتيز SOD في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيضاء	3-4
69	تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون <i>Asparagus Officinalis</i> في وزن الجسم واوزان الخصى والبرابخ لدى ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالدوكسوروبسين	4-4
73	تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون <i>Asparagus Officinalis</i> على مستوى مضادات الأكسدة الكلوتاثيون GSH ، الكاتليز CAT والمؤكسدات المالونديهايد MDA في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالدوكسوروبسين.	5-4
77	تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون <i>Asparagus Officinalis</i> على مستوى هرمون الشحمون الخصوي Testosterone (T) ، الهرمون المحفز للخلايا البينية (LH) والهرمون المحفز للجريب FSH في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالدوكسوروبسين	6-4
81	تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون <i>Asparagus Officinalis</i> على معدل تركيز النطف ، النسبة المئوية للنطف المتحركة ، النسبة المئوية للنطف الحية والنسبة المئوية للنطف اللاسوية في ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالدوكسوروبسين	7-4
85	تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون <i>Asparagus Officinalis</i> على مستوى الدهون HDL،LDL، TG ، TC في ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالدوكسوروبسين.	8-4
90	قياسات معدلات اقطار كل من النبيبات الناقلة واقطار تجاوبها ومعدل سمك الطبقة الجرثومية مقاسة بالميكرومتر للمني لذكور لجرذان البيض المعاملة بالمستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون <i>Asparagus Officinalis</i> وعقار الدوكسوروبسين	9-4
91	قياسات معدل اقطار كل من سليفات النطف ، الخلايا النطفية ، ارومات النطف وخلايا سرتولي في النبيبات الناقلة للمني مقاسة بالميكرومتر لذكور لجرذان البيض المعاملة بالمستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون <i>Asparagus Officinalis</i> وعقار الدوكسوروبسين	10-4
100	قياسات معدل اقطار البرابخ واقطار تجاوبها ومعدل ارتفاع الظهارة البربخية مقاسة بالميكرومتر لذكور لجرذان البيض المعاملة بالمستخلص الكحولي والنانوي للهليون <i>Asparagus Officinalis</i> والدوكسوروبسين	11-4

## قائمة الأشكال والصور

رقم الصفحة	العنوان	التسلسل
6	التركيب الكيميائي لعقار doxorubicin	1-2
11	صورة لشجيرة نبات الهليون	2-2a
11	صورة لسيفان نبات الهليون	2-2b
21	الشكل يوضح اهم تأثيرات العلاجات الكيميائية على الجهاز التناسلي الذكري	3-2
33	صورة المستخلص النانوي لنبات الهليون اثناء غسله بالماء المقطر	1-3
34	الشكل لمخطط التجربتان الأوليتان	2-3
35	الشكل لمخطط التجربة الرئيسة	3-3
41	الشكل للمنحنى القياسي لتقدير هرمون الشحمون الخصوي T	4-3
43	الشكل للمنحنى القياسي لتحديد تركيز هرمون FSH	5-3
45	الشكل للمنحنى القياسي لتحديد تركيز هرمون LH	6-3
51	الشكل للمنحنى القياسي لتقدير تركيز الكلوتاثيون المختزل ( GSH )	7-3
57	صورة ثلاثية الابعاد تم التقاطها بواسطة مجهر AFM لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون	1-4a
57	صورة ثلاثية الابعاد تم التقاطها بواسطة مجهر AFM لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون	1-4b
57	صورة تظهر فيه الجسيمات النانوية باللون الاصفر	1-4 c
59	الشكل للتحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون	2-4
60	الشكل لطيف حيود الأشعة السينية لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون.	3-4
61	صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح (SEM) لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون عند حدود 200 نانومتر	4-4
62	صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح (SEM) لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون عند حدود 500 نانومتر.	5-4
63	الشكل يمثل منحنى زمن ظهور المركبات الفعالة التي قيست ب GC-Mass	6-4
96	صورة مقطع مستعرض من نسيج الخصية لجرذ من مجموعة السيطرة السالبة يلاحظ فيه البناء الطبيعي لنسيج الخصى مع النيببات المنوية والتي تظهر موزعة بشكل منتظم ( 200X، H & E Stain ).	1-4

96	صورة مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من المجموعة المعاملة بعقار الدوكسوروبسين (2ملغم /كغم ) يلاحظ فيه تحطم الغشاء القاعدي للنبيب المنوي ( B ) ، ( 200X، H & E Stain ) .	2-4
97	صورة مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون (500 ملغم / كغم ) يلاحظ فيه البناء الطبيعي لنسيج الخصية ، تظهر خلايا الطبقة الجرثومية متماسكة واكثر كثافة وتميزاً عن بعضها البعض ( 200X، H & E Stain ) .	3-4
97	صورة مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون مع عقار الدوكسوروبين (500ملغم /كغم ، 2ملغم / كغم ) يلاحظ فيه النبيبات المنوية موزعة بشكل منتظم ( H & E STAIN ، 200X ) .	4-4
98	صورة مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لنبات الهليون (250 ملغم / كغم ) يلاحظ فيه البناء الطبيعي لنسيج الخصية ، النبيبات المنوية موزعة بشكل منتظم ، ( H & E Stain ، 200X ) .	5-4
98	صورة مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لنبات الهليون مع عقار الدوكسوروبين (250 ملغم /كغم ، 2ملغم /كغم ) يلاحظ فيه النسيج الطبيعي للخصية ، تظهر خلايا الطبقة الجرثومية متماسكة وتمايزاً عن بعضها ( H & E STAIN ، 200X ) .	6-4
104	صورة مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجرذ من مجموعة السيطرة يلاحظ فيه النسيج طبيعي وتظهر النبيبات البربخية متماسكة مع بعضها وموزعة بشكل منتظم ( 200X، H & E Stain ) .	7-4
104	صورة مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجرذ من المجموعة المعاملة بعقار الدوكسوروبسين (2ملغم / كغم ) يلاحظ فيه ضمور النبيبات البربخية وخلوها من النطف أو قلتها ، ( 200X، H & E Stain ) .	8-4
105	صورة مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون (500 ملغم / كغم ) يلاحظ فيه الظهارة المبطنة للنبيبات البربخية جيدة البناء ومستندة على الغشاء القاعدي ، ( 200X، H & E Stain ) .	9-4
105	صورة مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون مع عقار الدوكسوروبسين (500 ملغم /كغم ، 2 ملغم / كغم ) يلاحظ فيه الظهارة الطبيعية للنبيبات البربخية ( 200X، H & E Stain ) .	10-4
106	صورة مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لنبات الهليون (250 ملغم / كغم ) يظهر توزيع النبيبات البربخية بشكل منتظم ومتماسكة مع بعضها ، الظهارة المبطنة للنبيبات البربخية جيدة البناء ومستندة على الغشاء القاعدي ( 200X، H & E Stain ) .	11-4
106	صورة مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لنبات الهليون مع عقار الدوكسوروبسين (250 ملغم / كغم ، 2ملغم /كغم ) يلاحظ فيه الظهارة الطبيعية لأغلب النبيبات	12-4

البريخية ، فرط تنسج بسيط في لبعض النبيبات البريخية ( H )  
(200X، H & E Stain )

### قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
17 $\beta$ -HSD	17-- beta – hydroxysteroid
3 $\beta$ -HSD	3- beta – hydroxysteroid
ATP	Adenosine Triphosphate
Apo AV	Apolipoprotein AV
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
Bad	Bcl-2-associated death promoter
Bax	Bcl-2-associated X protein
Bid	BH3-interacting-domain death agonist
BHT	Butylated hydroxytoluene
CAT	Catalase
Cd36	Cluster of differentiation 36
CG	Cumulus-Granulosa cells
DPX	Distrene, Plasticizer, and Xylene
DOX	Doxorubicin
FSH	Follicle stimulating hormone
FFA	free fatty acid
Glut4	glucose transporter type 4
GSH	Glutathione
HSP90	Heat Shock Protein 90

H&E	Hematoxylin & Eosin
HepG2	Hepatic Generation2
HDL	High- density lipoprotein
L.S.D	Least Significant Deference
LDL	low - density lipoprotein
LH	Luteinizing hormone
MDA	Malondialdehyd
mTOR	mammalian target of rapamycin
LC3	"Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3
NADPH Oxidase	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase
$\beta$ 1	nterleukin-1 beta
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
POD	Peroxidase
Ppary	peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PAKT	Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B
PUFA	Poly Unsaturated Fatty Acid
PARP	PolyADP-ribose polymerase
Pdk4	pyruvate dehydrogenase kinase 4
ROS	Reactive Oxygen Species
SSB	Single-Strand Break
StAR	Steroidogenic Acute Regulatory protein
SOD	Super Oxide Dismutase
T	Testosterone
TBA	Thiobarbituric acid

TC	Total cholesterol
TG	Triglycerides
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor-alpha
UCP1	Uncoupling proteins 1
UCP2	Uncoupling proteins 2

الفصل الاول

المقدمة

**INTRODUCTION**

## 1-1 المقدمة Introduction

إن عملية تخليق الحيوانات المنوية في اللبائن Spermatogenesis عملية تمايز خلوية وديناميكية منظمة تخضع لمرحلة الانقسام الخلوي mitosis ومرحلة الانقسام الاختزالي (Nishimura meiosis) (and L'Hernault, 2017) وتلعب خلايا سرتولي Sertoli cells دوراً حيوياً في تنظيم التمايز باتجاهات متعددة والتعافي التلقائي للخلايا الجذعية المولدة للنطف (SSCs) spermatogonia stem cells وتوفير الدعم والتغذية للخلايا الجرثومية germ cells (Hai et al, 2014) وأي خلل في هذه العمليات ممكن أن يؤثر في وظيفة وشكل وحركة النطف (Matzuk and Lamb, 2008) لهذا فإن عملية تخلق النطف حساسة جداً لسمية الأدوية المضادة للسرطان (Liu FJ et al, 2019).

إن استراتيجيات علاج السرطان خصوصاً العلاج الكيميائي ممكن أن تسبب تأثيرات ضارة بشكل مؤقت ودائمي على الجهاز التناسلي الذكري (Vakalopoulos et al, 2015) ، إذ إنها تحفز الموت المبرمج للخلايا المولدة للنطف spermatogonia والخلايا النطفية الأولية primary spermatocytes (Favareto et al, 2011)، إذ إن بعض مواد العلاجات الكيميائية خصوصاً الدوكسوروبسين doxorubicin ممكن أن يحفز ضرر الخصى من خلال تحفيز طرق أخرى مثل التنخر necrosis والالتهام الذاتي autophagy (Allen et al., 2018).

الدوكسوروبسين (DOX) هو عامل من الانتراسيكلين يُعطى للسيطرة على الأورام الخبيثة المتكونة في الرئة والمعدة والمناسل والغدة الدرقية كما انه يستخدم كعلاج لسرطانات الغدد اللمفاوية ونخاع العظم (Thorn et al, 2011) ، و في المقابل له تأثيرات جانبية بعيدة المدى على أعضاء الجسم ومنها الجهاز التناسلي الذكري بواسطة احداث الإجهاد التأكسدي وتقليل مقياس النطف وتحفيز تشوهات النطف والمستويات غير الطبيعية لهرمونات (FSH) Follicle stimulating hormone ، Interstitial cell stimulating hormone (ICSH) و (T) Testosterone (Sakai et al, 2018).

لقد حظيت تقنية النانو المتناهية في الصغر بكثير من الاهتمام في وقتنا الحاضر والتي تختص بالمواد التي ينقص أحد أبعادها على الأقل عن مئة نانو متر إذ أبدت هذه التقنيات تطبيقات شملت معظم جوانب الحياة واحدى هذه المجالات المستخلصات النباتية النانوية إذ إن المستخلصات المحملة على مواد نانوية سوف تتفاعل بشكل مختلف عن مثيلاتها بالحجم الطبيعي ؛ بسبب سرعة الوصول للهدف وسرعة الامتصاص من قبل العضو المتضرر ((Torney et al., 2007) ، فضلاً عن كونها صديقة للبيئة وأمنة في نفس الوقت .

إذ إن النباتات هي مصانع كيميائية طبيعية تتسم بالفعالية والكفاءة والكلفة الواطئة وتحتاج إلى القليل من العناية ، وقد تميزت عملية تصنيع الجسيمات النانوية من النباتات بالسهولة ويتم معرفة مساراتها الحيوية بدقة وعدم تسببها للأمراض واستقرارها العالية ، أما تصنيعها من كائنات حية أخرى يتطلب تنميتها في وسط معين وبظروف معينة ولمدة زمنية معينة (Shahid et al., 2017) . ومن بين أهم النباتات الطبية التي عمل منها مستخلصات نباتية نانوية هو نبات الهليون الذي يتميز بكونه حاوياً على العديد من المواد المضادة للأكسدة التي لها القابلية على حماية الجسم من التأثيرات السمية المتسببة من هذه العلاجات الكيماوية أو التقليل منها وهو مضاد للسموم الكبدية ومضاد للفطريات والسموم الخلوية والطفريات والالتهابات (Xu et al., 2021).

## 2-1 الهدف من الدراسة Aim of this study

هدفت الدراسة الحالية إلى :

- 1- تقييم الفعالية الوقائية لمستخلص نبات الهليون *Asparagus officinalis* الكحولي والنانوي ضد الاجهاد التأكسدي والتأثيرات الفسلجية والنسجية المحتملة في خصى وبرابخ الجرذان البيض الناتجة عن تأثير عقار الدوكسوروبسين doxorubicin .
- 2- الكشف العام عن المركبات الفعالة في سيقان نبات الهليون *Asparagus officinalis* .

## المحاور المدروسة :

### أولاً / القياسات الوزنية وتشمل:

- أ- قياس معدل الكسب الوزني للجسم
- ب - قياس الأوزان المطلقة للخصى والبرابخ.

### ثانياً / الدراسة الفسلجية وتشمل :

- أ- دراسة خصائص معالم النطف في ذيل البربخ وتشمل : حساب تركيز النطف sperm concentration والنسبة المئوية للنطف المتحركة percentage motility of sperm والنسبة المئوية لحيوية النطف vitality percentage of sperm والنسبة المئوية للنطف السوية percentage of normal sperms

- ب- الهرمونات : عن طريق تقدير مستويات هرمون الشحمون الخصوي (T) والهرموني المحفز للخلايا البينية (ICSH) والمحفز للجريبات (FSH) في مصل الدم.
- ج- قياس مستوى عوامل الأوكسدة المألون ثنائي أدهايد (MDA) ومضادات الأوكسدة الكلوتاثيون (GSH) وقياس نشاط إنزيم الكاتليز (CAT) في مصل الدم.
- د- قياس مستوى الدهون Lipid profile يتضمن: TC، TG، HDL، LDL.

### ثالثاً / الدراسة النسجية وتشمل :

- أ- دراسة التغيرات النسجية – المرضية في الخصى والبرابخ المستحثة بعقار الدوكسوروربسين
- ب- القياسات النسجية للخصى وتتضمن :
- قياس معدل أقطار النبيبات الناقلة للمني وتجاوبها ومعدل سمك الطبقة الجرثومية .
  - حساب معدل أقطار الخلايا المولدة للنطف وتشمل : سليفات النطف، الخلايا النطفية الاولية ، أرومات النطف وخلايا سرتولي .
- ج - القياسات النسجية للبرابخ تتضمن :
- قياس معدل أقطار نبيبات البربخ وتجاوبها ومعدل ارتفاع الظهارة البربخية .

الفصل الثاني  
استعراض المراجع

**LITERATURE  
REVIEW**

## 1.2 التأثيرات السمية للأدوية المضادة للأورام على أنسجة الجسم Toxicity effects of chemotherapeutic drug on male

يستخدم الدواء عادة لعلاج الأمراض وتكون له تأثيرات طبية و ايجابية عند تعاطيه من نواحي عدة ، أما الأدوية المضادة للأورام فهي تستخدم لعلاج السرطان أما وحدها أو مع مواد أخرى لتحطيم الخلايا والأنسجة السرطانية و لكنها في ذات الوقت سوف تهاجم الخلايا الطبيعية مؤدية إلى نوع من أنواع السمية تعرف بالسمية الجينية (Genotoxicity) (Bhattacharya *et al.*,2011) . إذ إن ليست كل الأدوية المضادة للسرطان قد تم تحديد الجوانب السلبية لاستخدامها أو أحياناً يتم التغاضي عن هذه الجوانب لغرض الحصول على الفائدة المرجوة منها (Rubrichi *et al.*,2013; Bai and Abernethy,2013).

يعد السرطان من أخطر الأمراض في العالم ولا يزال سبباً رئيساً في حدوث أضرار جسيمة لأعضاء جسم الإنسان (Ahrabi and Advisor, 2018) ، إذ يعد مشكلة خطيرة تؤثر على صحة جميع المجتمعات البشرية و تشمل الإصابة به مختلف أنواع الأنسجة ويمثل تشخيصه المحدد تحدياً كبيراً، وقد اختلفت نسبة الإصابة به بين الذكور والإناث وقد شكلت أعلى نسبة مئوية للإصابة به في الرجال مثل سرطانات الرئة ،الشعب الهوائية ، البروستات ، المثانة البولية ، القولون والمستقيم ، أما في النساء فقد سجلت أعلى نسبة للإصابة بالسرطان في الثدي، الرئة ، الشعب الهوائية، القولون ، المستقيم وعنق الرحم والغدة الدرقية (Hassanpour and Dehghani, 2017) . في الرجال يعد سرطان البروستات ثاني أكثر الأورام شيوعاً على مستوى العالم وخامس أكثر الأورام عدائية بين الذكور وتعود أسباب الإصابة به إلى عوامل وراثية وبيئية مختلفة تسبب تطور غير طبيعي في نمو خلايا البروستات الذي يؤدي في النهاية إلى تطور الخلايا السرطانية حيث يبلغ خطر الإصابة بسرطان البروستات خلال حياة الرجل هو 7:1 . (Habib *et al.*, 2021)

إنّ العلاجات الكيميائية للأورام السرطانية عادة ما تكون محفوفة بآثار جانبية متعددة تؤثر على أعضاء مختلفة لدى مرضى السرطان ، على عكس الاجسام المضادة للأورام في الجسم التي تكون أكثر استهدافاً للأورام و اقل في آثارها الجانبية ، على الرغم من إنّ التداخلات للجهاز المناعي تحفز الالتهابات والحمى وما تتعلق بها من تأثيرات ضارة (Basak *et al.*,2021) .

وابرز هذه الآثار حدوث العقم في الذكور بسبب اختلال تنظيم الهرمونات وموت الخلايا المبرمج الذي يؤدي إلى ضرر لنسيج الخصية . وتنتقل هذه التأثيرات مؤدية إلى تسمم القلب بسبب تكون جذور الأوكسجين

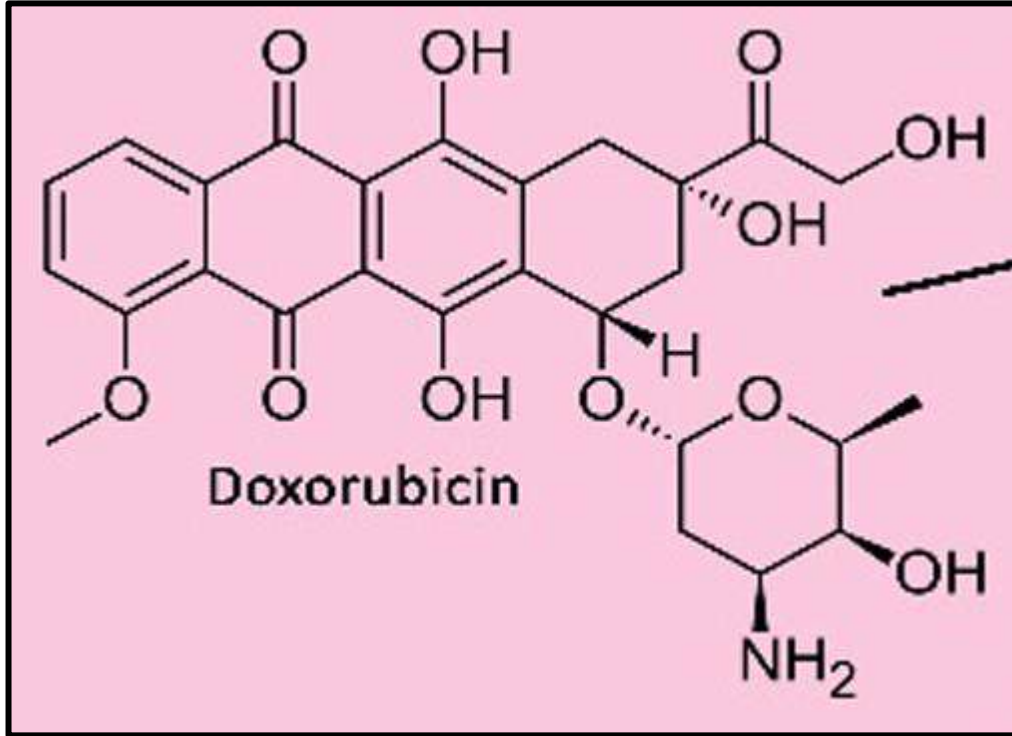
الحرارة وأكسدة الدهون التي تؤدي إلى ضرر في نسيج جدار القلب (Curigliano *et al.*, 2016) بالإضافة إلى تأثيرها على تخليق الحمض النووي DNA مسببة السمية للدماغ والكبد والكلية. إن استخدام أدوية العلاج الكيميائي رفع معدل البقاء على قيد الحياة لمرضى السرطان (Miller *et al.*, 2019) إلا أن هذه الأدوية لها العديد من الآثار الضارة على الأوعية الدموية والقلب والكلية والكبد والجهاز التناسلي (Fitzmaurice *et al.*, 2015).

من أمثلة هذه العلاجات الكيميائية القوية التي تستخدم لعلاج أنواع عديدة من السرطانات الدوكسوروبسين (DOX) إذ إنه مضاد حيوي من الأنثراسيكلين لكنه يتسبب في حدوث مشكلات خطيرة وتأثيرات ضاره على أنسجة الخصية تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج وحدث العقم عند الذكور، بالإضافة إلى أنه يؤثر على تخليق الحمض النووي مسبباً حدوث التسمم بأعضاء مختلفة مثل القلب والكلية والكبد (Yang *et al.*, 2017). تحدث هذه السمية بسبب تكوين أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) (Chatterjee *et al.*, 2010) فضلا عن إضعافه جهاز المناعة وزيادة قابلية المريض للإصابة بالأمراض (Tacar *et al.*, 2013).

### 1.1.2 عقار الدوكسوروبسين Doxorubicin

الدوكسوروبسين هو مضاد حيوي معروف باسم Adriamycin إذ إنه احد مشتقات الانثراسيكلين، يمتلك القدرة على الذوبان في الكحول والماء، كما أنه يتأثر بأشعة الشمس المباشرة وهو غير مستقر في درجات الحرارة العالية (Chen *et al.*, 2018; Moiseeva, 2019).

يعطي هذا العقار لون احمر في الظروف الحامضية (PH=5) ولون ازرق في الظروف القاعدية (PH=9) ولون برتقالي محمر في الظروف المتعادلة (PH = 7)، للدوكسوروبسين قدرة عالية على الانتشار في الدم والارتباط في بروتينات البلازما بنسبة 70% وبعد ان يتم استقلابه في الكبد يفرز في البول بنسب (4-5%) من حجمه بعد (5) أيام من الإعطاء، أما باقي الدواء فيتراكم في الأنسجة وبعض أعضاء الجسم (Quiles *et al.*, 2006)، يوضح الشكل (1-2) التركيب الكيميائي لعقار الدوكسوروبسين.



الشكل (1-2) التركيب الكيميائي لعقار doxorubicin (Ghafouri-Fard *et al.*, 2021)

## 2.1.2 آلية عمل الدوكسوروبسين كمضاد للأورام

إن طريقة عمل الدوكسوروبسين في محاربة الأورام لاتزال مفهومة بشكل كامل ولكن هناك عدة عمليات معينة ترتبط بعمله مثل تثبيط إنزيم توبوأيزوميريز (Topoisomerasr II) ، وإطلاق السائتوكروم c من المايتوكوندريا ، وفصل الحمض النووي ، وتوليد الجذور الحرة المسببة للإجهاد التأكسدي الذي يقود إلى تأثيرات العقار السامة داخل الخلايا والأنسجة (Hanusova *et al.* , 2011) ، وأن معظم الأدوية المضادة للأورام تعزز النشاط المضاد للأورام عبر تفاعلاتها مع الحمض النووي (Jawad *et al.* , 2019).

إن قدرة الدوكسوروبسين على محاربة الخلايا السرطانية تكمن في تسمم الخلايا السرطانية بوساطة إنتاج كميات كبيرة من أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) مثل انيونات الأوكسيد الفائق ( $O_2^{\cdot}$ ) التي تتحول إلى جذور حرة (OH) وبيروكسيد الهيدروجين ( $H_2O_2$ ). إذ إن إنزيم Topoisomerasr II يكون مسؤول عن بقاء الخلية السرطانية وانقساماتها ويسبب تسممها تلف دهون غشاء الخلية والبروتين و تدمير الحمض النووي وبالتالي موتها عن طريق الموت المبرمج وهو امر حيوي وتكون الخلايا السرطانية أكثر عرضة لتلف الحمض النووي من الخلايا السليمة (Moisseva., 2019).

### 3.1.2 الآثار السمية لعقار الدوكسوروبسين Doxorubicin

أظهر عقار الدوكسوروبسين كفاءة عالية في علاج أنواع مختلفة من الأورام السرطانية مقارنة مع غيره من العلاجات الكيميائية وتظهر فعاليته المضادة للأورام عند أخذه بجرعات عالية ومعظم الآثار الجانبية المميتة له تعتمد على الجرعة (Mohan *et al.*, 2021)، إذ تسبب آثاره الجانبية سمية لكل من القلب والكبد والكلى والغدد التناسلية وإن سميت ليست خاصة بالخلية السرطانية بل تؤثر على الخلايا السليمة مسببة تلف في عدة أعضاء (Varela Lopez *et al.*, 2019).

تصنف الآثار الجانبية لعقار الدوكسوروبسين بالاعتماد على الجرعة، إلى الحادة والتي تظهر خلال دقائق أو 2-3 أيام بعد تلقي جرعة عالية من العقار، و المزمنة (التراكمية) والتي تظهر في عدة أسابيع أو سنوات بعد أخذ جرعات صغيرة (Shabalala *et al.*, 2017)، وأبرز الأعراض الجانبية الأكثر شيوعاً القيء والغثيان ونقص في كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية وفقر الدم، أما الآثار السمية للدوكسوروبسين فتصنف بحسب العضو المتضرر إلى عدة أنواع (Basak *et al.*, 2021).

#### 1.3.1.2 السمية التناسلية

إن تأثير عقار الدوكسوروبسين على الجهاز التناسلي الذكري ليست مجرد آثار جانبية عشوائية، بل هي نتيجة مباشرة لآلية عمل الدواء نفسه. فالخلايا الجرثومية في الخصية، وخاصة الخلايا النطفية الأولية Spermatocytes Primary وسليفات النطف Spermatogonia، تُصنف ضمن الخلايا سريعة الانقسام، مما يجعلها هدفاً مباشراً للتأثير المضاعف للعقار (Levi *et al.*, 2015)، إذ يؤدي هذا الاستهداف إلى سلسلة معقدة ومتتابعة من التفاعلات البيولوجية تتضمن تلف الحمض النووي نتيجة للإجهاد التأكسدي الشديد، والذي بدوره يستحث الموت المبرمج في الخلايا الجرثومية ومؤدياً إلى تفعيل مساراته، وتتسبب هذه التأثيرات في حدوث استنزاف في الخلايا النطفية وانخفاض في عددها، وتنتهي باختلال وظيفي وتغيرات نسيجية في الخصية بأكملها (Alafifi *et al.*, 2022).

#### 2.3.1.2 السمية القلبية

تسبب الجرعات العالية من عقار الدوكسوروبسين في سمية قلبية تعد من اشد أنواع السمية ضراوة إذ يوجد نوعان من السمية القلبية cardio toxicity، أما تأثيرات حادة يمكن السيطرة عليها و عكسها في كثير من الأحيان و تحدث في 11% من المرضى خلال فترة زمنية قصيرة من بدء العلاج، وتشمل هذه

التأثيرات انخفاض في ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب و عدة تغيرات في تخطيطه ، لكن هذه الأعراض تختفي بمجرد التوقف عن العلاج (Mitry and Edwards , 2016). أو تأثيرات مزمنة تحدث في 1.7 % من المرضى الذين يأخذون عقار الدوكسوروبسين وتبلغ ذروتها في قصور القلب الاحتقاني (Takemura and Fujiwara ,2007) ولهذا لا يستخدم العقار في علاج المرضى وكبار السن الذين يعانون من ضعف وظائف القلب (Carvalho *et al* ., 2009).

### 3.3.1.2 السمية الكلوية

يتسبب الدوكسوروبسين في اعتلال الكلية وسميتها نتيجة تلف الخلايا الكبيبية و حدوث موت الخلايا المبرمج الذي يؤدي إلى الفشل الكلوي (Khames *et al.*, 2019) . ففي دراسة أجريت على الفئران بجرعات عدة من عقار الدوكسوروبسين أدت إلى ارتفاع في مستوى اليوريا والكرياتنين و انخفاض في مستويات الصوديوم والبوتاسيوم في المصل و حدوث اتساع في فسحة بومان ونخر أنبوبي وكبيبي (Altınkaynak *et al.*,2018) ، فضلاً عن حدوث توسع في النبيبات البولية وتغيرات في نفاذية الشعيرات الدموية ونزيف بيني (Nagai *et al.*,2018) ، إذ يؤدي الإجهاد التأكسدي وأكسدة الدهون دوراً رئيساً في السمية الكلوية بواسطة توليد الجذور الحرة التي تسبب الاضرار التأكسدية للجزيئات البيولوجية الكبيرة و حدوث الأكسدة في الدهون الغشائية التي تسبب ضرر في غشاء الخلية (Tulubas *et al.*,. 2015) . كما يؤدي تراكمه في الكلى إلى حدوث الضرر المباشر (Lee and Harris.,2011) .

### 4.3.1.2 السمية الكبدية

أرتبط علاج الدوكسوروبسين بالتغيرات النسجية للكبد مثل ارتشاح الخلايا الأحادية واحتقان الأوعية الدموية أو تنكس خلايا الكبد (Rashid *et al* ., 2013) . إذ يتسبب ضعف نقل الدوكسوروبسين إلى الورم المستهدف في سمية الدماغ والكبد والكلية (Siswanto *et al* .,2016) والتي تحدث بسبب إنتاج تركيز عال من أنواع الأوكسجين التفاعلية Reactive Oxygen Species (ROS) التي تؤدي زيادتها إلى تلف الحامض النووي و حدوث ضرر في خلايا الكبد (Tacar *et al* , 2013) .

أيضاً هناك تأثيرات أخرى سامة للدوكسوروبسين قد تكون قاتلة في بعض الحالات مثل القيء والتقرح والنخر والحمى والاصابات الجلدية (Van der Zanden *et al* ., 2020).

## 2.1.5 طرق إعطاء الدواء Methods of drug administration

يعطى الدوكسوروبسين عن طريق الوريد ويمكن أن يعطى عن طريق العضل أيضاً ، اما إعطائه عن طريق الفم فغير وارد بسبب التوافر البيولوجي ، ينتشر الدوكسوروبسين بسرعة في الأنسجة ويعود السبب في سرعة هذا الانتشار على الأرجح إلى وظيفة التمثيل الغذائي التي يقوم بها الكبد وفي المقابل يحدث انخفاض سريع للعقار في الدم بسبب ارتباطه ببروتينات البلازما بنسبة 70% (Quiles et al., 2006) ، أن عقار الدوكسوروبسين غير فعال ضد أورام الجهاز العصبي المركزي بسبب عدم قدرته على عبور الحاجز الدموي الدماغي (Blood Brain Barrier (BBB) ، يبلغ عمر الدوكسوروبسين النصف نهائي (24-36) ساعة وهذا يشير إلى أن إزالته من الأنسجة يستغرق وقتاً أطول من امتصاصه ، لذا فإن جزء منه يتم إفرازه خارج الجسم خلال 5 – 7 أيام من العلاج والجزء الآخر يتراكم داخل الأنسجة مسبباً تأثيرات سلبية في بعض أعضاء الجسم (Tacar et al., 2013).

إن أحد أهم الأنواع الشائعة لمضادات السموم هو طب الأعشاب إذ تؤدي مضادات الأكسدة والمركبات البيولوجية النشطة الموجودة في النباتات الطبية دوراً هاماً في الوقاية من السرطان والقلب والتنكس العصبي وأمراض مزمنة أخرى (Giampieri et al., 2014).

## 2.2 تاريخ النباتات الطبية Importance of medical plants

تستعمل النباتات لأغراض طبية وصحية منذ الآلاف السنين ومن الصعب تحديد الوقت الذي استخدمت فيه النباتات كدواء إذ انه منذ نشأة الحياة أعطت الطبيعة ادويتها الخاصة للحيوانات والطيور وباتت قادرة على العلاج غريزيا بالأعشاب ونفس الشيء مع الإنسان إذ يستخدم الإنسان ما يقارب 75% من العلاجات العشبية في جميع أنحاء العالم (Sen and Chakraborty, 2017).

وفي العراق سجل استعمال النباتات للأغراض الطبية (بابل) منذ 6000 (ق.م) إذ تميزت الحضارة العراقية بالرقي في العالم القديم وخلفت لنا ارثاً ثرياً من المعارف والعلوم ساعدت في تطور الحياة بمختلف مناحيها (Raghavendra et al., 2009) ، ومن اهم هذه المعارف استخدام النباتات والاعشاب كعلاج للأمراض ، إذ تؤكد النصوص المسمارية المتعلقة بالأعشاب والنباتات الطبية أن العراقيين القدماء كانوا على علم بمدى تأثيرها في شفاء الأمراض فضلاً عن طرق التعامل معها (الدليمي، 2006)

أما في الأنظمة الطبية الهندية التقليدية مثل Siddha ، Unani و Ayurveda فقد عدت النباتات المصدر الرئيس الدائم للأدوية ، واستراتيجيات العلاج إذ استخدمت فيها تستخدم فيه عدة مستخلصات نباتية لعمل مستحضرات لعلاج مختلف الأمراض والأورام (Pandey *et al.*, 2013).

بالإضافة لذلك استخدمت النباتات البرية والمزروعة لعلاج مختلف الأمراض وخاصة أمراض الكبد والكلية والقلب والأوعية الدموية ، وقد أدى كثرة استخدام المنتجات الطبيعية والطب البديل إلى زيادة الاهتمام بالعلاجات التقليدية إذ ترجع القابلية لهذه الأعشاب إلى خصائصها المضادة للأكسدة والمضادة لفرط الكولسترول وأمراض الجهاز المناعي (Naveed *et al.*, 2020).

## 3.2 نبات الهليون *Asparagus officinalis*

### 1.3.2 تصنيف النبات Scientific classification

Kingdom:	plantae
Phylum:	Angiosperm
Class:	Monocots
Order:	Asparagales
:	Family : Asparagaceae
:	Subfamily : Asparagoideae
	Genus: Asparagus
( Iqbal <i>et al.</i> , 2017)	Species : Asparagus Officinalis

### 2.3.2 الوصف لنباتي للهليون Botanical Description of Asparagus

الهليون شجيرة شائكة منتصبه تعود إلى عائلة Asparagaceae وهو من النباتات العشبية المعمرة الصورة (a 2-2)، جذوره قوية وتكون عرضية مجوفه درنية تشبه التاج تنمو في المناخات الاستوائية وشبه الاستوائية ، أما اوراقه فتكون قشرية وتتجمع بشكل يشبه الوردة ، أما سيقانه فهي ذات لون اخضر زاهي

وقد تحمل مسحة أرجوانية خفيفة خاصة باتجاه الأطراف العلوية ، تبدأ هذه السيقان من قاعدة سميكة نسبياً وتتجه نحو الأعلى بشكل مدبب لتشكل شكلاً رمحياً مدبباً ، وفي الجزء العلوي من كل رمح ، يوجد رأس مضغوط ومغطى بحراشف صغيرة ومتراصة بإحكام ، هذه الحراشف في الواقع هي أوراق صغيرة غير متطورة الصورة (2-2 b) ، تكون أزهاره على شكل جرس لونها ابيض مخضر إلى مصفر ، أما الثمرة عبارة عن توت أحمر صغير سام للإنسان (smith,2018) . يكون الهليون على نوعين أخضر و ابيض يستخدم الهليون الاخضر في الولايات المتحدة بكثرة ويتم انتاجه في الغالب في واشنطن وكاليفورنيا ( Pegiou *et al.*,2019) . ينشأ الهليون في آسيا الصغرى وشرق البحر الأبيض المتوسط وأكبر مناطق انتاجه هي امريكا الجنوبية والبيرو والصين كما زرع 14 نوع منه في باكستان (Ali and khan ,2009) ويزرع في جميع انحاء العالم تقريبا إذ يحتل المرتبة العاشرة من بين أفضل 14 نوع من الخضروات الصحية في العالم (Shahrajabian and Sun ,2022) .

وقد زرع محصول الهليون منذ الالاف السنين من قبل الحضارات القديمة كالمصريين القدماء والإغريق والرومان وعُدَّ مصدر للغذاء والزينة والدواء كما أكدت على ذلك الكتابات المصرية القديمة أيضاً وهذا يدل على ان للنبات ماضي غني ومتنوع ( Velavan *et al* ,2007) .



الصورة (2-2b) سيقان نبات الهليون



الصورة (2-2 a) شجيرة نبات الهليون

(Iqbal *et al.*,2017)

### 3.3.2 تسمية النبات

عرف النبات في اللغة الانكليزية باسم sperage التي تعني " برعم أو الرمح " وقد اشتقت الكلمة الانجليزية " Asparagus " من اللغة اللاتينية . ويسمى على نطاق واسع باسم الهليون المخزني وحديقة الهليون ، وفي بعض البلدان العربية يسمى سكوم ، وللهليون عدة أسماء محلية في فلسطين مثل حليون وجربوة (سلام ، 1994) ، أما في اللغة التركية فقد عرف نبات الهليون باسم " kuşkonmaz " اي " الطيور لا تستطيع الهبوط " أشاره إلى شكل النبات وفي اللغة التايلندية عرف باسم " براعم الخيزران الأوربية " اما في الريف يسمى عشب العصفور sparrow grass (Lord, 2021) .

### 4.3.2 المكونات الطبية لنبات الهليون Medical Component in *Asparagus*

#### *officinaliss*

يتميز نبات الهليون بكونه غني بالفيتامينات مثل B1،A ، B2 ، C ، E وحمض الفوليك ، الدهون ، البروتينات والمعادن بما في ذلك Ca ، Mg و k إذ إن محتوياته أعلى بخمس مرات من تلك الموجودة في الخضروات الأخرى كما يحتوي على مجموعة متنوعة من المركبات النشطة بايولوجيا كالصابونين والسترويدات والالياف الغذائية والفلافونويد (Khadangi and Azzi, 2019) .

إن التركيب البروتيني للهليون يحتوي على جميع الاحماض الامينية الاساسية كالليسين ، الجلوتامين الأرجينين ، الاسبارتك ، الروتين ، الأسباراجين ، السيرين ، الكيورسين ، التربتوفان و الكافيين كما يحتوي على مركبات نشطة بايولوجيا كالقلويات متعددة الحلقات ، الفينولات و التربينات والمركبات الأخرى كالزيوت الأساسية ، الراتنجات ، العفص و الجليكوسيدات السترويدية (Motoki et al., 2019). وفيما يلي يوضح الجدول (1-2) اهم المكونات النشطة بيولوجيا في مختلف اجزاء النبات (Guo et al ., 2020).

#### الجدول (1-2) المكونات النشطة بيولوجيا في مختلف اجزاء النبات

الجزء لنباتي	المكونات
Flower	Quercetin, hyperoside (2.5% dry basis), and rutin
Leaves	Diosgenin and quercetin-3-glucuronide
Shoots	Thiophene, aldehyde, thiazole, ketone vanillin, asparagusic

	acid, and methyl/ethyl esters
Roots	Steroidal shatavarin, sarsasapogenin, saponins, I-IV, galactogogue, quercetin and rutin
Other important compounds (present in flower ,shoot, leaves and mature fruits)	inorganic compounds (Mg, P, Ca, Fe) Vitamins (A,B,C,E), and essential oils , (folic acid) , secondary metabolites (kaempferol flavonoids, tannins and resin) and amino acids (arginine ,asparagine, tyrosine),

كما يوضح الجدول (2-2) أهم المكونات الكيميائية الموجودة في النبات (Iqbal *et al.*,2017) :

#### الجدول (2-2) المكونات الكيميائية لنبات الهليون

اسم المركب	الكمية (ملغم %)
Vitamins	A (540 mg), B2: Riboflavin (0.2 mg), B1: Thiamin (0.18 mg), (Niacin (1.5 mg), C (33 mg
Carbohydrate	5g
Water	91.70%
Minerals	P (62 gm),( Ca (22 mg), Fe (1 mg), Na (2 mg), K (278 mg
Protein	2.5g
Fat	0.2g
Ash	0.6g
Fiber	0.7g

### 1.4.3.2 الفلافونويدات Flavonoids

تتواجد الفلافونويدات بكثرة في الفواكه والخضروات ومن ضمنها نبات الهليون (Guo *et al.* , 2020). إذ أنها مركبات فينولية يشتمل تركيبها الكيميائي على 15 ذرة كاربون مع مجموعتين فينوليتين مرتبطة بثلاث ذرات كاربون ، كما أنها تحتوي على مركبات عديدة مثل السابونينات Saponines ، الكامفيرول kaempferol والكيورستين quercetin ، إن الفلافونويدات تعمل كمضادات أكسدة نباتية له القابلية على اكتساح الجذور الحرة Reactive oxygen species (ROS) وبالتالي مقاومة الإجهاد التأكسدي Oxidative stress الناتج من زيادتها ، كما أنها تحمي الجسم من الأمراض لقلبية والسرطانية (David *et al.*, 2016)، كما أشار Kumarand و Pandey (2013) إلى أن الفلافونويدات تعمل على تحسين النظام الإنزيمي الوقائي عند الإنسان وحمايته من الأمراض المرتبطة بتقدم العمر.

### 2.4.3.2 الفيتامينات Vitamins

يمتاز نبات الهليون بمحتواه العالي من الفيتامينات المتعددة A ، B1 ، B2 ، C ، E (Olas ,2024 )

#### 1.2.4.3.2 فيتامين E

يعد فيتامين E من المركبات المضادة للأكسدة المتواجدة في نبات الهليون (Guo *et al.* , 2020) وهو مركب عضوي قابل للذوبان في الدهون ، عرف باسم توكوفيرول ينتمي إلى عائلة الـ التوكوكرومانول Tocochromanols التي تتكون من ثمانية مركبات: أربعة توكوترينول Tocotrienols (  $\alpha$  ،  $\beta$  ،  $\gamma$  ،  $\delta$  ) وأربعة توكوفيرول Tocopherols (  $\alpha$  ،  $\beta$  ،  $\gamma$  ،  $\delta$  ) وجميعهم مركبات قابلة للذوبان في الدهون ( Lu *et al.*, 2015) والشكل النشط بيولوجيا والشائع أكثر هو  $\alpha$ - tocopheroli والذي له خاصية اكتساح جذر بيروكسيل الدهون lipid peroxy عن طريق تحطيم السلاسل المؤدية إلى تكوينه (Suzuki, 2017) وهو يُصنف كفيتامين له تأثير بيولوجي لأنه عنصر غذائي عضوي يحتاجه الجسم بكميات صغيرة ليحافظ على وظيفته الفسيولوجية الطبيعية، كما يمكن أن يؤدي نقصه إلى فقدان التوازن و زيادة خطر الإصابة بأمراض أخرى بسبب سوء امتصاص الدهون (Azzi, 2018) ، كما أشارت دراسة Jiang (2019) عن تأثيراته المضادة للسرطان عبر تحريض الموت المبرمج للخلايا السرطانية ، إذ زاد تناول فيتامين E من قبل المرضى المصابين بالسرطان من فرص بقائهم على قيد الحياة (Yuan *et al.*, 2022).

## 4.3.2 . 2 . 2 . فيتامين C

يعد فيتامين C من الأحماض العضوية المضادة للأكسدة المهمة ويسمى الجزء الفعال والمختزل منه بحامض الأسكوربيك Ascorbic acid، يوجد فيتامين C في نبات الهليون بمحتوى عالي (Iqbal *et al.*, 2017) كما يتواجد في جميع الخضروات و الفواكه ، إذ يتركز بشكل خاص في الفواكه الحمضية ، الفلفل الأخضر ، والفراولة ، والبروكلي ، الأوراق الخضراء و البطاطس (Kashiouris *et al.*, 2020) كما ان له دور مهم في التغلب على المقاومة لأدوية الحصار المناعي Immune checkpoints blockade (ICB) وتعديل الاستجابة المناعية المضادة للسرطان مثل مستضد Cytotoxic T-lymphocyte (ICB) antigen 4 ، كما يؤثر على جهاز المناعة عبر دوره في تمكين العلاج المناعي للسرطان عن طريق قدرته المضادة للأكسدة ، وقدرته على تنظيم التعبير عن السيتوكينات المختلفة المشاركة في الاستجابة المناعية و تعديل العوامل الالاجينية ، (Bedhiafi *et al.*, 2022). كما بينت دراسة اخرى إلى إن انخفاض معدل الإصابة بأورام عنق الرحم ، البروستات ، سرطان المثانة ، بطانة الرحم ، الثدي ، والمريء ، والمعدة ، والورم الدبقي ، الخلايا الكلوية ، الرئة والبنكرياس سببه تناول فيتامين (C) (Chen *et al.*, 2022) . إن فيتامين C يساهم في امتصاص الكالسيوم والحديد ويقوي جدران الشعيرات الدموية ، كما ان له أهمية في تعزيز صحة الجلد بواسطة دوره في صنع الكولاجين (Chakraborty *et al.*, 2014) . بالإضافة لذلك فإنه يكبح الاجهاد التأكسدي ويحمي منه عن طريق معادلة اصناف الأوكسجين النشطة (Reactive ROS) Oxygen species كما ان له اهمية في تنظيم نسبة السكر بالدم (Ashor *et al.*, 2017) .

### 5.3.2 الأهمية الطبية لنبات الهليون *Asparagus officinalis*

إن وجود المكونات الفعالة النشطة تجعل نبات الهليون ذا قيمة عالية (Iqbal *et al.*, 2017) عبر دوره الفعال في تقليل مخاطر السمنة والسكري والروماتيزم (Guo *et al.*, 2020) كما يعد مضاد للالتهابات (Desoukey *et al.*, 2020) ، مضاد للتخثر و ارتفاع ضغط الدم (Sanae, and Yasuo, 2013) ، كما تم استخدامه في معالجة آلام القلب، وخفقان القلب ، وضيق التنفس بسبب استسقاء الصدر والبلع في الرهاب من الماء ، كما يعد مصدر للنشا المغذي القابل للأكل إذ انه منخفض السعرات الحراري إذ تبلغ عدد السعرات الحرارية في كل 100 غم (26) سعرة حرارية (Zhu *et al.*, 2010).

بالإضافة لذلك تستخدم البراعم في الهليون كفاتحة للشهية و لعلاج ألم الأسنان ، إما بذوره فتحتوي على مضادات الحيوية لها اهمية في تخفيف الغثيان عن طريق المساهمة في تهدئة المعدة (Redondo- Cuenca *et al.*,2022) ، أما جذوره الدرنية فتحتوي على مركبات نشطة واهما جليكوسيدات الستيرويد والتي تتميز بفوائدها الصحية المتعددة إذ تساهم في زيادة معدل إنتاج البول عن طريق تعزيز النشاط الخلوي للكلية كما تتميز باحتوائها على كمية عالية من حمض الفوليك الضروري لإنتاج خلايا الدم الحمراء كما تساعد على إدرار الحليب في الإناث (Jashni *et al.*,2016) كما تستخدم كمنشط ومعزز للصحة الجنسية والمشاكل المتعلقة بانقطاع الطمث (Dwivedi and Mishra,2019) وفي علاج أمراض الكلى والكبد (Abedi *et al.*,2016).

أما آثاره الجانبية فهو آمن عند تناوله بكميات قليلة ، ولكنه له تأثيرات ضارة إذا كان الشخص يعاني من الاسهال أو يعاني من أمراض الفشل الكلوي (Iqbal *et al.*,2017).

### 3.3 تقنية النانو Nano Technology

ظهر مفهوم النانو لأول مرة من قبل ريتشارد فينمان Richard Feynman عام (1959) ، إذ تشير كلمة نانو Nano في اليونانية إلى الشيء الصغير جداً أو القزم ، وقد أحدثت محاضراته تطورات ثورية في مجال تكنولوجيا النانو إذ ادرك العلماء ان الحجم ممكن ان يؤثر على خصائص المادة الفيزيائية والكيميائية (Khan *et al.*, 2019). لقد قدم مصطلح تكنولوجيا النانو من قبل نوريو تانيجوتشي Norio Taniguchi في عام (1974)، إذ تعرف تقنية النانو بأنها استخدام المادة على نطاق ذري وجزئي وفوق الجزيئي للأغراض الصناعية وتكون ضمن المقياس النانوي الذي يشتمل على جسيمات ذات أبعاد من (1-100) نانومتر. وقد استخدمت هذه التقنية بشكل أساس في تطوير مجالات العلوم المختلفة مثل البيئة والطب والهندسة وازداد الاهتمام بها لما لها من خصائص خاصة تمكنها من دخول العديد من المجالات والتطبيقات إذ تمتلك الجسيمات النانوية خصائص فيزيائية وكيميائية مميزة ، مثل الوزن الخفيف ، القوة العالية ، الحجم الصغير جداً ، الاستقرار العالي والتفاعل الكيميائي الممتاز (Mayes *et al.*,2019)، وان من اهم المجالات التي استخدمت بها تقنية النانو في الطب وعرف بالطب النانوي الذي استخدم لمراقبة الأمراض والوقاية منها فضلا عن استخدامه في التشخيص والعلاج باستخدام طرق جديدة للتصوير بالإضافة إلى دوره في تطوير مواد حيوية أكثر كفاءة لتجديد الأنسجة والتخفيف من السمية العالية للأدوية المختلفة (Liz-Marzan *et al.*, 2022) وحل مشكلة التوافر البيولوجي الضعيف ، والمساعدة في التوصيل المستهدف للأدوية إلى

العضو الهدف دون التأثير على الأعضاء والأنسجة الأخرى (Nahar and Sarker, 2022). وقد أدى هذا تطور تقنية النانو السريع في مجال الطب إلى دمج في العلوم الاحيائية والفيزيائية والكيميائية مما يخلق إمكانيات هائلة لمواجهة التحديات في العديد من القضايا الطبية والصحية المعقدة (Gu and Sheng, 2023).

إن طرق تصنيع النانو متعددة إذ تعتمد على طرق تصنيع كيميائية وفيزيائية والتخليق الأخضر والتي تعرف بتقنية النانو الخضراء، وقد تضمنت هذه الطرق ماعدا التقنية الخضراء مضار عديدة مثل الاستهلاك الكبير للطاقة والتلوث البيئي أو قد تسبب أمراض محتملة للإنسان مثل السرطان بسبب استخدام مواد مختلفة مثل المذيبات العضوية (Gupta and Xie, 2018). أما طريقة النانو الخضراء فهي أقل تلوث وأقل استهلاك للطاقة وأكثر فائدة وامن مما ينعكس بشكل ايجابي على سلامة البيئة وصحة الإنسان (Ying *et al.*, 2022).

### 1.3.3 . أكسيد الزنك النانوي Zinc oxide NPs

يعد معدن الزنك أحد العناصر الدقيقة الأساسية في الكائنات الحية البشرية فهو موجود في جميع أنسجة الجسم (Król *et al.*, 2017) و قد استقطبت جسيماته (ZnO-NPs) فضول الباحثين في جميع أنحاء العالم بسبب استخدامه في العديد من التطبيقات الطبية و الحيوية المضادة للبكتريا إذ يتميز بخواص بيولوجية مهمة ، فهو قابل للتحلل الحيوي و أقل سمية فضلا عن قدرته على تعزيز النشاط الحيوي للمستحضرات الصيدلانية بشكل كبير، إن معدن الزنك و أوكسيدهُ عامل اختزال قوي وعنصر نشط في نفس الوقت إذ انه يمكن أن يتأكسد بسهولة مكونا أوكسيد الزنك، الذي يفيد في تحضير جزيئات أكسيد الزنك النانوية (Mandal *et al.*, 2022)، يتواجد أوكسيد الزنك في بنى احادية الابعاد وثنائية الابعاد وثلثية الابعاد وتكون الهياكل ذات البعد الواحد الأكثر استخداما من غيرها (Lockett *et al.*, 2012)، إن التصنيع الأخضر لجسيمات الزنك النانوية (ZnO-NPs) باستخدام المستخلصات النباتية بديل صديق للبيئة وتقنية لها مستقبل واعد في تطبيقات العلاج الحيوي وتوصيل الادوية والمجالات الطبية الأخرى (Agarwal *et al.* , 2019).

### 4.3 مضادات الأكسدة Anti-oxidants

تعرف مضادات الأكسدة بأنها جزيئات تقلل أو تؤخر أو تمنع أو تقضي تماما على عمل الجذور الحرة والمؤكسدات وبذلك تقاوم الإجهاد الناجم عن الجذور التفاعلية وتحمي الجسم وجزيئاته الحيوية الخلوية من الضرر التأكسدي (Lobo *et al.*, 2010) وتقسم مضادات الأكسدة وفقا لفعاليتها إلى نوعين : مضادات الأكسدة الأنزيمية ( GPX، SOD، CAT ) ومضادات الأكسدة غير الأنزيمية (حامض الأسكوربيك ، الثيوردوكسين و الكلوتاثيون) (Ali *et al.* , 2020) . إن هناك مضادات أكسدة طبيعية تثبط أكسدة الأغذية عن طريق كسح الجذور الحرة ، إبطال نشاط المحتوى غير الحديدي لأنزيم لايبوكسيجيناز lipoxygenase لمنع أكسدة الدهون و خلب الأيونات المعدنية المستعدة للأكسدة ( clatters ) إلى شكل مستقر مثل حامض الأسكوربيك التوكوفيرول، الفلافونيدات، الأحماض الأمينية، الكاروتينات، الستيرويدات و الفوسفوليبيدات. كما بين Kurutas (2015) أن لمضادات الأكسدة الفعالة القابلة على إعاقة تطور الجذور الحرة أو إيقاف تفاعل سلسلة الأكسدة الذاتية الذي يولد المؤكسدات ذات الجذور الحرة أو تأخير تفاعل الأكسدة فضلاً عن انها تعمل كمخلبات معدنية تحول الهيدروبيروكسيدات إلى مركبات مستقرة ، وبناءً على تفاعلاتها تم تحديد اربع خطوط دفاعية لها :

#### أولاً / كاسحات الجذور الحرة :

تشمل هذه الفئة مضادات الأكسدة المحبة للماء (حامض الأسكوربيك ، حامض البوليك والجلوتاثيون) والمحبة للدهون (يوبيكوينول وألفا توكوفيرول ) إذ تقوم هذه الفئة من مضادات الأكسدة بوهب الكترولونات تؤدي إلى كبت مرحلة البدء أو إيقاف مرحلة الانتشار في تفاعلات السلسلة الجذرية وبإمكانها تحييد الجذور الحديثة بسهولة لتصبح أنواعا غير ضارة (Ighodaro and Akinloye, 2018) .

#### ثانياً / مضادات الأكسدة الوقائية :

أشار Noguchi وجماعته (2000) إلى أن هذه المجموعة تعمل على منع عمليات الأكسدة عن طريق قمع تكوين الأنواع الجذرية إذ تقيد اي أنواع كيميائية لديها القدرة على التحول إلى جذور حرة أو أي جذور حرة تحفز لإنتاج جذور أخرى. حيث تقوم هذه المضادات بتحليل بيروكسيد الهيدروجين وتفكيك جذر الأوكسيد الفائق الذي يؤدي إلى ظهور أنواع غير ضارة كالأوكسجين الجزيئي ، و تشمل هذه المجموعة

أيضاً بروتينات ربط الأيون المعدني كالسيرولوبلازمين ، اللاكتوفيرين والفيريتين إذ تعزل الحديد والنحاس على التوالي مما يثبط قدرتها على تكوين الجذور الحرة .

### ثالثاً / مضادات الأكسدة التي تعمل على اليات التكيف :

ان مضادات غير الأنزيمية الأكسدة و الأنزيمية لها القابلية على مواجهة التأثير الضار لأنواع الأوكسجين التفاعلية ROS وهي موزعة في العضيات كالميتوكوندريا و الساييتوبلازم من أجل تحقيق أقصى قدر من الحماية (Powers and Jackson, 2008) . إذ تضم هذه الفئة المضادات التي تعمل بواسطة استغلال آليات التكيف من خلال تعاملها مع الاشارات اللازمة لإنتاج الجذور الحرة أو مع الاشارات اللازمة للتفاعلات المشتملة عليها وبذلك تمنع توليد الجذور الحرة أو منع التفاعلات التي تنطوي عليها (Ighodaro and Akinloye, 2018) .

### رابعاً / مضادات الأكسدة الإصلاحية :

تبدأ هذه المجموعة بالإصلاح بعد ما تبدأ الجذور الحرة بأحداث الضرر وتشتمل على الإنزيمات التي تمتلك قابلية كبيرة على تشخيص وتحليل البروتينات والدهون والأحماض النووية المتضررة من الأكسدة مبطة تراكمها الخلوي ومن ثم تعمل على إصلاح هذا التلف . ومن أمثلتها الإنزيمات المحللة للبروتين (البروتينيز ، البروتيز والبيبتيديز) وإنزيمات إصلاح الحامض النووي (النيوكليز ، الكليكوسيليز والبوليمريز) الموجودة في كل من العصارة الخلوية والميتوكوندريا لخلايا الثدييات (Ighodaro and Akinloye, 2018) .

### 5.3. الاجهاد التأكسدي

يحدث الاجهاد التأكسدي نتيجة عدم التوازن بين أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) التي تتولد في الجسم عن طريق عمليات داخلية وخارجية ومضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية التي تعادلها ، مؤديا بدوره إلى ظهور اضطرابات و أمراض مختلفة فضلاً عن الشيخوخة التي تسبب فقدان التدريجي لوظائف الأنسجة والأعضاء (Hajam et al., 2022).

أن حالة الإجهاد التأكسدي حالة ناتجة عن عدم التوازن بين إنتاج الأنواع التفاعلية في الخلايا والأنسجة وقدرة النظام البيولوجي على إزالة سميتها والحد من تأثيراتها ومن أمثلة الجذور الحرة الأوكسيد الفائق ( $O_2^{\cdot-}$ ) ، بيروكسيد الهيدروجين ( $H_2O_2$ ) ، البيروكسينيتريت ( $-ONOO-$ ) ، أوكسيد النيتريك ( $NO\cdot$ )

والهيدروكسيل ( $\text{OH}\cdot$ ) والتي تتولد جنبا إلى جنب مع البيروكسيدات العضوية التي يتم إنتاجها بفعل إنزيمي لتقوم بتدمير مسببات الأمراض ، وفي التمثيل الغذائي التأكسدي للمايتوكوندريا أثناء تنفس الخلية ، وفي الوقت ذاته فهي لا تستطيع التفريق بين والعوامل المسببة للعدوى والخلايا المضيفة ، إذ يسبب إنتاجها المفرط إلى ضعف الخلية المضيفة والأعضاء (Yadav et al., 2016) .

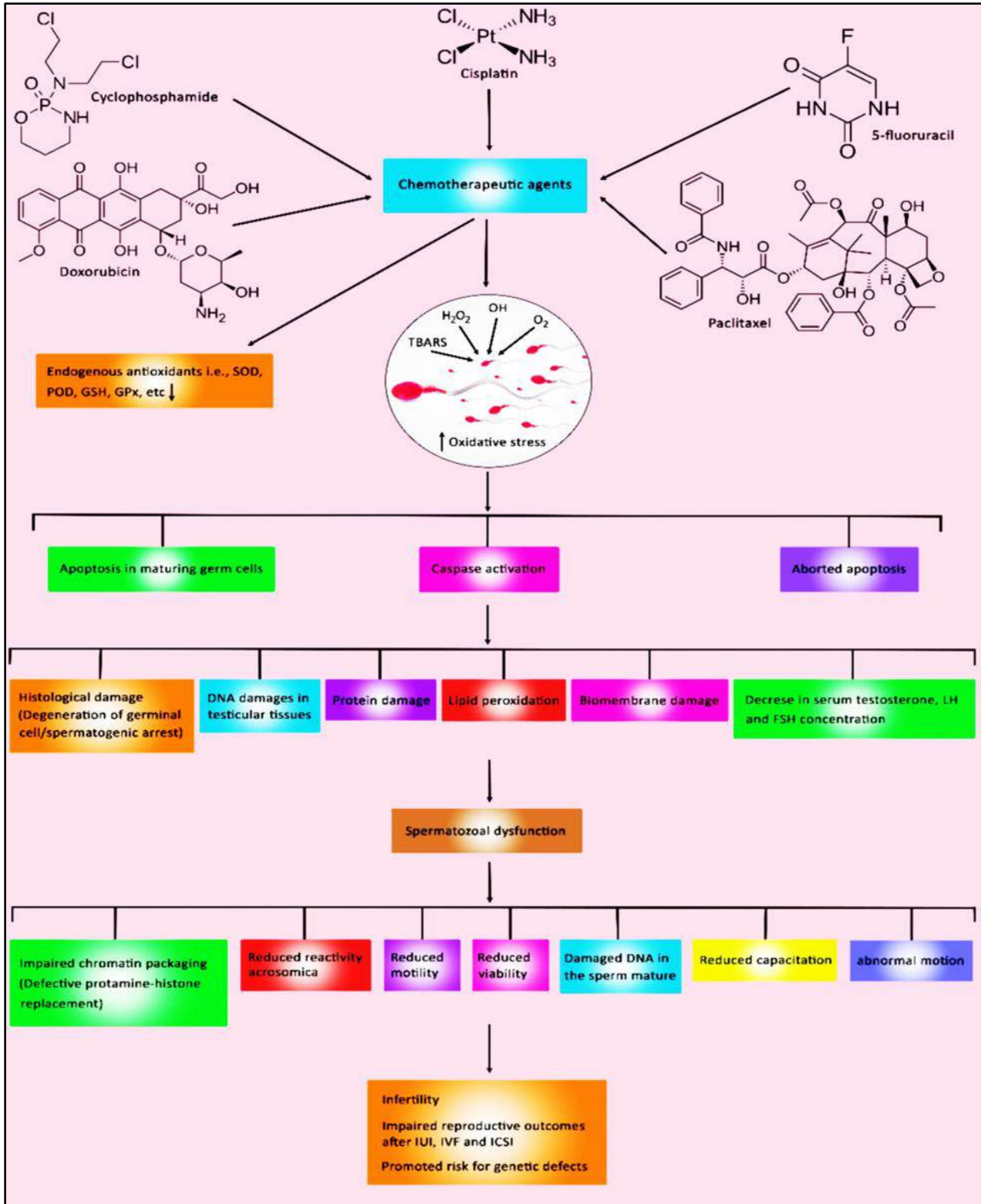
بين Cheignon وجماعته (2018) إن التفاعلات غير الأنزيمية المسؤولة عن وجود أنواع الأكسجين التفاعلية تحدث أثناء الخطوات الوسيطة لاختزال الأوكسجين الجزيئي في السلسلة التنفسية ، فالتفاعل الشامل يكون ممثلا عن طريق اختزال الأوكسجين لتكوين الماء لكن التفاعلات الجانبية غير المرغوب بها تولد أنواع الأوكسجين التفاعلية .

إن هناك عمليات إنزيمية غير مرتبطة بسلسلة نقل الإلكترون في المايتوكوندريا تنتج أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS وأنواع النتروجين التفاعلية Reactive Nitrogen species (RNS) إذ تم تحديد أكثر من 30 إنزيم خلوي لإنتاج ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) (Go et al., 2015).

ان مصادر المؤكسدات الخارجية متنوعة تشمل : ، التلوث البيئي، النظام الغذائي، العلاجات الكيميائية المضادة للأورام ، دخان السجائر ، الإشعاع المؤين / الشمسي (الأشعة المرئية، الأشعة تحت الحمراء و الأشعة فوق البنفسجية) (Sies, 2018) .

### 1.5.3. الاجهاد التأكسدي في الخصية

يحدث الاجهاد التأكسدي بفعل عوامل متعددة قد تكون داخلية أو خارجية ومن أمثلة العوامل الخارجية العلاجات الكيميائية إذ تلعب دورا فعالا في تعزيز أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) في نسيج الخصية بواسطة تقليل التعبير في مضادات الأكسدة الذاتية مثل SOD، وPOD، وGPx. إذ تتسبب هذه العوامل في تلف الحامض النووي DNA للحيوانات المنوية أثناء عملية الإخصاب أو أثناء عبورها عبر الحاجز الدموي - الخصوي وتؤدي في النهاية إلى خلل في الحيوانات المنوية مما يؤدي إلى حدوث العقم عند الذكور. كما يؤدي تلف الحمض النووي إلى موت الخلايا المبرمج، أو التشوهات، أو الطفرات في نضوج الحيوانات المنوية ويزيد من خطر حدوث عيب وراثي فيها (Ghafouri - Fard et al., 2021) . ويوضح الشكل (2-3) أهم لتأثيرات العلاجات الكيميائية على الجهاز التناسلي والخصوبة عند الذكور .



الشكل (2-3) يوضح أهم تأثيرات العلاجات الكيميائية على الجهاز التناسلي الذكري (Ghafouri -Fard *et al* .,2021).

كما تؤثر السموم من المنتجات المنزلية أو الصناعية على الجسم ،الفثالات (في الأجسام البلاستيكية) والمعادن (كالكاديوم والكروم والرصاص والمنغنيز والزنابق) على الخصيتين وتحفز إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية مما يؤثر على وظيفة النطف ويضعف بنيتها (Sengupta *et al.*, 2017) .

كما أشار Aitken وجماعته (2016) إلى أن الهواتف المحمولة تصدر إشعاعات تتسبب بتحفيز إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية في السائل المنوي البشري مما يؤثر على جودة السائل المنوي ويتأثر الحامض النووي للحيوانات المنوية مؤثرا بذلك على حيوية النطف وحركتها وعددها .

أما الغدد الملحقة بالجهاز التناسلي الذكري فقد تتسبب هي الأخرى في زيادة أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS إذ تتواجد خلايا الدم البيضاء في السائل المنوي الذي تفرزه غدة البروستات والحوصلات المنوية بالإضافة الى غدة كوبر ، و تزداد هذه الخلايا بمقدار (100) ضعف مقارنة بالحالة الطبيعية عندما تستحث بالإصابات أو الاستجابات الالتهابية كجزء من آليات الدفاع (Agarwal *et al.*, 2003).

أما النطف فيتم إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) فيها داخليا عن طريق تفاعلات الأكسدة والاختزال المعتمدة على مركب Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NADH) التي تحدث على مستوى الماييتوكونديريا أو عن طريق نظام Nicotinamide Adenine (NADPH oxidase) Dinucleotide Phosphate oxidase على مستوى الغشاء البلازمي وتعد التفاعلات التي تحدث في الماييتوكونديريا المصدر الرئيس لإنتاج الطاقة في النطف لأن النطفة تحتاج إلى تجهيز مستمر بالطاقة لكي تساعدها في الحركة (Henkel, 2011). وتشكل النطف الفاقدة للحركة عبئا لمساهمتها في زيادة أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS في المنى مما ينعكس سلبا على وظائف الماييتوكونديريا وبالتالي تتأثر قابلية النطف على الحركة ، أن أبرز أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS هو جذر الأوكسجين الفوقي ( $O_2^-$ ) والذي يكون بيروكسيد الهيدروجين بتأثير انزيم السوبرأوكسيد دسميوتيز وبوجود معادن الانتقال النحاس Cu والحديد Fe ، وفيما بعد تدخل جذور الأوكسيد الفوقي وبيروكسيد الهيدروجين في تفاعل Haber-Weiss لإنتاج جذر الهيدروكسيل  $OH^-$  الشديد التفاعل الذي يسبب الأكسدة الفائقة للدهون عبر سلسلة تفاعلات مسببا فقدان الحيوان المنوي لوظيفته بسبب الضرر الحاصل في سيولة الغشاء البلازمي (Chen *et al.*, 2013).

#### 4.4 تأثير الاجهاد التأكسدي على وظائف الحيوانات المنوية

تنتج أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) في الجسم بكميات محددة ، إذ أنها ضرورية للحفاظ على التوازن الخلوي ، التعبير الجيني، نقل الإشارات، تنشيط المستقبلات ، التعرف على العوامل الممرضة ضمان بقاء الخلية، الهجرة والتمايز والانتشار (Hussain *et al.*, 2016) ، إذ إن تعرض الكائنات الحية للتراكيز المنخفضة من أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS مهمة لإشارات الأكسدة والاختزال التي تتوجه لأهداف محددة ، أما التعرض المرتفع فيسبب تعطيل هذه الإشارات وتراجعها ويجعلها تعالج اهداف غير محددة (Sies, 2018). أما في النطف فتؤدي التراكيز المنتظمة و المنخفضة لأنواع الأوكسجين التفاعلية ROS أدوارا فسلجيه حيوية في تكاثر الذكور مثل اكتساب النطف القدرة على الحركة ونضجها، تفاعل الجسم الطرفي والاندماج بالبويضات (Dutta *et al.*, 2019; Du Plessis *et al.*, 2015).

إن من النواتج النهائية لعملية أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة المتعددة PUFA والأسترات المتعلقة بها هو MDA (Chauhan and Chauhan, 2006) والذي ينتج ضمن سياق التفاعل بين الجذور الحرة والأحماض الدهنية غير المشبعة ولهذا عد MDA المؤشر البيولوجي و الأبرز لتحديد مستوى مهاجمة الأحماض الدهنية بوساطة الجذور الحرة (Liu *et al.*, 2008 ; Najeeb *et al.*, 2012). كما يتفاعل هذا المركب مع مجموعة الأمين في الأحماض الأمينية كالارجنين واللايسين (Farmer and Davoine, 2007). أيضاً يوجد هذا المركب في الأنسجة أو في الدم أما بصورة حرة أو مرتبط بمجاميع الـ (NH<sub>2</sub>) أو -SH) في البروتينات الدهنية والأحماض النووية (Esterbauer *et al.*, 1991) ، ويعد الشكل الحر هو الفعال كيميائياً (Cavalca *et al.*, 2001).

أشار كل من Henkel (2011) و Trussell (2013) إلى إن إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS في الظروف المرضية يتجاوز قدرة النظام المضاد للأكسدة في البلازما المنوي على تحقيق التوازن مما يؤدي إلى حالة الإجهاد التأكسدي التي تؤثر بشكل كبير على الخصوبة بسبب تأثيرها على حيوية النطف وتركيزها وحركتها وامكانية التخصيب في الانسجة التناسلية ، وهذا يظهر بشكل واضح عبر وجود مستويات عالية منها في السائل المنوي للرجال المصابين بالعقم عند مقارنتهم بالمستويات الطبيعية (Agarwal *et al.*, 2006).

#### 5.4 . الجهاز التناسلي الذكري The male reproductive system

في ذكور اللبائن ومن ضمنها الجرذان يتكون الجهاز التناسلي الذكري من زوج من الغدد التناسلية هما : الخصيتان ويكون الإفراز فيها من النوع المختلط Mixed gland ، وهما تقومان بوظيفتين رئيسيتين تتضمن الأولى إنتاج النطف وتتم هذه العملية في النبيبات الناقلة للمني Seminiferous tubules وتكون في هذه الحالة غدة خارجية الإفراز ، أما الوظيفة الثانية تتضمن إنتاج الهرمونات من خلايا لايدك Leydig cell وهي خلايا بينية interstitial cell تقع بين النبيبات الناقلة للمني وتكون هذه الخلايا مسؤولة عن افراز الأندروجين الذي يكون أساسي ومهم في الذكور ويعرف بهرمون الشحمون الخصوي Testosterone بتأثير السيطرة الهرمونية القادمة من الغدة النخامية Pituitary gland وفي هذه الحالة تعد الخصية غدة صماء داخلية الإفراز Endocrine gland (Al , 2013) .

#### 1.5.4 . الخصية Testes

هي غدة بيضوية الشكل يبلغ وزنها من (5-7) غرام وقطرها (2.5) سنتمتر ويصل طولها إلى (4-5) سنتمتر وهي غدة ذات افراز مختلط ، تقع الخصية اليسرى في مستوى أسفل من الخصية اليمنى وهي أكثر فعالية وأكبر حجماً ؛ بسبب زيادة امدادات الدم فيها ، تنمو في التجويف البطني في أثناء النمو الجنيني ثم تنزل قبل الولادة او بعدها بمدة قليلة في كيس الصفن Scrotal Sac ، الذي عبارة عن كيس جلدي ينتج من انبعاث خارجي من الجلد ويكون على هيئة جيب خارجي من جدار الجسم يقسم من الخارج إلى قسمين عن طريق نسيج ضام سطحي يسمى بالرفاه السطحي Superficial Raphe (الحسني والهيدي ، 1990) يتألف جدار كيس الصفن من عدة طبقات عضلية ملساء تنبسط عند الحرارة وتتكمش بالبرودة ، أما وظيفته فهي حفظ الخصيتين عند درجة حرارة أقل من درجة حرراه الجسم بحوالي درجتان (35-36) درجة مئوية، إذ إن عملية إنتاج الحيوانات المنوية تتأثر بدرجات الحرارة ولا تستطيع البقاء عند درجة حرارة الجسم (Silverman and Tell , 2004) وتكون العضلات الخاصة التي تمتد بين الجسم وكيس الصفن هي المسؤولة على الحفاظ على الحرارة المنخفضة لكيس الصفن ، فعندما ترتفع درجات الحرارة تنبسط هذه العضلات وتبعد الخصيتان من الجسم والعكس صحيح (Patton, 2018) ، وتحاط الخصية من كافة أسطحها الجانبية و الأمامية ما عدا سطحها الخلفي بغشاء مصلي Serous membrane يعرف بالغلالة الغمدية Tunica Vaginalis، والتي تتألف من طبقة جدارية خارجية Outer Parietal Layer و طبقة داخلية أحشائية Inner visceral Layer ، وتحت هذه الغلالة تحاط الخصية بمحفظة أو غلاف من نسيج

ضام كثيف يعرف بالغلالة البيضاء Tunica albuginea يشتمل على بعض الألياف العضلية الملساء ، تتنخض الغلالة البيضاء في السطح الخلفي للخصية لتكون طبقة داخلية من نسيج ضام رخو غني بالأوعية الدموية من غلاف الخصية الوعائية التركيب الذي يقع تحت الغلالة البيضاء تعرف بالغلالة الوعائية Tunica Vasculosa (Patton, 2018)، وهناك حواجز ليفية داخل الخصية تمتد من الجزء الخلفي المنتخض للغلالة البيضاء تقسم الخصية إلى (200-300) حجيرة أو ردهات هرمية الشكل تعرف بالفصيصات الخصوية Testicular lobules ويشتمل كل فصيص (2-5) من النبيبات الملتوية على بعضها بكثرة يطلق عليها النبيبات الناقلة للمني Seminiferous tubules وتعد هذه الأنابيب مواقع لتكوين الحيوانات المنوية وتمثل حوالي (70-90%) من وزن الخصية الطبيعي عند البالغين (Schlegel and Katzovitz, 2020)، وتكون النبيبات المنوية مبطنة بالظهارة المنوية التي تتكون من خلايا سرتولي والخلايا المولدة للنطف والتي تقع على الغشاء القاعدي وتتواجد في العديد من الأشكال المشتقة بالتتابع والتي تسمى سليفات النطف (Atalar, 2023) ، إن الخلايا المولدة للحيوانات المنوية تنتج عن طريق سلسلة من الانقسامات الاعتيادية للخلايا الجذعية المولدة للنطف Spermatogonial stem cells ثم تهجر هذه الخلايا تدريجياً نحو التجويف خلال الانقسام الاختزالي اللاحق أثناء تكوين الحيوانات المنوية حتى يتم إطلاق سليفات النطف غير الناضجة في تجويف النبيبات Spermatogonia، أما خلايا سرتولي فتلاصق الغشاء القاعدي وتمتد نهايتها القمية إلى التجويف ، أما انويتها فتكون بيضوية أو مربعة ، وهي مسؤولة عن العديد من الوظائف الضرورية لتطور النطف وبقائها كالتغذية والحماية والبلعمة وإنتاج بروتينات مهمة مثل Androgen binding protein (ABP) و Inhibin (Al, 2013).

#### 4. 5. 2. البربخ Epididymis

البربخ هو أنبوب كثير الالتواء وطويل إذ يبلغ طوله حوالي (7) أمتار مبطن بخلايا عمودية وطبقة مهدبة كاذبة ترتكز على غشاء قاعدي يتألف من نسيج ضام رخو غني بالأوعية الدموية والألياف العضلية الملساء ، يقع البربخ داخل تجويف الصفن مع الخصية ويتصل البربخ بحاقتها من الخلف عن طريق نسيج رابط مؤلف من قنبيات صادرة ضيقة تنتقل بواسطتها الحيوانات المنوية من الخصية إلى الوعاء الناقل (Atalar, 2023) ، ويضم البربخ ثلاث مناطق هي منطقة الرأس Caput وتكون نهايته الأمامية المتضخمة القريبة من الخصية ، يتصل رأس البربخ بالخصية عن طريق القنبيات الصادرة Efferent ductules التي يتراوح عددها من (13-23) قنية ملتفة حلزونية وتحاط بنسيج ضام ، يبلغ قطر كل قنية (0.05) ملليمتر أما طولها فيصل إلى (6-8) سنتمتر ، ويكون تجويف هذه القنبيات متموج وغير منتظم ،

ولها سطح املس منتظم وتبطن هذه القنيات بظهارة بسيطة تتكون من خلايا عمودية مهدبة وبعض الخلايا الإفرازية المكعبة غير المهدبة تتركز على الغشاء القاعدي وتتبادل مجاميع من الخلايا العمودية الطويلة مع مجاميع أخرى من الخلايا القصيرة والتي تحتوي على أهداب تكون وظيفتها الأساسية هي نقل الحيوانات المنوية عبر القنيات (Cooper, 2012) ، وتصبح بطانتها عمودية فقط في نهاية القنيات الصادرة وتلتوي القنيات على بعضها البعض لتشكل رأس البربخ Caput ثم تلتقي مع بعضها لتشكل قناة كبيرة تسمى قناة البربخ Ductus Epididymis والتي تمتد من رأس البربخ إلى جسم البربخ Corpora ، وهي منطقة وسطية ضيقة تنتهي بمنطقة ذيل البربخ Cauda والتي تمتد إلى الاسفل وتتصل مع الأسهر ، إن عملية نضج الحيوانات المنوية تحدث في منطقة الرأس والجسم ، فيما تكتسب النطف القدرة على الحركة والإخصاب في منطقة الذيل ، ومن الجدير بالذكر إن من أهم وظائف البربخ هو الحفاظ على النطف الحية و تخزينها لاحتوائه على بعض المواد الغذائية اللازمة لنشاطها (Sullivan et al., 2019).

# الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

**MATERIALS and  
METHODS**

## 1.3. المواد والأجهزة والادوات المواد المستخدمة

## 1.1.3. الأجهزة المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ

الجدول (1-3) الأجهزة المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ

ت	الأجهزة Devices	الشركة Company	المنشأ Origin
14	اوكيولر Ocular	Human scope	Germany
2	ثلاجة Refrigerator	Concord	France
11	جهاز السكسوليت Soxhlet apparatus	Daihan Labtech	Korea
1	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Hermile Lab	Germany
12	جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer uv	Apple 203	Japan
9	حمام مائي Water bath	Chicago Surgical & Electrical	U.S.A
3	خلاط كهربائي Blender	USA co	Japan
4	الصفحة الساخنة Hot plate	Sanyo	India
7	فرن كهربائي Electric oven	Lassco	Germany
8	كاميرا رقمية Digital Camera	Canon	Japan
13	المجهر الإلكتروني المخصص لفحص السائل البربخي	Und HandelsgebmbH	Austria
5	مجهر ضوئي Microscope	Human scope	Germany

Italy	Human scope	Rotatory microtome المشرّاح الدوار	6
Germany	Sartorius	Electronic ميزان حساس الكتروني sensitive balance	10

### 2.1.3 الأدوات المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ

الجدول (2-3) الأدوات المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ

Origin المنشأ	Company الشركة	Tools الأدوات	ت
USA	Oxford	Gavage أداة التجريع	7
Jordan	Gold star	Gel tube أنابيب	1
China	Lab-Tech	Eppendorf انابيب حفظ الامصال Tubes	11
Germany	Harshman	Staining Gar أواني تصبغ زجاجي	3
Spain	Scharlau	Ethanol %96 ايثانول	10
China	Kardelen	Slides and شرائح زجاجية واغطيتها cover	2
Pakistan	Hidrophile	Dissecting Set عدة تشريح	8
Turkey	China MHEC	Medical cotton قطن طبي	5

Germany	S.I.E.	Micropipette ماصة	9
S.A.R.	Papatya	Disposable محاقن طبية حجم (5) مل Syringe	4
Belgium	ALBET	Filter-paper ورق ترشيح	6

### 3.1.3 : المواد الكيميائية المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ

الجدول (3-3) المواد الكيميائية المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ

Origin المنشأ	Company الشركة	Materials المواد	ت
Spain	Scharlau	Ethanol %96 ايثانول	8
England	BDH	Thiobarbituric حامض الثايوباربيتوريك acid(TBA)	1
, DEVA Holding	TURKEY	Doxorubicin الدوكسوروبسين	20
Italy	Histo-Line OWax, Lab	شمع البارافين Paraffin Wax ، درجة ذوبانه 60 درجة مئوية	4
France	Bio Merieux AS.	عدة فحص الكليسيريدات الثلاثية TG	16
France	Bio Merieux AS.	عدة فحص SOD	18
France	Bio Merieux AS.	عدة فحص Total cholesterol	15
France	Bio Merieux AS.	عدة فحص البروتين الدهني عالي الكثافة HDL	17

France	Biomerieux	عدة فحص الكاتليز CAT	6
France	Biomerieux	عدة فحص الكلوتاثيون GSH	5
France	Spectrum	عدة فحص المألون دياليهايد MDA	7
U.S.A	Monobind inc.	عدة فحص هرمون ICSH ELIZA ICSH Kit	14
U.S.A	Monobind inc.	عدة قياس هرمون FSH ELIZA Kit FSH	12
U.S.A	Monobind inc.	عدة قياس هرمون T ELIZA Testosterone kit	13
Iraq	Iraqi co.	فورمالين Formalin	9
India	Himedia Lab. Pvt. Ltd.	كلوروفورم Chloroform	10
India	Himedia Lab. Pvt. Ltd	مادة DPX	11
Iraq	Pioneer	محلول الملح الفسيولوجي 0.9% Normal saline	19
England	BDH	ملون الايوسين Eosin Stain	2
England	BDH	ملون هيماتوكسيلين Hemotoxyline Stain	3

## 2.3 . طرائق العمل Methods

### 1.2.3 . الحيوانات المستعملة في التجربة

استخدمت في هذه الدراسة ذكور الجرذ الأبيض المختبرية البالغة و البالغ عددها (84) جرذاً ، والتي تم الحصول عليها من كلية الصيدلة / جامعة كربلاء ، وقد تراوحت أوزانها من (225-250) غراما وأعمارها بين (12-14) أسبوعا. للفترة من 2024/3/25 ولغاية 2024 /11/25 ، وضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية مغطاة بالمعدن مع تغطية الأرضية بنشارة الخشب مع مراعاة تبديلها من حين الى آخر في تحت ظروف تهوية مناسبة وبدرجة حرارة (22±5) ، ووقت التعرض للضوء والظلام (12-12) ساعة، كما تم توفير الماء والغذاء المكون من العليقة الحيوانية *Ad libitum*، وتركزت الحيوانات لمدة اسبوعين للتأقلم قبل بدء التجربة .

### 2.2.3 . تصميم تجارب الدراسة Design of the study experiments

تضمنت الدراسة على ثلاث تجارب ، تجربتين أوليتان وتجربة رئيسة ، تضمنت التجربة الأولى تحديد التركيز الأكثر فعالية من المستخلص الكحولي لنبات الهليون من بين ثلاثة تراكيز تصاعديّة (400، 500 ، 600) ملغم /كغم من وزن الجسم إذ تم اختبار فعاليتها عبر فحص مستوى تركيز انزيم SOD المضادة للأكسدة في مصل الدم لمدة 30 يوماً . أما التجربة الثانية اقيمت بناءً على نتيجة التجربة الأولى إذ حدد التركيز الأكثر فعالية من المستخلص الكحولي لنبات الهليون (500) ملغم /كغم من وزن الجسم ثم عمل منه مستخلص نانوي باستخدام أوكسيد الزنك ثم وضع بثلاث تراكيز (125 ، 250 ، 375) ملغم /كغم من وزن الجسم واختير التركيز الأفضل بواسطة فحص مستوى تركيز انزيم SOD في مصل الدم لمدة 30 يوماً وكان التركيز (250) ملغم /كغم من وزن الجسم هو الافضل .

### 2.2.3 . 1. التجربة الرئيسية Main experiment

أقيمت التجربة الرئيسية بناءً على نتائج التجريبتين الأولى والثانية وقد قسمت فيها حيوانات التجربة البالغ عددها (36) جرذاً عشوائيا وبواقع 6 حيوانات لكل مجموعة على النحو الآتي :

1- المجموعة الاولى (G1) : (مجموعة السيطرة السالبة) تعطى الماء الاعتيادي والعليقة بشكل حر لمدة شهرين .

- 2- المجموعة الثانية (G2) : ( مجموعة السيطرة الموجبة ) تحقن تحت البريتون بعقار الدوكسوروبين جرعة ( 2 ) ملغم / كغم من وزن الجسم مرة واحدة كل اسبوع لمدة شهرين لمدة شهرين (Mohamed *et al.*,2015)
- 3- المجموعة الثالثة (G3) : جرعت فمويًا يوميًا بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون (500) ملغم /كغم من وزن الجسم
- 4- المجموعة الرابعة (G4) : جرعت فمويًا يوميًا بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون (500) ملغم /كغم من وزن الجسم وبعد 2-4 ساعات حقنت بعقار الدوكسوروبين ( 2 ) ملغم / كغم من وزن الجسم مرة واحدة كل اسبوع لمدة شهرين.
- 5- المجموعة الخامسة (G5) : جرعت فمويًا يوميًا بالمستخلص النانوي لنبات الهليون (250) ملغم /كغم من وزن الجسم
- 6- المجموعة السادسة (G6) : جرعت فمويًا يوميًا بالمستخلص النانوي لنبات الهليون (250) ملغم /كغم من وزن الجسم وبعد 2-4 ساعات حقنت بعقار الدوكسوروبين ( 2 ) ملغم / كغم من وزن الجسم مرة واحدة كل اسبوع لمدة شهرين .

### 3.2.3 تحضير المستخلص الكحولي لنبات الهليون

تم الحصول على سيقان الهليون الطازجة المستعمل في هذه الدراسة استيراد من المكسيك عن طريق علوة الرشيد / بغداد ، غسلت سيقان نبات الهليون الطازجة جيدا بالماء ، ووضعت في الفرن لتجفيفها ثم طحنت في طاحونة الأعشاب لكي يتم الحصول على مسحوق ناعم ، حضر المستخلص الكحولي حسب طريقة Symes وجماعته (2018) عن طريق مزج النبات المطحون مع الكحول بتركيز 70% بنسبة (100) غم من النبات المطحون مع لتر من الكحول من ثم يترك لمدة 48 ساعة في جهاز السكسوليت Soxhlet ثم يرشح ويصفى بواسطة عدة طبقات من الشاش ويصب في اواني معقمة ويوضع في الفرن ليجف بدرجة 45 درجة مئوية في فصل الشتاء و37 درجة مئوية في فصل الصيف ، ثم يجمع المستخلص ويقشط ويكون وزنه (4) غم يوضع في اواني زجاجية معقمة في الثلاجة لاستخدامها لاحقا في التجربة ، إذ تم تحضير الجرعة بتركيز 500 ملغم /كغم وحسب أوزان الحيوانات .

## 4.2.3. تحضير المستخلص النانوي لنبات الهليون

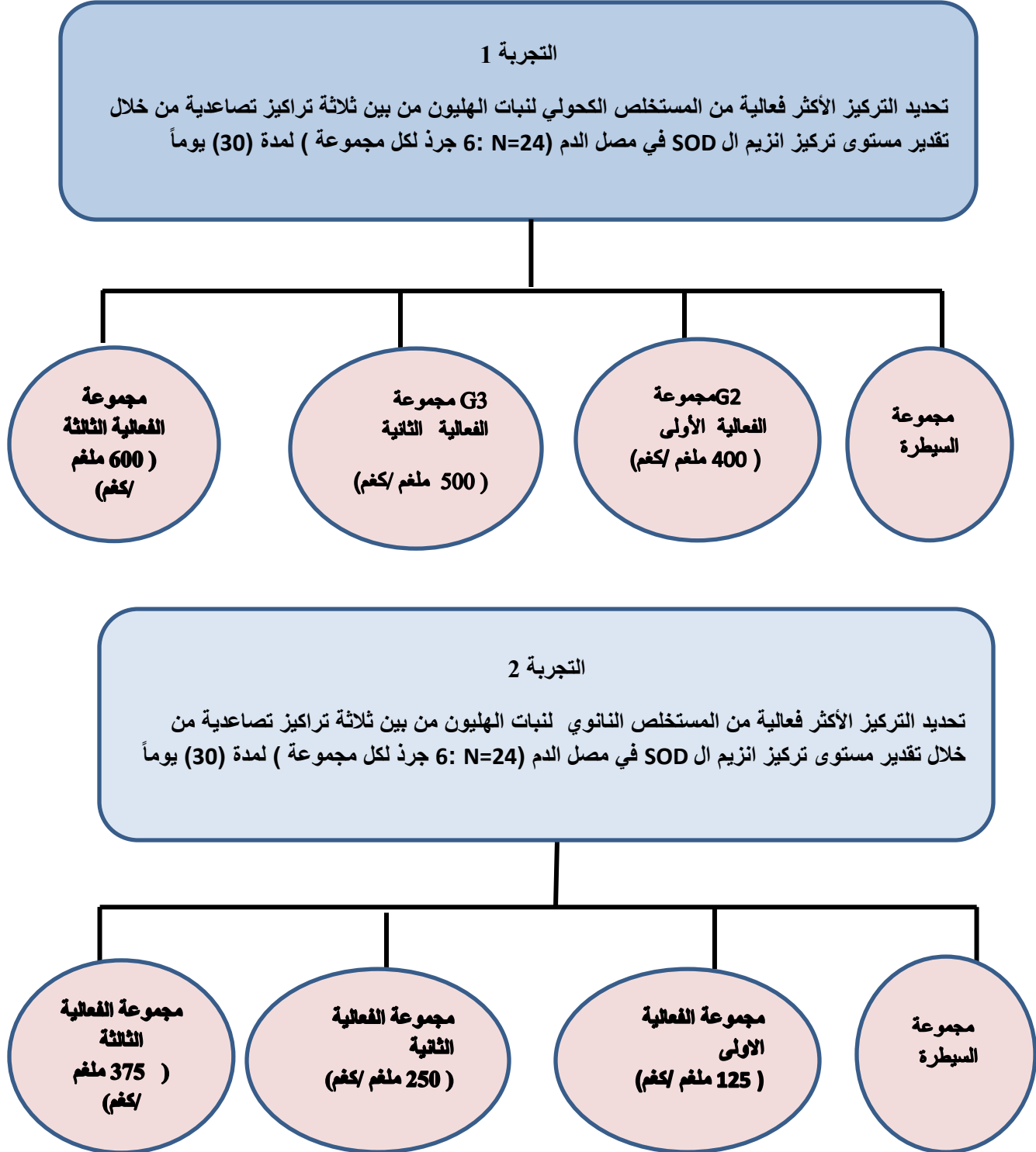
تم تحضير المستخلص النانوي بوساطة اضافة 1 غم من أوكسيد الزنك إلى 50 مل من الماء المنزوع من الايونات ، بعدها تم اضافة 1 غم من المستخلص الكحولي لنبات الهليون ومن ثم يحرك المزيج بوساطة المحرك المغناطيسي Magnetic stirrer لمدة (24 ساعة) وبدرجة حرارة الغرفة بعدها يوضع المزيج في الحاضنة الهزازة Shaker incubator لمدة 18 ساعة و بدرجة حرارة 40 درجة مئوية و ومن ثم فصل الراسب بوساطة جهاز الطرد المركزي لمدة 20 دقيقة بسرعة 3000 دورة / دقيقة و ثم يتم غسل الراسب بالماء المفرغ من الايونات عدة مرات الصورة (1-3) ، ومن ثم يجفف بالفرن الكهربائي بدرجة حرارة 50 درجة مئوية ويتم طحنه جيداً فيما بعد بالهاون الخزفي ، ثم يحفظ هذا المسحوق في الثلاجة لحين الاستخدام .(Bashi ., et al 2013).



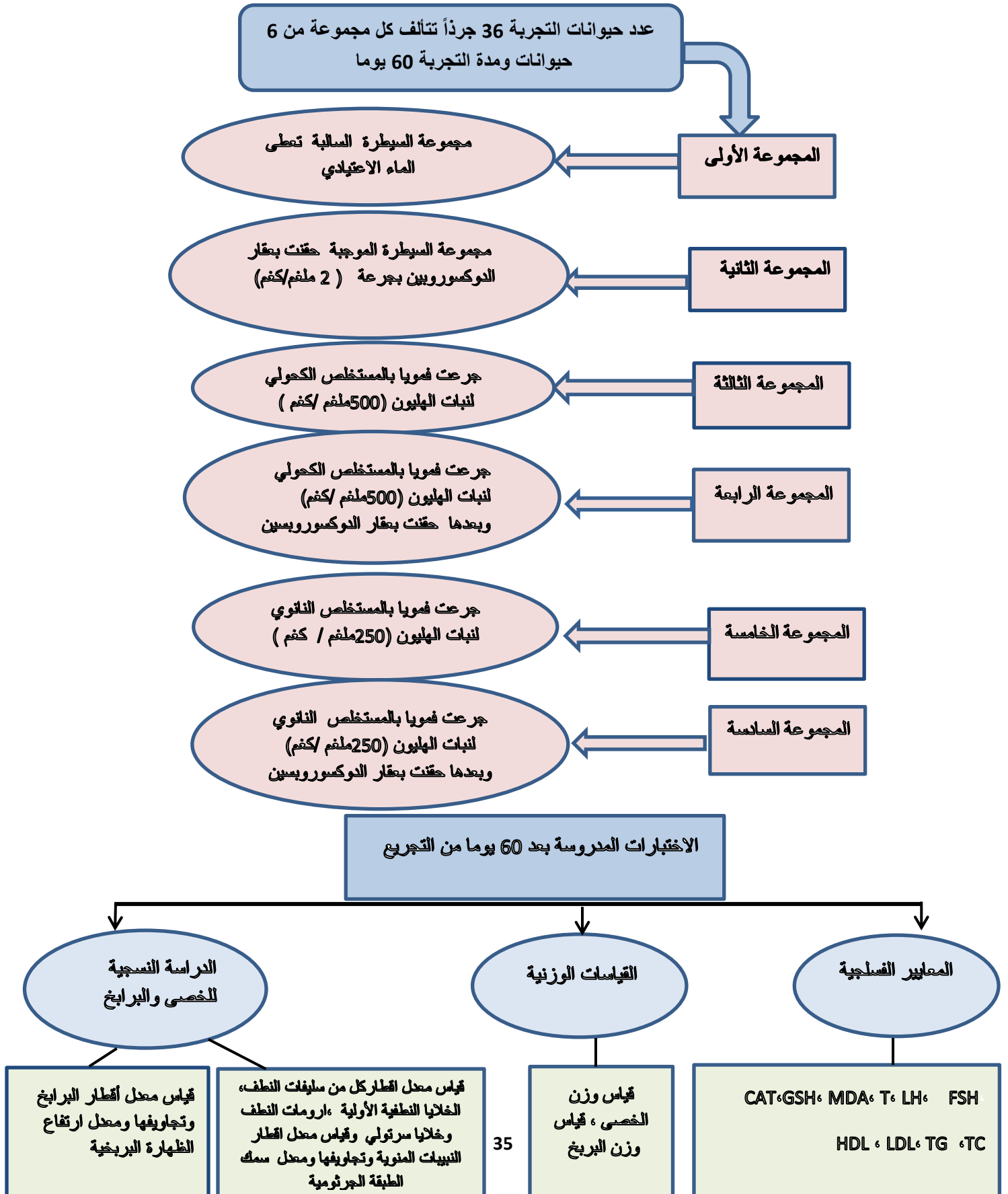
الصورة (1-3) توضح المستخلص النانوي لنبات الهليون اثناء غسله بالماء المقطر

## 5.2.3. مخططي تجارب الدراسة :

## الشكل (1-3) مخطط التجريبتان الأوليتان



الشكل (2-3) مخطط التجربة الرئيسية :



### 6.2.3. تشخيص المستخلص النانوي

للتأكد من التخليق الحيوي للمستخلص النانوي من نبات الهليون تم استخدام أربعة طرق وهي تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) Fourier transform infrared spectroscopy ومجهر القوة الذرية (AFM) Atomic Force Microscope والمجهر الإلكتروني الماسح (SEM) Scanning Electron Microscope وطيف الأشعة حيود الأشعة السينية (XRD) Diagnosis by X-ray diffraction.

### 6.2.3.1 المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) Scanning Electron Microscope

استخدم هذا الفحص بالمجهر الإلكتروني الماسح لغرض معرفة اقطار وأحجام و أشكال جسيمات أكسيد الزنك النانوي (ZnO) المحمل عليها المستخلص الكحولي لنبات الهليون ، ويتم هذا الفحص بوضع 100 ميكروليتر من عينة المستخلص النانوي على شريحة زجاجية ومن ثم تترك لتجف لمدة 5 دقائق لتتشكل فيما بعد طبقة رقيقة و التي ترسل عليها حزمة من الإلكترونات لغرض اظهار شكل وحجم الجسيمات النانوية .

### 6.2.3.2 مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic Force Microscope

تم فحص المستخلص النانوي لنبات الهليون بعد تحميله على مركب أكسيد الزنك النانوي باستخدام مجهر القوة الذرية AFM لغرض قياس خشونة السطح و اقطار وحجوم و وتجمعات الجزيئات النانوية وحسب طريقة (Kaman and Dutta, 2019) إذ يتم فيها تحديد حجم وشكل الجسيمات النانوية عبر وضع غشاء رقيق للعينة على شريحة زجاجية بإسقاط 100 مايكروليتر من العينة على الشريحة، ومن ثم تترك لتجف لمدة 5 دقائق وبعدها مسحت الشرائح ضوئياً باستعمال AFM، وقد تم فحص العينات في إيران.

### 6.2.3.3 تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء Fourier transform infrared

### (FTIR) spectroscopy

يتم هذا الفحص عن طريق ترسيب قطرة من النموذج على شريحة زجاجية ثم تترك لتجف في داخل الفرن الكهربائي بدرجة (60C<sup>0</sup>) ولمدة (30) دقيقة ، ثم تعمل على شكل عجينة مع مادة سائلة عالية اللزوجة مثل زيت البرافين النوجول (Nujol) ثم يوضع مقدار بسيط من هذه العجينة بين قرصين من بروميد

البوتاسيوم (KBr) لتكوين طبقة رقيقة جداً ومن ثم تفحص بجهاز (Fourier transform infrared). والغرض من هذا الفحص هو تحديد المجاميع الفعالة في المستخلص النباتي وتعمل هذه المجاميع كمواد مثبتة ومختزلة ومغلقة لجسيمات أو أكسيد الزنك النانوي (Bobbu *et al.*; 2016).

### 6.2.3.4. التشخيص باستخدام طيف الأشعة حيود الأشعة السينية

#### Diagnosis by X- ray diffraction (XRD)

استخدم طيف حيود الأشعة السينية (X-Ray) لتشخيص المستخلص النانوي لنبات الهليون بعد تحميله على مركب أو أكسيد الزنك النانوي إذ يوضح الاختلاف في سمك الطبقة قبل وبعد عملية الإقحام للمستخلص النباتي الاعتيادي باستخدام ضوء أحادي الطول الموجي  $\text{\AA}$  (1.5104) ضمن المدى الزاوي  $(2\theta)$  ( هو  $0-80$  درجة ومن مصدر  $\text{Cu- } k\alpha$  ، وحسب قانون براك  $n\lambda = 2d\text{Sine } \Theta$  لاستخراج قيمة سمك الطبقة (d) قبل وبعد عملية الإقحام إذ ان :  
 $\Theta$  :زاوية الحيود للأشعة السينية( أنبوبة نحاس).

**d.** :المسافة البلورية العمودية بين مستويين متوازيين

**$\lambda$**  : الطول الموجي للأشعة السينية المستخدمة ( أنبوبة نحاس).

**n** :رتبة المستوى البلوري الذي يتكون منه حيود للأشعة السينية (Holder and Schaak, 2019)

### 7.2.3. جمع عينات الدم Collection of The Blood 's Samples

جوعت الحيوانات لمدة 12 ساعة ثم جمعت عينات الدم بعد تخدير الحيوانات باستعمال مادة التخدير الكلوروفورم إذ وضعت قطنة حاوية على المادة المخدرة في علبة كبيرة موجود فيها الحيوان ثم تغلق ليتم تخديره عن طريق التنفس، استخراج الجرذ بعدها وسحب الدم منه من القلب مباشرة بمقدار 5 مل عن طريق طعنة القلب Cardiac puncture لغرض الحصول على أكبر مقدار من الدم ، بعدها وضع الدم في أنابيب اختبار خالية من المادة المانعة للتخثر (Gel Tubes) ثم يتم فصل المصل بوساطة جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة / الدقيقة ولمدة 15 دقيقة، ومن ثم نقل المصل إلى أنابيب بلاستيكية صغيرة Eppendorf Tubes و حفظت هذه الأنابيب في حالة تجميد عند درجة حرارة تقدر بـ 20- مئوية لحين

إجراء الفحوصات الهرمونية (T, H, FSH) وفحوصات المؤكسدات ومضادات الاكسدة (MDA ، CAT ، GSH) وفحوصات Lipid profile (TC ، TG ، LDL ، HDL) عليها لاحقاً.

وبعد أن أخذت عينات الدم من الحيوانات شرحت واستأصلت الأنسجة والأعضاء المطلوبة ، وعزلت الخصى والبربخ الأيمن ومن ثم تم غسلها بالماء لإزالة الدم الموجود عليها ، بعدها تم تجفيفها عن طريق وضعها على ورق نشاف، ثم قطعت هذه الأعضاء إلى قطع صغيرة لضمان وصول المادة الحافظة اليها وحفظت في عبوات معلمة جافة و نظيفة ومحكمة الغطاء حاوية على مادة الفورمالين Formalin 10% ، وبعد ذلك تركت هذه العبوات لحين إجراء عملية التقطيع النسجي عليها ، أما البربخ الأيسر فقد تم هرسه بالمشروط هرسا جيدا بشكل أني لغرض فحص معالم النطف .

### 8.2.3. تشخيص المركبات في نبات الهليون باستخدام جهاز كروماتوغرافيا الغاز ومطياف

#### الكتلة Gas chromatography –Mass Spectrometry Analysis (GC-MS)

شخص مستخلص نبات الهليون كيميائيا بوساطة جهاز كروماتوغرافيا الغاز – مطياف الكتلة (GC-MS) وحسب الخطوات التالية في مركز الأمين للبحوث / النجف الأشرف وحسب الخطوات التالية :

- 1- نوع عمود الفصل المستعمل في هذا التشخيص من نوع HP-5ms ultra Inert بقطر داخلي(0.25) مايكرومتر و قطر (25) ملليمتر وبطول (30) متراً يعمل في وضع Electron Affect Mode 70- EV(كاشف ثابت إلكترونياً).
- 2- استعمل غاز الهليوم بنقاوة 99.99 كحامل للمواد الفعالة.
- 3- حقن الجهاز ب 1مايكرو لتر من مستخلص نبات الهليون
- 4- الضغط 11.93رطل/ بوصة مربعة.
- 5- درجة حرارة 310 AUX مئوية.
- 6- وضعت درجة حرارة الحاقن عند 250مئوية في مدى مسح 500-50مئوية/ضغط.
- 7- وضعت درجة حرارة الفرن عند البدء على 80 درجة مئوية ثم ترتفع بمعدل 10 درجة مئوية / الدقيقة و لمدة 10دقائق حتى تصل إلى 180 درجة مئوية في المنحدر الاول، ثم ترتفع في المنحدر 2 بمعدل 10م ° / دقيقة ولمدة 10دقائق لتصل إلى 280 مئوية , وفي المنحدر 3 ترتفع بمعدل 5 درجة مئوية / الدقيقة لتصل في النهاية إلى 300درجة مئوية.

- 8- حددت المركبات عن طريق مقارنة أطيافها بتلك الموجودة في مكتبات الطيف الكتلي من خلال مقارنة وأنماط تجزئة أطياف الكتلة ومؤشرات الاحتفاظ بها بالمركبات المخزنة على مكتبة الكمبيوتر.
- 9- بلغ الوقت المستغرق في تحليل العينة 24 دقيقة .

### 3.3 معايير الدراسة parameters of study

#### 3.3.1 التغيرات الوزنية Change of Weights

#### 3.3.1.1 وزن الجسم (غم) Body Weight (gm)

وزنت الحيوانات قبل وبعد انتهاء التجربة باستعمال الميزان الالكتروني ، وتم حساب معدل الكسب الوزني حسب المعادلة الآتية :

معدل الكسب الوزني = معدل الوزن النهائي - معدل الوزن الابتدائي

#### 3.3.2.1 وزن الأعضاء التناسلية Weight of Reproductive Organs

بعد أن تم استئصال الأعضاء التناسلية (الخصى والبرابخ) تم إزالة الأجزاء الدهنية والأنسجة المحيطة بها ثم وزنت هذه الأعضاء التناسلية المأخوذة باستخدام الميزان الحساس وتم حساب وزن الأعضاء

التناسلية وفقاً للمعادلة التالية =  $100 \times \frac{\text{وزن العضو (ملغم)}}{\text{وزن الجسم (كغم)}}$  (احمد و توفيق ، 2006)

#### 3.3.2.2 المعايير الفسيولوجية للخصوبة physiological parameters of fertility

##### 1.2.3.3 دراسة معايير النطف في البربخ Study of epididymis sperm parameters

تم استئصال البربخ الأيسر ثم عزل الذيل ووضع في طبق بتري وغمر بـ (1) مل من المحلول الفسيولوجي الدافئ ، وهرس هرساً جيداً إلى قطع صغيرة جداً بواسطة مشرط حاد لغرض تحرير النطف الموجودة فيه (Hinting, 1989) ، ترك المزيج لمدة 3-5 دقائق في الحاضنة بدرجة (37) درجة مئوية، وبعدها تم وضع قطرة من الخليط بواسطة ماصة باستور على شريحة زجاجية أخرى نظيفة وجافة غطيت القطرة بـ Cover slid وفحصت تحت المجهر الالكتروني (micros AUSTRIA) المخصص لفحص السائل المنوي باستعمال القوة (40 x) لحساب معالم النطف البربخية الآتية : تركيز النطف Sperm

concentration النطف الحية Sperm Vitality ، حركة النطف Sperm Motility النطف الغير السوية Normal Sperms .

### 3.3.3. تقدير مستويات الهرمونات Estimation of hormones levels

قدرت مستويات الهرمونات في المصل باستخدام طريقة التقدير المناعي الممتص المرتبط إنزيمياً Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ، و قد وضعها الباحث Wisdom (1976) . قرأت الامتصاصية في جهاز ELISA Reader على الطول الموجي (450) نانوميتر إذ تم قياس مستويات هرمون الشحمون الخصوي والهرمونين والمحفز للجريبات و المحفز للخلايا البينية باستخدام عدة التحليل ( Kit ) الخاصة بكل نوع من تلك الهرمونات.

### 3.3.3.1. تقدير مستوى هرمون الشحمون الخصوي Testosterone Estimation of hormones levels

#### • المبدأ Principle

أساس هذا الاختبار يقوم على مبدأ الارتباط بين المستضدات والأجسام المضادة فعند إضافة كاشف البيوتين Biotin Reagent (الجسم المضاد) وكاشف الإنزيم Enzyme Reagent إلى الحفر الحاوية على عينات المصل أو المحاليل القياسية فان الأخير يتفاعل مع كاشف الإنزيم ومع هرمون الشحمون الخصوي كل على حدة ، كما أنه يتفاعل مع مركب الـ Streptavidin عقب ارتباطه بهذه المستضدات لتكوين معقد سندويج مرتبط بالطور الصلب ، في الخطوة الأخيرة تضاف المادة الأساس ثم تقرأ الامتصاصية عند طول موجي (450)نانومتر.

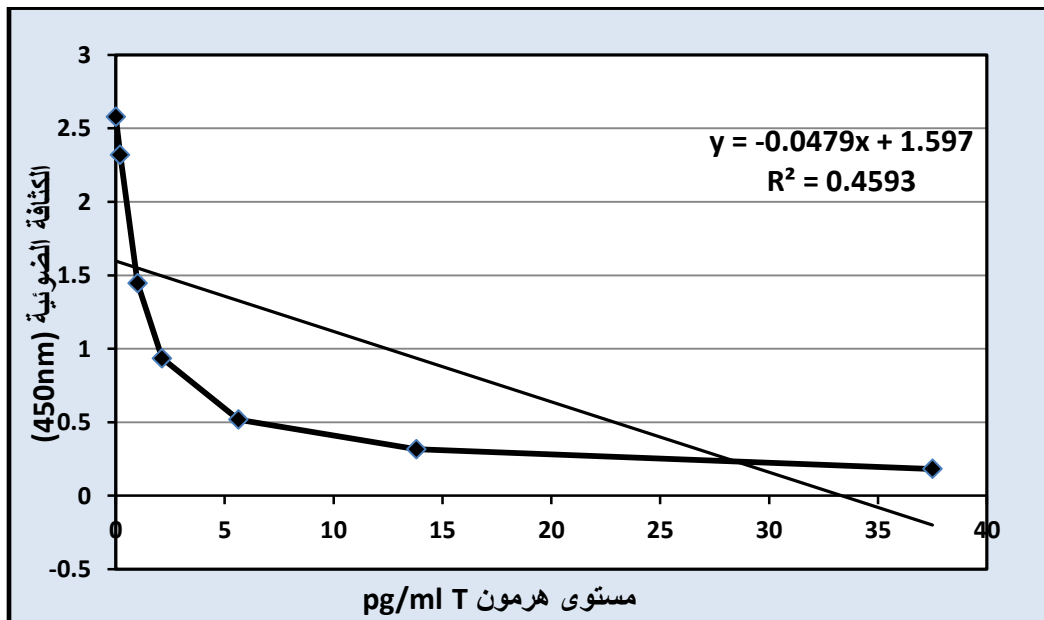
#### • طريقة العمل Procedure

- 1- يوضع العدد المناسب من الحفر على المسند الخاص بها الجاهز مع طقم الهرمون .
- 2- توضع (20)ملي مايكرون من عينات المصل أو المحلول القياسي في الحفر المخصصة لها .
- 3- تؤخذ (50) ملي مايكرون من الكاشف الإنزيمي وتضاف للهرمون في كل حفرة.
- 4- يتم رج الحفر بلطف لمدة (20-30) ثانية بهدف مزجها .
- 5- توضع (50) ملي مايكرون من كاشف البيوتين إلى كل حفرة
- 6- يتم رج الحفر بلطف مرة اخرى لمدة (20-30) ثانية لتمزج .

- 7- يتم تغطية الصفيحة وتحضن لمدة 60 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة.
- 8- يستخدم ورق ماص لإزالة محتويات الحفر بالنقر.
- 9- يوضع بفر الغسيل لغسل الصفيحة خمس مرات.
- 10- يضاف في كل حفرة (100) ملي مايكرون من محلول المادة الاساس .
- 11- تحضن في درجة حرارة الغرفة لمدة 15 دقيقة.
- 12- يوضع (50) ملي مايكرون من محلول الايقاف في كل حفرة ثم يمزج بلطف لمدة (20-15) ثانية.
- 13- بعد (30) دقيقة من إضافة محلول الايقاف تقرأ الامتصاصية في كل حفرة عند طول موجي (450) نانومتر.

### الحسابات calculation

يرسم منحنى المعايرة بين قيم التراكيز للمحاليل القياسية الموجودة (على المحور السيني) تقابلها قيم الكثافة الضوئية (OD) Optical Density (على المحور الصادي). ثم يحدد أفضل خط مستقيم يمر على أغلب النقاط لكي يستخدم في تحديد تركيز الهرمون في عينات المصل بناءً على قيم امتصاصيتها، أو يستخدم الكمبيوتر لاستخراج معادلة المستقيم إذ تستخدم هذه المعادلة في استخراج تركيز الهرمون بعد إدخال قيمة الكثافة الضوئية للعينة، كما في الشكل (3-3).



الشكل (3-3) المنحنى القياسي لتقدير هرمون الشحمون الخصوي T

## 3.3.3. 2. قياس مستوى الهرمون المحفز للجريبات : Estimation of FSH level

## • المبدأ Principle

يعتمد مبدأ الاختبار لقياس الهرمون على أساس التفاعل بين المستضد Antigen ( الهرمون في محلول القياسي ) وبين الجسم المضاد و الإنزيم (Biotinylated monoclonal antibody) ضمن محلول الكاشف الإنزيمي للهرمون المحفز للجريبات FSH-Enzyme Reagent (مجهز ضمن عدة القياس) ليتشكل معقد يشبه السندويج، وفي الوقت نفسه يتفاعل الجسم المضاد مع مركب Streptavidin المرتبط بالحفر فيصبح المعقد مرتبط بالطور الصلب (الحفر) ، ثم يضاف في المرحلة الأخيرة النهائية محلول المادة الاساس ، وتقرأ الامتصاصية عند طول موجي (450)نانومتر.

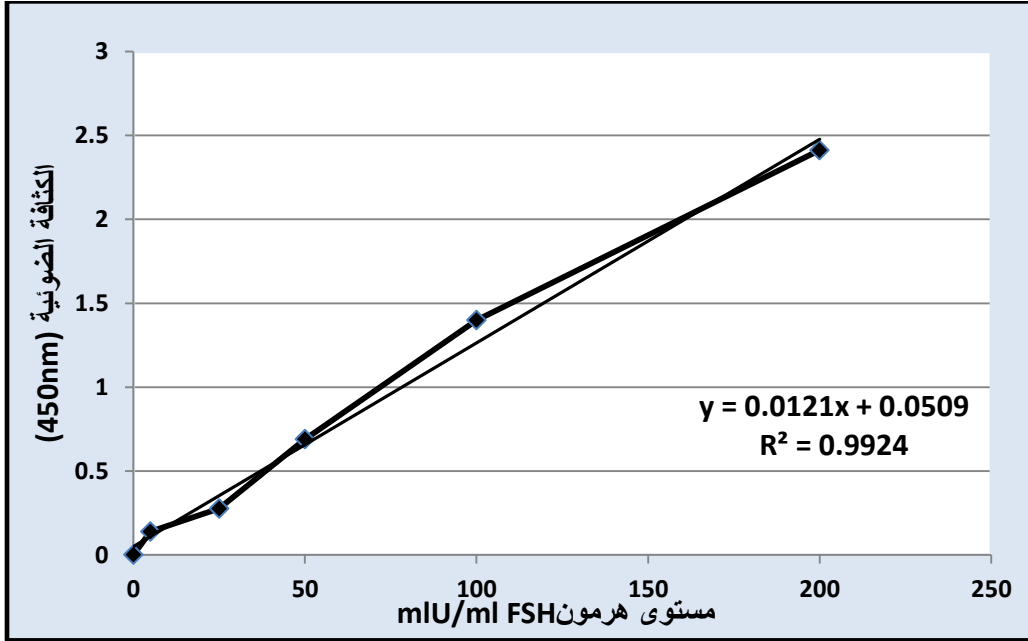
## • طريقة العمل

- 1- يوضع على الحامل الخاص العدد المناسب من الحفر والمجهز مع طقم الهرمون .
- 2- وتوضع في الحفر (50) ملي مايكرون من عينات المصل أو المحاليل القياسية.
- 3- يوضع في كل حفرة (100)ملي مايكرون من محلول الكاشف الإنزيمي للهرمون المحفز للجريبات FSH-Enzyme Reagent .
- 4- تمزج المحتويات بدقة لمدة (20-30) ثانية .
- 5- تحضن عند درجة حرارة الغرفة و لمدة (60) دقيقة.
- 6- تتم ازالة الخليط المحضون من الحفر عن طريق النقر بالأصبع أو بوساطة جهاز خاص لسحب الخليط
- 7- تغسل الصفيحة خمس مرات بالماء المقطر.
- 8- يضاف للأنزيم الكاشف (100) ملي مايكرون من محلول المادة الاساس في كل حفرة .
- 9- تحضن لمدة (15) ثانية و بدرجة حرارة الغرفة.
- 10- يوضع (50) ملي مايكرون من المحلول الموقّف في كل حفرة ، ثم تخلط المحتويات لمدة (15-20) ثانية.
- 11- بوساطة جهاز ELISA Reader تتم قراءة الامتصاصية لكل حفرة عند طول موجي (450)نانومتر.

## الحسابات calculation

يرسم منحنى المعايرة عن طريق أخذ قيمة التراكيز للمحاليل القياسية على المحور السيني وما يقابلها من قيم الكثافة الضوئية OD على المحور الصادي ويرسم أفضل خط مستقيم مناسب يمر على أغلب النقاط لكي

يستعمل في تحديد تركيز الهرمون المحفز للجريبات في عينات المصل بناءً على قيم امتصاصيتها، أو باستخراج معادلة المستقيم باستخدام الكمبيوتر ، وبعد ادخال قيمة الكثافة الضوئية للعينة تعتمد تلك المعادلة في استخراج تركيز الهرمون ، كما موضَّح في الشكل (4-3).



الشكل (4-3) المنحنى القياسي لتحديد تركيز هرمون FSH

### 3.3.3.3. قياس مستوى الهرمون اللوتيني Estimation of LH level

#### • المبدأ Principle

أساس مبدأ الاختبار هو التفاعل بين المستضد Antigen (الهرمون في المصل أو المحلول القياسي) وبين الجسم المضاد والإنزيم (Biotinylated Monoclonal antibody) الموجودان ضمن الكاشف الإنزيمي الهرمون اللوتيني LH -Enzyme Reagent (مجهز ضمن عدة القياس) لتشكيل معقد يشبه السندويج ، وفي الوقت نفسه يتفاعل الجسم المضاد مع مركب Streptavidin الموجود في الحفر فيصبح المعقد مرتبطاً بالطور الصلب (الحفر)، ثم تضاف أخيراً المادة الأساس للإنزيم الكاشف وتقرأ الامتصاصية عند طول (450) نانومتر.

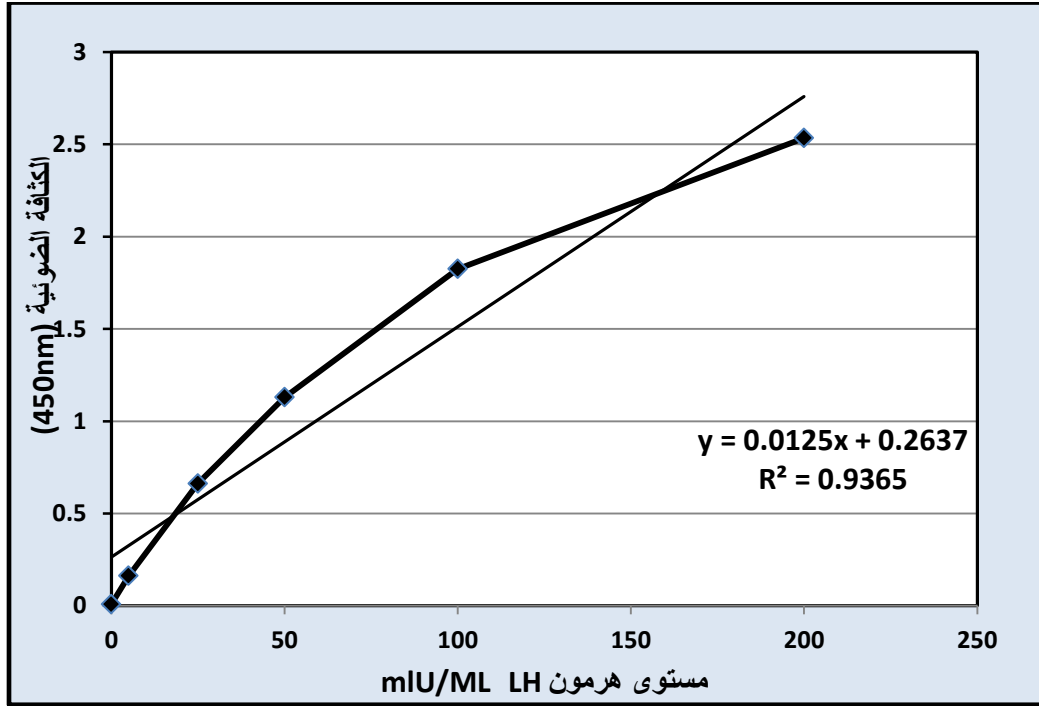
#### • طريقة العمل Procedure

1- يوضع على المسند الخاص العدد المناسب من الحفر والمجهز مع طقم الهرمون .

- 2- توضع في الحفر المخصصة للعينات وتؤخذ (50)ملي مايكرون من المحاليل القياسية أو عينات المصل.
- 3- تضاف في كل حفرة (100)ملي مايكرون من محلول الكاشف الإنزيمي للهرمون اللوتيني - LH Enzyme Reagent .
- 4- تمزج بدقة لمدة (20-30) ثانية.
- 5- يتم حضنها الحفر لمدة (60) دقيقة بدرجة حرارة الغرفة.
- 6- يُزال الخليط المحضون من الحفر من خلال النقر بالأصبع أو بوساطة جهاز خاص لسحب الخليط .
- 7- يتم غسل الصفيحة خمس مرات بوساطة بفر الغسيل.
- 8- تضرب الصفيحة ذات المعايير الدقيقة بشدة على ورق مجفف لإزالة قطرات الماء المتبقية.
- 9- يوضع (100) ملي مايكرون من محلول المادة الاساس في كل حفرة ثم ترج لمدة (10) ثوانٍ برفق .
- 10- تحضن الصفيحة بكل محتوياتها لمدة 15 ثانية بدرجة حرارة الغرفة.
- 11- يوضع (50)ملي مايكرون من المحلول الموقوف في كل حفرة ثم تمزج المحتويات بدقة لمدة (15-20) ثانية.
- 12- بوساطة جهاز ELISA Reader يتم قراءة الامتصاصية لكل حفرة عند طول موجي (450) نانومتر .

#### • الحسابات calculation

يرسم منحني المعايرة عن طري اخذ قيم التراكيز للمحاليل القياسية (على المحور السيني) وما يقابلها من قيم الكثافة OD الضوئية (على المحور الصادي)، عبر رسم أفضل خط مستقيم يمر على أغلب النقاط لكي يستعمل في تحديد تركيز الهرمون اللوتيني في عينات المصل بعد ان تحدد قيم امتصاصيتها، أو يتم استخراجها من معادلة المستقيم باستخدام الكمبيوتر ثم يتم اعتماد تلك المعادلة في استخراج تركيز الهرمون بعد إدخال قيمة الكثافة الضوئية للعيينة كما في الشكل (3-5).



الشكل (3-5) المنحنى القياسي لتحديد تركيز هرمون LH

### 3.3.4. تقدير مستويات عوامل الأوكسدة ومضادات الأوكسدة في المصل

#### 3.3.4.1. تقدير مستوى المألون ثنائي الديهايد Estimation of MDA level

● المبدأ الاساسي قدر مستوى تركيز المألوندايديهايد (MDA) و الذي يمثل أحد النواتج النهائية لعملية أكسدة الدهون إذ يعد مستواه مؤشرا لهذه العملية ، باستعمال طريقة تفاعل حامض الثايوباربيتوروك Thiobarbituric acid(TBA) ، إذ يعتمد القياس على التفاعل بين حامض الثايوباربيتوروك مع المألوندايديهايد (Muslih et al.; 2001).

#### ● المحاليل المستعملة :

- 1- محلول الثايوباربيتوروك (Thiobarbituric acid- solution): حضر هذا المحلول عبر إذابة ( 0.6 غم) من مادة (TBA) في 100 مل من الصودا الكاوية بتركيز 0.05 مولالي مع التسخين القليل ، ويكون تحضيره أنيا عند الاستعمال .

2- محلول حامض الخليك الثلاثي الكلور (Trichloro Acetic Acid) (TCA-solution): تم تحضير هذا المحلول بتركيزين ، التركيز الأول 17.5% يحضر بإذابة 17.5 غم من مادة TCA في 100 مل من الماء المقطر ، أما التركيز الثاني 70% فقد حضر بإذابة 70 غم من المادة TCA في 100 مل من الماء المقطر وتم حفظه في الثلاجة لحين الاستعمال .

### طريقة العمل :

- 1- يضاف اليه 1 مل من محلول TCA تركيز 17.5% الى 150 مايكرومتر من مصل الدم ، بعدها تتم اضافة 1 مل من محلول TBA إلى الخليط ، ويرج جيدا ثم تحضن الأنابيب في ماء مغلي لمدة 15 دقيقة .
- 2- يتم تبريد العينات ثم يضاف إليها 1 مل من محلول TCA بتركيز 70% ثم يترك الخليط لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة .
- 3- يتم فصل الراشح باستعمال جهاز الطرد المركزي بسرعة 2000 دورة /دقيقة ولمدة خمس دقائق.
- 4- تتم قراءة الامتصاصية باستعمال جهاز المطياف الضوئي عند طول موجي 532 نانومتر ثم يحسب تركيز MDA حسب المعادلة الآتية :

$$serum\ MDA = \frac{Absorbance}{d \times \epsilon} \times D.F$$

الحسابات : نستخرج تركيز المألوننديهايد حسب المعادلة اعلاه

$$Serum\ MDA = \text{تركيز المألوننديهايد}$$

$$Absorbance = \text{الامتصاصية (من الجهاز).}$$

$$d = \text{عرض الخلية ( اسم وهو ثابت )}$$

$$\epsilon = \text{معامل الامتصاص (} 1.56 \times 10^5 \text{ cm}^{-1} \text{ M}^{-1} \text{)}$$

$$D.F = \text{معامل التخفيف ويساوي 5.15}$$

## 3.3.4. 2. قياس مستوى تركيز السوبراوكساييد الدسميوتاز (SOD) في مصل الدم

قدرت فعالية انزيم سوبراوكساييد دسميوتاز حسب طريقة (Marklund and Marklund, 1974).

## • المبدأ الاساسي :

قيست فعالية (SOD) في المصل باستخدام طريقة التفاعل الكيميائي-الضوئي

Nitroblue tetrazolium ( NBT ) ويستخدم سيانيد الصوديوم كمتبط للبيروكسيديز .

## المحاليل الكيميائية :

1- يذاب Triton 1% في ماء منزوع الايونات .

2- محلول الفوسفات المنظم والذي يحضر من 50% Mn و PH =8 يحتوي على 0.1 Mn و triton 1%

(A.025) وتحضر كالتالي :

• محلول A فوسفات الهيدروجين ثنائية البوتاسيوم  $K_2HPO_4$  ، وهذه المحاليل حضرت من خلال إذابة 8.709 غرام من  $K_2HPO_4$  في 250 مل ماء مقطر منزوع الايونات ثم يكمل الحجم إلى 1 لتر.

• محلول B فوسفات الهيدروجين ثنائية البوتاسيوم 50Mn ، والتي تحضر من إذابة 500 غرام من  $K_2HPO_4$  في 250 مل ماء مقطر منزوع الايونات ثم يكمل الحجم إلى 1 لتر ويخلط 800 مل من المحلول A مع 200 مل من المحلول B وتضبط الحموضة عند PH=7.8 .

3- Nitroblue tetrazolium- 2HCL ( 1.37 nm ) ، حضرت بإذابة 0.0141 غم من NBT-2HCL في 10 مل من الماء منزوع الايونات.

4- محلول سيانيد الصوديوم (Sodium cyanide 2nm) وحضر بإذابة 0.011 غرام من سيانيد الصوديوم في 10 مل من الماء منزوع الايونات .

5- محلول الميثونين (Methionine solution L- (0.2M) وحضر من إذابة 0.3 غرام من Methionine solution L- في 10 مل من الماء منزوع الايونات.

6- خليط التفاعل Reaction mixture solution ، والذي تم تحضيره عن طريق مزج 117 مل من محلول الفوسفات المنظم 0.75 مل من Triton و 1.25 مل من محلول الميثونين و 1 مل من NBT- 2HCL.

7- محلول ريبوفلافين (117nm) Riboflavin solution وحضر من إذابة 0.0011غرام من Riboflavin في 25 مل من الماء منزوع الايونات .

**طريقة العمل :**

جهزت ثلاثة انابيب على النحو التالي :

Sample	Control	Blank	Reagent
0.04ml	0.04ml	0.04ml	سيانيد الصوديوم
3ml	3ml	3ml	خليط التفاعل
0.25ml	0.67	0.67	محلول العمل
0.15 ml	-----	-----	العينة
مزجت جيدا ثم اضيف لها			
0.038ml	0.038ml	0.038ml	رايبوفلافين

تم مزج جميع الأنابيب ثم قرأت امتصاصية العينة والسيطرة باستخدام جهاز spectrophotomete عند طول موجي 560 نانوميتر .

تم تعريض كل الأنابيب عدا Blank إلى مصدر ضوئي محكم لمدة عشر دقائق بعد نهاية مدة الإضاءة ثم قرأت الامتصاصية عند طول موجي 560 نانومتر.

الحسابات : حسب تركيز الأنزيم وفق المعادلة الآتية :  $Inhibition = \% CI-ITI/IC IX 100$

### 3.3.3.4.3. تقدير مستوى الكلوتاثيون في المصل Estimation GSH Level of serum

#### • المبدأ الأساس Basic Principle

أساس عمل هذا يقوم على وفق الطريقة الموصوفة ل Ashood و Burtis (1999)، والذي يقوم على اختزال مولد اللون (2-nitrobenzoic acid) Dithiobis (5,5 (DTNB) بواسطة مجموعة

السلفهيدريل Sulphydryl في الكلوتاثيون إلى مركب أصفر كثيف (Thio-2-nitrobenzoic acid) 5-(TNB) (acid) إذ تتناسب كثافته الامتصاصية مع تركيز الكلوتاثيون. تقرأ الامتصاصية عند 412 نانومتر.

### • تحضير الكواشف Preparation of Reagents

- 1- محلول Ethylenediaminetetracetic acid-disodium (EDTA Na<sub>2</sub>) (0.4 M) والذي حضر بإذابة 148.9 غم من مركب EDTANa<sub>2</sub> في مقدار من الماء المقطر ثم يكمل الحجم إلى لتر.
- 2- محلول حامض الخليك ثلاثي الكلور Trichloroacetic acid (TCA) 50% : حضر بإذابة 50 غم من حامض الخليك ثلاثي الكلور في الماء المقطر ثم يكمل الحجم إلى 100 مل.
- 3- كاشف إلمان DTNB Reagent (0.01M): حضر من إذابة 0.099 غم من مركب (5,5-2) (Dithiobis nitrobenzoic acid) (DTNB) في 25 مل ميثانول مطلق كحجم نهائي يحتفظ بهذا الكاشف ثابتاً لمدة 13 أسبوع على الأقل عند درجة حرارة 4 مئوية.
- 4- محلول Tris- EDTAM buffer (pH 8.9) (0.4 M) : حضر من خلال إذابة 48.458 غم مركب Tris في 800 مل ماء مقطر ثم أضيف له 100 مل محلول (EDTANa<sub>2</sub>) (0.4M) ثم يكمل الحجم بالماء المقطر إلى لتر. أضيف بعدها 1 مولاري من حامض الهيدروكلوريك (1N HCL) لتنظيم الـ pH عند 8.9 ويحتفظ بهذا المحلول ثابتاً لمدة 10 أيام.
- 5- محلول الكلوتاثيون المركز GSH standard stock : حضر محلول الكلوتاثيون القياسي GSH (0.001 M) بإذابة 0.0307 غم كلوتاثيون في 100 مل محلول (0.4 Tris-EDTA buffer pH 8.9 M) كحجم نهائي, ومن هذا المحلول حضرت التخفيفات القياسية الأخرى 5، 10، 20، 30، 40، 50، 60 (2.5) مايكرومول بإضافة كمية المحلول المنظم إلى كمية من المحلول القياسي المركز حسب المعادلة الآتية:

$$N1 \times V1 = N2 \times V2$$

إذ أن :

V = حجم المحلول

N = تركيز المحلول

ملاحظة / يجب أن تحضر المحاليل القياسية في نفس اليوم ، كما يجب ان تحول وحدات المحلول القياسي المركز إلى مايكرومول بضربها في  $(10^6)$  .

### • طريقة العمل Procedure

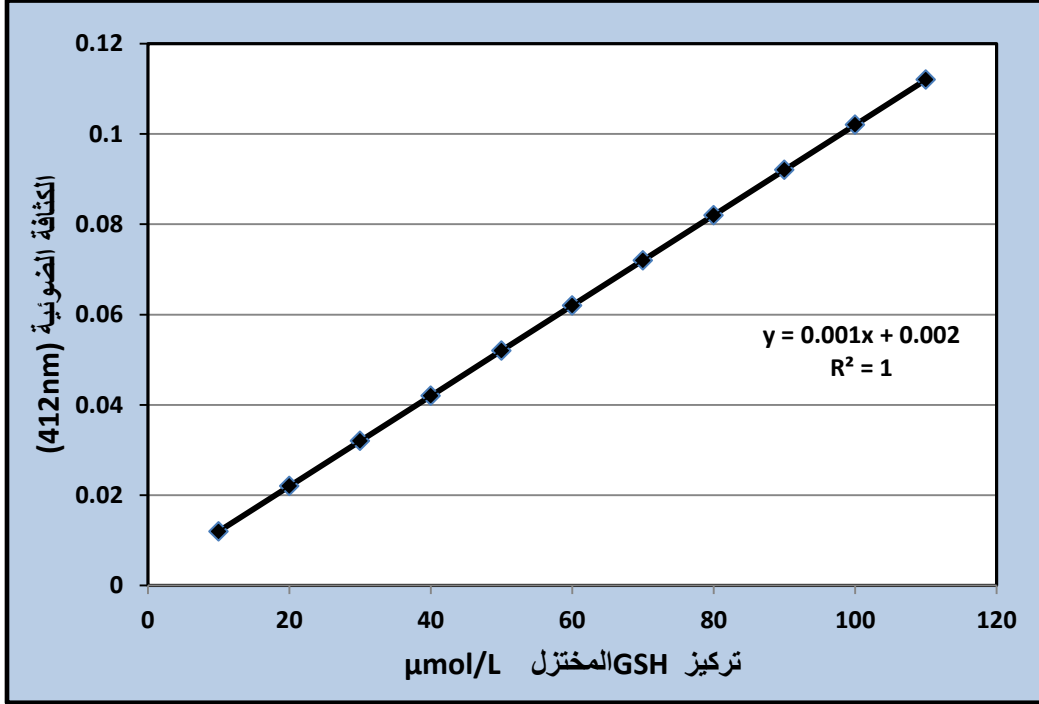
1- وضعت المحاليل القياسية والعينات في أنابيب كما موضح أدناه :

Standard	Blank	Sample	Reagents
-----	-----	100 مايكرو لتر	المحلول القياسي
مايكرو لتر 100	-----	-----	المصل
800 مايكرو لتر	900 مايكرو لتر	800 مايكرو لتر	ماء مقطر
100 مايكرو لتر	100 مايكرو لتر	100 مايكرو لتر	TCA
تمزج الانابيب بشكل متقطع و لمدة 15 دقيقة ثم توضع في جهاز الطرد المركزي لمدة 15 دقيقة بسرعة 3000 دورة.			
20	20	20	DTNB Reagent
400	400	400	الجزء الطافي
800	800	800	Tris-EDTA buffer

2- تخلط محتويات الانابيب ثم يُصَفَّرُ جهاز المطياف باستعمال محلول انبوب الكفاء عند طول موجي 412 نانوميتر ، ثم تُقرأ بعدها امتصاصية عينات المصل و المحلول القياسي خلال 5 دقائق من إضافة كاشف الـ DTNB .

### • الحسابات Calculation

رسم منحنى المعايرة الخطي حسب قيم تركيز الكلوتاثيون في المحاليل القياسية (على المحور السيني) وما يقابلها من قيم الكثافة الضوئية (على المحور الصادي) ، لغرض تحديد تركيز الكلوتاثيون المختزل OD في عينات المصل عبر الاعتماد على قيم امتصاصيتها كما في الشكل (3-6).

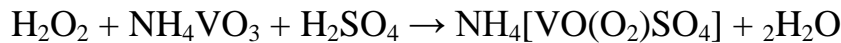


الشكل (3-6) المنحنى القياسي لتقدير تركيز الكلوتاثيون المختزل (GSH)

### 3.3.4.4. تقدير فعالية انزيم الكاتليز Estimation of CAT Activity

#### • المبدأ الأساس Basic Principle

تم تقييم نشاط الكاتليز اعتماداً على طريقة القياس اللوني للباحثين Hadwan و Kadhum (2018) وأساس مبدأ هذه الطريقة هو تفاعل ميثانفناديت الأمونيوم ammonium مع بيروكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$  في ظروف الحمضية، ويقوم بناءً على اختزال Vanadium (V) إلى Vanadium III بواسطة  $H_2O_2$  يعد  $H_2O_2$  مؤكسداً قوياً إلا أنه يمكن أن يكون بمثابة عامل اختزال في ظل ظروف معينة من الأوكسدة والاختزال. لذا يؤدي اختزال Vanadium إلى تشكيل مركب أحمر برتقالي (peroxovanadium) و أقصى شدة امتصاص له تكون عند 452 نانومتر. يكون التفاعل بين Vanadium و  $H_2O_2$  في المعادلة التالية:



حدد نشاط إنزيم الكاتليز عن طريق تحديد امتصاصية معقد peroxovanadium البرتقالي المحمر عند 452 نانومتر.

### • تحضير الكواشف Preparation of Reagents

- 1- حضر محلول حامض الكبريتيك (M 0.5) عن طريق التخفيف لحامض الكبريتيك المركز في 200 مل من الماء المقطر.
- 2- حضر محلول الأمونيوم ميتافناديت (M 0.01) بإذابة 0.2925 غرام من الأمونيوم ميتافناديت في 200 مل من محلول حامض الكبريتيك المحضر في الخطوة 1.
- 3- حضر محلول الفوسفيت المنظم Phosphate buffer بتركيز (Mm; pH 7.0 50) من خلال مزج المحولين A و B الآتي ذكرهما بنسبة 1-1.5 .
  - محلول (A) : حضر المحلول بإذابة (6.81 غرام) من  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  في لتر ماء مقطر.
  - محلول (B) : حضر المحلول بإذابة (8.90 غرام) من  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  في لتر ماء مقطر.
- 4- تم تحضير محلول بيروكسيد الهيدروجين  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10 Mm) أنياً عن طريق مزج 0.1134 مل من 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  مع 100 مل من الفوسفيت المنظم ثم تتم معايرة المحلول إلى 10 Mm من خلال استعمال معامل الامتصاصية المولية لبيروكسيد الهيدروجين عند 240 نانومتر.
- 5- حضر محلول الكاتليز القياسي عن طريق إذابة 20 ملغم من مسحوق انزيم الكاتليز في 100 مل من محلول الفوسفيت المنظم (mM; pH 7.0 50).

### • طريقة العمل Procedure

تم تخفيف المصل بنسبة 1-10 بمحلول الفوسفيت المنظم و انجزت طريقة العمل وفقاً للخطوات الآتية:

الكواشف	العينة	الانبوب القياسي	بلاנק
محلول الفوسفيت المنظم	-----	1 مل	3 مل
مخفف المصل	1 مل	-----	-----
بيروكسيد الهيدروجين	2 مل	2 مل	-----

تحضن أنابيب الاختبار بعد الخلط لمدة دقيقتين عند 37 م ثم يضاف الكاشف التالي

2 مل	2 مل	2 مل	كاشف الامونيوم ميتافناديت
تحضن الاتاييب بعد الخلط لمدة عشر دقائق عند 25 م° ، ثم تقرأ الامتصاصية عند طول موجي 452 نانومتر مقابل الكاشف الكفاء.			

### • الحسابات Calculation

حسب نشاط إنزيم الكاتليز من المعادلة التالية :

$$Catalase \text{ Activity of test } kU = \frac{2.303}{t} * \log \frac{S^0}{S}$$

إذ أن :

$S^0$  : امتصاصية الأنبوب القياسي

K : معدل سرعة التفاعل

T : الوقت ، S : امتصاصية أنبوب العينة

### 5.3.3.5. الدراسة النسجية

#### 5.3.3.5.1. تحضير المقاطع النسجية : Preparation of histological section

أخذت عينات الخصى والبرابخ بعد استئصالها من جسم الحيوان في بهدف معرفة التغيرات النسجية التي طرأت عليها خلال مدة التجربة وحفظت في محلول الفورمالين بتركيز 10% وبعد 48 ساعة استخرجت من محلول الفورمالين وغسلت بالماء من 7-10 دقيقة ثم وضعت على ورق ترشيح ومن ثم نقلت إلى الكحول الأيثلي بتركيز (70%) ، ثم أجريت عليها سلسلة من العمليات وحسب الطريقة الموصوفة لـ Suvarna وجماعته (2013) .

وكما يلي:

#### 1- الانكاز Dehydration

سحب الماء من النسيج عن طريق تمرير النماذج في سلسلة من التراكيز التصاعدية من الكحول الايثلي

(70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة ساعة لكل تركيز ثم روقت النماذج فيما بعد بوضعها في الزايلين لمدة عشر دقائق.

## 2- التشريب Infiltration

تم نقل النماذج بعد ترويقها إلى خليط من شمع البرافين المنصهر Paraffin wax والزايلين وتكون درجة انصهار (57-60) مئوية، و مرشح بنسبة 1:1 لمدة ساعتين داخل فرن كهربائي بدرجة حرارة 58 مئوية وذلك لبقاء الشمع منصهرا و لضمان عملية التشريب ، نقلت العينات فيما بعد إلى قناني حاوية على شمع البرافين لمدة ساعة ونصف ثم إلى قناني أخرى حاوية على شمع البرافين أيضاً ولمدة ساعة أيضاً.

## 3- الطمر Embedding

عملت قوالب الشمع الحاوية على النماذج من خلال صب الشمع في قوالب بلاستيكية خاصة طمرت فيها النماذج ثم تركت لتتصلب بدرجة حرارة الغرفة ، فصلت فيما بعد عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها.

## 4- التقطيع Sectioning

قطعت النماذج باستعمال جهاز المشراح اليدوي Rotary Microtome وتم الحصول على أشرطة بسمك 5 µm، ثم حملت أشرطة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعد أن وضعت في حمام مائي درجة حرارته 45-50 درجة مئوية لمدة دقيقة إلى دقيقتين لضمان فرش المقاطع ثم تركت فيما بعد على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة 37 مئوية.

## 5- التصبغ والتحميل Staining and Mounting

تم صبغ جميع المقاطع النسجية باستخدام ملون Haematoxylin- Eosin stain من خلال وضع الشرائح في الزايلين لمدة خمس دقائق لغرض التخلص من الشمع ، وبعدها مررت على سلسلة من التراكيز التنازلية من الكحول الايثيلي (100%، 100، 90%، 80%، 70%) لمدة 5 دقائق لكل تركيز. ثم صبغت الشرائح بملون الهيماتوكسيلين لمدة 4 دقائق ثم غسلت بالماء الجاري لمدة 10 دقائق وبعدها بالكحول الحامضي مرتين إلى ثلاث مرات لغرض ازالة الصبغة الزائدة ثم صبغت بملون الايوسين لمدة 6 دقائق ونقلت فيما بعد إلى الماء المقطر لمدة دقيقة ثم توضع المقاطع النسجية في سلسلة من التراكيز التصاعديّة من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ماعدا

التركيز الأخير وضعت فيه لمدة خمس دقائق ثم روقت بالزايلين لمرحلتين مدة كل مرحلة 10 دقائق ثم أجريت عليها عملية التحميل باستعمال مادة DPX لتثبيت غطاء الشريحة بعدها تركت لتجف الى اليوم الثاني لتكون جاهزة للفحص.

### 2.5.3.3 التصوير المجهرى Microphotography

صورت المقاطع النسجية باستعمال المجهر الضوئي من النوع Olympus light microscope مزود بكاميرة رقمية Digital Camera عالية الدقة Olympus وتحت قوى 20 X .

### 6.3.3 القياسات النسجية Histological morphometry

#### 1.6.3.3 قياس أقطار النبيبات الناقلة للمني وسمك الطبقة الجرثومية

تم قياس اقطار الخلايا المولدة للنطف (سليفات النطف, الخلايا النطفية, أرومات النطف) وخلايا سرتولي باستعمال المقياس العيني الدقيق Ocular micrometer بعد معايرته بالمقياس المنضدي الدقيق Stage micrometer باستخدام العدسة الشيئية بقوة 40 X ، كما تم قياس أقطار النبيبات ناقلة المني بنفس المقياس إذ تم حساب معدل اقطار 10 نبيبات منويه منتظمة الشكل (اختيرت الدائرية او القريبية من الدائرية ) في كل مقطع بعدها تم حساب المعدل العام لاستخراج معدل القطر للنبيب ناقل المني ، ايضا تم قياس سمك الطبقة الجرثومية وذلك عن طريق قياس السمك من الغشاء القاعدي إلى تجويف النبيب ناقل المني وبواقع 10 قراءات لكل حيوان ثم استخراج المعدل العام (Akderek *et al.*,2015).

#### 2.6.3.3 قياس أقطار نبيبات ذيل البربخ وسمك الطبقة الظهارية

قيست أقطار نبيبات البربخ للحيوانات باستعمال المقياس العيني الدقيق وبقوة 40 x إذ قيست أقطار النبيبات الدائرية أو القريبية من الدائرية وبمعدل عشرة قراءات لكل حيوان ثم استخراج المعدل العام لها ، أيضا تم قياس سمك الطبقة الظهارية المبطنة لتلك النبيبات من الغشاء القاعدي إلى التجويف وبمعدل عشر قراءات أيضاً ثم استخراج المعدل العام لها. (Ross *et al.*, 2003).

### 7.3.3 . التحليل الاحصائي Statistical analysis

تم إجراء التحليل الاحصائي لجميع نتائج الدراسة لمعرفة الاختلافات المعنوية بين المعدلات وقد استعمل لهذا الغرض برنامج الإحصاء للعلوم الاجتماعية Statistical package for the Social Sciences (SPSS) الإصدار (26) ، و وفقاً لبيانات الدراسة تم حساب المتوسط الحسابي والخطأ القياسي لكل مؤشر واستعمل اختبار تحليل التباين الأحادي (ANOVA) One way analysis of variance مع حساب قيمة أقل فرق معنوي (LSD) Least Significant difference لمعرفة الاختلافات المعنوية بين المتوسطات والتي حددت عند مستوى احتمالية (Moder, 2010) ( $P \leq 0.05$ ).

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

**RESULTS**

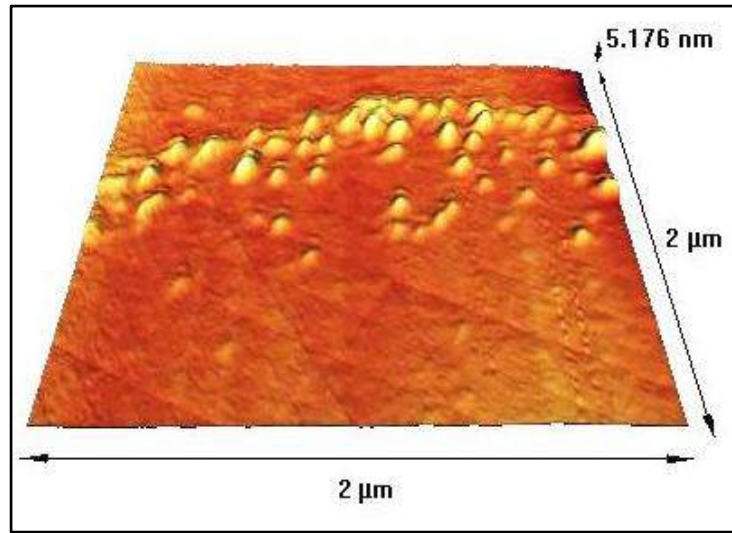
**and**

**DISCUSSION**

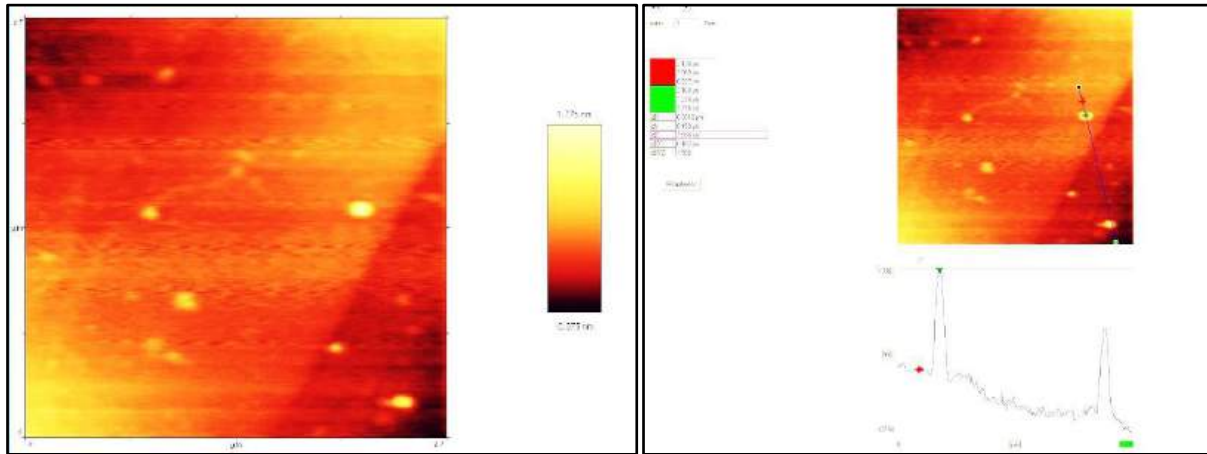
## 1.4: نتائج تشخيص المستخلص النانوي لنبات الهليون

### 1.1.4: مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic force microscope

يستخدم مجهر القوة الذرية AFM في هذا الفحص لعملية الكشف عن طبيعة سطح الدقائق النانوية أظهرت نتائج الدراسة الحالية شكل وحجم الدقائق المتخلقة ومدى تكتلها فضلا عن خشونة السطح للجسيمات النانوية ، إذ بينت نتائج التحليل ان معدل خشونة السطح بلغت  $2.4 \text{ nm}$  ، أما ارتفاع السطح فقد بلغ حسب الصورة ثلاثية الابعاد  $5.176 \text{ nm}$  كما في الشكل (a 1-4) ، فيما بلغ معدل حجم الجزيئات النانوية  $1.550 \text{ nm}$  والتي تظهر باللون الاصفر الفاتح الشكل (b 1-4)، (c 1-4)



الشكل (a 1-4) صورة ثلاثية الابعاد تم التقاطها بواسطة مجهر AFM لجسيمات أكسيد الزنك النانوية المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون

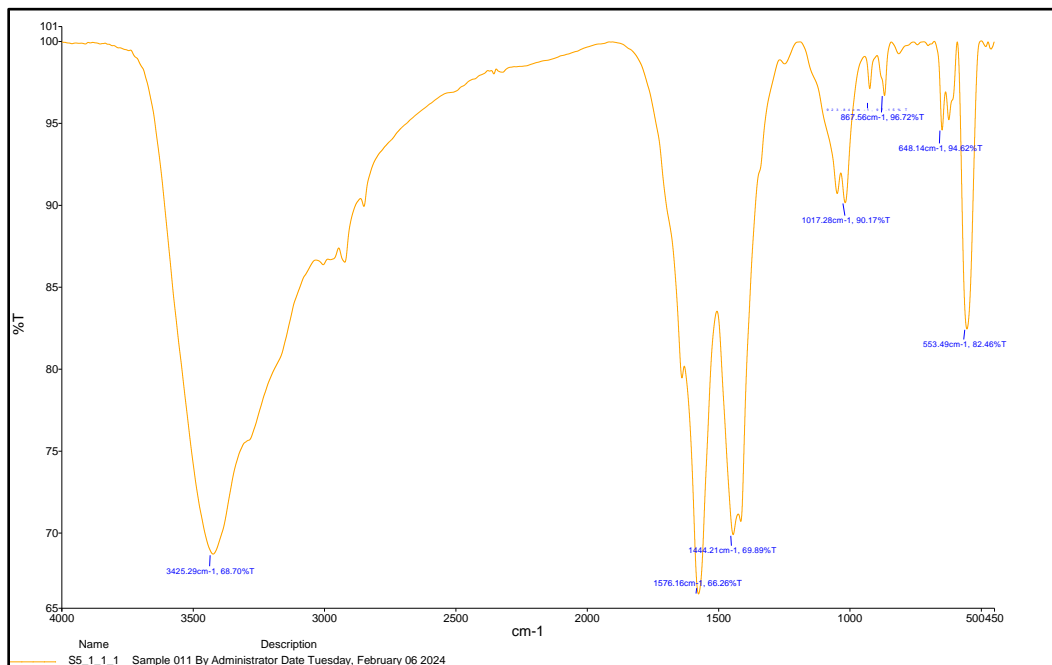


الشكل (b 1-4) مخطط يظهر فيه حجم الجسيمات النانوية الشكل (c 1-4) تظهر فيه الجسيمات النانوية باللون الاصفر

## 2.1.4 تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR)

### Fourier transform infrared spectrometer

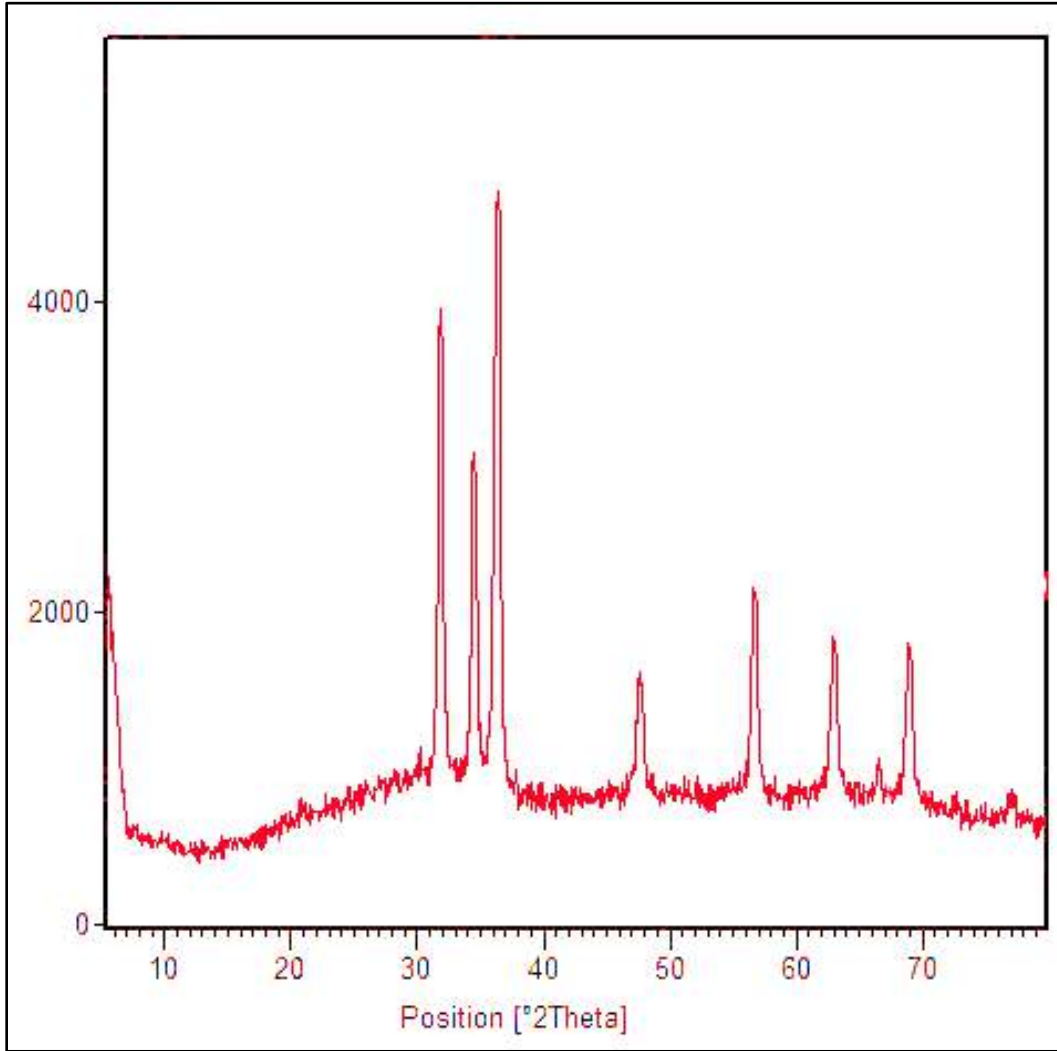
أظهرت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (4-2) ظهور منحنيات عديدة والتي تدل على وجود اواصر بين المستخلص الكحولي لنبات الهليون وجسيمات أكسيد الزنك ، إذ أثبتت نتائج التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء وجود نطاقات عند المدى الذي يقع بين (1000) و(3500) سم<sup>-1</sup> ، تدل هذه النطاقات الاهتزازية الممتدة على المركبات المسؤولة عن حدوثها وبروزها وأهمها : المجاميع الكربوكسيلية (OH<sup>-</sup>) عند المنطقة (3400-3300) سم<sup>-1</sup> والتي تعكس وجود روابط هيدروجينية فعالة بين المستخلص وجسيمات أكسيد الزنك وتعود بشكل اساس إلى المركبات الفينولية والكربوهيدرات (مثل السكريات المتعددة ) ، مجاميع الكربونيل (C=O) عند نطاق 1650-1640 سم<sup>-1</sup> ، أظهرت منطقة C=C امتصاص واضح ومتوسط الشدة عند 1600-1500 سم<sup>-1</sup> ، كما ظهرت اهتزازات Zn-O عند (400-550) سم<sup>-1</sup> وهي اهتزازات مميزة وتؤكد تثبيتها بفعالية بوساطة المكونات النشطة في المستخلص مما يدل على تفاعل تنسيقي بين المستخلص والجسيمات النانوية. إذ تعد هذه المجاميع الوظيفية هي المسؤولة عن التغطية الفعالة للمستخلص وتثبيت ZnONPs، مما يساهم في تعزيز استقرار الجسيمات النانوية ومنع تكتلها ، وهذا يدعم تطبيقها مستقبلياً في المجالات الصناعية والحيوية ، وقد توافقت النتائج الحالية مع عاجل (2025) والذي أشار إلى إن تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء ظهر فيه عدة اهتزازات منها المنطقة 3500-3000 والتي تشير إلى اهتزازات الروابط الهيدروكسيلية (O-H) ، والمنطقة (1700 - 1600) والتي تشير إلى الروابط المزدوجة (C=C) او (C=O) التابعة إلى مجموعة الاميد والتي تدل على البروتينات او الببتيدات الموجودة في العينة ، أما القمة 500-450 فتشير إلى اهتزازات تمددية ناتجة عن الرابطة (Zn-O) ، كما توافقت نتائج الدراسة مع Shaheen وجماعته (2024) والذي أشار إلى إن تحضير المستخلص النانوي من المستخلص الكحولي والمائي لنبات الهليون باستخدام جسيمات الفضة النانوية أدى إلى حدوث اهتزازات عديدة تشير إلى وجود المركبات النباتية مثل الفلافونويدات والفينولات والتي تتصل بسطح الجسيمات النانوية اثناء التخليق. .



الشكل (2-4) التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون .

### 3.1.4 تحليل حيود الأشعة السينية (XRD)

يعد اختبار حيود الأشعة السينية من أبرز الاختبارات التي تدل على نجاح التآصر والحصول على المستخلص النانوي لنبات الهليون ، إذ ظهر المستخلص الكحولي لنبات الهليون أكثر إقحاماً عند منطقة الزوايا المنخفضة ( $15^{\circ}$  -  $30^{\circ}$ ) إلى جانب قمم الـ ZnO الشكل (3-4) ، وهذا يؤكد بشكل قاطع نجاح عملية إقحامه أو تحميله على أكسيد الزنك النانوي ، كما تظهر بوضوح كلا من قمم الـ ZnO النانوية إلى جانب الهالة الغير متبلورة الواسعة broad Amorphous Halo للمستخلص نبات الهليون مما يدل على ان الطريقة المتبعة بالتحضير نوعية وفعالة ، فهناك قمم حيود يحصل لها استعراض وهو ما يظهر بوضوح في عرض قمم ZnO في المنحنى ، مما يؤكد الطبيعة النانوية للمادة .

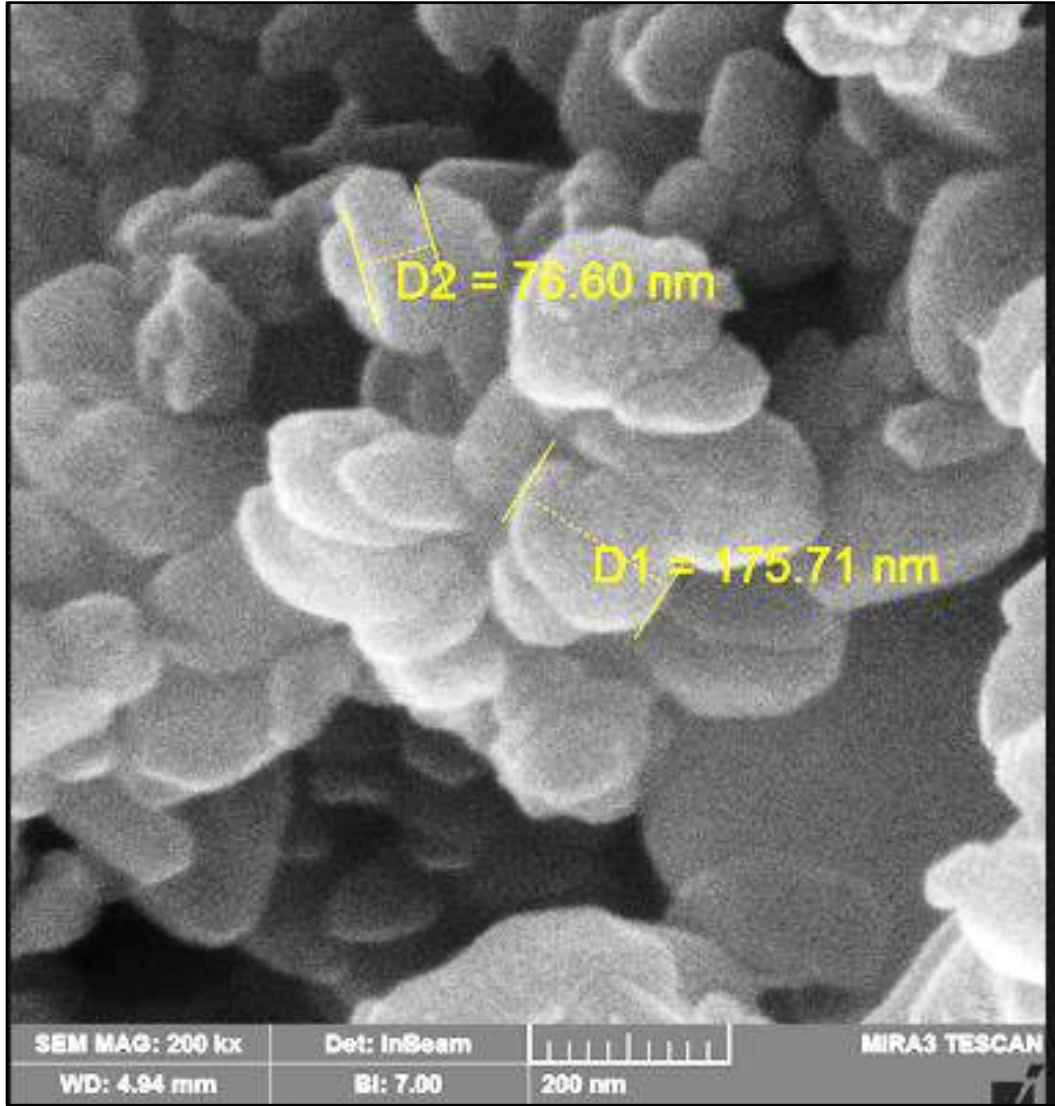


الشكل (3-4) طيف حيود الأشعة السينية لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون.

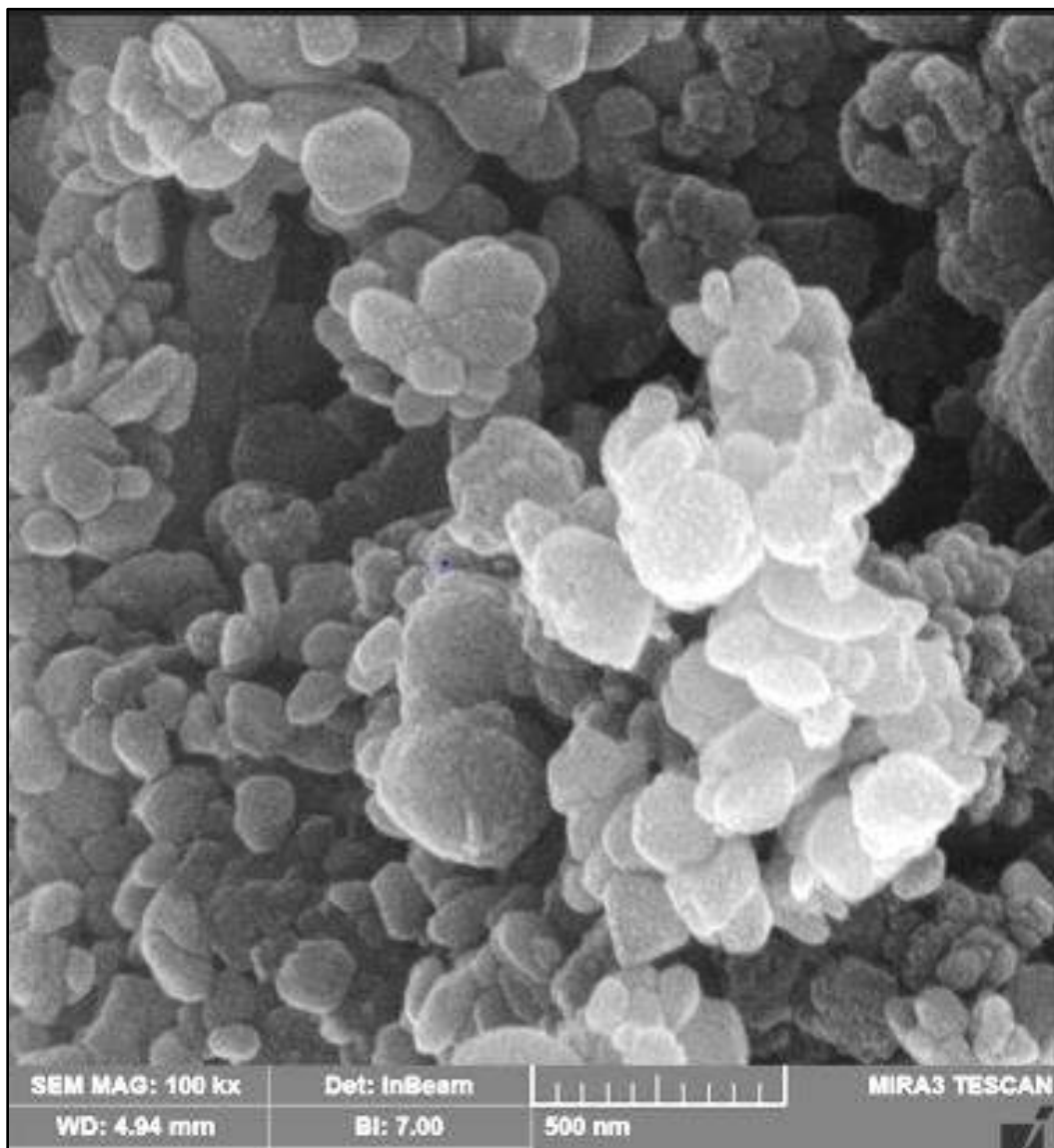
#### 4.1.4 المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) Scanning Electron Microscope

أظهرت النتائج الحالية لفحص SEM والذي يتضح بالصورة الملتقطة بواسطة المجهر الإلكتروني الماسح إلى إن أحجام جسيمات مستخلص نبات الهليون النانوي تراوحت بين (76.60 nm - 175.71 nm)، إذ كان متوسط حجم الجسيمات النانوية (126.15 nm) وكانت أشكال تلك الجسيمات صفائحية / قرصية بصورة متجمعة بشكل غير منتظم ، بينما تظهر جسيمات اخرى بتجمعات تشبه الزهور كما في الشكل (4-4) و (5-4) ، إذ يظهر سطح التكتلات الأكبر بعض الخشونة أو التراكم الحبيبي الدقيق وهو ما يعزى إلى

وجود المستخلص الكحولي لنبات الهليون المحمل على سطح جسيمات أكسيد الزنك النانوي، إن هذا التغيير في المورفولوجيا السطحية مؤشر على نجاح عملية التحميل .



الشكل (4-4) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح (SEM) لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون عند حدود (200) نانومتر.

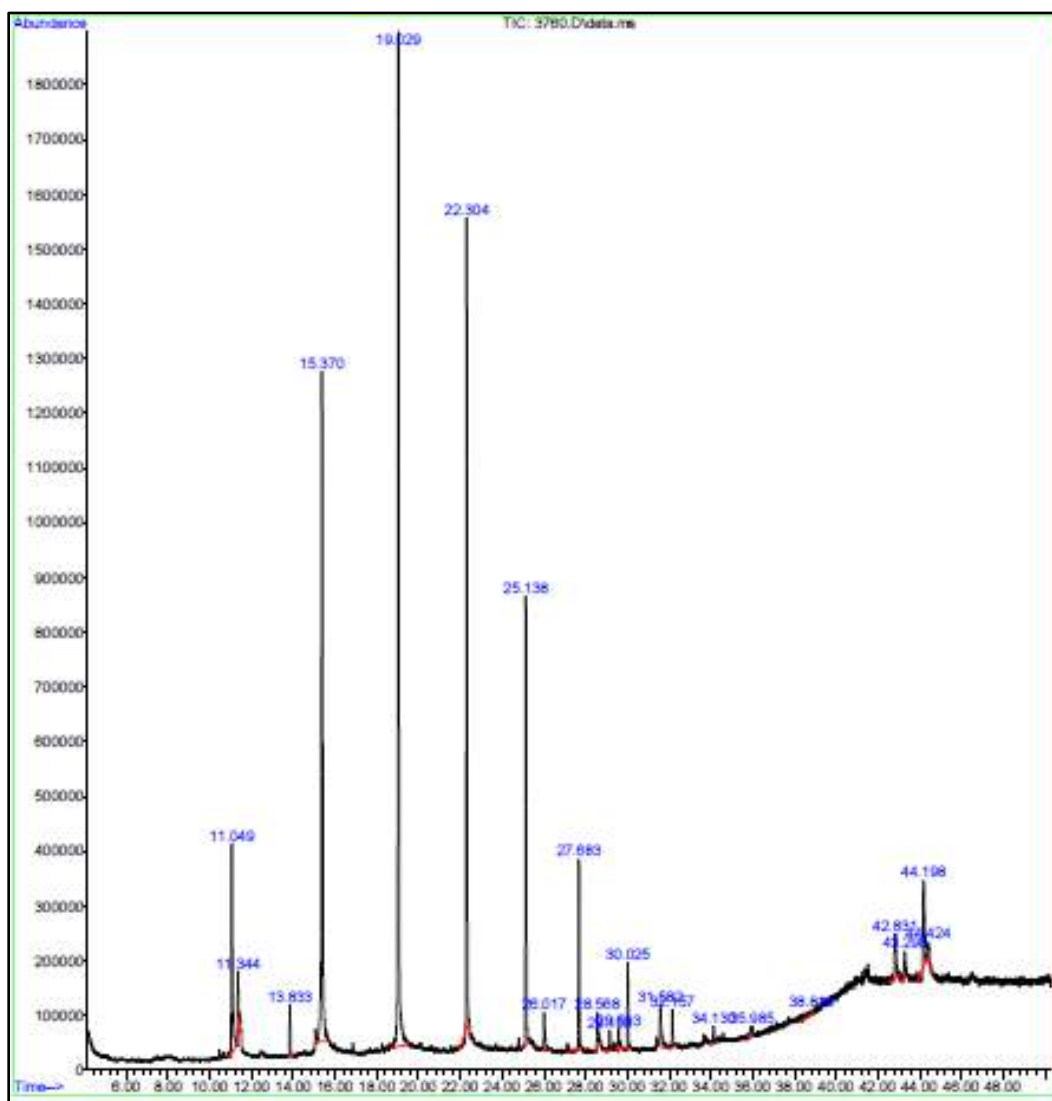


الشكل (4-5) صورة بالمجهر الإلكتروني الماسح (SEM) لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لنبات الهليون عند حدود (500) نانومتر.

#### 2.4: نتائج تحليل تقنية الGC-Mass

بينت نتائج تحليل تقنية ال GC-Mass إن سيقان النبات تحتوي على 20 مركب فعال تباينت في مساحتها وزمن احتجازها وكما مبين في الشكل (4-6) والجدول (4-1) إذ كانت أعلى مساحة للمركب الفعال بنسبة 25.97 % عند القمة 6 عند زمن احتجاز 19.03 دقيقة للمركب الفعال Cycloheptasiloxane, أما قيمة أقل مساحة فكانت للمركب الفعال alpha-Terpinene بمساحة

0.25 % عند القمة 4 في زمن احتجاز 15.05 دقيقة ، لقد أشار كل من Hofmann (2012) و Iqbal وجماعته ( 2017 ) إلى وجود مركبات فعالة في أغلب اجزاء النبات كالجذور والسيقان والأوراق والثمار أذ كانت هناك ست مركبات فعالة في الجذور وست مركبات فعالة في السيقان ومركبين فعالين في الأوراق وثلاثة مركبات فعالة في الأزهار وثلاث مركبات فعالة في الثمار الناضجة ، وقد بين Zia-Ul-Haq وجماعته ( 2012 ) أنه قد يحدث اختلاف في وجود المركبات الفعالة لنفس النبات في الدراسات المختلفة وقد يعود هذا لأسباب عدة منها نوع التربة و طرق الاستخلاص ومدة الاستخلاص أو إلى موسم نمو النبات أو الاختلاف في المغذيات أو الظروف البيئية أو وقت جمع العينات أو احتمالية وجود طفرات وراثية.



الشكل (4-6) يمثل منحنى زمن ظهور المركبات الفعالة التي تم قياسها بجهاز GC-Mass

الجدول (1-4) اسماء المركبات الفعالة للمستخلص الكحولي لنبات الهليون والنسبة المئوية لمساحتها ووزنها في المستخلص حسب تقنية GC-Mass.

NUMBER	RT (min)	Area %	Name	Quality	CAS Number
1	11.05	6.03	Menthol	91	015356-70-4
2	11.346	0.96	Cyclopentasiloxane, decamethyl-	91	000541-02-6
3	13.831	0.95	Cyclohexene, 4-methyl-1-(1-methylethyl)-	91	000500-00-5
4	15.05	0.25	.alpha.-Terpinene	86	000099-86-5
5	15.372	22.27	Dodecamethylcyclododecylsiloxane	93	000540-97-6
6	19.03	25.97	Cycloheptasiloxane, tetradecamethyl-	50	000995-82-4
7	22.304	14.97	GENTISIC ACID-TRITMS	53	003618-20-0
8	25.137	8.70	Cyclononasiloxane, octadecamethyl	83	109007-87-6
9	26.019	1.37	Methyl palmitate	98	000112-39-0
10	27.685	3.91	Cyclodecylsiloxane, eicosamethyl-	53	000000-00-0
11	28.567	0.95	7,10-Octadecadienoic acid, methyl ester	98	056554-24-6
12	29.153	0.49	Octadecanoic acid, methyl ester	95	000112-61-8
13	29.584	0.53	2-Chloroethyl linoleate	89	025525-76-2
14	30.025	1.61	Tetracosamethyl-cyclododecylsiloxane	60	018919-94-3
15	31.581	1.92	2-Ethylhexyl p-methoxycinnamate	95	005466-77-3
16	32.157	1.29	Cyclononasiloxane, octadecamethyl-	64	109007-87-6
17	42.83	2.35	Gibberellic acid	80	000077-06-5
18	43.297	1.14	Decamethyltetrasiloxane	53	000141-62-8
19	44.2	3.44	24-Ethylcholesterol	55	019044-06-5
20	44.423	0.90	Arsenous acid, tris(trimethylsilyl) ester	43	055429-29-3

#### 4.3 : ( التجربة الأولى): تحديد التركيز الأكثر فعالية للمستخلص الكحولي لنبات الهليون

أظهرت نتائج التجربة الأولى في الجدول (2-4) والتي وضعت لتحديد التركيز الأكثر فعالية من بين ثلاثة تراكيز مؤثرة للمستخلص الكحولي لنبات الهليون (400، 500 ، 600 ) ملغم / كغم من وزن الجسم ، وجود ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط انزيم SOD في مجموعة الفعالية الثانية والثالثة مقارنة مع مجموعة السيطرة ولكن كانت المجموعة الثانية ذات التأثير الافضل على مستوى نشاط انزيم SOD ، في حين لم تكن هناك فروق معنوية ( $p \geq 0.05$ ) في مستوى نشاط الأنزيم في المجموعة الفعالية الأولى مقارنة مع مجموعة السيطرة.

الجدول (2-4) : تأثير ثلاثة تراكيز للمستخلص الكحولي لنبات الهليون على مستوى نشاط انزيم السوبر أوكسيد الدسموتيز SOD في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيضاء.

مجاميع التجربة	مستوى نشاط انزيم SOD U/ml
G1 مجموعة السيطرة	34.7820±0.32 C
G2 مجموعة الفعالية الأولى ( 400 ملغم /كغم )	36.9760±0.99 C
G3 مجموعة الفعالية الثانية ( 500 ملغم /كغم )	48.9240±0.33 A
G4 مجموعة الفعالية الثالثة ( 600 ملغم /كغم )	45.3860±0.85 B
LSD	2.25

\* تمثل القيم المتوسط الحسابي ± الخطأ القياسي .

\* الحروف المختلفة بين المتوسطات تدل على وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (  $p \leq 0.05$  ).

\* الحروف المتشابهة بين المتوسطات تدل على عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (  $p \geq 0.05$  ).

يعد إنزيم SOD أحد أصناف انزيمات السوبر أوكسيد الدسموتيز التي تؤدي دوراً هاماً في حماية الخلايا من الأكسدة الناتجة من الجذور الحرة عن طريق تحفيز تكسر السوبر أوكسيد انيون superoxide anion إلى الاوكسجين الجزيئي وببيروكسيد الهيدروجين ، وهو خط الدفاع الاول ضد الاكاسيد الفوقية (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) ، يحتوي انزيم SOD على عوامل مساعدة من ايونات المعادن التي تعتمد على isozyme وان اي اختزال في نشاط الانزيم يؤدي إلى تثبيطه وبالتالي تضعف قابلية الخلايا لإزالة بيروكسيد الهيدروجين (Simiona et al., 2018) وبالتالي يحدث ضرر تأكسدي كبير للحامض النووي والدهون والبروتينات (Amjad et al., 2020) . وقد بينت نتائج الدراسة الحالية في الجدول أعلاه ان المستخلص الكحولي لنبات الهليون بتركيز (500ملغم /كغم) اثبت فعاليته في رفع تركيز SOD في مصل الدم ، إن نبات الهليون يحتوي على مركبات كيميائية حيوية كالفينولات والفلافونويدات والتي عملت كمضادات أكسدة نباتية تقوم باقتناص الجذور الحرة بشكل مباشر عن طريق ميكانيكية نقل الالكترون الواحد one-electron transfer

الحدود الآمنة للمستخلص قد رفع من مستوى هذه المركبات والذي انعكس بشكل إيجابي على زيادة مستوى إنزيم الـ SOD .

#### 4.4 : ( التجربة الثانية ) : تحديد التركيز الأكثر فعالية للمستخلص النانوي لنبات الهليون

أشارت نتائج التجربة الثانية في الجدول (3-4) والتي وضعت لتحديد التركيز الأكثر فعالية من بين ثلاثة تراكيز للمستخلص النانوي لنبات الهليون (125، 250 ، 375 ملغم / كغم ) وجود ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط إنزيم SOD في المجموعة الفعالية الأولى والثانية مقارنة مع مجموعة السيطرة ، ولكن مجموعة الفعالية الثانية كانت ذات التأثير الأفضل على مستوى نشاط إنزيم SOD ، في حين لم تكن هناك فروق معنوية ( $p \geq 0.05$ ) في مستوى نشاط الإنزيم عند مقارنة المجموعتين مع بعضهما ، أما في مجموعة الفعالية الثالثة فقد كان هناك انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط إنزيم SOD مقارنة مع مجموعة السيطرة .

الجدول (3-4) : تأثير ثلاثة تراكيز للمستخلص النانوي لنبات الهليون على مستوى نشاط انزيم السوبر أوكسيد الدسموتيز SOD في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيضاء.

مستوى نشاط انزيم SOD U/ml	مجاميع التجربة
32.8700±0.23 B	G1 مجموعة السيطرة
47.4340±0.44 A	G2 مجموعة الفعالية الأولى (125 ملغم /كغم )
48.6500±0.15 A	G3 مجموعة الفعالية الثانية ( 250 ملغم /كغم )
29.6520±1.43 C	G4 مجموعة الفعالية الثالثة ( 375 ملغم /كغم )
2. 29	LSD

\* تمثل القيم المتوسط الحسابي ± الخطأ القياسي .

\* الحروف المختلفة بين المتوسطات تدل على وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (  $p \leq 0.05$  ).

\* الحروف المتشابهة بين المتوسطات تدل على عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (  $p \geq 0.05$  ).

تعد تقنية النانو ذات تأثير كبير في مجال المستحضرات الصيدلانية وتوصيل الأدوية وقد استخدم طب النانو الذي يعد فرع من فروع الطب الجزيئات بأحجام تتراوح بين 1-100 نانومتر لأغراض علاجية وتشخيصية (Abo-Zeid et al, 2020) ، وقد أشارت الدراسات إلى ان تطوير الجسيمات النانوية باستخدام المنتجات الطبيعية يمكن ان يحسن من التركيبة المحضرة بسبب حماية المكونات النشطة الحيوية من التدهور الفيزيائي والكيميائي الذوبان، والتوافر البيولوجي، وبالتالي النشاط البيولوجي، بالإضافة إلى تقليل السمية (Bonifácio et al.,2014; Ansari et al.,2012) .

وقد ساعد المستخلص النانوي لنبات الهليون في الدراسة الحالية بجرعة 500 ملغم /كغم من وزن الجسم التأثير بشكل إيجابي على زيادة مستوى انزيم SOD ، يتميز نبات الهليون باحتوائه على مركبات حيوية نشطة كبيرة كالفلافونويدات والفينولات والسابونين والتي تمتلك خصائص قوية مضادة للأكسدة تعمل على

تحفيز SOD بالإضافة إلى حماية الخلايا من التلف الناتج من الجذور الحرة (Sobhy et al.,2022)، إذ ساعد امتصاص هذه المركبات النشطة على سطح أكسيد الزنك النانوي (ZNO) على زيادة تأثيره الايجابي بسبب زيادة الامتصاص والفعالية (Saraf, 2010).

#### 5.4. التغييرات الوزنية Weight change

##### 1.5.4. التغيير في وزن الجسم Change of body weight

أظهرت نتائج الجدول (4-4) إلى حدوث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مقدار الكسب الوزني في مجموعة السيطرة الموجبة G2 التي أعطيت عقار الدوكسوروبسين (2ملغم /كغم) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1، بينما أظهرت مجموعة المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3، G5 على التوالي (500ملغم /كغم، 250ملغم /كغم) و المجموعتين G4، G6 اللتان اعطينا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبسين إلى وجود ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مقدار الكسب الوزني عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

##### 2. 5.4. التغيير في وزن الخصية والبربخ الجسم Change of testis and epididymis weight

أشارت النتائج الموضحة في الجدول (4-4) إلى حدوث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل أوزان الخصى والبرابخ في مجموعة السيطرة الموجبة G2 التي اعطيت عقار الدوكسوروبسين (2ملغم /كغم) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1، فيما أشارت نتائج مجموعة المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3، G5 على التوالي (500ملغم /كغم، 250ملغم /كغم) والمجموعتين G4، G6 اللتان اعطينا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبسين إلى حدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل أوزان الخصى والبرابخ عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة G2.

الجدول (4-4) تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus Officinalis* في وزن الجسم وأوزان الخصى والبرابخ لدى ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالدوكسوروبسين .

معدل وزن البربخ (ملغم)	معدل وزن الخصية (ملغم)	الكسب الوزني للجسم (غم)	التغيرات الوزنية المجاميع
0.30±0.003 A	0.48±0.008 A	36.14±0.51 A	G1 مجموعة السيطرة السالبة
0.23±0.008 C	0.38±0.003 C	15.14±0.24 C	G2 مجموعة العقار (2 ملغم /كغم )
0.32 ±0.007 A	0.49±0.008 A	36.45±0.51 A	G3 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي (500 ملغم /كغم)
0.26±0.005 B	0.43±0.02 B	21.18±0.20 B	G4 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي + العقار (2+500 ملغم /كغم)
0.33±0.008 A	0.48±0.01 A	37.73±0.14 A	G5 مجموعة المستخلص النباتي النانوي (250 ملغم /كغم)
0.29±0.007 A	0.44±0.01 B	21.31±0.20 B	مجموعة المستخلص النباتي النانوي + العقار (2+ 250 ملغم /كغم)
0.03	0.06	0.99	LSD

\* تمثل القيم المتوسط الحسابي ± الخطأ القياسي

\* الحروف المختلفة بين المتوسطات تدل على وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (p ≤ 0.05).

\* الحروف المتشابهة بين المتوسطات تدل على عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (p ≥ 0.05).

أوضحت نتائج الجدول (4-4) حدوث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) واضح في وزن الجسم في المجموعة التي اعطيت عقار الدوكسوروبيين، وقد يعود السبب إلى تأثير العقار على معدل الايض في الجسم مؤدياً إلى الهزال وفقدان كتلة العضلات الهيكلية و الأنسجة الدهنية ، وقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع Cella وجماعته (2024) والتي اتضح فيها إن فقدان الوزن حصل نتيجة الانخفاض في تناول الطعام بسبب عدة عوامل منها انخفاض امتصاص الجلوكوز بواسطة العضلات الهيكلية وتثبيط تكوين الدهون وارتفاع معدل استهلاك الطاقة . يؤدي علاج DOX إلى فقدان الأنسجة الدهنية عن طريق تقليل تعبير ( $PPAR\gamma$ ) peroxisome proliferator-activated receptor gamma Cluster (CD36) ، مما يقلل من نقل FFA من glucose transporter type 4 (GLUT-4) و of differentiation 36 free fatty acid وامتصاص الجلوكوز ، مما يضعف تكوين الشحوم وتكوين الدهون. ينتج فقدان العضلات الهيكلية المرتبط ب DOX عن عدم التوازن بين (FFA) وامتصاص الجلوكوز وأكسدته ويستدل على ذلك عبر مستويات (PDK4) المرتفعة 4 pyruvate dehydrogenase kinase ، مع تدهور البروتين عبر ubiquitin-proteasome system (UPS) ، مما يؤدي إلى تراكم الدهون العضلية (myosteatorsis) والمساهمة في النهاية في ضمور العضلات. تتوسط الميوكينات Myokines والأديبوكينات adipokines المتبادل بين الأنسجة ، وهو أمر بالغ الأهمية لتنظيم استتباب الأنسجة (Van Asbroeck *et al.*, 2025) .

لقد سبب عقار الدوكسوروبيين انخفاض معنوي في وزن الخصى والبرابخ وقد توافقت نتائج الدراسة مع Yang وجماعته (2017) ، وقد يعود السبب في انخفاض وزن الخصى إلى تثبيط النسيج الدهني بواسطة الدوكسوروبيين عن طريق كبح تعبير  $PPAR\gamma$  والذي يسبب عيوب في تخليق الدهون بالتالي تسبب انخفاض في مستوى انزيمين مهمين في تخليق الهرمونات الستيرويدية هما  $3\beta$ -HSD - beta - 3 hydroxysteroid و  $17\beta$ -HSD (17-beta – hydroxysteroid) والذي يؤدي انخفاضهما إلى حدوث نقص للزنك في الخصية (Arunachalam *et al.*, 2012)، كما قد يعود السبب في انخفاض وزن البربخ إلى ضعف في إنتاج النطف بسبب تثبيط عملية تكوين النطف بواسطة عقار الدوكسوروبيين والذي قد يكون مرتبطاً بفقدان النسيج الدهني في البربخ (Pichiah *et al.*, 2012).

كما صنف Zanetti وجماعته (2007) تأثير الدوكسوروبيين على معايير الدهون إلى تأثير مبكر وتأثير متأخر ، إذ يتسبب بتغيير دهون الخصية من المحتوى و التكوين، عبر حدوث انخفاض قوي في مستوى الدهون وتغيير في تركيبها مثل الدهون الفوسفورية phospholipids مثل glycerophospholipids و sphingomyelin ، أيضاً توافقت نتائج الدراسة الحالية مع El-Maddawy

و Abd El Naby (2019) ، اذ يعد انخفاض أوزان الخصى والبرابخ مؤشر واضح على ضمور وضعف شديد في تكوين النطف ووظيفة البربخ .

أظهرت المجاميع التي أعطيت المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون و التي اعطيت المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبسين ارتفاعاً معنوياً ( $p \leq 0.05$ ) في وزن الجسم وأوزان الخصى والبرابخ مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة ، وقد يعود السبب الى وجود المركبات الحيوية الموجودة في نبات الهليون والتي لها تأثيراً وقائياً ضد تلف الخصى والبرابخ الناجم عن عقار الدوكسوروبسين وذلك لدورها في تخفيف الإجهاد التأكسدي والعوامل الالتهابية وموت الخلايا وقد توافقت نتائج البحث مع Alyami وجماعته (2023) ، فيما أشار Poormoosavi وجماعته (2018) الذي أجرى دراسته على الكبد والكلى إلى أن الهليون أظهر تأثيراً وقائياً ضد سمية البسفينول A عبر عودة أوزان الجسم ووزن الكبد والكلى إلى الحدود الطبيعية المماثلة لمجموعة السيطرة السالبة ، وقد يعود السبب إلى قابلية النبات على كبح الإجهاد التأكسدي وتحسين حالة النظام الدفاعي المضاد للأكسدة وحماية الأنسجة والاعضاء من التغيرات المرضية التي تحدثها المواد السمية ومنها عقار الدوكسوروبسين (Zhang *et al.*, 2018) ، إن نبات الهليون غني بالمركبات المخلفة للسترويدات steroidogenic compounds مثل الفلافونويدات والسابونينات ، والتي قد تحفز التخليق الحيوي للسترويدات و إفراز هرمون التستوستيرون وفعالية المناسل gonadotrophic activity (Jashni *et al.*,2016) .

إن نبات الهليون القدرة على تحسين استخدام الكلوكوز من قبل الخلايا والتقليل من مقاومة الانسولين وتقليل تكون الدهون في الكبد والأنسجة والدهنية ، أذ كشفت دراسة قام Ito وجماعته (2014) استخدم فيها جرعة 2000 mg/kg من مستخلص الهليون المعالج بالأنزيمات على الاشخاص الذين يعانون من السمنة أن المركبات الفعالة النشطة التي تم استخلاصها من نبات الهليون مثل phytoecdysteroid و 20-hydroxyecdysone (20E) من الممكن ان تقلل من مستويات الكورتيزول وهو هرمون تقويضي وبالتالي يساعد على الحفاظ على كتلة العضلات وتعزيز قوتها كما ان له فوائد ايجابية تؤثر بشكل غير مباشر على جعل الجسم اكثر مقاومة للتعرض للمواد السامة بتوفير بيئة فسيولوجية صحية ، كما ذكرت دراسات عديدة اجريت على اناث الجرذان ان مستخلص نبات الهليون اظهر تأثير ايجابي في عكس التأثيرات السلبية للمواد السامة على وزن الجسم ووزن المبايض (Shrivastava,2022; Hadijafari *et al.*,2020) ، كما أشار Zhang وجماعته (2019a) إلى إن نبات الهليون يحتوي على مركبات نشطة بايولوجيا مثل الاحماض الامينية والمركبات الاستروجينية مثل الارجنين والكيرستين ، الروتين والاسبارتك ، الاروتامين

والجلوتامين بالإضافة إلى المعادن والفيتامينات والتي لها دور فعال في تنظيم عمل الهرمونات والتقليل من الإجهاد التأكسدي واثاره المؤدية إلى خفض وزن الجسم ووزن الخصى والبرابخ ، إن نبات الهليون غني بالالياف الغذائية إذ ادت اضافته إلى العليقة للحيوانات المجترة إلى تحسين قابليتها على الهضم (Naseri *et al.*,2013).

#### 6.4. التغيرات في مستوى مضادات الأكدسة والمؤكسدات الكلوتاثيون GSH ، الكاتليز CAT والمؤكسدات المالونديهايد MDA.

أشارت نتائج الجدول (4-5) إلى وجود ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى (MDA) وحدث انخفاض معنوي في مستوى GSH و CAT في مجموعة السيطرة الموجبة G2 التي اعطيت عقار الدوكسوروبسين (2ملغم/كغم) مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 ، في حين كان هناك انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى (MDA) وارتفاع معنوي في مستوى GSH و CAT في مجموعة المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3 ، G5 على التوالي (500ملغم/كغم، 250ملغم/كغم) والمجموعتين G4 ، G6 اللتان أعطيتا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبسين بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 .

الجدول (4-5) تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus Officinalis* على مستوى مضادات الأكسدة الكلوتاثيون GSH ، الكاتليز CAT والمؤكسدات المالنونديهيد MDA في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالدوكسوروبسين.

المانولديهيد MDA μ mol/L	الكاتليز Catalase μ mol/L	الكلوتاثيون Glutathione μ mol/L	المعايير المجاميع
7.00±0.16 B	27.67±0.29 C	76.13±1.27 C	G1 مجموعة السيطرة السالبة
15.11± 0.35 A	16.64±0.56 D	43.75±1.16 D	G2 مجموعة العقار (2 ملغم /كغم )
4.61±0.16 D	33.34±0.47 B	85.49±1.32 B	G3 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي ( 500 ملغم /كغم )
7.91±0.51 B	29.52±0.72 C	77.68±0.67 C	G4 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي + العقار (2+500 ملغم /كغم )
5.55±0.18 C	38.93±0.79 A	91.14±0.46 A	G5 مجموعة المستخلص النباتي النانوي ( 250 ملغم /كغم )
6.83±0.17 B	29.08±0.31 C	80.75 ±0.20 C	مجموعة المستخلص النباتي النانوي + العقار ( 2+ 250 ملغم /كغم )
1.25	1.90	3.22	LSD

\* تمثل القيم المتوسط الحسابي ± الخطأ القياسي .

\* الحروف المختلفة بين المتوسطات تدل على وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (  $p \leq 0.05$  ).

\* الحروف المتشابهة بين المتوسطات تدل على عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (  $p \geq 0.05$  ).

يعد عقار الدوكسوروبسين (DOX) علاج كيميائي معروف لمعظم الأورام الخبيثة بما في ذلك سرطان الدم وسرطان الثدي ، كما أن له آثاراً ضارة على الخصية تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج وحدوث العقم عند الذكور ، بالإضافة إلى التأثير على تخليق الحمض النووي ، مما يسبب التسمم في أعضاء مختلفة مثل القلب والكلى والكبد ( Yang *et al.*,2017)، لقد سبب عقار الدوكسوروبسين ارتفاع معنوي (  $p \leq 0.05$  ) في MDA وانخفاض معنوي (  $p \leq 0.05$  ) في مستوى GSH و CAT ، ويعد MDA مؤشر حيوي على حدوث الإجهاد التأكسدي الناتج الذي يدل على حدوث بيروكسيد الدهون الناتج عن أنواع الأوكسجين التفاعلية ( ROS ) والذي يحدث لأسباب مختلفة أحدها استخدام العلاجات الكيميائية ، لقد جاءت النتائج الحالية متوافقة مع ما توصل إليه ( Osama *et al.*,2019) . إن آلية الدوكسوروبسين في أحداث الإجهاد التأكسدي تتم عبر تحفيز موت الخلايا بواسطة إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية والذي يحدث عبر مسارات مختلفة ، تشمل تفاعله مع انزيمات متعددة مثل انزيم NADPH Oxidase المختزل Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase و Cytochrome P450 مسببا إعادة تدوير الأوكسدة والاختزال وإنتاج جذر الأوكسجين الفائق ، إذ تسبب هذه الجذور الضرر بالمكونات الخلوية الكبيرة بما في ذلك الدهون والبروتينات والحمض النووي (Zhang *et al.*,2021). وفي دراسة أخرى بينت أن بيروكسيد الدهون يرتفع أثناء العلاج بالدوكسوروبسين بواسطة حدوث زيادة في مستوى بروتينات Uncoupling (UCP1) و proteins1 و Uncoupling proteins 2 (UCP2) ، إذ تتواجد هذه البروتينات في الماييتوكوندريا ويمكن أن تساهم في زيادة التنفس لخلوي وإنتاج الجذور الحرة إذ يتسبب بيروكسيد دهون الغشاء في تجزئة الحمض النووي Single-Strand Break (SSB) وتنشيط انزيم PolyADP-ribose polymerase (PARP) وهو انزيم يشارك في إصلاح الحمض النووي ولكن يمكن أن يؤدي التنشيط المفرط ل (PARP) إلى استنزاف ATP وبالتالي موت الخلية (Karna *et al.*,2019) ، لقد توافقت نتائج الدراسة أيضاً مع Mustafa وجماعته (2022) والذي بين فيها إن التعرض المستمر للدوكسوروبسين قد سبب حدوث زيادة في مستويات ال MDA ، وقد رافق هذا الارتفاع انخفاض كبير في مستويات مضادات الأوكسدة مثل CAT،GSH إذ يعمل الدوكسوروبسين على تثبيطها في العديد من الأنسجة بما في ذلك الخصيتين ، يعد الكلوتاثيون من أهم الأنزيمات الخلوية الحيوية التي تعمل كمضادات أكسدة غير انزيمية ضد الإجهاد التأكسدي الناتج من الجذور الحرة ، إذ يقوم بتنظيم العديد من العمليات الخلوية مثل تخليق الحمض النووي والبروتين ، تكاثر الخلايا ، التمايز ، التعبير الجيني فضلاً عن مشاركته في مجموعة متنوعة من تفاعلات الأوكسدة والاختزال ويكون عمله داخل الخلايا كمضاد للأوكسدة عبر توفير مكافئات الاختزال الضرورية وبالتالي يحمي الخلية من أضرار الجذور الحرة (Teskey *et al.*,2018) ، أما الكاتاليز فهو

انزيم يتمركز في البيروكسيسومات peroxisomes ويعمل كمضاد للأكسدة عبر تحفيز عملية تحويل بيروكسيد الهيدروجين وهو ناتج ثانوي ضار لعملية الايض الغذائي إلى مواد غير ضارة مثل الماء والأوكسجين باستعمال الحديد او المنغنيز كعوامل مساعدة (Kirkman and Gaetani 2007) ، ان الاجهاد التأكسدي الناتج عن الدوكسوروبسين يؤدي إلى فقدان التوازن بين فعالية الجذور الحرة ونشاط مضادات الأكسدة مؤديا إلى استهلاك الأنظمة الدفاعية المضادة للأكسدة وبالتالي تتلف الأنسجة وتفقد الأغشية الخلوية مرونتها (Rahal et al., 2014) .

إن التأثير الوقائي للمستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون سبب انخفاض في مستوى MDA وارتفاع مستوى GSH و CAT وجاءت نتائج الدراسة متفقة مع دراسة ال Alyami وجماعته (2023) و سليمان وجماعته (2017) ، وقد يعود السبب إلى احتواء نبات الهليون على مكونات الرئيسية كالبروتينات والمعادن والدهون ، كما انه يضم مجموعة متنوعة من المركبات النشطة بيولوجيا مثل الصابونين والعفص والقلويدات والبروتينات ومركبات الفينول والألياف الغذائية إذ تقوم هذه المركبات بمعادلة الجذور الحرة وتقليل ضررها (Guo et al.,2020) ، كما يحتوي على السكريات المتعددة والتي لها خصائص دوائية كزيادة الكبح لجذر الهيدروكسيل والسوبر أوكسيد (Zhao et al.,2012) ، إذ يشتمل نبات الهليون على مركبات رئيسية تعمل في تعزيز القدرة المضادات للأكسدة في النبات كالصابونين والروتين والكيرستين والفيتامينات مثل فيتامين E وC، إذ تقوم هذه المركبات بتعزيز نشاط الانزيمات المضادة للأكسدة الداخلية عبر قدرتها على التبرع بالإلكترونات وعامل مساعد للتخلق الحيوي ; (Di Renzo et al.,2022) (Olas,2024) ، كما توافقت نتائج الدراسة الحالية مع Fathalipour وجماعته (2020) والذي وجد في دراسته ان المستخلص الكحولي لنبات الهليون كان غنيا بمركبات الفلافونويد والتي أظهرت نشاطاً مضاداً للأكسدة ضعف بالمقارنة مع مضاد الأكسدة الصناعي بوتيل هيدروكسي تولولوين Butylated hydroxytoluene (BHT) والذي استخدم كعنصر سيطرة قياسي في التجربة ، لقد ساعد استخدام المستخلص النانوي لنبات الهليون على التخفيف من السمية الناتجة من عقار الدوكسوروبسين عبر المحافظة على مستوى الكلوتاثيون والكاتليز وقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع El-Maddawy و Abd El Naby (2019) اللذان استخدمتا جسيمات الزنك النانوية والتي ساعدت في التخفيف من الآثار السمية للدوكسوروبسين وتأثيراته السلبية المتمثلة بخفض مستوى مضادات الأكسدة ، إن الجسيمات النانوية تستطيع ان تدخل إلى مجرى الدم بسرعة وتصل إلى اعضاء مختلفة عبر الدورة الدموية إذ ان مميزاتا في توصيل الأدية تكمن في زيادة الاستقرار والذوبان وتحسين الامتصاص والتوزيع في الأنسجة المستهدفة

(Babadi et al.,2012) ، كما أشار Zhang وجماعته (2019b) إلى أن نبات الهليون يحتوي على حمض الكافيين الذي يظهر نشاطاً مضاداً للأكسدة للتحكم في بيروكسيد الدهون (Symes et al.,2018)، فضلاً عن احتوائه على السلينيوم الذي يساهم في خفض الاجهاد التأكسدي عبر مساهمته في تكوين الكلوتاثيون، كما يتميز نبات الهليون باحتوائه على الاحماض الامينية بوفرة ومن اهمها الأرجنين والذي يتواجد في اجسامنا أيضاً له دور في مضاعفة الحمض النووي وانقسام الخلايا بالتالي يمنع حدوث الموت المبرمج للخلايا (Wu et al.,2021) . ان الفعالية المضادة للأكسدة لنبات الهليون توافقت مع دراسات أخرى ركزت على هذه الفعالية في اجزاء اخرى من جسم الحيوان إذ تناولت دراسة Poormoosavi وجماعته (2018) فعاليته في كبح الإجهاد التأكسدي للبسييفينول A على أنسجة الكبد والكلى ، كما كشفت دراسة Azadbakht وجماعته (2020) ان مستخلص نبات الهليون كبح الاجهاد التأكسدي لسليينيت الصوديوم الذي سبب اعتماد عدسة العين في الفئران وساهم في الحفاظ على مستويات الكلوتاثيون بالحدود الطبيعية ، كما أشار Fang وجماعته (2024) إلى ان نبات الهليون أظهر فعاليته في زيادة حساسية خلايا سرطان الكبد (HepG2) للدوكسوروبيسين، مما يبرز دوره التآزري المضاد للسرطان على الأنسجة السليمة بدلا من التأثير الوقائي وهذا يدل ان مستخلص نبات الهليون له تأثيرات مضادة للأكسدة على اعضاء الجسم كلها ، إن الخصائص المضادة للأكسدة لنبات الهليون تشير إلى إمكانية استخدامه كعامل وقائي أو علاجي للتخفيف من السمية التناسلية الناتجة من عقار الدوكسوروبيسين كما يوفر امتصاص المستخلص النانوي على سطح جزيئات أكسيد الزنك النانوية طريقة محسنة لتوصيل هذه المركبات الحيوية إلى أنسجة الخصى والبرابخ مما يعزز فعاليته وقد ظهر هذا بشكل واضح من خلال النتائج الايجابية للمستخلص النانوي لنبات الهليون في دراستنا الحالية في تحسين مستويات الكلوتاثيون والكاتاليز والتقليل من مستوى MDA .

#### 7.4. التغيرات في مستوى هرمونات التكاثر (T) ، (LH) و (FSH)

أظهرت نتائج الجدول (4-6) وجود انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى (T) ، (LH) و (FSH) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 التي اعطيت عقار الدوكسوروبيسين (2ملغم /كغم) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 ، أما في مجموعة المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3 ، G5 على التوالي (500ملغم /كغم ، 250ملغم /كغم) والمجموعتين G4 ، G6 اللتين اعطينا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبيسين كان هناك ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى (LH) ، (T) و (FSH) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 .

الجدول (4-6) تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus Officinalis* على مستوى هرمون الشحمون الخصوي (T) ، الهرمون المحفز للخلايا البينية (LH) والهرمون المحفز للجريب (FSH) في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالدوكسوروبسين.

الهرمون المحفز للجريبات FSH mIU/ml	الهرمون المحفز للخلايا البينية ICSH(LH) mIU/ml	هرمون الشحمون الخصوي Testosterone mIU/ml	المعايير المجاميع
84.63±0.67 B	45.99±0.29 B	4.75±0.14 B	G1 مجموعة السيطرة السالبة
54.51±1.21 C	31.61±0.43 C	1.54 ±0.14 C	G2 مجموعة العقار (2 ملغم /كغم )
85.24±1.68 B	44.40±1.19 B	4.89 ±0.76 A	G3 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي (500ملغم /كغم)
83.84±0.14 B	48.31±1.02 B	4.07±0.26 B	G4 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي + العقار (2+500 ملغم /كغم )
90.49±1.21 A	74.24±1.20 A	6.87±0.41 A	G5 مجموعة المستخلص النباتي النانوي (250 ملغم /كغم )
81.86±0.65 B	45.71±0.63 B	4.50±0.17 B	مجموعة المستخلص النباتي النانوي + العقار (2+ 250 ملغم /كغم )
3.56	2.96	0.91	LSD

\* تمثل القيم المتوسط الحسابي ± الخطأ القياسي .

\* الحروف المختلفة بين المتوسطات تدل على وجود فروق معنوية عند مستوى (  $p \leq 0.05$  ).

\* الحروف المتشابهة بين المتوسطات تدل على عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (  $p \geq 0.05$  ).

أشارت الدراسات السابقة إلى إن عقار الدوكسوروبسين يعد عاملا كيميائيا حيويا في علاج مجموعة واسعة من الأورام الخبيثة عبر فعاليته في وقف او ابطاء نمو الخلايا السرطانية . إلا ان فعاليته العلاجية تكون مصحوبة غالبا بآثار جانبية جهازية خطيرة ، ابرزها التسبب بسمية تناسلية ( gonado toxicity) والتي ينعكس تأثيرها على الوظائف الإنجابية الطبيعية ويجعلها تشكل تحديا أمام الشباب الذي ينجون من السرطان ، مما تستدعي الحاجة إلى البحث عن استراتيجيات جديدة وقائية فعالة توازن بين الحفاظ على الحياة والخصوبة في نفس الوقت (Ghafouri et al.,2021 ؛ Mohan et al.,2021).

إذ تعد الهرمونات الجنسية T، FSH و LH هرمونات ضرورية لتنظيم عملية تكوين النطف (Spermatogenesis) والحفاظ على الصحة الانجابية في الذكور و الوظائف الفسيولوجية العامة في الجسم ، وان اي اضطراب فيها يؤدي إلى العقم، ينتج هرمون T في خلايا لايدك الموجودة في الخصية ، أما FSH و LH فينتميان إلى الهرمونات البروتينية السكرية ، يتحرران من الفص الأمامي للغدة النخامية . (Oduwole et al.,2021).

تسبب عقار الدوكسوروبسين في حدوث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى الهرمونات الجنسية T، FSH و LH في مصل الدم لدى مجموعة السيطرة الموجبة G2 بالمقارنة مع مجاميع التجربة الأخرى وجاءت النتائج الحالية متوافقة مع Ahmed وجماعته (2019b) ، وقد يعود السبب إلى ان الدوكسوروبسين يسبب اجهاد تأكسدي عن طريق توليد الجذور الحرة مثل جذور السوبر أوكسيد والهيدروكسيل التي تسبب الموت المبرمج للخلايا المنوية عبر عدة مراحل متداخلة من ضمنها تأثيره على أغشية الماييتوكوندريا وتعطيلها ويقل إنتاج ATP وبالتالي يؤثر على الجينات المشاركة في دورة الخلية ويزيد من التعبير من علامات الموت المبرمج مثل Caspase-3 و Bax ويقل التعبير في Bcl-2 المضاد لموت الخلايا المبرمج ما يقود الخلية إلى حدوث الموت المبرمج فيها (Ijaz et al.,2024) ، فضلا عن ذلك فان الاجهاد التأكسدي الذي يسببه الدوكسوروبسين يؤثر على خلايا لايدك والتي تعد خلايا غنية بالدهون تقع بين ردهات النبيبات المنوية وهي مسؤولة عن انتاج التستوستيرون ، ان عملية تخليق الستيرويدات تنتشط بواسطة الاجهاد التأكسدي الذي يستحث بواسطة بيروكسيد الهيدروجين (Mohan et al.,2021) .

ومن الجدير بالذكر ان الدهون تعد جزء أساسي من الجهاز التناسلي الذكري ، إذ يعمل الكوليسترول كسلائف للهرمونات الستيرويدية وعملية تخليقها في الخصية ، يتسبب عقار الدوكسوروبسين في تثبيط التعبير في الأنزيمات الستيرويدية الرئيسية 3- beta - hydroxysteroid (3β-HSD) ،

، Steroidogenic Acute Regulatory protein (17  $\beta$ -HSD) 17-beta- hydroxysteroid (StAR) والتي تؤدي دورا مهما في انتاج الهرمونات الستيرويدية ، إذ ان StAR يعمل على تنظيم انتاج الستيستيرون ويكون بمثابة المفتاح لتحويل الكوليسترول إلى الستيستيرون في داخل اغشية المايكوكوندريا أما 17  $\beta$ -HSD و 3 $\beta$ -HSD فيحفظان تحول الكوليسترول إلى الستيستيرون ، ان انخفاض التعبير في هذه الأنزيمات يخفض مستوى الستيستيرون وهو ما ينعكس سلبا في انخفاض مستويات الهرمونات الجنسية T ، FSH ، LH في الدورة الدموية (Kabel , 2018) ، أما الهرمونين LH و FSH فيتم السيطرة عليهما بوساطة عملية تخليق النطف spermatogenesis ، LH يحفز خلايا لايدك لتكوين الستيستيرون أما FSH فيحفز تكاثر خلايا لايدك (Song *et al.*,2012) ، كما تتسبب الاستجابة الالتهابية لعقار الدوكسوروبسين مثل السيتوكينات المسببة للالتهاب مثل  $\text{TNF-}\alpha$  ،  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  و إنترلوكين- $\beta 1$  في تدهور وظيفة الخصية والتأثير على انتاج الهرمونات (Dutta *et al.*,2021).

أظهر المستخلص الكحولي لنبات الهليون عدم وجود فروق معنوية (  $p \geq 0.05$  ) في مستوى هرمونات التكاثر T ، FSH و LH بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 وارتفاعا معنويا (  $p \leq 0.05$  ) في مستوى هذه الهرمونات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 ، وقد جاءت النتائج الحالية متوافقة مع ما توصل اليه Alyami وجماعته (2023) ، وقد يعود السبب إلى الخصائص المضادة للأكسدة التي يمتلكها نبات الهليون ضد الانخفاض المستحث بوساطة الدوكسوروبسين في مستويات الهرمونات الجنسية وضد العديد من العوامل الكيميائية السامة الاخر مثل الفورمالديهايد (Zedan *et al.*,2025) والبسفينول أ Poormoosavi وجماعته (2018).

ومن الممكن أن ترجح أسباب الارتفاع في مستوى هذه الهرمونات قياسا بمجموعة السيطرة الموجبة إلى تأثير المركبات الحيوية في نبات الهليون مثل حامض الاسبارتك aspartic acid والارجنين arginine acid على مستوى هرمونات محور تحت المهاد – الغدة النخامية hypothalamic-pituitary–gonadal axis hormones (Pandey *et al.* , 2018) والذي ينعكس بشكل مباشر على زيادة تأثير الستيستيرون على عملية تخليق النطف ، إذ يعمل حامض الاسبارتك على تحفيز توليد LH عن طريق looping guanosine monophosphate كرسول ثاني في الغدة النخامية (Pinilla *et al.* 2001)، كما يحتوي نبات الهليون على الارجنين arginine والذي يتحول إلى أكسيد النتريك nitric oxide ، والذي يعد من اكثر المنظمات الأساسية لإفراز LH و FSH ، إذ ان أكسيد النتريك المنتج من الأعصاب يؤثر بشكل

مباشر على افراز LH وFSH من الغدة النخامية (Sato and Tsukamoto 2000). والتي تؤثر بدورها على افراز

فضلا عن ذلك ، يمتاز نبات الهليون باحتوائه على مركبات حيوية اهمها الفلافونيدات والتي ثبت علميا ان تركيبها الكيميائي مشابه للكوليسترول الذي ينظم انتاج الاندروجينات (Martin and Touaibia, 2020) ، فقد بين Agrawal (2011) أن الفلافونويدات لها القابلية على السيطرة على انتاج الهرمونات مثل الاندروجينات والاستروجين .

بالإضافة لذلك، فإن بعض الدراسات التي تناولت تأثير نبات الهليون على الجهاز التناسلي الأنثوي ، بينوا فيها أن نبات الهليون يمتاز باحتوائه على الفيتامينات والمعادن المتنوعة والتي تؤدي دورا مهما في التنظيم الانزيمي للهرمونات ( Wawrzkiwicz-Jałowicka *et al.*,2020 ; Al-masoudi and Kathum, 2023) .

#### 8.4. التغيرات في معالم النطف: تركيز النطف ، النسبة المئوية للنطف المتحركة، النسبة المئوية لحيوية النطف والنسبة المئوية للنطف اللاسوية .

أشارت نتائج الجدول (4-7) وجود انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل تركيز النطف، النسبة المئوية للنطف المتحركة ، النسبة المئوية لحيوية النطف وارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية في مجموعة السيطرة الموجبة G2 التي أعطيت عقار الدوكسوروبسين (2ملغم /كغم) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 ، أما في مجموعة المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3 ، G5 على التوالي (500ملغم /كغم، 250ملغم /كغم) والمجموعتين G4 ، G6 اللتين اعطينا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبسين كان هناك ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل تركيز النطف، النسبة المئوية للنطف المتحركة ، النسبة المئوية لحيوية النطف وانخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 .

الجدول (4-7) تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus Officinalis* على معدل تركيز النطف، النسبة المئوية للنطف المتحركة، النسبة المئوية لحيوية النطف والنسبة المئوية للنطف اللاسوية في ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالدوكسوروبسين.

معالم النطف المجاميع	متوسط تركيز النطف $1m \times 10^6$	متوسط النسبة المئوية لحركة النطف %	متوسط النسبة المئوية لحيوية النطف %	متوسط النسبة المئوية للنطف اللاسوية %
G1 مجموعة السيطرة السالبة	81.44±0.40 D	76.54±0.44 C	72.00±0.39 C	10.78±0.33 D
G2 مجموعة العقار (2 ملغم /كغم)	41.67±0.38 E	32.54±0.57 D	21.49±0.35 E	41.24±0.33 A
G3 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي ( 500 ملغم /كغم)	89.27±0.37 C	81.14±0.34 A	76.03 ±0.29 B	6.74±0.26 E
G4 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي + العقار (500+2 ملغم /كغم)	87.42±0.35 C	75.35±0.15 C	61.23 ±0.25 D	19.43±0.12 B
G5 مجموعة المستخلص النباتي النانوي ( 250 ملغم /كغم )	105.81±2.41 A	81.06±0.34 A	81.58±0.49 A	5.67±0.15 E
مجموعة المستخلص النباتي النانوي + العقار (2+ 250) ملغم /كغم	95.44±1.25 B	78.87±0.28 B	74.35±1.28 B	13.78±0.64 C
LSD	6.25	1.28	2.10	1.19

\* تمثل القيم المتوسط الحسابي ± الخطأ القياسي .

\*الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية تحت مستوى احتمال (  $p < 0.05$  ).

\* الحروف المتشابهة بين المتوسطات تدل على عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (  $p \geq 0.05$  ).

تتسبب العلاجات الكيميائية باستخدام مجموعة متنوعة من العقاقير ومنها الدوكسوروبسين بآثار جانبية مؤلمة ودرجة للمتعافين من السرطان تؤثر على حياتهم وأكثر هذه الآثار الجانبية ضرراً هو ضعف الخصوبة والتي تبدأ من ضعف النطف (Oligozoospermia) أو انعدامها (Azoospermia) . لقد أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى حدوث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معايير النطف (معدل تركيز النطف، النسبة المئوية للنطف المتحركة ، النسبة المئوية للنطف الحية ، وارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في النسبة المئوية للنطف اللاسوية في مجموعة السيطرة الموجبة G2 بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة وقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع (Asanga et al.,2024 ; Mustafa et al.,2022).

يوجد في الخصية نظام معقد من مضادات الأكسدة الأنزيمية التي تكبح الجذور الحرة لتحمي عملية تخليق النطف من تأثير الإجهاد التأكسدي والذي يزداد عندما تتغلب الجذور الحرة على مضادات الأكسدة وبالتالي تتحطم الخلايا والأنسجة والأعضاء، إذ يتسبب الدوكسوروبسين في حدوث الإجهاد التأكسدي والذي يعد مؤشر على حدوث الضرر في الخصى نتيجة حدوث تلف تأكسدي لأغشية الخلايا ، مسبباً تعطيل التوازن الهرموني تحت المهاد - النخامي مما يؤدي إلى الأضرار بوظائف الخصية وبالتالي تحدث تشوهات في شكل الحيوانات المنوية ويؤثر على حركتها وأعدادها، تتركز التأثيرات المضادة للسرطان لـ DOX عبر تفاعله مع الحمض النووي (DNA) وتعطيل إصلاح الحمض النووي (DNA) والذي يرتبط بإنزيم topoisomerase-II ، وإنتاج الجذور الحرة، وما يليه من تدمير لأغشية الخلايا والحمض النووي وجزيئات البروتين (Akinjo et al.,2016) . علاوة على ذلك، يمكن لـ DOX أن يُحفز تغييرات في النسخ، و DNA methylation، miRNA، مما يُعيق مسارات cascades المُشارك في الإجهاد/الموت الخلوي المبرمج، وبقاء ونشاط الخلايا الجرثومية، مما يؤدي إلى عيوب في هذه التجمعات الخلوية وإصابة الجهاز التناسلي الذكري ، إذ يؤثر العامل الكيميائي العلاجي على القدرة الإنجابية للذكور عبر تحفيز موت الخلايا المبرمج، بالإضافة إلى الإجهاد التأكسدي وبالتالي يُقلل من معايير الحيوانات المنوية (Sakai et al.,2018) كما أشار Gungor-Ordueri وجماعته (2019) ، إن المعالجة بالدوكسوروبسين سببت تأثيرات قوية على حركة النطف ، إذ قلت الحركة بعد اسبوع من المعالجة واستمرت لليوم الـ 28 من الإعطاء . وقد يكون السبب ناتج عن تأثير الدوكسوروبسين في تحفيز تنشيط PARP-1 والذي يتسبب في قلة في حركة النطف بسبب الاستهلاك العالي للـ ATP ، كما تحدث تشوهات في شكل النطف إذ تحدث عيوب في الرأس والذيل (Çeribaşı et al.,2012) ، أيضاً قل تركيز النطف (Tanigaki et al.,2013) كما تعددت تشوهات النطف كالنطفة برأسين مزدوجين (dicepali) ، أو نطفة برأس صغير (microcephali)، أو

النفطة بعنق غير طبيعي (amorphous head)، أو النفطة برأس مسطح وعنق صغير (Abdelaziz *et al.*, 2019)، أما تشوهات النفط في الدراسة الحالية فشملت نطف بدون رأس ونطف مع عنق وذيل صغير أو رأس صغير بدون ذيل وعيوب في القطع الوسطى مما أدى إلى رؤوس غير مربوطة.

كما توافقت نتائج الدراسة مع Ali وجماعته (2020) الذي بين أن عقار الدوكسوروبسين يُسبب ضرراً بالغاً للحيوانات المنوية في البربخ، وحركتها التدريجية، وقدرتها على البقاء، بالإضافة إلى انخفاض في عددها، بينما لوحظ مستوى أكثر وضوحاً من الشذوذ في رأس الحيوان المنوي ووسطه وذيله. وقد يُعزى هذا إلى خلل في الأكسدة والاختزال، بالإضافة إلى توقف دورة الخلية وموت الخلايا المبرمج الناتج عن العقار (Xu *et al.*, 2020). كما تسببت أكسدة الدهون بفقدان سلامة الغشاء وسيولته، مما يُسبب زيادة نفاذية الخلايا، وتعطيل أو انخفاض نشاط إنزيم الغشاء، وتلفاً هيكلياً، وموت الخلايا. وقد يؤدي هذا إلى انخفاض في عدد الحيوانات المنوية في سائل البربخ (Ijaz *et al.*, 2022).

فيما أظهرت نتائج المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون تحسناً معنوياً ( $p \leq 0.05$ ) في معايير النطف بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة، وقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسات أخرى أظهر فيها مستخلص نبات الهليون تأثيراً وقائياً ضد مواد سامة أخرى، إذ أظهر نبات الهليون خصائص قوية مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات مما ينعكس بشكل إيجابي على استعادة حركة النطف وحيويتها والتقليل من النطف الميتة (Alyami *et al.*, 2023).

لقد أظهر نبات الهليون تأثيرات قوية مضادة للأكسدة في منع أغلب الاختلالات في تكوين الحيوانات المنوية، والتي قد تُعزى إلى نشاطه القوي في إزالة أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، وذلك لاحتوائه على مركبات غنية بالصابونينات والفلافونويدات والمركبات الفينولية الأخرى، إذ يعد الاجهاد التأكسدي هو المسبب الأساسي لسمية الخصية بواسطة الدوكسوروبسين، إذ تساعد الخصائص المضادة للأكسدة على التخفيف من بيروكسيد الدهون والتأثير الإيجابي في إعادة موازنة الأنزيمات المضادة للأكسدة داخل الخصية (Mustafa *et al.*, 2022) فضلاً عن ذلك أشار Altundag وجماعته (2020) إلى أن نبات الهليون أظهر خصائص مضادة للعوامل الالتهابية مثل NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 التي تحدث كاستجابة للمواد السمية وبالتالي تبرز أهميته في منع الموت المبرمج للخلايا في الخصية.

كما أشار Pandey وجماعته (2018) إلى أن نبات الهليون يحتوي على حامض الاسبارتك والأرجنين والذي لهما تأثير مباشر على محور تحت المهاد – الغدة النخامية، إن لهذا المحور التأثير المباشر عبر

هرموناته المفترزة على معايير النطف التركيز ، الحيوية ، الحركة والشكل السوي (Oyeyemi *et al.*, 2022)، لقد أظهر المستخلص النانوي لنبات الهليون تأثيراً إيجابياً على معايير النطف وتفق في دوره الوقائي على المستخلص الكحولي ، وقد يعود السبب إلى وجود الزنك الذي يعد من المغذيات الدقيقة التي تتواجد بنسبة قليلة في اللحوم والأطعمة البحرية ، يتضمن الزنك في تركيبه الكيميائي بروتينات اصبعية تشارك في التعبير الجيني لمستقبلات الهرمونات الستيرويدية ( Mackeh *et al.*, 2018) ، تكون مستويات الزنك عالية في الجهاز التناسلي الذكري والسائل المنوي (Ebisch *et al.*, 2007)، وقد ساعد تحميل المستخلص الكحولي لنبات الهليون على الزنك على زيادة خصائصه المضادة للأكسدة مما اعطى المستخلص النانوي تأثير مضاعف في كبح انواع الاوكسجين التفاعلية (  $O_2^-$  )، بالإضافة لذلك فإن للزنك دوراً أساسياً في تكوين الحيوانات المنوية، وحيويتها، ومنع تحللها، واستقرار أغشية الحيوانات المنوية. وقد بين Badkoobeh وجماعته ( 2013 ) إلى أن نقص الزنك يُسبب ضمور النبيبات المنوية وفشل في تكوين النطف ، يمتلك الزنك أيضاً خصائص مضادة لموت الخلايا المبرمج إذ يمكن أن يُحفظ نقصه موت الخلايا المبرمج في أنواع مختلفة من الخلايا، بينما يُمكن لمكملات الزنك أن تحمي الخلايا من الجزيئات المُحفزة لموت الخلايا المبرمج، مما يُثبّط موت الخلايا المبرمج .

#### 9.4. التغيرات في مستوى الدهون HDL، LDL، TG و TC

أظهرت نتائج الجدول (4-8) حدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى الدهون TC و TG، LDL و حدوث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى HDL في مجموعة السيطرة الموجبة G2 التي اعطيت عقار الدوكسوروبسين (2ملغم /كغم) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 ، أما في مجموعة المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3 ، G5 على التوالي (500ملغم /كغم، 250ملغم /كغم) والمجموعتين G4 ، G6 اللتان اعطينا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبسين كان هناك ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى HDL و انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى TC و TG، LDL عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 .

الجدول (4-8) تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus Officinalis* على مستوى الدهون TC و TG ، HDL،LDL في ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالدوكسوروبيسين.

TC mg/dl	TG mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	المعايير المجاميع
77.86±1.33 B	29.01±0.50 C	76.96±1.38 B	33.51±0.93 C	G1 مجموعة السيطرة السالبة
301.45±7.76 A	107.24±4.70 A	25.20±1.23 D	76.49±2.38 A	G2 مجموعة العقار (2 ملغم /كغم )
66.80±2.13 B	20.31±0.13 D	84.06±1.21 B	31.02±0.48 B	G3 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي (500 ملغم /كغم)
84.48±0.67 B	29.47±0.39 C	70.77±0.32 C	35.84±0.75 B	G4 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي + العقار (2+500 ملغم /كغم)
67.25±2.45 B	10.93±0.49 E	92.72±0.89 A	29.78±0.31 C	G5 مجموعة المستخلص النباتي النانوي (250 ملغم /كغم )
81.95±1.87 B	34.68±0.85 B	70.73±0.23 C	30.40±0.81 C	G6 مجموعة المستخلص النباتي النانوي + العقار (250 + 2 ملغم /كغم )
12.08	6.70	3.34	3.93	LSD

\* تمثل القيم المتوسط الحسابي ± الخطأ القياسي .

\*الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية تحت مستوى احتمال (p<0.05).

\* الحروف المتشابهة بين المتوسطات تدل على عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (p≥0.05).

أظهرت المعالجة بالدوكسوروبسين حدوث اضطراب في شحميات الدم (dyslipidemia)، إذ أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى حدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى الدهون LDL، TG و TC، وانخفاضاً معنوياً ( $p \leq 0.05$ ) في مستوى HDL بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة. وقد تعزى التأثيرات الضارة لعقار الدوكسوروبسين على مستوى الدهون إلى الليات الإجهاد التأكسدي التي تؤدي إلى تأكسدي الدهون مما يؤدي إلى حدوث تغييرات في استقلالها، إذ يعد الاضطراب في مستوى الدهون مؤشراً أساسياً للصحة الايضية وان أي خلل فيها يشكل عاملاً رئيساً لحدوث أمراض القلب والأوعية الدموية ومن الممكن ان تؤدي إلى تلف الأعضاء بسبب هذه التأثيرات (Xing *et al.*, 2022).

لقد بين Ifeanacho وجماعته (2021) أن عقار الدوكسوروبسين يحدث اخلال في استقلاب الدهون وبالتالي يؤدي إلى تغير في الجليسرول والكوليسترول وفي الاحماض الدهنية مثل حمض الستياريك، البالمتيك وحمض البروبونيك، كما توافقت نتائج الدراسة الحالية مع Karunasree وجماعته (2015)، إذ لوحظ أن عقار الدوكسوروبسين يسبب اضطراباً في وظائف الكبد عبر عدم التجانس في بروتينات البلازما الدهنية، إذ يرتبط عدم التجانس في هذه البروتينات بوظائف الكبد الدقيقة، إذ أن (HDL) و (LDL) هما محورا مسار البروتينات الدهنية، كما إن عقار الدوكسوروبسين يسبب تليف الكبد مع ارتفاع تركيز الكوليسترول والدهون الثلاثية والكوليسترول الضار وانخفاض مستوى HDL. اتفقت النتائج الحالية أيضاً مع Ahmed وجماعته (2019a) في بحثهم عن تأثير حقن DOX بجرعة (4 ملغم/كغم) جرعة أسبوعية واحدة لمدة 6 أسابيع في ذكور الجرذان، إذ أشارت جميعها إلى خلل في وظائف الكبد يؤثر سلباً على تنظيم التمثيل الغذائي للبروتين والكربوهيدرات والدهون وكذلك يشير إلى تلف خلايا الكبد، إن سبب إصابة الكبد هذه هي قدرة الدواء على إنتاج الجذور الحرة الزائدة وببيروكسيدات الدهون وقمع القدرة على إزالة الجذور الحرة وآلية الدفاع المضادة للأكسدة.

إن من اهم الأليات الرئيسية التي تكمن وراء سمية الدوكسوروبسين هي تسببه بالإجهاد التأكسدي الذي يعد سبب اساسي في تأكسد الدهون وحدث اضطراب في شحميات الدم، إذ ينتج عن الإجهاد التأكسدي تأكسد للدهون والذي يتضح عبر مستويات ال MDA المرتفعة وانخفاض مضادات الأكسدة الداخلية مثل GSH و CAT مما يزيد من الضرر التأكسدي (Ahmed *et al.*, 2021)، كما أشار Kabel (2018) أن الدوكسوروبسين يسبب اضطراباً في التخليق الحيوي للدهون واستقلابها عبر تثبيط تخليق الستيرويدات في الخصية مما يؤثر بشكل مباشر على مسارات الانزيمات المشاركة في إنتاج الدهون، إذ تشير مستويات الكوليسترول المرتفعة إلى ضعف في تكسير الدهون وتصفيتها وعرقه تحللها.

كما توافقت نتائج الدراسة مع Geng وجماعته (2020) والذي أشار إلى أحداث الدوكسوروبسين سمية جهازية شملت أعضاء عدة مثل الدماغ ، القلب ، الكلى والكبد وبين في دراسته تأثير هذه السمية على حدوث الاضطرابات في معدلات الايض ، أيضاً بين Ikwuchi وجماعته (2021) ان عقار الدوكسوروبسين يتداخل مع ايض وبناء الدهون مسببا ارتفاع مستويات الدهون الضارة في المصل والتي تؤثر على القلب بالشكل الرئيس مؤديةً إلى حدوث تصلب الشرايين .

كما بينت دراسات أخرى قام بها Qi وجماعته (2020) والارتباط الوثيق بين الالتهاب واضطراب شحميات الدم ، إذ ان الدوكسوروبسين يسبب ازدياداً في حدوث الاستجابة الالتهابية بشكل ملحوظ مثل السيتوكينات الالتهابية والتي تشمل عدة انترلوكينات مثل عامل نخر الورم (TNF- $\alpha$ )، (IL-6) و (IL-1 $\beta$ )، إذ يرتبط (IL-6) ارتباطاً وثيقاً بحدوث الاضطرابات في مستويات الدهون عبر تدخل الوسائط الالتهابية في أحداث تغيير في استقلاب الدهون ونقلها (Alanazi et al.,2020).

فيما أشارت نتائج المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون إلى حدوث ارتفاع معنوي (  $p \leq 0.05$  ) في مستوى HDL وانخفاضاً معنوياً في مستوى الدهون LDL، TG و TC بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة ، وقد توافقت نتائج الدراسة مع Zhu وجماعته (2010) والذي أشار إلى ان مستخلصات نبات الهليون تتميز بأنشطتها البيولوجية بما في تأثيراتها الخافضة للدهون ، وقد يعود السبب إلى احتوائه على مركبات فعالة مثل الصابونين الذي له تأثير خافض للدهون مثل LDL و TC ، كما بين Zhu وجماعته (2011) أن مستخلص نبات الهليون أظهر تأثير خافض للدهون في غذاء الجرذان عالي الدهون ، كما ارتفعت مستويات HDL وانخفضت انزيمات الكبد مثل (ALP) alkaline phosphatase (AST) و aspartate transaminase و superoxide dismutase (SOD). ان احتواء نبات الهليون على مستقلبات متنوعة نشطة بيولوجيا كالفلافونويدات والصابونين والسكريات والفينولات لها تأثيرات مضادة للالتهابات ومضادة للأكسدة ، إذ يعد الإجهاد التأكسدي عاملاً رئيساً في حدوث اضطراب في شحميات الدم ، لذا قد تعزى لهذه الخصائص المضادة للأكسدة تأثيراته الخافضة للدهون عبر فعاليته في مكافحة الضرر التأكسدي للدهون ودعم الأنزيمات المنظمة لأيض الدهون (Vázquez et al.,2013). كما أشار Dohare وجماعته (2011) إلى دور نبات الهليون في تحسين وظائف الكبد وقد يكون ذلك لدوره في تقليل أكسدة الدهون وزيادة مضادات الأكسدة وقد يكون السبب احتواء النبات على مركبات فعالة مثل الفلافونويدات والبوليفينولات ، فوجود هذه المركبات يعمل على تنظيم بروتين دهني خاص يسمى (Apo AV)

Apolipoprotein AV ، ولهذا البروتين دور كبير في تنظيم تركيز الدهون الثلاثية في الجسم وبتزادة تركيز هذا البروتين ينخفض تركيز الدهون الثلاثية (Treviño-Villarreal *et al.*,2018) .

كذلك اتفقت نتائج الدراسة مع Shahin وجماعته (2025) والذي درس تأثير المكملات الفموية المشتركة من بكتريا *Lactobacillus plantrum* ومستخلص نبات الهليون على الفئران التي أعطيت نظاماً غذائياً عالي الدهون بين إن مستخلص نبات الهليون ساهم في تحسين معايير الدهون ، إذ حقق العلاج الأحادي بمستخلص نبات الهليون تعديلاً جزئياً لمستوى الدهون المتأثرة عبر تثبيط كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة في المصل مع استعادة كوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة في المصل، لقد كشف فحص مستخلص نبات الهليون قبل التخمر وبعده في هذه الدراسة عن وجود العديد من المواد الفلافونويدية، وأهمها الروتين والكامفيرول إذ يمكن أن تُعزى الخصائص المضادة للأكسدة والالتهابات الملحوظة لنبات الهليون إلى وجود هذه المركبات الفينولية، ويمكن أن تعزى القدرة المعززة للصحة لمركبات البوليفينول الغذائية إلى تفاعلها مع ميكروبات الأمعاء. إن المستخلص النانوي لنبات الهليون اثبت قدرته بخصائصه القوية المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات ضد سمية الدوكسوروبسين وبالتالي تحسين أيض الدهون بشكل غير مباشر، إذ ساعد استخدام أكسيد الزنك النانوي على تحسين نشاط الأنزيمات الأكسدة الحيوية التي ترتبط بأبيض الدهون الثلاثية TG وTC. أيضاً ساعد استخدام مستخلص نبات الهليون المحمل على جسيمات أكسيد الزنك النانوي على التقليل من الإجهاد التأكسدي وتحسين نقل الدهون داخل الخلايا عبرتأثير الجسيمات النانوية على البروتينات الناقلة للدهون (Pour Mohammad *et al.*,2018).

#### 4.10. التغيرات النسجية

#### 4.10.1 التغيرات في معدلات اقطار كل من النيببات الناقلة واقطار تجاويها ومعدل سمك الطبقة الجرثومية

أظهرت نتائج الجدول (4-9) حدوث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل اقطار كل من النيببات الناقلة ومعدل سمك الطبقة الجرثومية وحدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل قطر التجويف في مجموعة السيطرة الموجبة G2 التي اعطيت عقار الدوكسوروبسين (2ملغم /كغم) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 ، أما في المجاميع التي اعطيت المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3 ، G5 على التوالي (500ملغم /كغم، 250ملغم /كغم) و G4 ، G6 اللتان اعطيتا المستخلص الكحولي والنانوي على

التوالي مع عقار الدوكسوروبسين ، فقد أشارت نتائج هذه المجاميع إلى حدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل أقطار كل من النبيبات الناقلة ومعدل سمك الطبقة الجرثومية وحدث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل قطر التجويف عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 .

#### 4. 10. 2 التغيرات في معدلات اقطار سليفات النطف ، الخلايا النطفية ، ارومات النطف وخلايا سرتولي في النبيبات الناقلة للمني

أشارت نتائج الجدول (4-10) إلى حدوث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل أقطار كل من اقطار سليفات النطف ، الخلايا النطفية ، أرومات النطف وخلايا سرتولي في النبيبات الناقلة للمني في مجموعة السيطرة الموجبة G2 التي اعطيت عقار الدوكسوروبسين (2ملغم /كغم) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 ، أما في المجاميع التي اعطيت المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3 ، G5 على التوالي (500ملغم /كغم ، 250ملغم /كغم) و G4 ، G6 اللتان اعطينا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبسين ، فقد أشارت نتائج هذه المجاميع إلى حدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل اقطار كل من اقطار سليفات النطف ، الخلايا النطفية ، أرومات النطف وخلايا سرتولي في النبيبات الناقلة للمني عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 .

الجدول (4-9) قياسات معدلات اقطار كل من النببيات الناقلة واقطار تجاويها ومعدل سمك الطبقة الجرثومية مقاسة بالميكرومتر للمني لذكور لجرذان البيض المعاملة بالمستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus Officinalis* وعقار الدوكسوروبسين .

معدل سمك الطبقة الجرثومية µM	معدل اقطار التجويف µm	معدل اقطار النببيات الناقلة للمني µm	المعايير المجاميع
76.95±3.28 A	157.00±2.88 B	305.00± 2.96 A	G1 مجموعة السيطرة السالبة
55.45±0.87 C	210.25±6.07 A	174.35±8.58 C	G2 مجموعة العقار ( 2 ملغم /كغم )
87.70±2.86 A	137.15±10.05 B	303.15±4.96 A	G3 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي (500 ملغم /كغم)
76.20±1.88 A	138.50±5.09 B	261.50±9.79 B	G4 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي + العقار ( 2+500 ملغم /كغم )
80.30±0.14 A	141.95±9.39 B	321.35±4.91 A	G5 مجموعة المستخلص النباتي النانوي ( 250 ملغم /كغم )
68.20±5.14 B	142.50±7.37 B	245.10±3.15 B	مجموعة المستخلص النباتي النانوي + العقار ( 250 + 2 ملغم /كغم )
8.414	21.144	18.356	LSD

\* تمثل القيم المتوسط الحسابي ± الخطأ القياسي .

\*الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية تحت مستوى احتمال (p<0.05).

\* الحروف المتشابهة بين المتوسطات تدل على عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية (p≥0.05).

الجدول (4-10) قياسات معدل أقطار كل من سليفات النطف، الخلايا النطفية، ارومات النطف وخلايا سرتولي في النبيت الناقل للمني مقاسة بالميكرومتر لذكور لجرذان البيض المعاملة بالمستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus Officinalis* وعقار الدوكسوروبسين.

معدل أقطار خلايا سرتولي $\mu\text{m}$	معدل أقطار ارومات النطف $\mu\text{m}$	معدل أقطار الخلايا النطفية الأولية $\mu\text{m}$	معدل أقطار سليفات النطف $\mu\text{m}$	المعايير المجمع
8.20±0.33 B	6.32±0.10 A	6.75±0.30 B	3.88±0.24 A	G1 مجموعة السيطرة السالبة
5.64±0.02 C	2.12±0.25 C	4.47±0.15 D	2.55±0.05 B	G2 مجموعة العقار (2) ملغم /كغم
9.05±0.32 A	6.60±0.06 A	6.90±0.40 B	4.15±0.21 A	G3 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي (500) ملغم /كغم
7.95±0.24 B	5.55±0.14 B	5.40±0.10 C	3.90±0.20 A	G4 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي + العقار (2+500) ملغم /كغم
9.10±0.10 A	6.20±0.12 A	7.60±0.06 A	5.20±0.12 A	G5 مجموعة المستخلص النباتي النانوي (250) ملغم /كغم
7.85±0.24 B	5.65±0.06 B	7.30±0.20 A	4.75±0.46 A	مجموعة المستخلص النباتي النانوي + العقار (2+ 250) ملغم /كغم
0.708	0.411	0.68	0.73	LSD

\* تمثل القيم المتوسط الحسابي  $\pm$  الخطأ القياسي .

\* الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية تحت مستوى احتمال ( $p \leq 0.05$ ).

\* الحروف المتشابهة بين المتوسطات تدل على عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ( $p \geq 0.05$ ).

يعد عقار الدوكسوروبيين عاملاً كيميائياً علاجياً قويا من فئة الانثراسيلكلين يستخدم على نطاق واسع في علاج أنواع مختلفة من الأورام ولكن آثاره الجانبية تتسبب بسمية للأنسجة الغير مستهدفة كالكلب والكلب فضلا عن التسبب بسمية تناسلية كبيرة تتمثل بانخفاض جودة الحيوانات المنوية وضعف تكوينها والاضطرابات الهرمونية مما يؤدي إلى حدوث العقم ، لقد أشارت نتائج القياسات النسجية في الجدول (9-4) و (10-4) إلى حدوث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في أقطار الخلايا النطفية و اقطار النبيبات الناقلة للمني ومعدل سمك الطبقة الجرثومية في الخصى وحدث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في اقطار تجاويف النبيبات الناقلة للمني ، مقارنة مع مجموعة السيطرة ، كما بينت نتائج الفحص الخلوي في الصور(1-4) والتي تعود لخصى جرد من مجموعة السيطرة البناء الطبيعي لنسيج الخصى مع النبيبات المنوية والتي تظهر موزعة بشكل منتظم ، خلايا الطبقة الجرثومية متماسكة وكثيفة ، ظهور النبيبات المنوية بتجاويف ضيقة ، وامتلائها بالنطف فضلا عن مراحل تكوين النطف ابتداءً من سليفات النطف والخلايا النطفية الأولية والثانوية وارومات النطف تتخلل فيما بينها خلايا سرتولي ، أما خلايا لايدك فتظهر في النسيج البيني خارج النبيبات المنوية . فيما أشارت نتائج الفحص الخلوي في الصورة (2-4) والتي تعود لخصى جرد اعطي عقار الدوكسوروبيين إلى حدوث ضمور في النبيبات المنوية ، تحطم في الغشاء القاعدي ، التفجى في النبيبات المنوية ، توسع التجويف داخل النبيب المنوي مع قلة أو انعدام النطف في التجويف ، وقد اتفقت النتائج مع ( Mustafa., et al 2022 Vendramini et; al.,2010 ) ، إذ أدت المعالجة بالدوكسوروبيين إلى تحطم أنسجة الخصية الذي سبب انخفاض في قطر النبيبات المنوية وانخفاض في معدل سمك الطبقة الجرثومية وموت الخلايا المكونة للحيوانات المنوية (spermatogenic death) بسبب الإجهاد التأكسدي وتأكسد الدهون (LP) في الخصيتين، إذ إن هناك نظام معقد من الأنزيمات المضادة للأكسدة ومُزيلات الجذور الحرة في الخصيتين، والتي تحمي عمليات تكوين الحيوانات المنوية وتصنيع الستيرويدات من تأثيرات الإجهاد التأكسدي، إن الإجهاد التأكسدي يزداد عندما تتغلب الجذور الحرة المفرطة على الدفاعات المضادة للأكسدة في الجهاز التناسلي الذكري، مما يؤدي إلى تلف الخلايا والأنسجة والأعضاء (Samad et al.,2020) . تؤدي أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) دورًا حيويًا في تحفيز تنشيط الحيوانات المنوية وتجهيزها وتفاعل الجسيم الطرفي(Aitken et al.,2003) . يؤدي الإفراط في إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية إلى تعطيل نظام مضادات الأكسدة في الحيوانات المنوية، مما يؤدي إلى حالة تُعرف بالإجهاد التأكسدي (Ijaz et al.,2021) تشمل أنواع الأكسجين التفاعلية جذور الهيدروكسيل( $\bullet\text{OH}$ ) ، و أنيون السوبروكسيد ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) و( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ( Mijatović et al.,2020) ، قد يكون الإفراط في إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية عاملاً مساهماً في 30-80% من جميع حالات العقم ( Bisht et al.,2017) . ان

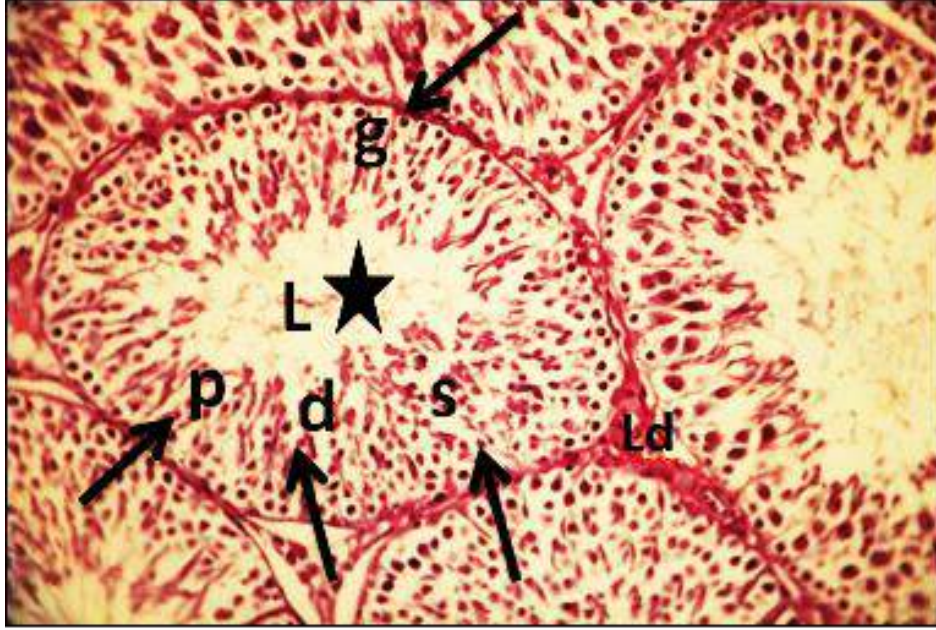
الحيوانات المنوية معرضة بشكل خاص للتلف التأكسدي بسبب نظام الدفاع الخلوي المحدود لديها والمحتوى العالي من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (PUFAs) في أغشيتها البلازمية، يكون التلف التأكسدي في الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة مدمراً بشكل كبير لأنه يتقدم كتفاعل تسلسلي ذاتي الاستدامة ويؤدي إلى تكوين مواد خطيرة، مثل المواد المتفاعلة مع حمض الثيوباربيتوريك والمالونديهايد (MDA)، والتي تعد مؤشرات على بيروكسد الدهون (Ijaz *et al.*, 2022). كما لوحظ تنكس في خلايا لايدك والغشاء القاعدي وتفكك في النسي البيني وهذا يتفق مع ما توصل إليه Alafifi وجماعته (2023)، إن موت الخلايا المبرمج يعد مساراً رئيساً إذ يلاحظ فيه زيادة علامات موت الخلايا المبرمج P53 و caspase-3 في نسيج الخصية، فضلا عن ذلك تزداد علامات الالتهام الذاتي غير المنتظم مثل LC3، mTOR وPAKT، إذ من الممكن ان تتداخل مستقبلات الدوكسوروبسين مع خيوط الحمض النووي مؤدية إلى حدوث كسور مسببة موت الخلايا النطفية التي تخضع للانقسام الاختزالي (Yeh *et al.*, 2009) كما توافقت نتائج الدراسة الحالية مع Yang وجماعته (2017) والذي أشار إلى ان عقار الدوكسوروبسين بجرعة (2mg/kg) تسبب في انخفاض الكتلة النسجية للخصيتين والتي تتضمن ضمور في النبيبات المنوية وتضاؤل في قطرها مع انخفاض في عدد الحيوانات المنوية، ان ضعف انتاج النطف يقود إلى قتلها او انعدامها في تجويف النبيبات المنوية (Abdelaziz *et al.*, 2019).

كما أظهرت تجربة أجريت على الجرذان الآثار السمية لـ DOX على أنسجة الخصيتين، وتعزيز مؤشر موت الخلايا المبرمج مثل caspase-3 وHSP90، وانخفاض تركيز هرمون التستوستيرون في المصل (Özyilmaz yay *et al.*, 2019). كما اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل إليه Ghafouri وجماعته (2021) في دراسة مراجعة لتأثيرات العلاجات الكيميائية ومن ضمنها الدوكسوروبسين على أنسجة الخصية والذي أشار إلى ان العلاجات الكيميائية ومن ضمنها الدوكسوروبسين تؤثر على أنسجة الخصية عبر تحفيز خلل وظيفي في الخصية نتيجة للإجهاد التأكسدي والإجهاد الناتج عن الشبكة الإندوبلازمية مسببة نقص في وظائف الخصية (Lirdi *et al.*, 2008). إذ تؤدي العلاجات الكيميائية دوراً فعالاً في تعريض الخصيتين للإجهاد الخلوي والتسبب في خلل وظيفي في الخصيتين، بالإضافة إلى تحفيز مسارات موت الخلايا المبرمج التي يسببها الإجهاد في الخصيتين، إذ يمكن لهذه العوامل أن تعزز مستويات التعبير عن السيتوكينات ما قبل الالتهاب، وانتقال NFκB إلى النواة، وخفض التعبير عن عامل النسخ Nrf-2 لتحفيز الأكسدة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لهذه الأدوية أن تثبط التعبير عن Bcl-2، وتنشط التعبير عن البروتينات ما قبل الموت الخلايا المبرمج (Bid، Bad، Bax)، وتزيد من مستوى الكالسيوم داخل

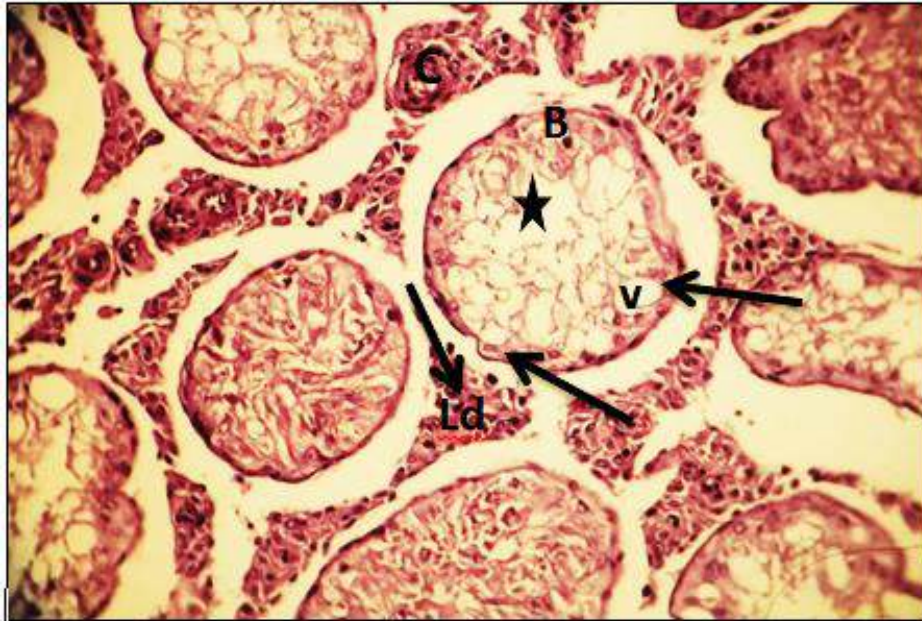
الخلايا، وترفع من نشاط caspase cascade ، وتعزز انقسام PARP (Favareto *et al.*,2011) . تشير الأدلة المتراكمة إلى أن العلاج الكيميائي يؤدي دورًا مهمًا في التوسط في موت الخلايا الخصوية المبرمج المعتمد على الميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية بسبب الإجهاد الخلوي، مما قد يؤدي في النهاية إلى انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون بالإضافة إلى العقم عند الذكور.

فيما أشارت نتائج الجدول (9-4) و(10-4) في المجاميع التي اعطيت المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3 ، G5 على التوالي و G4 ، G6 اللتين أعطيتا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبسين ، إلى حدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل اقطار كل من النبيتات الناقلة ومعدل سمك الطبقة الجرثومية وحدث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل قطر التجويف ، وحدث ارتفاع معنوي في معدل اقطار الخلايا النطفية عند مقارنتها بمجموعة السيطرة الموجبة G2 ، كما أشارت نتائج الفحص الخلوي في الصور (3-4)، (4-4) إلى ظهور نسيج الخصى سليم مع قلة حجم التجويف وقد توافقت نتائج الدراسة مع Alyami وجماعته (2023) والذي أشار إلى أن نبات الهليون أظهر تأثيرات وقائية ضد سمية الرصاص ، كما أظهرت نتائج الفحص الخلوي لمجاميع التداخل مع العقار الصورة (4-5) ظهور النسيج السليم ، وجود النطف في داخل تجويف النبيتات المنوية ، ظهور خلايا لايدك بشكل طبيعي ووجود نطف بسيط أما في الصورة (4-6) فقد ظهر النسيج الطبيعي مع قلة في خلايا لايدك ووجود نطف بسيط، وقد يعود السبب في مقاومة الآثار السمية لعقار الدوكسوروبسين إلى إن نبات الهليون له فعالية كبيرة في خفض الإجهاد التأكسدي الناتج من عقار الدوكسوروبسين والحماية من الالتهاب وموت الخلايا المبرمج وذلك لتأثيراته القوية المضادة للأكسدة ، كما أظهر نبات الهليون تأثير وقائي ضد سمية البسفينول على نسيج الكبد والكلى (Poormoosavi *et al.*,2018) ، وقد تعود الخصائص المضادة للأكسدة إلى احتوائه على مركبات فعالة مثل الفلافونيدات والبوليفينولات (Dohare *et al.*,2011)، يُعدّ الالتهاب في أنسجة الخصية أحد العوامل المؤثرة في العقم عند الذكور (Ilerturk *et al.*, 2021). إذ يُعدّ NF-κB عامل نسخ يؤدي دورًا رئيسيًا في مجموعة متنوعة من الأنشطة، بما في ذلك الالتهاب، وموت الخلايا المبرمج، وتكاثر الخلايا (Al-Megrin *et al.*, 2020) ، إن انخفاض مستويات NF-κB وTNF-α وIL-1β وIL-6 في الحيوانات المعالجة مسبقًا بمستخلص نبات الهليون، وبالتالي انخفاض التأثيرات السمية على أنسجة الخصى والبرايخ . وقد تُعزى هذه التأثيرات إلى وجود مكونات فينولية وفلافونويدية في نبات الهليون ، والتي تعمل كمضادات أكسدة أساسية ، كما أشار Ho وجماعته (2021) إلى أن المعالجة بمستخلص نبات الهليون قللت من إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وتلف الحمض النووي في خلايا الأبقار الركامية الحبيبية (CG)

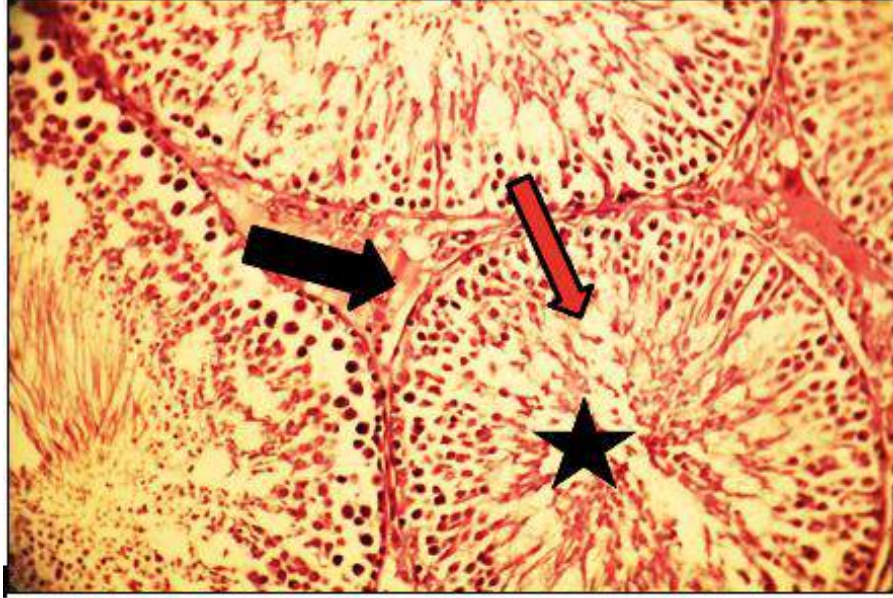
Cumulus-Granulosa cells المزروعة عبر تقليل الإجهاد التأكسدي وزيادة خصائص الخلايا التناسلية، ان مستخلص نبات الهليون له فوائد محتملة في تنظيم الأنشطة التناسلية عبر دور مركباته الفعالة ككاسحات للجذور الحرة، مما يُعدل مسار أكسيد النيتريك ويُقلل من مستوى NF-κB، وبالتالي يُعزز التأثير المضاد للالتهابات (Hassan *et al.*, 2008; Altundag *et al.*, 2020; Shirato *et al.*, 2021) ، بالإضافة إلى ذلك فقد أظهر المستخلص النانوي لنبات الهليون تأثيراً وقائياً كبيراً ضد سمية عقار الدوكسوروبسين وقد يعود السبب إلى زيادة فعالية المستخلص بعد تحميله على أكسيد الزنك النانوي وقد تطابقت نتائج الدراسة مع El-Maddawy و Abd El Naby (2019) والذان أشارا إلى أن الدوكسوروبسين يُسبب سميةً في الخصيتين والحيوانات المنوية مرتبطةً بالضرر التأكسدي، وُجد أنه يمكن تحسين هذه السمية باستخدام جسيمات أكسيد الزنك النانوية كمضادات للأكسدة. علاوةً على ذلك، أكد Zhao وجماعته (2014) إن تركيزاً مناسباً من أكسيد الزنك النانوي يُحفز نشاط أكسيد النحاس والزنك، وأن هذا التعزيز سيكبح إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية. كما أشار Sharma وجماعته (2012) أن أكسيد الزنك النانوي يُعزز ويُحسن نشاط مضادات الأكسدة، ويُقلل من مستويات الجذور الحرة. علاوةً على ذلك، تمتلك جسيمات أكسيد الزنك النانوية القدرة على حماية أنسجة الخصية من الإجهاد التأكسدي (Afifi *et al.*, 2015)



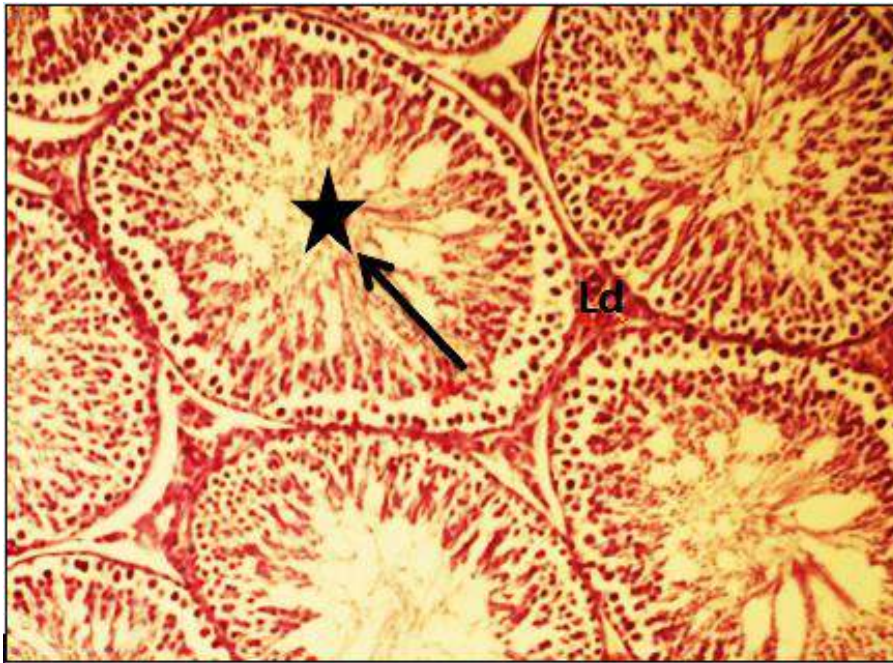
الصورة (1-4) مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من مجموعة السيطرة يلاحظ فيه البناء الطبيعي لنسيج الخصى مع النبيبات المنوية والتي تظهر موزعة بشكل منتظم ، خلايا الطبقة الجرثومية متماسكة وكثيفة ، ظهور النبيبات المنوية بتجاويف ضيقة ( L ) ، وامتلائها بالنطف ( ★ ) ، تلاحظ سليفات النطف ( g ) Spermatogonia ، الخلايا النطفية الأولية ( p ) ، الخلايا النطفية الثانوية ( d ) ، خلايا لايدك ( d ) ، خلايا سرتولي ( s ) ، خلايا لايدك ( d ) ( 200X ، H & E Stain ) .



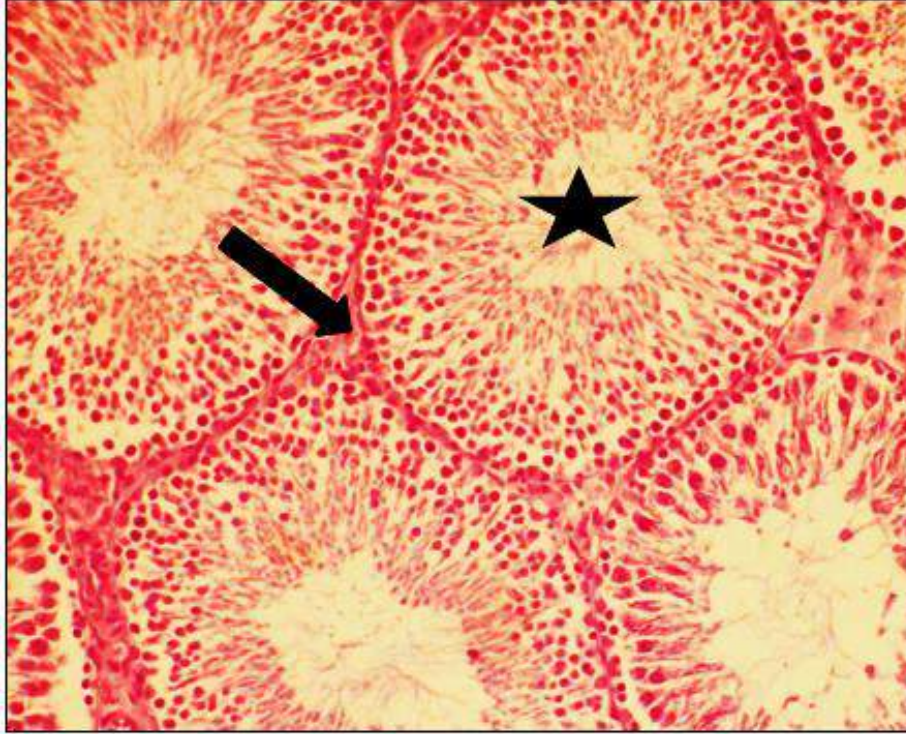
الصورة (2-4) مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من المجموعة المعاملة بعقار الدوكسوروبسين (2ملغم /كغم ) يلاحظ فيه تحطم الغشاء القاعدي للنبيب المنوي ( B ) وتنكس في الطبقة الجرثومية ، ضمور النبيبات المنوية Atrophy ، البطانة متوسعة داخل التجويف المنوي وخالية من النطف ( ★ ) ، احتقان وتفكك في النسيج البيني ( c ) مع تنكس في خلايا لايدك ( Ld ) ، تفجى في سليفات النطف ( v ) vacuolation ( 200X ، H & E Stain ) .



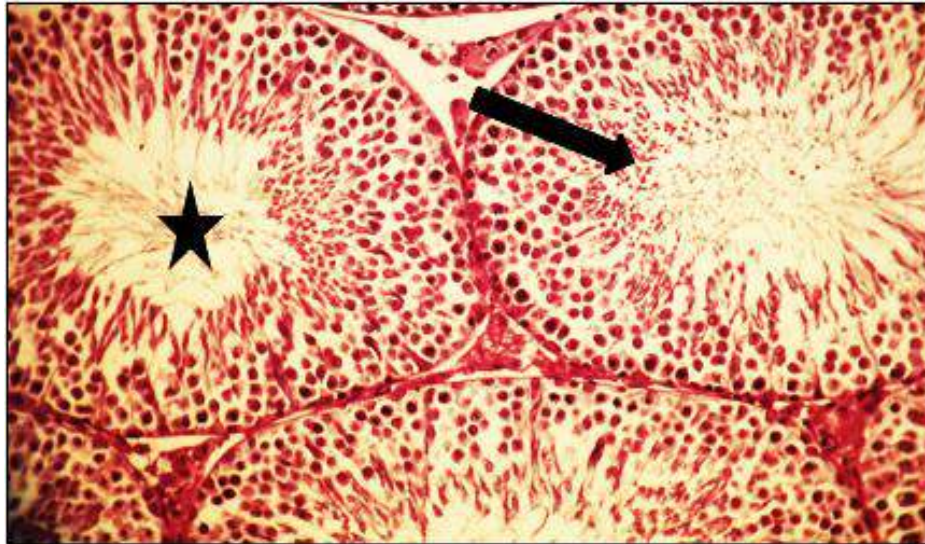
الصورة (3-4) مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون (500 ملغم / كغم) يلاحظ فيه البناء الطبيعي لنسيج الخصية ، تظهر خلايا الطبقة الجرثومية متماسكة واكثر كثافة وتمييزاً عن بعضها البعض (↘) ، تجايف النبيبات المنوية وممتلئة بالنطف (★) ، النسيج البيني متكامل البناء ووجود خلايا لايدك ضمن النسيج (↙) (200X، H & E Stain).



الصورة (4-4) مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون مع عقار الدوكسوروبيين (500 ملغم / كغم ، 2 ملغم / كغم) يلاحظ فيه النبيبات المنوية موزعة بشكل منتظم ، تجايف النبيبات المنوية ممتلئة بالنطف (★) ، خلايا الطبقة الجرثومية متماسكة نوعاً ما (↙) ، النسيج البيني متماسك نسبياً ووجود خلايا لايدك ضمن النسيج (Ld) (200X، H & E Stain).



الصورة (4-5) مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لنبات الهليون (250 ملغم / كغم) يلاحظ فيه البناء الطبيعي لنسيج الخصية، النبيتات المنوية موزعة بشكل منتظم، تظهر خلايا الطبقة الجرثومية متماسكة، النسيج البيني كثيف ومتكامل البناء (↘)، يلاحظ امتلاء التجاويف الضيقة للنبيتات المنوية بالنطف (★)، (H & E Stain، 200X).



الصورة (4-6) مقطع مستعرض من نسيج الخصى لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لنبات الهليون مع عقار الدوكسوروبسين (250 ملغم / كغم، 2ملغم /كغم) يلاحظ فيه النسيج الطبيعي للخصية، تظهر خلايا الطبقة الجرثومية متماسكة ومتمايزة عن بعضها (↘)، النبيتات المنوية موزعة بشكل منتظم، النسيج البيني متماسك نسبيا، يلاحظ ضيق التجاويف في النبيتات المنوية وامتلائها بالنطف (★)، (H & E Stain، 200X).

### 10.4. 3 التغيرات في معدلات اقطار البرابخ واقطار تجاويها ومعدل ارتفاع الظهارة البربخية

بينت نتائج الجدول (4-9) حدوث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل اقطار البرابخ ومعدل ارتفاع الظهارة البربخية وحدث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل قطر التجويف في مجموعة السيطرة الموجبة G2 التي اعطيت عقار الدوكسوروبسين (2ملغم /كغم) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 بينما أشارت نتائج المجاميع التي اعطيت المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3 ، G5 على التوالي (500ملغم /كغم، 250ملغم /كغم) والمجموعتين G4 ، G6 اللتين اعطيتا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبسين ، إلى حدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل اقطار كل من النببيات الناقلة ومعدل ارتفاع الظهارة البربخية وحدث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل قطر التجويف عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة G2 .

الجدول (4-11) قياسات معدل اقطار البرابخ واقطار تجاويها ومعدل ارتفاع الظهارة البربخية مقاسة بالميكرومتر لذكور لجرذان البيض المعاملة بالمستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون *Asparagus officinalis* وعقار الدوكسوروبسين.

معدل ارتفاع الظهارة البربخية $\mu\text{m}$	معدل اقطار التجويف $\mu\text{m}$	معدل اقطار البرابخ $\mu\text{m}$	المعايير المجاميع
22.58±0.61 A	122.65±1.03 D	230.59±7.40 A	G1 مجموعة السيطرة السالبة
14.05±0.53 B	353.20±1.75 A	186.49±2.50 B	G2 مجموعة العقار (2 ملغم /كغم )
24.69±0.89 A	121.25±0.59 D	234.80±1.88a A	G3 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي (500ملغم /كغم )
18.85±0.57 A	245.60±5.85 B	225.60±1.54 A	G4 مجموعة المستخلص النباتي الكحولي + العقار (2+500 ملغم /كغم )
27.10±1.58 A	121.90±0.95 D	240.10±0.68 A	G5 مجموعة المستخلص النباتي النانوي (250 ملغم /كغم )
21.25±0.50 A	221.15±3.68 C	227.85±0.83 A	مجموعة المستخلص النباتي النانوي + العقار (250 + 2 ملغم /كغم )
4.110	8.694	5.964	LSD

\* تمثل القيم المتوسط الحسابي  $\pm$  الخطأ القياسي .

\*الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية تحت مستوى احتمال ( $p < 0.05$ ).

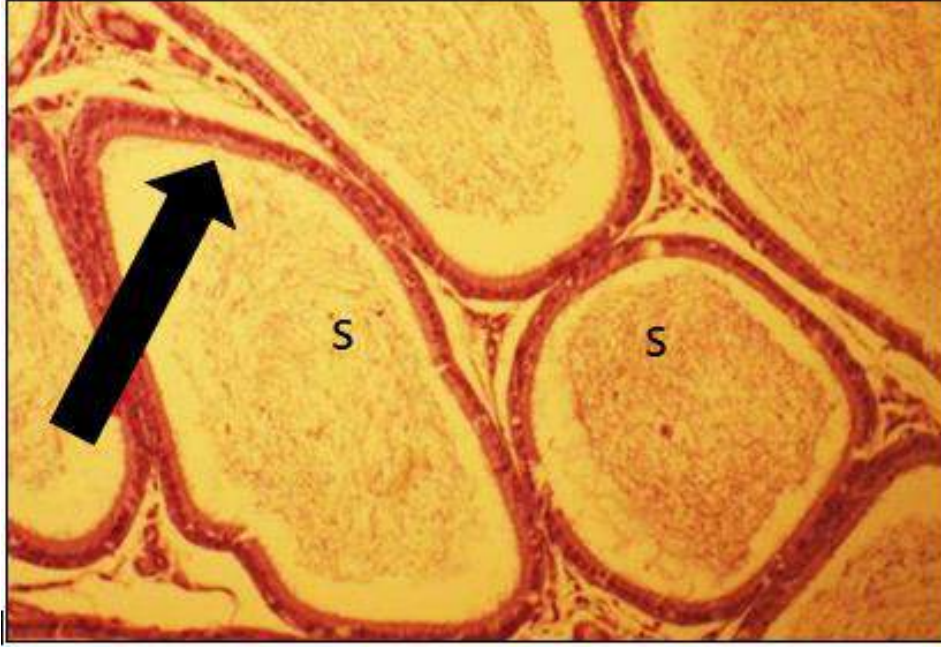
\* الحروف المتشابهة بين المتوسطات تدل على عدم وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ( $p \geq 0.05$ ).


يتسبب عقار الدوكسوروبسين بتأثيرات ضارة واسعة النطاق على الجهاز التناسلي الذكري ، وبالتالي تتأثر عملية تكوين الحيوانات المنوية و أنسجة الخصى والبربخ والوظيفة الهرمونية مؤديةً إلى حدوث العقم (Rhee *et al.*,2014) ، لقد أدت المعالجة بالدوكسوروبسين إلى حدوث انخفاض معنوي ( $p < 0.05$ ) في معدل اقطار البربخ ومعدل ارتفاع الظهارة البربخية وحدث ارتفاع معنوي ( $p < 0.05$ ) في معدل قطر التجويف بالمقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة G1 الجدول (4-11) ، كما أشارت نتائج الفحص الخلوي لنسيج البربخ لجرذ من مجموعة السيطرة الصورة (4-7) يلاحظ فيه النسيج طبيعي وتظهر النبيبات البربخية متماسكة مع بعضها وموزعة بشكل منتظم ، ظهارة البربخ بناءها طبيعي ومستندة على الغشاء القاعدي ، ظهور الخلايا العمودية التي تحتوي على الأهداب ساكنة بشكل طبيعي ، امتلاء التجويف بالنطف . فيما أشارت نتائج الفحص الخلوي للمجموعة التي اعطيت عقار الدوكسوروبسين الصورة (4-8) إلى حدوث ضمور في النبيبات البربخية ، وتحطم للأهداب الساكنة ، حدوث ارتشاح للخلايا الالتهابية للنسيج البيني و قلة النطف في تجويف النبيبات البربخية أو انعدامها ، وقد توافقت هذه النتائج مع Sarman و Koca (2025) اللذان استخدموا بذور نبات العنب ضد سمية عقار الدوكسوروبسين وأشار إلى حدوث ضمور في البربخ مع انخفاض سمك طبقة الخلايا الظهارية أو تحطمها ، قلة الأهداب الساكنة أو انفصالها و غياب الحيوانات المنوية في التجويف ، وقد يعود السبب إلى أن عقار الدوكسوروبسين يسبب سمية غير مباشرة تؤدي إلى ضعف في تكوين الحيوانات المنوية مما يؤدي إلى حدوث ضغط على البربخ في خزن الحيوانات المنوية التالفة و اتمام نضجها ، كما أشار Dutta وجماعته (2021) إلى ان عقار الدوكسوروبسين يزيد بشكل ملحوظ من مستويات علامات الالتهاب مثل  $TNF-\alpha$  ،  $IL-1\beta$  ،  $NF-\kappa B$  و  $IL-6$ . إذ يُعد تنشيط  $NF-\kappa B$  أمرًا بالغ الأهمية للتعبير عن السيتوكينات ما قبل الالتهابات ( $IL-6$  و  $TNF-\alpha$  و  $COX-2$  و  $IL-1\beta$ ) المرتبطة بالالتهاب الشديد والتي تؤدي إلى تلف الحاجز الدموي البربخي مما يزيد من نفاذية المواد السامة وتدمير أنسجة البربخ (Gregory and Cyr,2014) ، فضلاً عن الاضطرابات الأخرى المرتبطة بأنواع الأكسجين التفاعلية ، كما أشارت النتائج الحالية إلى حدوث نزف وتنكس في الطبقة الظهارية وقد اتفقت هذه النتائج مع Chouhan وجماعته (2015) والذي أشار إلى إن عقار الدوكسوروبسين يقلل من مستويات هرمون التستوستيرون، مما يُقلل بدوره من عدد الخلايا الجرثومية ويُسبب تلفًا نسيجيًا مرضيًا، إذ يؤدي انخفاض مستويات هرمون التستوستيرون في المصل، إلى اختلال محور تحت المهاد - الغدة النخامية-الغدة التناسلية، مما يسبب أضرار جسيمة طويلة المدى على الجهاز التناسلي بما فيها نسيج البربخ (Ahles and Saykin,2007) ، إن اختلال التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة يؤدي إلى إنتاج مفرط لأنواع الأكسجين التفاعلية، مما يؤدي إلى تلف الأنسجة الغنية بالدهون مثل البربخ (Jin *et al.*,2021) . كما

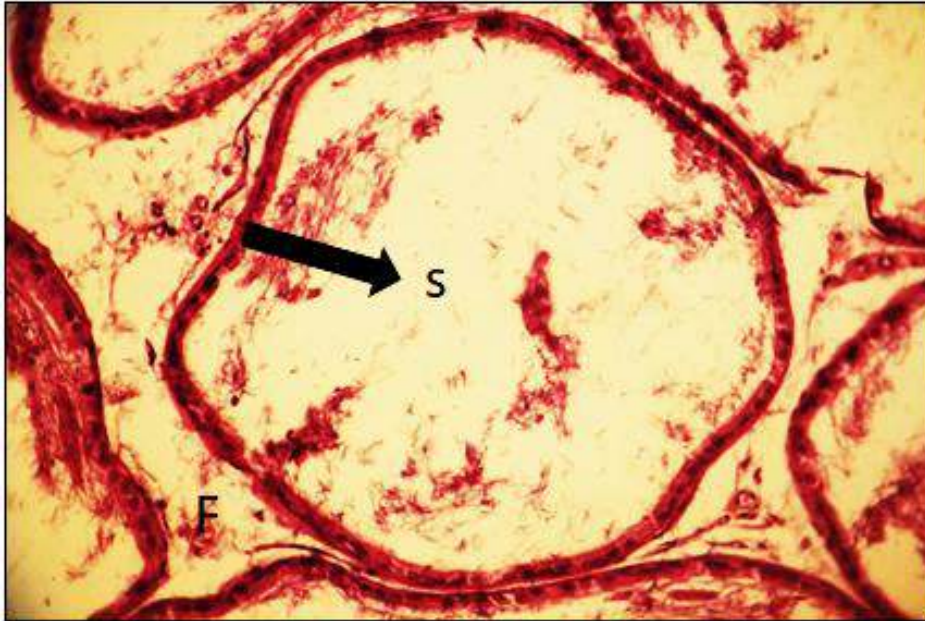
أشار Trivedi وجماعته (2011) إلى أن عقار الدوكسوروبسين يؤدي إلى زيادة الإجهاد التأكسدي، مما يؤدي إلى أكسدة الدهون وموت الخلايا المبرمج، تُعد Caspases مجموعة من إنزيمات cysteine-aspartic protease enzymes وهي غير نشطة عادةً في السيتوبلازم والعضيات. يؤدي Caspase-3 دورًا حاسمًا في بدء وتنفيذ موت الخلايا المبرمج (Xu *et al.*, 2018)، إذ يتم تنشيط المستوى المتزايد من cytochrome C، الذي يؤدي إلى موت الخلايا أو موتها المبرمج، والذي ينشط بواسطة بوساطة Caspase-3 (Lindqvist *et al.*, 2014).


أظهرت نتائج المجاميع التي أعطيت المستخلص الكحولي والنانوي لنبات الهليون G3، G5 على التوالي و G4، G6 اللتان اعطينا المستخلص الكحولي والنانوي على التوالي مع عقار الدوكسوروبسين في الجدول (4-11) إلى حدوث ارتفاع معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل اقطار كل من النبيبات الناقلة ومعدل ارتفاع الظهارة البربخية وحدث انخفاض معنوي ( $p \leq 0.05$ ) في معدل قطر التجويف عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة الموجبة G2، كما أظهرت نتائج الفحص الخلوي الصور (4-9) إلى ظهور النبيبات البربخية بشكل طبيعي وظهور الأهداب ثابتة وامتلاء تجاويف البربخ بالنطف، فيما أشارت نتائج الفحص الخلوي لمجموعة المستخلص النانوي والتي أظهرت النتيجة الأفضل الصورة (4-11) إلى امتلاء تجاويف النبيبات البربخية بالنطف وظهور طبقة الظهارة البربخية بشكل سليم، أما في مجموعتي التداخل مع عقار الدوكسوروبسين فقد أظهرت نتائج الفحص الخلوي في الصورة (4-10) إلى امتلاء تجاويف النبيبات البربخية بالنطف مع فرط تنسج بسيط في الخلايا المبطنة للنبيبات، ظهور الظهارة طبيعية ووجود الأهداب ثابت، أما في الصورة (4-12) فقد ظهر النسيج الطبيعي ووجود الأهداب ثابتة مع وجود نزف بسيط وقد توافقت نتائج الدراسة الحالية مع Zedan وجماعته (2025) والذي أشار إلى أن نبات الهليون يتميز بخصائصه المضادة للالتهابات والأكسدة لاحتوائه على المركبات الكيميائية النشطة بايولوجيا كالسابونينات والالياف الغذائية والمركبات الفينولية الأخرى (Sobhy *et al.*, 2022) والتي لها القابلية على اصطياد الجذور الحرة عن طريق ميكانيكية نقل الإلكترون الواحد (one-electron transfer) (Behera, 2018) mechanism، أن ابرز التأثيرات السمية لعقار الدوكسوروبسين تحدث بسبب تأثيراته المسببة للالتهاب والإجهاد التأكسدي وبالتالي التأثير على أنسجة الخصى والبرابخ والوظائف الهرمونية، وقد أشارت دراسات عدة إلى قابلية نبات الهليون على كبح الإجهاد التأكسدي وعوامل الالتهاب، إذ يُعد NF- $\kappa$ B عامل نسخ يؤدي دورًا رئيساً في مجموعة متنوعة من الأنشطة، بما في ذلك الالتهاب، وموت الخلايا المبرمج، وتكاثر الخلايا (Al-Megrin *et al.*, 2020; Dutta *et al.*, 2021). أشارت دراسات عدة

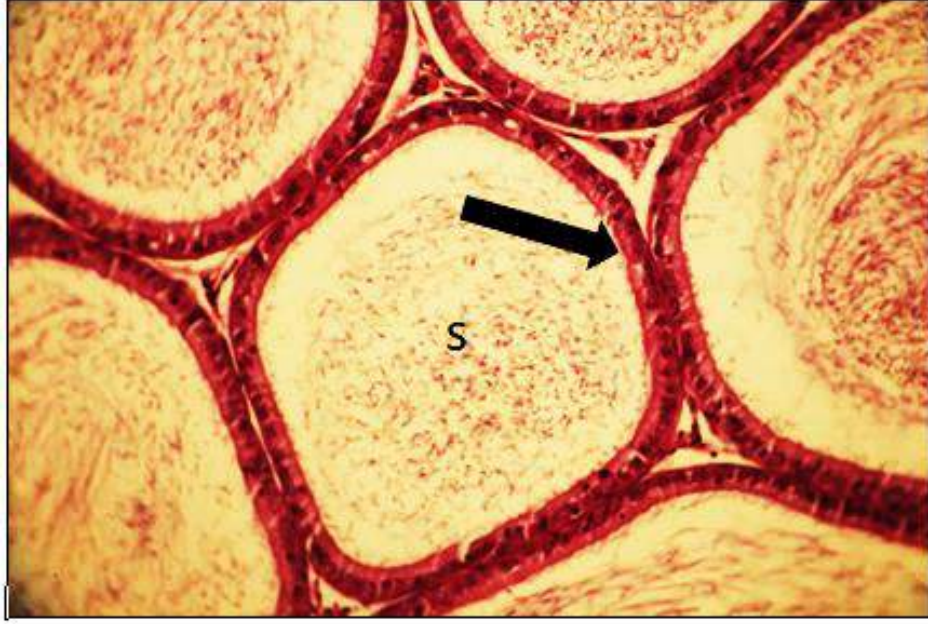
إلى انخفاض مستويات السايتوكاينات ما قبل الالتهاب مثل NF- $\kappa$ B و TNF- $\alpha$  و IL-1 $\beta$  و IL-6 في الحيوانات التي اعطيت مستخلص نبات الهليون ضد مواد سمية متنوعة ، وقد تعزى التأثيرات الوقائية إلى وجود مكونات فينولية وفلافونويدية ، والتي تعمل كمضادات أكسدة أساسية أو كاسحات للجذور الحرة، مما يُعدل مسار أكسيد النيتريك ويُقلل من مستوى NF- $\kappa$ B، وبالتالي يُعزز التأثير المضاد للالتهابات (Shirato et al., 2021; Altundag et al., 2020). فضلا عن تأثير مستخلص نبات الهليون على محور الغدة النخامية – تحت المهاد لاحتوائه على الارجنين arginine والذي يتحول إلى أكسيد النترريك nitric oxide والذي يعد من المنظمات الأساسية لإفراز هرمونات الغدد التناسلية والذي ينعكس بشكل ايجابي على افراز هرمونات الغدد التناسلية مثل (LH،FSH) والتي تؤثر على افراز هرمون التستوستيرون الذي ينظم عملية تكوين النطف كما يؤثر افرازه على سلامة اعضاء الجهاز التناسلي بما فيها البربخ (Pandey et al. , 2018) ، كما أشار Al-Snafi (2015) إلى أن نبات الهليون له تأثيرات مضادة للسرطان عبر آليات مختلفة، منها: منح تأثير مضاد للطفرات، وتعزيز إنزيمات إزالة السموم في المرحلة الخلوية الثانية، وتثبيط الالتهاب المزمن، وتعزيز صحة الهضم والوظيفة المناعية وتثبيط المسارات المؤدية إلى موت الخلايا المبرمج وأخيرًا، تثبيط الإجهاد التأكسدي وبالتالي حماية سلامة الخلايا النسجية في الخصى والبربخ (Li et al., 2023) ، لقد اثبت المستخلص النانوي لنبات الهليون فعاليته في دراستنا الحالية وأظهر تأثيرات ايجابية على نسيج البربخ تفوق تأثيرات المستخلص الكحولي .



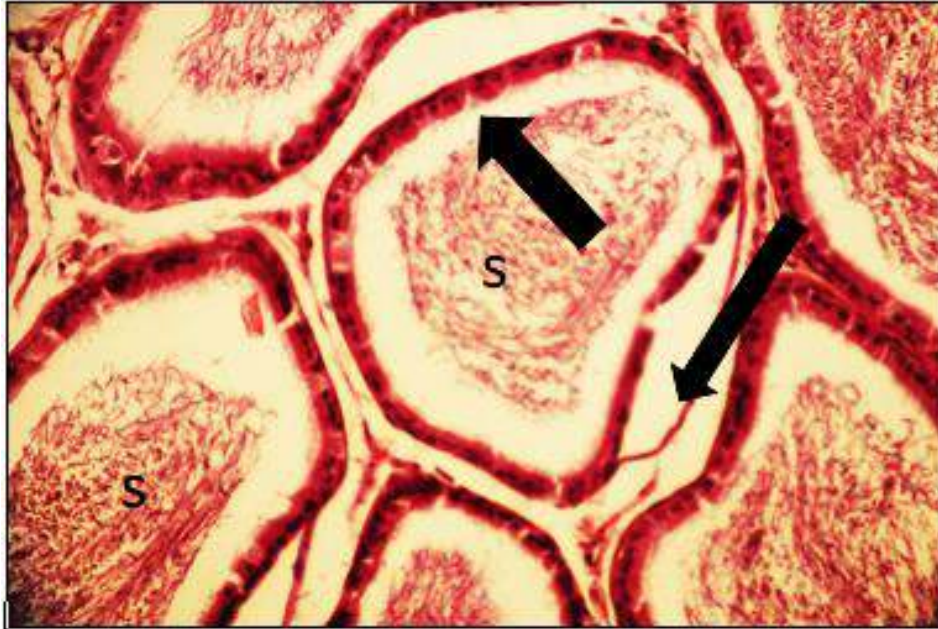
الصورة (4-7) مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجرذ من مجموعة السيطرة يلاحظ فيه النسيج طبيعي وتظهر النبيبات البربخية متماسكة مع بعضها وموزعة بشكل منتظم ، ظاهرة البربخ بناءها طبيعي ومستندة على الغشاء القاعدي ، ظهور الخلايا العمودية التي تحتوي على الأهداب ساكنة بشكل طبيعي (  ) ، امتلاء التجاويف بالنطف ( S ) (200X، H & E Stain).



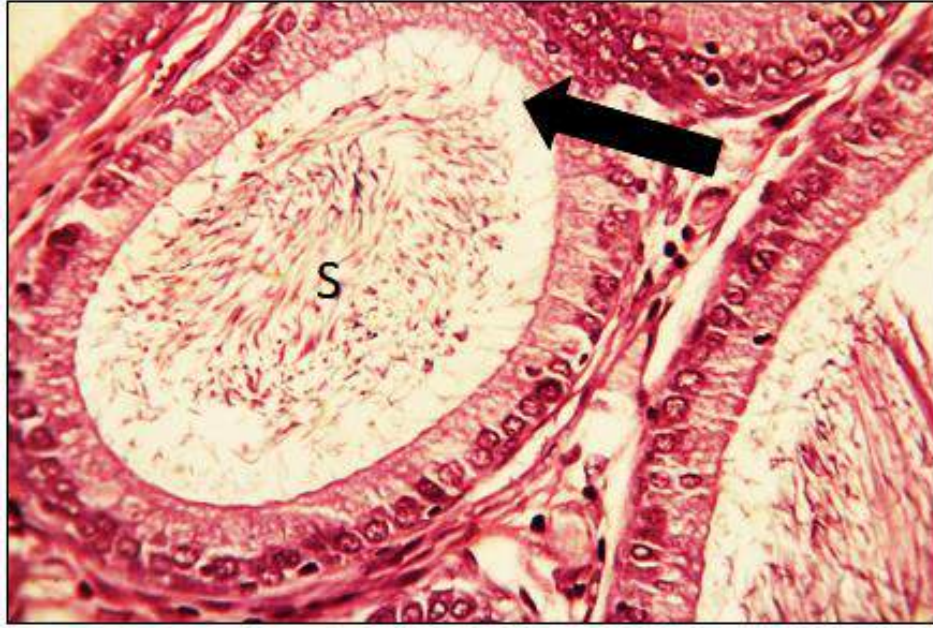
الصورة (4-8) مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجرذ من المجموعة المعاملة بعقار الدوكسوروبسين (2ملغم / كغم ) يلاحظ فيه قلة فطر النبيبات البربخية وخلوها من النطف أو قلتها (  ) ، تحطم الخلايا الظهارية المبطنة للنبيب وتحطم في الأهداب الساكنة ، وجود مسافات بينية كبيرة بين النبيبات البربخية ( F ) ، (200X، H & E Stain).



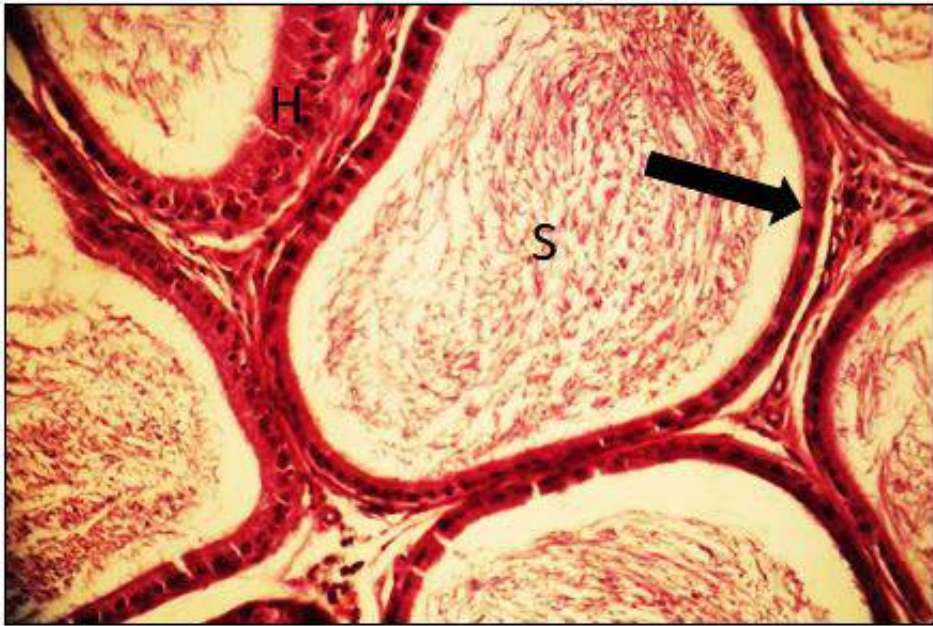
الصورة (4-9) مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجزء من المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون (500 ملغم / كغم) يلاحظ فيه الظهارة المبطننة للنبيبات البربخية جيدة البناء ومستندة على الغشاء القاعدي ، النبيبات البربخية يظهر توزيعها بشكل منتظم وتماسكة مع بعضها ، التجاويف ممتلئة بالنطف (S) (200X، H & E Stain).



الصورة (4-10) مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجزء من المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لنبات الهليون مع عقار الدوكسوروبيسين (500 ملغم / كغم ، 2 ملغم / كغم) يلاحظ فيه الظهارة الطبيعية للنبيبات البربخية ، وجود الأهداب ساكنة ( ) ، النبيبات البربخية ممتلئة بالنطف (s) ، انفصال جزئي بسيط في العضلات الملساء ( ) (200X، H & E Stain).



الصورة (4-11) مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لنبات الهليون (250 ملغم / كغم) يظهر توزيع النيببات البربخية بشكل منتظم ومتماسكة مع بعضها ، الظهارة المبطننة للنببات البربخية جيدة البناء ومستندة على الغشاء القاعدي ، تظهر الأهداب ساكنة ( ← ) ، التجاويف ممتلئة بالنطف (S) (200X، H & E Stain).



الصورة (4-12) مقطع مستعرض من نسيج البربخ لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لنبات الهليون مع عقار الدوكسوروبيسين (250 ملغم / كغم ، 2ملغم /كغم) يلاحظ فيه الظهارة الطبيعية لأغلب النيببات البربخية ، فرط تنسج بسيط في بعض النيببات البربخية (H) ، وجود الأهداب ساكنة ( ← ) ، النيببات البربخية ممتلئة بالنطف (s) (200X، H & E Stain).

الاستنتاجات  
والتوصيات

**Conclusions**  
**And**  
**Recommendations**

## 1.5. الاستنتاجات Conclusions

- 1- احتواء المستخلص الكحولي لنبات الهليون على مركبات نشطة بايولوجياً مثل التربينات والفلافونويدات والفينولات والفيتامينات والمعادن والأحماض الأمينية والتي أعطت النبات خصائص مضادة للأكسدة ووقائية ضد الأضرار التي يسببها عقار الدوكسوروبسين .
- 2- امتلاك المستخلص الكحولي لنبات الهليون فعالية مضادة للأكسدة أفضل بالتركيز 500 ملغم /كغم من وزن الجسم مقارنة بالتركيزين 400 ، 600 ملغم / كغم ، كما أظهر المستخلص النانوي لنبات الهليون فعالية مضادة للأكسدة بالتركيز 250 ملغم /كغم من وزن الجسم أفضل مقارنة بالتركيزين 125 ، 375 ملغم / كغم من وزن الجسم ، مما أدى الى تحسين مضادات الأكسدة وزيادة مستوى الهرمونات التكاثرية ومعايير النطف الايجابية والدهون الجيدة والتقليل من المؤكسدات والدهون الضارة والتأثيرات الوقائية على نسيج الخصية والبربخ .
- 3- أظهر عقار الدوكسوروبسين تأثيرات سمية شديدة تكمن في تحفيزه للإجهاد التأكسدي ، مؤدياً الى تأثيرات سلبية في خصوبة ذكور الجرذان من خلال تغيرات في معالم النطف إذ انخفض تركيز النطف والنطف المتحركة والنطف الحية وازداد تركيز النطف اللاسوية .
- 4- أدت المعاملة بالعقار الى التأثير السلبي على مستوى الهرمونات الجنسية (T و LH و FSH) وزيادة مستوى المؤكسدات MDA وانخفاض مستوى مضادات الاكسدة GSH وCAT.
- 5- أظهر المستخلص النانوي لنبات الهليون المحمل على أوكسيد الزنك النانوي (ZnO NPs) تأثيراً وقائياً أفضل مقارنةً مع المستخلص الكحولي بناءً على نتائج المعايير الفسلجية والنسجية ، إذ ساعدت خصائص أوكسيد الزنك النانوية على سرعة الامتصاص والوصول للمستخلص الى الأنسجة الهدف .

## 2.5 . التوصيات Recommendations

- 1- دراسة تأثير المركبات الفعالة التي ظهرت في تحليل GC-Mass لنبات الهليون مثل التربينات والستيرويدات وحمض الجنتسيك بصورة مستقلة عن بعضها لمعرفة تأثيراتها الوقائية والعلاجية على الجهاز التناسلي الذكري .
- 2- إجراء دراسات لتقييم التداخلات المحتملة بين مستخلصات نبات الهليون وعقار الدوكسوروبسين أو الأدوية الأخرى التي يتناولها مرضى السرطان.
- 3- تقييم فعالية مستخلصي نبات الهليون الكحولي والنانوي على الجهاز المناعي والغدي.
- 4- بناءً على النتائج الإيجابية لمستخلصات نبات الهليون ، يمكن النظر في تطوير مستحضرات صيدلانية معيارية من هذه المستخلصات وامكانية ادراجه ضمن النظام الغذائي لمرضى السرطان بعد استشارة الطبيب المعالج.
- 5- دراسة التأثير الوقائي لمستخلصات نبات الهليون في التقليل من الآثار السمية لعقار الدوكسوروبسين على الجهاز التناسلي الأنثوي .

المصادر

**References**

## المصادر العربية :

أحمد ، سهى محمود و توفيق ، فدوى، خالد .(2006). تأثير المعاملة بحامض الأسيتيل سالسليك على خصائص النطف والغدد الجنسية اللاحقة في ذكور الجرد البالغة . المؤتمر العلمي الرابع ، كلية الطب البيطري ، جامعة الموصل . ص 261-269.

الحسني، ضياء حسن والهيبي، صادق محمد أمين.(1990). فسلجة الحيوان. كلية الطب

الدليمي ، مؤيد محمد . (2006) . دراسة لأهم النباتات والأعشاب الطبية في العراق القديم في ضوء المصادر المسماوية . أطروحة دكتوراه . جامعة الموصل . العراق.

سليمان،ياسر احمد موفق ؛ السعيد، خالد احمد هادي و العنزي، مؤيد محمد يونس. (2017). تأثير المستخلص المائي لنبات الهليون على بعض مضادات الاكسدة في الجرذان المعرضة للإجهاد التأكسدي المستحثة بوساطة بيروكسيد الهيدروجين. مجلة تكريت للعلوم الصرفة, 5(22), 103.

عاجل ، هديل نبيل .(2025) . تقييم كفاءة المستخلص الكحولي لنبات الهليون *Asparagus officinalis* وأوكسيد الزنك النانوي في نمو بعض انواع الفطر *Aspergillus spp* المنتجة للأفلاتوكسين والمعزولة من منتجات اللحوم المتداولة في الاسواق المحلية .رسالة ماجستير . جامعة كربلاء . العراق .

- Abdelaziz, M. H., Salah EL-Din, E. Y., El-Dakdoky, M. H., and Ahmed, T. A. (2019).** The impact of mesenchymal stem cells on doxorubicin-induced testicular toxicity and progeny outcome of male prepubertal rats. *Birth defects research, 111*(13), 906-919.
- Abedi, H. A., Jahromi, H. K., Sadeghi, N., Amjadi, S. P., and Jahromi, Z. K. (2016).** Evaluating the effect of aqueous extract of the roots of native edible asparagus in Iran (*Asparagus officinalis* L) on the concentration of liver factors in male rats treated with cadmium chloride. *Journal of Fundamental and Applied Sciences, 8*(4), 2008-2022.
- Abo-Zeid, Y., Ismail, N. S., McLean, G. R., and Hamdy, N. M. (2020).** A molecular docking study repurposes FDA approved iron oxide nanoparticles to treat and control COVID-19 infection. *European Journal of Pharmaceutical Sciences, 153*, 105465.
- Afifi, M., Almaghrabi, O. A., and Kadasa, N. M. (2015).** Ameliorative effect of zinc oxide nanoparticles on antioxidants and sperm characteristics in streptozotocin-induced diabetic rat testes. *BioMed research international, 2015*(1), 153573.
- Agarwal, A., Saleh, R. A., and Bedaiwy, M. A. (2003).** Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertility and sterility, 79*(4), 829-843.
- Agarwal, A., Sharma, R. K., Nallella, K. P., Thomas Jr, A. J., Alvarez, J. G., and Sikka, S. C. (2006).** Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertility and sterility, 86*(4), 878-885.
- Agrawal, A. D. (2011).** Pharmacological activities of flavonoids: a review. *Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol, 4*(2), 1394-1398.

- Agarwal, H., Nakara, A., Menon, S., and Shanmugam, V. (2019).** Eco-friendly synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Cinnamomum Tamala* leaf extract and its promising effect towards the antibacterial activity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, 101212.
- Ahles, T. A., and Saykin, A. J. (2007).** Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nature Reviews Cancer*, 7(3), 192-201.
- Ahmed, O. M., Abdul-Hamid, M. M., El-Bakry, A. M., Mohamed, H. M., and Rahman, F. E. Z. S. A. (2019a).** Camellia sinensis and epicatechin abate doxorubicin-induced hepatotoxicity in male Wistar rats via their modulatory effects on oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Journal of applied pharmaceutical science*, 9(4), 030-044.
- Ahmed, Z. A., Abtar, A. N., Othman, H. H., and Aziz, T. A. (2019 b).** Effects of quercetin, sitagliptin alone or in combination in testicular toxicity induced by doxorubicin in rats. *Drug Design, Development and Therapy*, 3321-3329.
- Ahmed, A. Z., Satyam, S. M., Shetty, P., and D'Souza, M. R. (2021).** Methyl Gallate Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats by Suppressing Oxidative Stress. *Scientifica*, 2021(1), 6694340.
- Aitken, R. J., Ryan, A. L., Curry, B. J., and Baker, M. A. (2003).** Multiple forms of redox activity in populations of human spermatozoa. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 9(11), 645-661.
- Aitken, R. J., Gibb, Z., Baker, M. A., Drevet, J., and Gharagozloo, P. (2016).** Causes and consequences of oxidative stress in spermatozoa. *Reproduction, Fertility and Development*, 28(2), 1-10.
- Akderek, H.; Yurut Caloglu, V.; Tastekin, E.; Caloglu, M.; Turkkan, G.; Mericliler, M. and Mehmet Burgazli, K. (2015).** Acute histopathological

- responses of testicular tissues after different fractionated abdominal irradiation in rats. *Postgraduate medicine*, 127(1), 73-77.
- Akinjo, O. O., Gant, T. W., and Marczylo, E. L. (2016).** Perturbation of epigenetic processes by doxorubicin in the mouse testis. *Toxicology research*, 5(4), 1229-1243.
- Al, M. (2013).** Junqueira's basic histology: text and atlas. *Edisi ke, 14*.
- Alafifi, S., Wahdan, S., Elsherbiny, D., & Azab, S. S. (2022).** Doxorubicin-induced testicular toxicity: possible underlying mechanisms and promising pharmacological treatments in experimental models. *Archives of Pharmaceutical Sciences Ain Shams University*, 6(2), 196-207.
- Alafifi, S. A., Wahdan, S. A., Elhemiely, A. A., Elsherbiny, D. A., and Azab, S. S. (2023).** Retracted Article: Modulatory effect of liraglutide on doxorubicin-induced testicular toxicity and behavioral abnormalities in rats: role of testicular-brain axis. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 396(11), 2987-3005.
- Alanazi, A. M., Fadda, L., Alhusaini, A., Ahmad, R., Hasan, I. H., and Mahmoud, A. M. (2020).** Liposomal resveratrol and/or carvedilol attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating inflammation, oxidative stress and S100A1 in rats. *Antioxidants*, 9(2), 159.
- Ali SI, Khan SW . (2009)** Asparagaceae. In: Flora of Pakistan. Ali SI, Qaiser M (eds.), Inst Plant Conser, Univ. Karachi, Karachi and Missouri Bot Press, Missouri Bot Garden, St Louis, Missouri, USA 217: 1-24.
- Ali, S. S., Ahsan, H., Zia, M. K., Siddiqui, T., and Khan, F. H. (2020).** Understanding oxidants and antioxidants: Classical team with new players. *Journal of food biochemistry*, 44(3), e13145.

- Allen, C. M., Lopes, F., Mitchell, R. T., and Spears, N. (2018).** How does chemotherapy treatment damage the prepubertal testis?. *Reproduction*, 156(6), R209-R233.
- Al-masoudi, F., and Kathum Jawad, A. (2023).** Promising histological and functional effects of asparagus officinalis L. roots extract on letrozole induced polycystic ovary syndrome in female rat. *Journal of Fisheries Sciences*, 10(3S), 4786-92.
- AL-Megrin, W. A., Alomar, S., Alkhuriji, A. F., Metwally, D. M., Mohamed, S. K., Kassab, R. B., ... and El-Khadragy, M. F. (2020).** Luteolin protects against testicular injury induced by lead acetate by activating the Nrf2/HO-1 pathway. *IUBMB life*, 72(8), 1787-1798.
- Al-Snafi, A. E. (2015).** The pharmacological importance of *Asparagus officinalis*- A review. *Journal of Pharmaceutical Biology*, 5(2), 93-98.
- Altinkaynak, Y., Kural, B., Akcan, B.A., Bodur, A., Ozer, S., Yulug, E., Mungan, S., Kaya, C and Orem, A., (2018).** Protective effects of L-theanine against doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Biomed. Pharmacother.* 108, 1524–1534.
- Altundag, E. M., Gençalp, D., Özbilenler, C., Toprak, K., and Kerküklü, N. (2020).** In vitro antioxidant, anti-inflammatory and anti-cancer activities of methanolic extract of *Asparagus horridus* grows in North Cyprus Kuzey Kıbrıs da yetişen *Asparagus horridus* metanolik ekstraktının in-vitro antioksidan, anti-enflamatuar ve anti-kanser aktivitesi. *Turkish Journal of Biochemistry*, 45(4), 365-372.

- Alyami, N. M., Almeer, R., and Alyami, H. M. (2023).** Protective effects of *Asparagus officinalis* (asparagus) against lead toxicity in mice. *Environmental Science and Pollution Research*, 30(7), 18718-18730.
- Amjad, S., Rahman, M. S., and Pang, M. G. (2020).** Role of antioxidants in alleviating bisphenol A toxicity. *Biomolecules*, 10(8), 1105.
- Ansari, S. H., Islam, F., and Sameem, M. (2012).** Influence of nanotechnology on herbal drugs: A Review. *Journal of advanced pharmaceutical technology and research*, 3(3), 142-146.
- Arunachalam, S., Kim, S. Y., Kim, M. S., Yi, H. K., Yun, B. S., Lee, D. Y., and Hwang, P. H. (2012).** Adriamycin inhibits adipogenesis through the modulation of PPAR $\gamma$  and restoration of adriamycin-mediated inhibition of adipogenesis by PPAR $\gamma$  over-expression. *Toxicology mechanisms and methods*, 22(7), 540-546.
- Asanga, E. E., Okokon, J. E., Joseph, A. P., Ekeleme, C. M., Ilechukwu, S. B., Anagboso, M. O., ... and Raymond, A. E. M. (2024).** The attenuation of doxorubicin-induced testicular toxicity with improved testicular histoarchitecture of mice by the bioactive compounds in *Solanum anomalum* leaves: Experimental and computational studies. *Toxicology Reports*, 13, 101827.
- Ashor, A.W.; Werner, A.D.; Lara, J.; Willis, N.D.; Mathers, J.C. and Siervo, M. (2017).** Effects of vitamin C supplementation on glycaemic control: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition advance*, (in press),: 1-10.
- Atalar, K. (2023).** Anatomy of Testes. *Testicular Disorders in Children*, 11.

- Azadbakht, M., Asghari, M., Nowroozpoor Dailami, K., Davoodi, A., and Ahmadi, A. (2020).** The Preventive Effects of Asparagus officinalis Extract on Sodium Selenite-Induced Cataractogenesis in Experimental Animal Models. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020(1), 3708730.
- Azzi, A. (2018).** Many tocopherols, one vitamin E. *Molecular Aspects of Medicine*, 61, 92–103.
- Babadi, V. Y., Najafi, L., Najafi, A., Gholami, H., Zarji, M. E. B., Golzadeh, J., ... and Shirband, A. (2012).** Evaluation of iron oxide nanoparticles effects on tissue and enzymes of liver in rats. *J Pharm Biomed Sci*, 23(23), 1-4.
- Badkoobeh, P., Parivar, K., Kalantar, S. M., Hosseini, S. D., and Salabat, A. (2013).** Effect of nano-zinc oxide on doxorubicin-induced oxidative stress and sperm disorders in adult male Wistar rats. *Iranian journal of reproductive medicine*, 11(5), 355.
- Bai, J. P., & Abernethy, D. R. (2013).** Systems pharmacology to predict drug toxicity: integration across levels of biological organization. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 53(1), 451-473.
- Bashi, A. M.; Hussein, M. Z.; Zainal, Z.; and Tichit, D. (2013).** Synthesis and controlled release properties of 2, 4-dichlorophenoxy acetate–zinc layered hydroxide nanohybrid. *Journal of Solid State Chemistry*, 203, 19–24.
- Bedhiafi, T., Inchakalody, V. P., Fernandes, Q., Mestiri, S., Billa, N., Uddin, S., Merhi, M., and Dermime, S. (2022).** The potential role of vitamin C in empowering cancer immunotherapy. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 146, 112553.

- Behera, S. K. (2018).** Phytochemical screening and antioxidant properties of methanolic extract of root of *Asparagus racemosus* Linn. *International Journal of Food Properties*, 21(1), 2681-2688.
- Bhattacharya, S., Zhang, Q., Carmichael, P., Boekelheide, K. and Andersen, M. (2011).** Toxicity testing in the 21st Century :Defining new risk assessment approaches based on perturbation of intracellular toxicity pathways . *PLoS ONE*, 6 :e20887.
- Bisht, S., Faiq, M., Tolahunase, M., and Dada, R. (2017).** Oxidative stress and male infertility. *Nature Reviews Urology*, 14(8), 470-485.
- Bobbu, P.; Netala, V. R.; Aishwarya, S.; Reddy, I. R. M.; Kotakadi, V. S.; and Tartte, V. (2016).** Rapid synthesis of silver nanoparticles using aqueous leaf extract of *Achyranthes aspera* and study of their antimicrobial and free radical scavenging activities. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(5), 341–346.
- Bonifácio, B. V., da Silva, P. B., Ramos, M. A. D. S., Negri, K. M. S., Bauab, T. M., and Chorilli, M. (2014).** Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review. *International journal of nanomedicine*, 1-15.
- Burtis, C. and Ashood, E. (1999).** Text book of clinical chemistry. 3th ed. London (2) Chapter (33): 1145-1150.
- Carvalho C., Santos R.X., Cardoso S., Correia S., Oliveira P.J., Santos M.S., Moreira P.I.(2009).** Doxorubicin: The Good, the Bad and the Ugly Effect. *Curr. Med. Chem*;16:3267–3285.

- Cavalca, V., Cighetti, G., Bamonti, F., Loaldi, A., Bortone, L., Novembrino, C., ... and Guazzi, M. D. (2001).** Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clinical chemistry*, 47(5), 887-892.
- Cella, P. S., Matos, R. L. N. D., Marinello, P. C., Costa, J. C. D., Moura, F. A., Bracarense, A. P. F. R. L., ... and Deminice, R. (2024).** Doxorubicin causes cachexia, sarcopenia, and frailty characteristics in mice. *Plos one*, 19(4), e0301379.
- Çeribaşı, A. O., Sakin, F., Türk, G., Sönmez, M., and Ateşşahin, A. (2012).** Impact of ellagic acid on adriamycin-induced testicular histopathological lesions, apoptosis, lipid peroxidation and sperm damages. *Experimental and toxicologic pathology*, 64(7-8), 717-724.
- Chakraborty, A.; Ramani, P.; Sherlin, H.J.; Premkumar, P. and Natesan, A. (2014).** Antioxidant and pro-oxidant activity of Vitamin C in oral environment. *Indian Journal of Dental Reserch*, 25(4): 499- 504.
- Chatterjee K.,Zhang J.,Honbo N. and Karliner J.(2010).**Doxorubicin cardiomyopathy.*cardiology*,115(2):155-162.
- Chauhan, A., and Chauhan, V. (2006).** Oxidative stress in autism. *Pathophysiology*, 13(3), 171-181.
- Cheignon, C., Tomas, M., Bonnefont-Rousselot, D., Faller, P., Hureau, C., and Collin, F. (2018).** Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox biology*, 14, 450-464.
- Chen, S. J., Allam, J. P., Duan, Y. G., and Haidl, G. (2013).** Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches. *Archives of gynecology and obstetrics*, 288(1), 191-199.

- Chen, C., Lu, L., Yan, S., Yi, H.; Yao, H., Wu, D., He, G., Tao, X. and Deng, X. (2018).** Autophagy and Doxorubicin resistance in cancer. *Anti-Cancer Drugs*, 29, 1-9.
- Chen, Z., Huang, Y., Cao, D., Qiu, S., Chen, B., Li, J., Bao, Y., Wei, Q., Han, P., and Liu, L. (2022).** Vitamin C intake and cancers: an umbrella review. *Frontiers in Nutrition*, 8, 812394.
- Chouhan, S., Yadav, S. K., Prakash, J., Westfall, S., Ghosh, A., Agarwal, N. K., and Singh, S. P. (2015).** Increase in the expression of inducible nitric oxide synthase on exposure to bisphenol A: a possible cause for decline in steroidogenesis in male mice. *Environmental toxicology and pharmacology*, 39(1), 405-416.
- Cooper, T. G. (2012).** The epididymis, sperm maturation and fertilisation. Springer Science and Business Media.
- Curigliano, G., Cardinale, D., Dent, S., Criscitiello, C., Aseyev, O., Lenihan, D., and Cipolla, C. M. (2016).** Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(4), 309-325.
- David, A.V.A.; Arulmoli, R. and Parasuraman, S. (2016).** Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacognosy Review*, 10(20): 84-89.
- Dawid, C., and Hofmann, T. (2012).** Identification of sensory-active phytochemicals in asparagus (*Asparagus officinalis* L.). *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(48), 11877-11888.

- Desoukey, S. F., El-Nahas, S. E., Sabh, A. Z., Taha, Z. K., and El-Shabrawi, H. M. (2020).** Antimicrobial effect of *Asparagus officinalis* L. extracts. *Plant Archives*, 20(2), 9253-9264.
- Di Renzo, L., De Lorenzo, A., Fontanari, M., Gualtieri, P., Monsignore, D., Schifano, G., ... and SIERR. (2022).** Immunonutrients involved in the regulation of the inflammatory and oxidative processes: implication for gamete competence. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(4), 817-846.
- Dohare, S., Shuaib, M., and Naquvi, K. (2011).** In vitro antioxidant activity of *Asparagus racemosus* roots. *Int Journal Bio Res*, 4, 228-35.
- Du Plessis, S. S., Agarwal, A., Halabi, J., and Tvrda, E. (2015).** Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 32(4), 509-520.
- Duncan, K.R. and Suzuki, Y.J. (2017).** Review vitamin E nicotinate *Journal Antioxidants*, 6(20): 1-14.
- Dutta, S., Majzoub, A., and Agarwal, A. (2019).** Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and management. *Arab journal of urology*, 17(2), 87-97.
- Dutta, S., Sengupta, P., Slama, P., and Roychoudhury, S. (2021).** Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *International journal of molecular sciences*, 22(18), 10043.
- Dwivedi, D., and Mishra, A. (2019).** A brief review on ethno-medicinal uses of plants of north east India with special reference to infertility and reproductive abnormalities. *Pharma Science Monitor*, 8, 215-221.

- Ebisch, I. M. W., Thomas, C. M. G., Peters, W. H. M., Braat, D. D. M., and Steegers-Theunissen, R. P. M. (2007).** The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility. *Human reproduction update*, 13(2), 163-174.
- El-Maddawy, Z. K., and Abd El Naby, W. S. H. (2019).** Protective effects of zinc oxide nanoparticles against doxorubicin induced testicular toxicity and DNA damage in male rats. *Toxicology research*, 8(5), 654-662.
- Esterbauer, H., Schaur, R. J., and Zollner, H. (1991).** Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free radical Biology and medicine*, 11(1), 81-128.
- Fang, Z., Kong, W., Zhao, Z., Sun, W., Xu, G., Clark, L. H., ... and Bae-Jump, V. L. (2024).** Asparagus officinalis L. extract exhibits anti-proliferative and anti-invasive effects in endometrial cancer cells and a transgenic mouse model of endometrial cancer. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1507042.
- Farmer, E. E., and Davoine, C. (2007).** Reactive electrophile species. *Current opinion in plant biology*, 10(4), 380-386.
- Fathalipour, M., Delnavazi, M. R., Safa, O., Zarifinia, N., and Rafiee, B. (2020).** Antioxidant and antinociceptive effects of hydroalcoholic root extract of Asparagus officinalis L. *Physiology and Pharmacology*, 24(4), 322-330.
- Favareto, A. P. A., Fernandez, C. D. B., da Silva, D. A. F., Anselmo-Franci, J. A., and Kempinas, W. D. G. (2011).** Persistent impairment of testicular histology and sperm motility in adult rats treated with cisplatin at peri-puberty. *Basic and clinical pharmacology and toxicology*, 109(2), 85-96.

- Fitzmaurice, C., Dicker, D., Pain, A., Hamavid, H., Moradi-Lakeh, M., MacIntyre, M. F., ... and Global Burden of Disease Cancer Collaboration. (2015).** The global burden of cancer 2013. *JAMA oncology, 1(4)*, 505-527.
- Geng, C., Cui, C., Wang, C., Lu, S., Zhang, M., Chen, D., and Jiang, P. (2020).** Systematic evaluations of doxorubicin-induced toxicity in rats based on metabolomics. *ACS omega, 6(1)*, 358-366.
- Ghafouri-Fard, S., Shoorei, H., Abak, A., Seify, M., Mohaqiq, M., Keshmir, F., ... and Ayatollahi, S. A. (2021).** Effects of chemotherapeutic agents on male germ cells and possible ameliorating impact of antioxidants. *Biomedicine and Pharmacotherapy, 142*, 112040.
- Giampieri F, Alvarez-Suarez JM, Mazzoni L, Forbes-Hernandez TY, Gasparrini M and González-Paramàs AM. (2014).** An anthocyanin-rich strawberry extract protects against oxidative stress damage and improves mitochondrial functionality in human dermal fibroblast exposed to an oxidizing agent . *Food and function, 5(8)*, 1939-1948.
- Go, Y. M., Chandler, J. D., and Jones, D. P. (2015).** *The cysteine proteome. Free Radical Biology and Medicine, 84*, 227-245.
- Gregory, M., and Cyr, D. G. (2014).** The blood-epididymis barrier and inflammation. *Spermatogenesis, 4(2)*, e979619.
- Gu, N., and Sheng, J. (2023).** Introduction to nanomedicine. In *Nanomedicine* (pp. 3-16). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Gungor-Ordueri, N. E., Kuscu, N., Tasatargil, A., Burgucu, D., Karacan, M., and Celik-Ozenci, C. (2019).** Doxorubicin-induced testicular damage is

- related to PARP-1 signaling molecules in mice. *Pharmacological Reports*, 71(4), 591-602.
- Guo, Q., Wang, N., Liu, H., Li, Z., Lu, L., and Wang, C. (2020).** The bioactive compounds and biological functions of *Asparagus officinalis* L.—A review. *Journal of Functional Foods*, 65, 103727.
- Gupta, R.; and Xie, H. (2018).** Nanoparticles in daily life: applications, toxicity and regulations. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 37(3).
- Habib, A.; Jaffar, G.; Khalid, M. S.; Hussain, Z.; Zainab, S. W.; Ashraf, Z.; Haroon, A.; Javed, R.; Khalid, B.; and Habib, P. (2021).** Risk Factors Associated with Prostate Cancer. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11(2), 188–193.
- Hadijafari, M., Khani, S., Abouhamzeh, B., Abdollahi, M., and Mirghazanfari, S. M. (2020).** Yarrow (*Achillea millefolium* L.) Extract Produces Beneficial effects on Reproductive Parameters in Estradiol Valerate-Induced Polycystic Ovarian Syndrome in Rats. *Future Natural Products*, 6(1), 1-13.
- Hadwan, M. H., and kadhun Ali, S. (2018).** New spectrophotometric assay for assessments of catalase activity in biological samples. *Analytical biochemistry*, 542, 29-33.
- Hai, Y., Hou, J., Liu, Y., Liu, Y., Yang, H., Li, Z., and He, Z. (2014) .** The roles and regulation of Sertoli cells in fate determinations of spermatogonial stem cells and spermatogenesis. In *Seminars in cell and developmental biology* , 29, 66-75.

- Hajam, Y. A., Rani, R., Ganie, S. Y., Sheikh, T. A., Javaid, D., Qadri, S. S., ... and Reshi, M. S. (2022).** Oxidative stress in human pathology and aging: molecular mechanisms and perspectives. *Cells*, 11(3), 552.
- Hanušová V., Boušová I., and Skálová L. (2011).** Possibilities to increase the effectiveness of doxorubicin in cancer cells killing. *Drug Metab. Rev.* 43:540–557.
- Hassan, H. S., Ahmadu, A. A., and Hassan, A. S. (2008).** Analgesic and anti-inflammatory activities of *Asparagus africanus* root extract. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 5(1), 27-31.
- Hassanpour, S. H.; and Dehghani, M. (2017).** Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*, 4(4), 127–129.
- Henkel, R. R. (2011).** Leukocytes and oxidative stress: dilemma for sperm function and male fertility. *Asian journal of andrology*, 13(1), 43.
- Hinting, A. (1989).** Methods of semen analysis in: assessment of human sperm fertilizing ability. Ph. D. thesis by Hinting, A., University of Michigan state.
- Ho, K. T., Homma, K., Takanari, J., Bai, H., Kawahara, M., Nguyen, K. T. K., and Takahashi, M. (2021).** A standardized extract of *Asparagus officinalis* stem improves HSP70-mediated redox balance and cell functions in bovine cumulus-granulosa cells. *Scientific reports*, 11(1), 18175.
- Holder, C. F., and Schaak, R. E. (2019).** Tutorial on powder X-ray diffraction for characterizing nanoscale materials. In *Acs Nano* ,13(7) , 7359–7365. ACS Publications.

- Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016).** Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016(1), 7432797.
- Ifeanacho, M. O., Ikewuchi, J. C., Ikewuchi, C. C., Nweke, P. C., Okere, R., and Nwate, T. L. (2021).** Prevention of doxorubicin-induced dyslipidaemia, plasma oxidative stress and electrolytes imbalance in Wistar rats by aqueous leaf-extracts of *Chromolaena odorata* and *Tridax procumbens*. *Scientific African*, 11, e00636.
- Ighodaro, O. M., and Akinloye, O. A. (2018).** First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine*, 54(4), 287-293.
- Ijaz, M. U., Anwar, H., Iqbal, S., Ismail, H., Ashraf, A., Mustafa, S., and Samad, A. (2021).** Protective effect of myricetin on nonylphenol-induced testicular toxicity: biochemical, steroidogenic, hormonal, spermatogenic, and histological-based evidences. *Environmental Science and Pollution Research*, 28, 22742-22757.
- Ijaz, M. U., Iqbal, M., Iqbal, M. A., Ashraf, A., Al-Ghanim, K. A., Al-Misned, F., ... and Mahboob, S. (2022).** In vivo antioxidant efficacy and therapeutic potential of *Artemisia brevifolia* leaves extract against CCl<sub>4</sub>-induced reproductive damages in male albino rats. *Journal of King Saud University-Science*, 34(2), 101816.
- Ijaz, M. U., Yaqoob, S., Hamza, A., David, M., Afsar, T., Husain, F. M., ... and Razak, S. (2024).** Apigetrin ameliorates doxorubicin prompted testicular

- damage: biochemical, spermatological and histological based study. *Scientific Reports*, 14(1), 9049.
- Ikwuchi, J. C., Ikwuchi, C. C., Ifeanacho, M. O., Jaja, V. S., Okezue, E. C., Jamabo, C. N., and Adeku, K. A. (2021).** Attenuation of doxorubicin-induced cardiotoxicity in Wistar rats by aqueous leaf-extracts of *Chromolaena odorata* and *Tridax procumbens*. *Journal of Ethnopharmacology*, 274, 114004.
- Ileriturk, M., Benzer, F., Aksu, E. H., Yildirim, S., Kandemir, F. M., Dogan, T., ... and Genc, A. (2021).** Chrysin protects against testicular toxicity caused by lead acetate in rats with its antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic properties. *Journal of Food Biochemistry*, 45(2), e13593.
- Iqbal M, Bibi Y, Raja NI, Ejaz M and Hussain M . (2017).** Review on Therapeutic and Pharmaceutically Important Medicinal Plant *Asparagus officinalis* L. *J Plant Biochem Physiol* , 5: 180.
- Ito, T., Ono, T., Sato, A., Goto, K., Miura, T., Wakame, K., ... and Maeda, T. (2014).** Toxicological assessment of enzyme-treated asparagus extract in rat acute and subchronic oral toxicity studies and genotoxicity tests. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 68(2), 240-249.
- Jashni, H. K., Jahromi, H. K., Ranjbary, A. G., Jahromi, Z. K., and Kherameh, Z. K. (2016).** Effects of aqueous extract from *Asparagus officinalis* L. roots on hypothalamic-pituitary-gonadal axis hormone levels and the number of ovarian follicles in adult rats. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 14(2), 75.

- Jawad B., Poudel L., Podgornik R., Steinmetz N.F and Ching W(2019).** Molecular mechanism and binding free energy of doxorubicin intercalation in DNA. *Phys. Chem. Chem. Phys*,21:3877–3893.
- Jiang, Q. (2019).** Natural forms of vitamin E and metabolites—regulation of cancer cell death and underlying mechanisms. *IUBMB Life*, 71(4), 495–506.
- Jin, H., Ma, T., Sha, X., Liu, Z., Zhou, Y., Meng, X., ... and Ding, J. (2021).** Polystyrene microplastics induced male reproductive toxicity in mice. *Journal of hazardous materials*, 401, 123430.
- Kabel, A. M. (2018).** Zinc/alogliptin combination attenuates testicular toxicity induced by doxorubicin in rats: Role of oxidative stress, apoptosis and TGF- $\beta$ 1/NF- $\kappa$ B signaling. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 97, 439-449.
- Kaman, P. K.; and Dutta, P. (2019).** Synthesis, characterization and antifungal activity of biosynthesized silver nanoparticle. *Indian Phytopathology*, 72(1), 79–88. <https://doi.org/10.1007/s42360-018-0081-4>
- Karna, K. K., Choi, B. R., You, J. H., Shin, Y. S., Soni, K. K., Cui, W. S., ... and Park, J. K. (2019).** Cross-talk between ER stress and mitochondrial pathway mediated adriamycin-induced testicular toxicity and DA-9401 modulate adriamycin-induced apoptosis in Sprague–Dawley rats. *Cancer Cell International*, 19, 1-11.
- Karunasree, C. P., Prasad, P., Reddy, V. J., and Madakka, M. (2015).** Cardioprotective effect of *Scleria lithosperma* on doxorubicin-induced cardiotoxicity in Wistar albino rats. *Annual Research and Review in Biology*, 8(6), 1.

- Kashiouris, M. G., L'Heureux, M., Cable, C. A., Fisher, B. J., Leichtle, S. W., and Fowler, A. A. (2020).** The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. *Nutrients*, *12*(2), 292.
- Khadangi, F., and Azzi, A. (2019).** Vitamin E—the next 100 years. *IUBMB Life*, *71*(4), 411–415.
- Khames, A., Khalaf, M.M., Gad, A.M., Abd El-Raouf, O.M., and Kandeil, M.A. (2019).** Nicorandil combats doxorubicin-induced nephrotoxicity via amendment of TLR4/P38 MAPK/NFκ-B signaling pathway. *Chem. Biol. Interact.*, *311*, 108777.
- Khan, I., Saeed, K., and Khan, I. (2019).** Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian journal of chemistry*, *12*(7), 908-931.
- Kirkman, H. N., and Gaetani, G. F. (2007).** Mammalian catalase: a venerable enzyme with new mysteries. *Trends in biochemical sciences*, *32*(1), 44-50.
- Król, A., Pomastowski, P., Rafińska, K., Railean-Plugaru, V., and Buszewski, B. (2017).** Zinc oxide nanoparticles: Synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism. *Advances in colloid and interface science*, *249*, 37-52.
- Kumar, S. and Pandey, A. K. (2013).** Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The scientific world journal*, *2013*(1), 162750.
- Kurutas, E. B. (2015).** The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition journal*, *15*(1), 1-22.
- Lee, V.W., and Harris, D.C. (2011).** Adriamycin nephropathy: a model of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology* , *16*: 30-38.

- Levi, M., Tzabari, M., Savion, N., Stemmer, S. M., Shalgi, R., & Ben-Aharon, I. (2015).** Dexrazoxane exacerbates doxorubicin-induced testicular toxicity. *Reproduction*, *150*(4), 357-366.
- Li, Y., Yang, X., Wang, F., Zhao, J., Zhang, C., Wu, D., ... and Tang, D. (2023).** Mechanism of action of *Asparagus officinalis* extract against multiple myeloma using bioinformatics tools, in silico and in vitro study. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1076815.
- Lindqvist, L. M., Heinlein, M., Huang, D. C., and Vaux, D. L. (2014).** Prosurvival Bcl-2 family members affect autophagy only indirectly, by inhibiting Bax and Bak. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(23), 8512-8517.
- Lirdi, L. C., Stumpp, T., Sasso-Cerri, E., and Miraglia, S. M. (2008).** Amifostine protective effect on cisplatin-treated rat testis. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*, *291*(7), 797-808.
- Liu, H. H., Shih, T. S., Chen, I. J., and Chen, H. L. (2008).** Lipid peroxidation and oxidative status compared in workers at a bottom ash recovery plant and fly ash treatment plants. *Journal of Occupational Health*, *50*(6), 492-497.
- Liu, F. J., Dong, W. Y., Zhao, H., Shi, X. H., and Zhang, Y. L. (2019).** Effect of molybdenum on reproductive function of male mice treated with busulfan. *Theriogenology*, *126*, 49-54.
- Liz-Marzán, L. M., Nel, A. E., Brinker, C. J., Chan, W. C., Chen, C., Chen, X., ... and Stevens, M. M. (2022).** What do we mean when we say nanomedicine?. *ACS Nano*, *16*(9), 13257-13259.

- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., and Chandra, N. (2010).** Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy reviews*, 4(8), 118.
- Lockett, A. M., Thomas, P. J., and O'Brien, P. (2012).** Influence of seeding layers on the morphology, density, and critical dimensions of ZnO nanostructures grown by chemical bath deposition. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116(14), 80898094.
- Lord, R. (2021).** *Clinical Herbalism-E-Book: Plant Wisdom from East and West.* Elsevier Health Sciences.
- Lu, D., Yang, Y., Li, Y., and Sun, C. (2015).** Analysis of tocopherols and tocotrienols in pharmaceuticals and foods: a critical review. *Current Pharmaceutical Analysis*, 11(1), 66–78.
- Mackeh, R., Marr, A. K., Fadda, A., and Kino, T. (2018).** C2H2-type zinc finger proteins: evolutionarily old and new partners of the nuclear hormone receptors. *Nuclear receptor signaling*, 15, 1550762918801071.
- Mandal, A. K., Katuwal, S., Tettey, F., Gupta, A., Bhattarai, S., Jaisi, S., Bhandari, D. P., Shah, A. K., Bhattarai, N., and Parajuli, N. (2022).** Current research on zinc oxide nanoparticles: Synthesis, characterization, and biomedical applications. *Nanomaterials*, 12(17), 3066.
- Marklund, S.; and Marklund, G. (1974).** Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47(3), 469–474.
- Martin, L. J., and Touaibia, M. (2020).** Improvement of testicular steroidogenesis using flavonoids and isoflavonoids for prevention of late-onset male hypogonadism. *Antioxidants*, 9(3), 237.

- Matzuk, M. M., and Lamb, D. J. (2008).** The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nature medicine*, 14(11), 1197-1213.
- Mayes A. K., Hamida E. S., and Hanaa A. A. (2019).** Adsorption of Albumin and Creatinine on ZnO Nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 10(04), 689-695.
- Mijatović, S., Savić-Radojević, A., Plješa-Ercegovac, M., Simić, T., Nicoletti, F., and Maksimović-Ivanić, D. (2020).** The double-faced role of nitric oxide and reactive oxygen species in solid tumors. *Antioxidants*, 9(5), 374.
- Miller KD, Nogueira L., Angela B., and Julia H. (2019).** Cancer treatment and survivorship statistics. *CA Cancer Journal. Clin.* 2019;69:363–385.
- Mitry, M. A. and Edwards, J. G. (2016).** 'Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms', *IJC Heart and Vasculature. Elsevier* 1017-24
- Moder, K. (2010).** Alternatives to F-test in one way ANOVA in case of heterogeneity of variances (a simulation study). *Psychological Test and Assessment Modeling*, 52(4), 343.
- Mohamed, R. H., Karam, R. A., Hagrass, H. A., Amer, M. G., and Abd El-Haleem, M. R. (2015).** Anti-apoptotic effect of spermatogonial stem cells on doxorubicin-induced testicular toxicity in rats. *Gene*, 561(1), 107-114.
- Mohan, U. P., PB, T. P., Iqbal, S. T. A., and Arunachalam, S. (2021).** Mechanisms of doxorubicin-mediated reproductive toxicity—a review. *Reproductive Toxicology*, 102, 80-89.
- Moiseeva A.A.(2019).** Anthracycline Derivatives and Their Anticancer Activity. *Ineos Open*;2:9–18.

- Motoki, S., Tang, T., Taguchi, T., Kato, A., Ikeura, H., and Maeda, T. (2019).** Distribution of rutin and protodioscin in different tissue parts of asparagus (*Asparagus officinalis L.*). *HortScience*, 54(11), 1921-1924.
- Muslih, B.; Mizil, Y. O.; and Al-Nimmer, M. S. (2001).** Detection the level of peroxynitrite and related with antioxidant status in the serum of patients with acute myocardial infraction. *National.J.Chemistry*, 4, 625–637.
- Mustafa, S., Ijaz, M. U., ul Ain, Q., Afsar, T., Almajwal, A., Shafique, H., and Razak, S. (2022).** Isorhamnetin: a flavonoid, attenuated doxorubicin-induced testicular injury via regulation of steroidogenic enzymes and apoptotic signaling gene expression in male rats. *Toxicology Research*, 11(3), 475-485.
- Nagai, K., Fukuno, S., Otani, K., Nagamine, Y., Omotani, S. and Hatsuda, Y. (2018).** Prevention of Doxorubicin-Induced Renal Toxicity by Theanine in Rats. *Pharmacology*, 101 (3–4), 219–224.
- Nahar, L., and Sarker, S. D. (2022).** Nanotechnology and oral health. In *Advances in Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems* (pp. 155–176). Elsevier.
- Najeeb, Q., Bhaskar, N., Masood, I., Wadhwa, S., Kaur, H., and Ishaq, S. (2012).** Malondialdehyde (MDA) Superoxide dismutase (SOD) levels-distinguishing parameters between benign malignant pleural effusions. *Free Radicals and Antioxidants*, 2(2), 8-11.
- Naseri, V., Hozhabri, F., and Kafilzadeh, F. (2013).** Assessment of in vitro digestibility and fermentation parameters of alfalfa hay-based diet following direct incorporation of fenugreek seed (*Trigonella foenum*) and asparagus

- root (*Asparagus officinalis*). *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 97(4), 773-784.
- Naveed, M., Majeed, F., Taleb, A., Zubair, H. M., Shumzaid, M., Farooq, M. A., Baig, M. M. F. A., Abbas, M., Saeed, M., and Changxing, L. (2020).** A Review of Medicinal Plants in Cardiovascular Disorders: Benefits and Risks. *The American Journal of Chinese Medicine*, 48(02), 259–286.
- Nishimura, H., and L'Hernault, S. W. (2017).** Spermatogenesis. *Current Biology*, 27(18), R988-R994.
- Noguchi, N., Watanabe, A., and Shi, H. (2000).** Diverse functions of antioxidants. *Free radical research*, 33(6), 809-817.
- Oduwole, O. O., Huhtaniemi, I. T., and Misrahi, M. (2021).** The roles of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and testosterone in spermatogenesis and folliculogenesis revisited. *International journal of molecular sciences*, 22(23), 12735.
- Olas, B. (2024).** A review of the pro-health activity of *Asparagus officinalis* L. and its components. *Foods*, 13(2), 288.
- Osama, M. A., Manal, M. H., Ahlam, M. E., Hanaa, M., and Fatama EL\_Zahraa, S.A. (2019).** Camellia sinensis and epicatechin abate doxorubicin-induced hepatotoxicity in male Wistar rats via their modulatory effects on oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 9 (04): 030-044.
- Oyeyemi, W. A., Akinola, A. O., Daramola, O. O. O., Aikpitanyi, I., Durotoluwa, O. T., Alele, P. G. O., ... and Okoro, T. D. (2022).** Vitamin E and quercetin attenuated the reproductive toxicity mediated by lead acetate in male Wistar. *Bulletin of the National Research Centre*, 46(1), 22.

- Özyilmaz yay, N., Şener, G., and Ercan, F. (2019).** Resveratrol treatment reduces apoptosis and morphological alterations in cisplatin induced testis damage. *Journal of Research in Pharmacy*, 23(4).
- Pandey, M.M., Rastogi, S. and Rawat, A.K. (2013).** Indian traditional ayurvedic system of medicine and nutritional supplementation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013(1), 376327.
- Pandey AK, Gupta A, Tiwari M, Prasad S, Pandey AN and Yadav PK . (2018)** Impact of stress on female reproductive health disorders: possible beneficial effects of shatavari (*Asparagus racemosus*). *Biomed Pharmacother* , 103:46–49 .
- Patton, K. T. (2018).** Anatomy and Physiology (includes AandP Online course) E-Book. Elsevier Health Sciences.
- Pegiou, E., Mumm, R., Acharya, P., de Vos, R. C., and Hall, R. D. (2019).** Green and white asparagus (*Asparagus officinalis*): A source of developmental, chemical and urinary intrigue. *Metabolites*, 10(1), 17.
- Pichiah, P. T., Sankarganesh, A., Kalaiselvi, S., Indirani, K., Kamalakkannan, S., SankarGanesh, D., ... and Achiraman, S. (2012).** Adriamycin induced spermatogenesis defect is due to the reduction in epididymal adipose tissue mass: a possible hypothesis. *Medical Hypotheses*, 78(2), 218-220.
- Pinilla L, Gonzalez LC, Tena-Sempere M, Bellido C and Aguilar E . (2001)** Effects of systemic blockade of nitric oxide synthases on pulsatileLH, prolactin, and GH secretion in adult male rats. *Horm Res*,55(5):229–235.
- Poormoosavi SM, Najafzadehvarzi H, Behmanesh MA and Amirgholami R . (2018)** Protective effects of *Asparagus officinalis* extract againstBisphenol A- induced toxicity in Wistar rats. *Toxicol Rep* 5:427–433.

- Pour Mohammad, P., Alipanah-Moghadam, R., Amani, F., Nemati, A., and Malekzadeh, V. (2018).** Effect of Zinc Oxide Nanoparticles on Blood Lipid Profile in Wistar Male Rats. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*, 18(1), 34-42.
- Powers, S. K., and Jackson, M. J. (2008).** Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiological reviews*, 88(4), 1243-1276.
- Qi, W., Boliang, W., Xiaoxi, T., Guoqiang, F., Jianbo, X., and Gang, W. (2020).** Cardamonin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice by restraining oxidative stress and inflammation associated with Nrf2 signaling. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 122, 109547.
- Quiles, J. L.; Ochoa, J. J; Huertas, J. R.; Lopes-Frias, M. and Mataix J (2006).** Olive oil and mitochondrial oxidative stress: studies on adriamycin toxicity, physical exercise and ageing. In Quiles JL, CABI Publishing, Oxford, 119-151
- Raghavendra, H.L., Yogesh, H.S., Gopalakrishna, B., Chandrashekhar, V.M., Sathish kumar, B.P. and Kumar, Vadlapudi, (2009).** An overview of herbal medicine. *Int. J. Pharmaceut. Sci.* 1 (1), 1–20.
- Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., and Dhama, K. (2014).** Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed research international*, 2014(1), 761264.
- Rashid, S., Ali, N., Nafees, S., Ahmad, S.T., Arjumand, W., Hasan, S.K., and Sultana, S. (2013).** Alleviation of doxorubicin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity by chrysin in Wistar rats. *Toxicol. Mech. Methods* 23, 337–345.

- Redondo-Cuenca, A., García-Alonso, A., Rodríguez-Arcos, R., Castro, I., Alba, C., Rodríguez, J. M., and Goni, I. (2022).** Nutritional composition of green asparagus (*Asparagus officinalis* L.), edible part and by-products, and assessment of their effect on the growth of human gut-associated bacteria. *Food Research International*, 133(2), 25-28.
- Rhee, P., Joseph, B., Pandit, V., Aziz, H., Vercruyse, G., Kulvatunyou, N., and Friese, R. S. (2014).** Increasing trauma deaths in the United States. *Annals of surgery*, 260(1), 13-21.
- Ross, M.H., Kaye, G.I., and Pawlina, C.W. (2003).** Histology: A text and atlas. 4<sup>th</sup> ed. LWW. 682-724.
- Rubrichi ,S., Quaglini, S., Spengler, A., Russo, P. and Gallinari,P. (2013).**A systemfor the extraction and representation ofsummary of product characteristicscontent. *Artificial Intelligence inMedicine*.57:145-154.
- Sakai, K., Ideta-Otsuka, M., Saito, H., Hiradate, Y., Hara, K., Igarashi, K., and Tanemura, K. (2018).** Effects of doxorubicin on sperm DNA methylation in mouse models of testicular toxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 498(3), 674-679.
- Samad, A., Ijaz, M. U., Ashraf, A., Sajid, M., Imran, M., Abbas, K., ... and Mahboob, S. (2020).** Methanolic extract of *Nepeta paulsenii* as an ameliorative agent against CCl<sub>4</sub> induced testicular damage in male albino rats. *Journal of King Saud University-Science*, 32(1), 1168-1174.
- Sanae, M., and Yasuo, A. (2013).** Green asparagus (*Asparagus officinalis*) prevented hypertension by an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme activity in the kidney of spontaneously hypertensive rats. *Journal of agricultural and food chemistry*, 61(23), 5520-5525.

- Saraf, S. (2010).** Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia*, 81(7), 680-689.
- Sarman, E., and Koca, H. B. (2025).** Effect of grape seed extract on doxorubicin-induced testicular and epididymal damage in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 44, 09603271251319787.
- Sato, Y., and Tsukamoto, T. (2000).** Effects of nitric oxide stimulation on the brain. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, 36(2-3), 83-92.
- Schlegel, P. N., and Katzovitz, M. A. (2020).** Male reproductive physiology. In *Urologic Principles and Practice* (pp. 41–62). Springer.
- Sen, S., and Chakraborty, R. (2017).** Revival, modernization and integration of Indian traditional herbal medicine in clinical practice: Importance, challenges and future. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(2), 234-244.
- Sengupta, P., Dutta, S., and Krajewska-Kulak, E. (2017).** The disappearing sperms: analysis of reports published between 1980 and 2015. *American journal of men's health*, 11(4), 1279-1304.
- Shabalala, S., Muller, C.J.F., Louw, J., and Johnson, R. (2017).** Polyphenols, autophagy and doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Life Sci.* 180, 160–170.
- Shaheen, A. A., Hussain, K. A. M., and Al-Safy, A. H. (2024).** Preparation and characterization of nanocomposite from fresh green *Asparagus Officinalis* L. Stems and study of its biological efficacy in treating polycystic ovary syndrome induced by metformin suppository. *Gin Pol Med Project*, 4 (68), 001-009.
- Shahid, M.; Dumat, C.; Khalid, S.; Schreck, E.; Xiong, T.; and Niazi, N. K. (2017).** Foliar heavy metal uptake, toxicity and detoxification in plants: A

- comparison of foliar and root metal uptake. *Journal of Hazardous Materials*, 325: 36–58.
- Shahin, N. N., Ahmed-Farid, O. A., Sakr, E. A., Kamel, E. A., and Mohamed, M. M. (2025).** Oral Supplements of Combined *Lactobacillus plantarum* and *Asparagus officinalis* Modulate Gut Microbiota and Alleviate High-Fat Diet-Induced Cognitive Deficits and Neurodegeneration in Rats. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 1-28.
- Shahrajabian, M. H., and SUN, W. (2022).** *Asparagus* (*Asparagus officinalis* L.) and pennyroyal (*Mentha pulegium* L.), impressive advantages with wondrous health-beneficial phytochemicals. *Notulae Scientia Biologicae*, 14(2).
- Sharma, V., Singh, P., Pandey, A. K., and Dhawan, A. (2012).** Induction of oxidative stress, DNA damage and apoptosis in mouse liver after sub-acute oral exposure to zinc oxide nanoparticles. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 745(1-2), 84-91.
- Shirato, K., Takanari, J., and Kizaki, T. (2021).** Standardized extract of *Asparagus officinalis* stem attenuates SARS-CoV-2 spike protein-induced IL-6 and IL-1 $\beta$  production by suppressing p44/42 MAPK and Akt phosphorylation in murine primary macrophages. *Molecules*, 26(20), 6189.
- Shrivastava, V. K. (2022).** Turmeric extract alleviates endocrine-metabolic disturbances in letrozole-induced PCOS by increasing adiponectin circulation: A comparison with Metformin. *Metabolism open*, 13, 100160.
- Sies, H. (2018).** On the history of oxidative stress: Concept and some aspects of current development. *Current Opinion in Toxicology*, 7, 122-126.

- Silverman, S., and Tell, L. (2004).** Radiology of rodents, rabbits and ferrets-E-book: an atlas of normal anatomy and positioning. Elsevier Health Sciences.
- Simioni, C., Zauli, G., Martelli, A. M., Vitale, M., Sacchetti, G., Gonelli, A., and Neri, L. M. (2018).** Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*, 9(24), 17181.
- Siswanto, S., Arozal, W., Juniantito, V., Grace, A., Agustini, FD., and Nafrialdi.(2016).** The effect of mangiferin against brain damage caused by oxidative stress and inflammation induced by doxorubicin. *HAYATI Biosci*, 23, 51-55.
- Smith, P. (2018).** The book of seeds: a lifesize guide to six hundred species from around the world. *Ivy Press*. 11(2), 416.
- Sobhy, Y., Mady, M., Mina, S., and Abo-zeid, Y. (2022).** Phytochemical and pharmacological values of two major constituents of Asparagus species and their nano formulations: a review. *Journal of Advanced Pharmacy Research*, 6(3), 94-106.
- Song, Y. J., Kim, D. G., Nam, H. M., Lee, J. B., Park, S. Y., Song, C. S., ... and Choi, I. S. (2012).** Evaluation of the efficacy of immunocastration vaccine composed of gonadotrophin-releasing hormone conjugated with Salmonella typhimurium flagellin in rats. *Reproduction in Domestic Animals*, 47(4), e47-e50.
- Sullivan, R., Légaré, C., Lamontagne-Proulx, J., Breton, S., and Soulet, D. (2019).** Revisiting structure/functions of the human epididymis. *Andrology*, 7(5), 748–757.
- Suvarna, K. S., Layton, C., and Bancroft, J. D. (2018).** *Bancroft's theory and practice of histological techniques E-Book*. Elsevier Health Sciences.

- Symes, A., Shavandi, A., Zhang, H., Mohamed Ahmed, I. A., Al-Juhaimi, F. Y., and Bekhit, A. E. D. A. (2018).** Antioxidant activities and Caffeic acid content in New Zealand *Asparagus (Asparagus officinalis)* roots extracts. *Antioxidants*, 7(4), 52.
- Tacar, O.; Sriamornsak, P and Dass, CR.(2013).** Doxorubicin: An update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *Journal. Pharm. Pharmacol.* 65, 157-170.
- Takemura, G., and Fujiwara, H. (2007).** Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 49:330-352.
- Tanigaki, R., Sueoka, K., Tajima, H., Nakabayashi, A., Sato, K., Asada, H., ... and Yoshimura, Y. (2013).** C-kit expression in spermatogonia damaged by doxorubicin exposure in mice. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 39(3), 692-700.
- Teskey G, Abraham R, Gyurjian K and Cao R. (2018).** Glutathione as a Marker for Human Disease. *Advances in Clinical Chemistry*, 87: 141-159.
- Thorn, C. F., Oshiro, C., Marsh, S., Hernandez-Boussard, T., McLeod, H., Klein, T. E., and Altman, R. B. (2011).** Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenetics and genomics*, 21(7), 440-446.
- Torney, F., Trewyn, B. G., Lin, V. S.-Y., and Wang, K. (2007).** Mesoporous silica nanoparticles deliver DNA and chemicals into plants. *Nature Nanotechnology*, 2(5), 295–300.
- Treviño-Villarreal, J. H., Reynolds, J. S., Bartelt, A., Langston, P. K., MacArthur, M. R., Arduini, A., ... and Mitchell, J. R. (2018).** Dietary

- protein restriction reduces circulating VLDL triglyceride levels via CREBH-APOA5–dependent and–independent mechanisms. *JCI insight*, 3(21), e99470.
- Trivedi, P. P., Tripathi, D. N., and Jena, G. B. (2011).** Hesperetin protects testicular toxicity of doxorubicin in rat: role of NFκB, p38 and caspase-3. *Food and chemical toxicology*, 49(4), 838-847.
- Trussell, J. C. (2013).** Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility. *In Seminars in reproductive medicine*, 31(4), 235-236. Thieme Medical Publishers.
- Tulubas, F., Gurel, A., Oran, M., Topcu, B., Caglar, V., and Uygur, E. (2015).** The Protective Effects of ω-3 Fatty Acids on Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity and Nephrotoxicity in Rats. *Toxicol. Ind. Health* 31 (7), 638–644.
- Vakalopoulos, I., Dimou, P., Anagnostou, I., and Zeginiadou, T. (2015).** Impact of cancer and cancer treatment on male fertility. *Hormones*, 14(4), 579-589.
- Van Asbroeck, B., Krüger, D. N., Van den Bogaert, S., Dombrecht, D., Bosman, M., Van Craenenbroeck, E. M., ... and van Breda, E. (2025).** Distinct Impact of Doxorubicin on Skeletal Muscle and Fat Metabolism in Mice: Without Dexrazoxane Effect. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(3), 1177.
- Van der Zanden S.Y., Qiao X., and Neefjes J.(2020).** New insights into the activities and toxicities of the old anticancer drug doxorubicin. *FEBS Journal*;288:6095–6111.

- Varela-Lopez, ´ A., Battino, M., Navarro-Hortal, M.D., Giampieri, F., Forbes-Hernandez, ´ T. Y., Romero-M´ arquez, J.M., Collado, R., and Quiles, J.L., (2019).** An update on the mechanisms related to cell death and toxicity of doxorubicin and the protective role of nutrients. *Food Chem. Toxicol.* 134, 110834.
- Vázquez-Castilla, S., De la Puerta, R., Giménez, M. D. G., Fernández-Arche, M. A., and Guillén-Bejarano, R. (2013).** Bioactive constituents from “Triguero” asparagus improve the plasma lipid profile and liver antioxidant status in hypercholesterolemic rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(11), 21227-21239.
- Velavan, S., Nagulendran, K., Mahesh, R. and Begum, V.H. (2007).** Phcog Rev.: plant review the chemistry, pharmacological and therapeutic applications of *Asparagus racemosus*-a review. *Pharmacognosy Reviews*, 1, 350-360.
- Vendramini, V., Sasso-Cerri, E., and Miraglia, S. M. (2010).** Amifostine reduces the seminiferous epithelium damage in doxorubicin-treated prepubertal rats without improving the fertility status. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 8, 1-13.
- Wawrzekiewicz-Jaowiecka, A., Kowalczyk, K., Trybek, P., Jarosz, T., Radosz, P., Setlak, M., and Madej, P. (2020).** In Search of New Therapeutics-Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7054.
- Wisdom, G. B. (1976).** Enzyme-immunoassay. *Clinical Chemistry*, 22(8), 1243–1255.

- Wu, G., Meininger, C. J., McNeal, C. J., Bazer, F. W., and Rhoads, J. M. (2021).** Role of L-arginine in nitric oxide synthesis and health in humans. In *Amino acids in nutrition and health* , 167-187. Springer, Cham.
- Xing, W., Wen, C., Wang, D., Shao, H., Liu, C., He, C., & Olatunji, O. J. (2022).** Cardiorenal protective effect of costunolide against doxorubicin-induced toxicity in rats by modulating oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Molecules*, 27(7), 2122.
- Xu, D., Jin, T., Zhu, H., Chen, H., Ofengeim, D., Zou, C., ... and Yuan, J. (2018).** TBK1 suppresses RIPK1-driven apoptosis and inflammation during development and in aging. *Cell*, 174(6), 1477-1491.
- Xu, Y., Tang, C., Tan, S., Duan, J., Tian, H., and Yang, Y. (2020).** Cardioprotective effect of isorhamnetin against myocardial ischemia reperfusion (I/R) injury in isolated rat heart through attenuation of apoptosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(11), 6253-6262.
- Xu, G., Kong, W., Fang, Z., Fan, Y., Yin, Y., Sullivan, S. A., ... and Bae-Jump, V. L. (2021).** Asparagus officinalis exhibits anti-tumorigenic and anti-metastatic effects in ovarian cancer. *Frontiers in oncology*, 11, 688461.
- Yadav, D. K., Rai, R., Kumar, N., Singh, S., Misra, S., Sharma, P., ... and Pratap, R. (2016).** New arylated benzo [h] quinolines induce anti-cancer activity by oxidative stress-mediated DNA damage. *Scientific reports*, 6(1), 1-13.
- Yang C. Chen Y and Chen C .(2017).** Anement of doxorubicin-induced mouse testicular damage by the novel second-harmonic generation microscopy *Am Journal Transl Res* 9:275-288.

- Yang, C. C., Chen, Y. T., Chen, C. H., Chiang, J. Y., Zhen, Y. Y., and Yip, H. K. (2017).** Assessment of doxorubicin-induced mouse testicular damage by the novel second-harmonic generation microscopy. *American Journal of Translational Research*, 9(12), 5275.
- Yeh, Y. C., Liu, T. J., Wang, L. C., Lee, H. W., Ting, C. T., Lee, W. L., ... and Lai, H. C. (2009).** A standardized extract of Ginkgo biloba suppresses doxorubicin-induced oxidative stress and p53-mediated mitochondrial apoptosis in rat testes. *British journal of pharmacology*, 156(1), 48-61.
- Ying, S.; Guan, Z.; Ofoegbu, P. C.; Clubb, P.; Rico, C.; He, F.; and Hong, J. (2022).** Green synthesis of nanoparticles: Current developments and limitations. *Environmental Technology and Innovation*, 26, 102336.
- Yuan, X., Duan, Y., Xiao, Y., Sun, K., Qi, Y., Zhang, Y., Ahmed, Z., Moiani, D., Yao, J., and Li, H. (2022).** Vitamin E enhances cancer immunotherapy by reinvigorating dendritic cells via targeting checkpoint SHP1. *Cancer Discovery*, 12(7), 1742–1759.
- Zanetti, S. R., Maldonado, E. N., and Aveliano, M. I. (2007).** Doxorubicin affects testicular lipids with long-chain (C18-C22) and very long-chain (C24-C32) polyunsaturated fatty acids. *Cancer research*, 67(14), 6973-6980.
- Zedan, A., Abdelfattah, M. H., El-Gezawy, E. S., El-Gawish, A. M., El-Moslemany, A. M., Zeima, N. M., ... and Shukry, M. (2025).** Protective effects of corn silk and asparagus *Officinalis* against formaldehyde-induced reproductive toxicity in male rats via CDK2/Spem1/Fbxo47 and Tet1 pathways. *Toxicology Research*, 14(2), tfaf039.
- Zhang, H., Birch, J., Xie, C., Yang, H., Dias, G., Kong, L., and Bekhit, A. E. D. (2018).** Optimization of extraction parameters of antioxidant activity of

- extracts from New Zealand and Chinese *Asparagus officinalis* L root cultivars. *Industrial Crops and Products*, 119, 191-200.
- Zhang, F., Zhang, Y. Y., Sun, Y. S., Ma, R. H., Thakur, K., Zhang, J. G., and Wei, Z. J. (2019a).** Asparanin A from *Asparagus officinalis* L. induces G0/G1 cell cycle arrest and apoptosis in human endometrial carcinoma ishikawa cells via mitochondrial and PI3K/AKT signaling pathways. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(1), 213-224.
- Zhang, H., Birch, J., Pei, J., Ma, Z. F., and Bekhit, A. E. D. (2019b).** Phytochemical compounds and biological activity in *Asparagus* roots: a review. *International Journal of Food Science and Technology*, 54(4), 966-977.
- Zhang, H., Wang, Z., Liu, Z., Du, K., and Lu, X. (2021).** Protective effects of dexazoxane on rat ferroptosis in doxorubicin-induced cardiomyopathy through regulating HMGB1. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 685434.
- Zhao, Q., Xie, B., Yan, J., Zhao, F., Xiao, J., Yao, L., ... and Huang, Y. (2012).** In vitro antioxidant and antitumor activities of polysaccharides extracted from *Asparagus officinalis*. *Carbohydrate Polymers*, 87(1), 392-396.
- Zhao, C. Y., Tan, S. X., Xiao, X. Y., Qiu, X. S., Pan, J. Q., and Tang, Z. X. (2014).** Effects of dietary zinc oxide nanoparticles on growth performance and antioxidative status in broilers. *Biological trace element research*, 160, 361-367.
- Zhu, X., Zhang, W., Zhao, J., Wang, J., and Qu, W. (2010).** Hypolipidaemic and hepatoprotective effects of ethanolic and aqueous extracts from

- Asparagus officinalis* L. by-products in mice fed a high-fat diet. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90(7), 1129-1135.
- Zhu, X., Zhang, W., Pang, X., Wang, J., Zhao, J., and Qu, W. (2011).** Hypolipidemic effect of n-butanol extract from *Asparagus officinalis* L. in mice fed a high-fat diet. *Phytotherapy research*, 25(8), 1119-1124.
- Zia-Ul-Haq, M.; Ahmad, S.; Calani, L.; Mazzeo, T.; Rio, D. Del, Pellegrini, N.; and Feo, V. De. (2012).** Compositional study and antioxidant potential of *Ipomoea hederacea* Jacq. and *Lepidium sativum* L. seeds. *Molecules*, 17(9), 10306–10321.

## Summary

---

### Summary

The current study aimed to determine the protective efficacy of *Asparagus officinalis* plant, which was prepared as both an alcoholic and a nano extract synthesized zinc oxide against doxorubicin-induced reproductive toxicity in male albino rats by studying some physiological parameters and histological changes in the testes and epididymis.

The study was conducted in the laboratories of the College of Education for Pure Sciences - Department of biology / University of Karbala and the animal house of the College of Pharmacy / University of Karbala and the laboratories of Al-Fadhil Foundation / Babylon and Al-Amin Center/ Al Najaf Al-Ashraf for the period from 25/3/2024 to 25/11/2024.

The study included (84) adult rats with average weights ranging between (225-250) grams and ages of (12-14) weeks, which were used in three experiments: two preliminary experiments and one main experiment. The first experiment aimed to determine the most effective concentration among three safe concentrations of the alcoholic extract of the *Asparagus* plant. It lasted 30 days, and 24 adult male rats were used,. They were randomly distributed into four groups of six rats each. The first group was considered the control group and was given ordinary water. As for the other three groups, each group was orally dosed with one of the three concentrations, respectively, of the alcoholic extract of the *Asparagus* plant (400, 500, 600 ) mg/kg of body weight After the experiment was completed, blood samples were drawn to estimate the activity of the enzyme superoxide dismutase (SOD), which was adopted as a standard to determine the most effective concentration of the alcoholic extract of the *Asparagus* plant ,the concentration of (500 ) mg/kg of body weight proved to be the most effective.

The second experiment was designed after the most effective concentration of the alcoholic extract of the *Asparagus* plant was determined according to the results of the first experiment. Then it was synthesized using zinc oxide, the nano extract was placed in three concentrations, respectively (125, 250, 375) mg/kg of body weight, using the same mechanism as the first experiment, and the activity of the enzyme (SOD) was measured, which was adopted as a standard to determine

## Summary

---

the most effective concentration of the nano extract of the Asparagus plant, the concentration of (250 ) mg/kg of body weight proved to be the most effective.

The main experiment was designed to study the effectiveness of the alcoholic and nano extract of a the Asparagus plant based on the results of the first and second experiments. It took (60) days, and (36) rats of the same ages and weights above were used. They were randomly divided into six groups, with six animals for each. The first group (G1) was given ordinary water and was considered the negative control group. The second group (G2) was injected intraperitoneally with doxorubicin at a dose of 2 mg/kg of body weight once every week. The third group (G3) was given alcoholic extract of Asparagus plant orally daily (500 mg/kg) of body weight, the fourth group (G4) was given alcoholic extract of Asparagus plant orally daily (500 mg/kg) and after 2-4 hours was injected with doxorubicin (2 mg/kg) of body weight once every week, the fifth group (G5) given nano extract of the Asparagus plant orally daily (250)mg/kg of body weight, the sixth group (G6) given nano extract of Asparagus plant orally daily (250 )mg/kg of body weight, and after (2-4) hours it was injected with doxorubicin (2) mg/kg of body weight once every week.

The weights of the animals were recorded at the beginning and end of the experiment for the purpose of calculating the rate of weight gain. The animals were sacrificed, and blood samples were collected to measure the following parameters: Malondialdehyde (MDA), Glutathione (GSH) , Catalase (CAT) , Testosterone hormone(T) , Follicle stimulating hormone (FSH) ,Interstitial cell stimulating hormone (ICSH), Total cholesterol (TC), Triglycerides (TG) , High- density lipoprotein( HDL) , and low - density lipoprotein ( LDL), The testes and epididymis were also removed for the purpose of calculating their average weights and were also used in the study of sperm parameters which included measuring sperm concentration and the percentages of sperm motility, vitality, and abnormal sperm, measuring the average diameters of the seminiferous tubules and their cavities, the average height of the germinal layer, the average diameters of the spermatogenic cells, which included : spermatogonia, primary spermatocytes, spermatids, and Sertoli cells , the average diameters of the epididymis and their cavities, and the average height of the epididymis epithelium.

## Summary

---

The results of the first experiment indicated a significant increase ( $p \leq 0.05$ ) in the level of SOD in G3 (500 ) mg/kg of body weight and G4(600 ) mg/kg of body weight Compared with G1, G3 was the best, While in the G2 (400 ) mg/kg of body weight there were no significant differences ( $p \geq 0.05$ ) in the level of SOD compared with G1. The results of the second experiment showed a significant increase ( $p \leq 0.05$ ) in the level of SOD in G2 (125 ) mg/kg of body weight and G3(250) mg/kg of body weight compared to G1, G3 had the best effect on the level of SOD, while in G4 (375) mg/kg of body weight there was a significant decrease ( $p \leq 0.05$ ) in the level of SOD compared to G1.

The results of the main experiment showed a significant decrease ( $p \leq 0.05$ ) in the weight gain rate, average weight of testes and epididymis, GSH level, CAT, reproductive hormone levels (T, LH, FSH), sperm concentration, sperm vitality, sperm motility, and HDL level , Average diameters of spermatocytes (spermatogonia, primary spermatocytes, spermatoblasts, Sertoli cells), average diameters of seminiferous tubules and epithelial cell layers and average diameters of epididymis and epididymis epithelium in the drug-treated group when compared to G1. As for the groups that were given the alcoholic and nano extract of the Asparagus plant , G3 and G5 and G4, G6, which were given the alcoholic and nano extract, respectively, with the drug, a significant increase ( $p \leq 0.05$ ) was observed in the above parameters when compared with the positive control group G2. A significant increase ( $p \leq 0.05$ ) was also observed in the levels of MDA, TG, TC, LDL, aneuploidy sperm, seminiferous tubule lumen diameter, and epididymis lumen diameter in the positive control group G2 compared to the negative control group G1. and a significant decrease ( $p \leq 0.05$ ) in the same parameters in G3, G5, G4, and G6 compared to G2.

Histological examination results showed pathological changes in the testicular tissues of the G2 drug group, represented by the destruction of the basement membrane of the seminiferous tubule, atrophy of the seminiferous tubules, and the lining inside the seminal cavity being dilated and devoid of sperm. As for the epididymis tissues, the changes were represented by atrophy of the epididymis tubules and their absence or decrease in sperm, destruction of the cilia, and Presence of large interstitial spaces between the epididymis tubules, While groups G3 and G5 showed cohesion in the cells of the germinal layer and were more dense

## Summary

---

and differentiated from each other, the cavities of the seminiferous tubules appeared filled with spermatozoa. The nanometric extract showed the best positive effects on the testicular and epididymal tissues, while groups (G4, G6) showed an effective protective effect against the drug's toxicity, and the severe changes of the drug decreased, especially in G6.

We conclude from the above that the concentration (500 ) mg/kg of body weight of the alcoholic extract and the concentration (250) mg/kg of body weight of the nano-extract of the Asparagus plant were the best in their effectiveness against the toxic effects caused by the drug at a concentration of (2 ) mg/kg of body weight on the male reproductive system. Nanotechnology has also proven effective in improving the bioavailability of active compounds, thus increasing their antioxidant and anti-inflammatory effectiveness to perform the required functions and provide the necessary protection.



Republic of Iraq  
Ministry of Higher Education  
And Scientific Research  
University of Kerbala  
College of Education for Pure Sciences  
Department of Biology

**Evaluation of the Efficacy of the Alcoholic and Nano Extract  
of *Asparagus officinalis* Plant on Some Physiological and  
Histological Parameters of the Reproductive System in Male  
Albino Rats Treated with Doxorubicin**

A dissertation Submitted to the Council of the College of Education for Pure  
Sciences\University of Kerbala as a part of Requirements for the Degree of  
Doctorate of Philosophy in Biology-Zoology

**Written by**

**Fadhaa Abdul Sada Adhab Mohammed**

B.Sc. Biology \ College of Education for Pure Sciences \ University of Kerbala \ 2007  
M.Sc. Biology-Zoology \ College of Education for Pure Sciences University of Kerbala \2021

**Supervised By**

**Prof .Dr. Rasha Abdul Amir Jawad**

**2025 A.D**

**1447 A.H**