



جامعة كربلاء

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

تقييم الدور الوقائي للمستخلص المائي لاوراق نبات القراص *Urtica dioica* في بعض
المعايير الفسلجية والنسجية في ذكور الجرذان البيض المستحثة بالعلاج الكيميائي

Cisplatin

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

كُتبت بواسطة

محمد عباس يوسف جاسم الزميلي

بإشراف

أ.د. رشا عبد الأمير جواد

الإشراف الثاني

أ.د. محمد وسام حيدر المحنّأ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ

الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَلِيُّ الْعَظِيمُ

سورة البقرة/ الآية ٣٢

«إقرار المشرفين على الأطروحة»

نشهد أن إعداد هذه الأطروحة الموسومة بـ (تقييم الدور الوقائي للمستخلص المعاني لأوراق نبات القراص *Urtica dioica* في بعض المعايير الفسلجية والنسجية في ذكور الجرذان البيض المستحثة بالعلاج الكيميائي Cisplatin)، التي قدمها الطالب (محمد عباس يوسف) تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه في علوم الحياة / علم الحيوان.



التوقيع:



التوقيع:

المشرف الأول: د. رشا عبد الأمير جواد

المشرف الثاني: د. محمد وسام حيدر المحنّ

المرتبة العلمية: أستاذ

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية
العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم
الصرفة للصرفة

التاريخ: 2025 / 9 / 4

التاريخ: 2025 / /

«توصية رئيس قسم علوم الحياة»

بناءً على التوصيات المقدمة أرحش هذه الأطروحة للمناقشة لدراساتها وبيان الرأي فيها.



التوقيع:

الاسم: د. علاء حسين مهدي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2025 / 9 / 12

«إسـرار المفوم اللغوي»

اشهد أن هذه الأطروحة الموسومة بـ (تقييم الدور الوقائي للمستخلص العشبي لأوراق
لنبات القراص *Urtica dioica* في بعض المعايير المسجلة والنسجية في ذكور الجرذان
الببيض المستحثة بالعلاج الكيميائي Cisplatin) في كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم
علوم الحياة/ جامعة كربلاء التي قدمها الطالب (محمد عباس يوسف) تمت مراجعتها من
الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الأطروحة
مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.



التوقيع:

الاسم: د. صفاء حسين لطيف

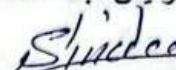
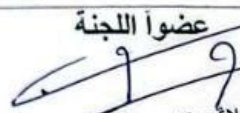
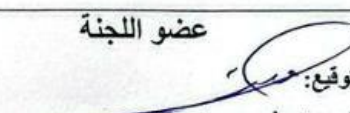
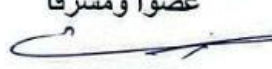
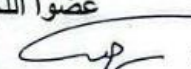
المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية العلوم الاسلامية

التاريخ: 1 / 9 / 2025

«إقرار لجنة المناقشة»

نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعين أدناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الأطروحة الموسومة بـ (تقييم الدور الوقائي للمستخلص المائي لأوراق لنبات القراص *Urtica dioica* في بعض المعايير الفسلجية والنسجية في ذكور الجرذان البيض المستحثة بالعلاج الكيميائي Cisplatin) في كلية التربية للعلوم الصرفة/ علوم الحياة/ جامعة كربلاء التي قدمها الطالب (محمد عباس يوسف) كجزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه، وبعد اجراء المناقشة العلنية وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه نوصي بقبول الرسالة بتقدير امتياز.

عضو اللجنة التوقيع:  الاسم: د. شذى حسين كاظم المرتبة العلمية: أستاذ العنوان: جامعة كربلاء / كلية الصيدلة	رئيس لجنة المناقشة التوقيع:  الاسم: د. سناء جبوري محمد المرتبة العلمية: أستاذ العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة
عضو اللجنة التوقيع:  الاسم: د. علي بلاش جبر المرتبة العلمية: أستاذ مساعد العنوان: جامعة كربلاء / كلية الزراعة	عضو اللجنة التوقيع:  الاسم: د. منى حسين حسن المرتبة العلمية: أستاذ العنوان: جامعة كربلاء / كلية الطب البيطري
عضواً ومشرفاً التوقيع:  الاسم: د. رشا عبد الأمير جواد المرتبة العلمية: أستاذ العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة	عضو اللجنة التوقيع:  الاسم: د. سهاد جميل هادي المرتبة العلمية: أستاذ مساعد العنوان: جامعة القاسم الخضراء / كلية الطب البيطري
عضواً ومشرفاً	التوقيع:  الاسم: د. محمد وسام حيدر المحنّ 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: 2025 / 4 / 8

الأهداء

الى من أمرسل رحمة للعالمين سيدنا ونبينا محمد (صلى الله عليه واله وسلم)
الى الائمة الطاهرين الابرار المعصومين عليهم السلام مصابيح الهدى وسفن النجاة
الى ارواح الشهداء الابرار الذين خطوا بدمائهم دروب الكرامة والحرية
الى مروح والدي الغالي - رحمه الله - الذي نرعرع في حب العلم ومرحل قبل ان يرى الثمرة
الى امي الحنون نبع الدعاء والصبر وعنوان التضحية في كل لحظة
الى اساتيدي الافاضل الذين كانوا مثالا يحتذى به بالاخلاص والتفاني في خدمة العلم
الى نزوجتي وشريكة حياتي من كانت صبرها معينا لي في كل اللحظات
الى اخوتي واخواتي وجميع اصدقائي ومرفاق درربي
اليكم جميعا اهدي هذا الجهد المتواضع وفاء وامتنان
مراجيا من الله تعالى ان يكون عملا نافعا وخطوة على طريق العلم وخدمة الانسان

محمد

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين حتى يبلغ الحمد منتهاه، وأفضل الصلاة وآثر السلام على النبي الأكرم محمد وعلى
آله الطيبين الطاهرين صلوات الله وسلامه عليهم اجمعين .

انطلاقاً من باب من لم يشكر الناس لم يشكر الله . احمد الله تعالى الذي بآركلي في اتمام اطروحتي
وانتقدم بجزيل الشكر والامتنان الى استاذي الفاضلين، الاستاذ الدكتور مرشاد عبد الأمير جواد
والاستاذ الدكتور محمد وسام ال محنا لتفضلهما في اقتراح موضوع البحث واشرافهما المتواصل
واللذان لم يخلأ عليّ بعلمهما وتوجيهاتهما السديدة، فكاننا نعم الداعم والموجه في كل مراحل
الاطروحة .

كما أتقدم بشكري وامتناني إلى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة وشعبة الدراسات العليا وإلى
رئاسة قسم علوم الحياة لمجهودهم المتواصلة في تسهيل المهام وتذليل العقبات وتوفير ما يلزم من
متطلبات الدراسة وأخص بالشكر أيضاً أساتذتي في قسم علوم الحياة وجميع منتسبي القسم
الذين مدّوا لي يد العون والمساعدة طوال مدة الدراسة .

واخص بالشكر والتقدير الاستاذ الدكتور نصير مرزاق حمزة والاستاذ الدكتور أشواق
كاظم عبيد لنصائحهم وتوجيهاتهم العلمية . وإلى الدكتور الاستشاري نزار جبار متعب
لمساعدته لي في تصوير وتشخيص المقاطع النسجية فجزاه الله ألف خير، وأخيراً أتقدم بالشكر
الجزيل إلى زملائي طلبة الدراسات العليا وإلى كل من ساهم في هذه الأطروحة بقول أو عمل أو
كلمة طيبة .

محمد

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية إلى تقييم التأثير الوقائي للمستخلص المائي لاوراق نبات القراص (*Ud*) *Urtica dioica*، وتقصي دوره ضد الضرر المحتمل في بعض أنسجة الخصى والبرابخ لذكور الجرذان البيض المستحثة بعقار السيسبلاتين (Cis) Cisplatin، وذلك عن طريق دراسة بعض المعايير الفسيولوجية والمؤكسدات ومضادات الاكسدة، والتغيرات النسجية للخصى والبرابخ. أُجريت هذه التجربة في مختبر الدراسات العليا في قسم علوم الحياة/كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة كربلاء للمدة من شهر شباط ولغاية شهر ايار 2024، تم اجراء التحليل الكيميائي للمستخلص المائي لاوراق نبات القراص *Urtica dioica (Ud)* ومعرفة دوره الوقائي ضد السمية السمية التكاثرية المستحثة بالسيسبلاتين. تضمنت الدراسة على (60) جرذاً، وعلى تجربتين، هدفت الأولى إلى تحديد التركيز الأكثر فعالية من بين ثلاث تراكيز آمنة للمستخلص، استعمل فيها (28) جرذاً ذكراً بالغاً تتراوح معدل أعمارها (11-15) اسبوعاً، ومعدل أوزانها (200-320) غراماً، تم الحصول عليها من البيت الحيواني كلية الصيدلة / جامعة كربلاء وزُعت عشوائياً إلى أربع مجاميع، كل مجموعة تتكون من سبعة جرذان. تركت الأولى بدون معاملة وعدت مجموعة سيطرة سالبة، بينما جرعت المجموعات الثلاث الأخرى فموياً بالمستخلص المائي (200، 400، 600) ملغم/كغم على التوالي، تلاها بعد ساعة واحدة حقن السيسبلاتين بتركيز (7) مل/كغم، واستمر هذا النظام الوقائي لمدة 30 يوماً، مع تكرار الحقن مرتين في الشهر، بعدها تم سحب عينات الدم لتقدير نشاط أنزيم السوبر أوكسيد دسميوتيز (SOD) Superoxide dismutase الذي أعتد كمعياراً لتحديد تركيز المستخلص الأكثر فعالية، اذ كان التركيز (600) ملغم / كغم الأكثر فعالية.

صممت التجربة الثانية لتقييم الدور الوقائي للمستخلص بالتركيز الذي تم تحديده وفقاً لنتائج التجربة الأولى وقد استعمل فيها (32) جرذاً ذكراً بالغاً، ولمدة شهرين وزُعت عشوائياً إلى أربع مجاميع، كل مجموعة تتكون من ثمانية جرذان. تركت الأولى بدون معاملة وعدت مجموعة سيطرة سالبة، في حين حقنت المجموعة الثانية بالسيسبلاتين تحت الصفاق بجرعة (7) مل /كغم مرتان بالشهر، بينما جرعت المجموعة الثالثة فموياً بالمستخلص المائي للقراص بجرعة (600) ملغم /كغم أما المجموعة الرابعة جرعت فموياً بمستخلص القراص ثم حقنت بالسيسبلاتين تحت الصفاق (الحقن البريتوني) بجرعة (7) ملغم بعد ساعة واحدة مرتان بالشهر، وعدت مجموعة وقائية. وزنت الحيوانات عند بداية ونهاية التجربة وجرت عملية تخدير الحيوانات وسحب الدم منها بعد (24) ساعة من آخر جرعة. جُمعت عينات المصل بطعنة القلب لقياس مستويات الهرمونات التكاثرية (هرمون التستوستيرون Testosterone (T) والهرموني المحفز للخلايا البينية Interstitial cell stimulating hormone (ICSH) والمحفز للجريبات Follicle stimulating hormone (FSH)، ومستوى المألون ثنائي ألدهايد

(MDA) Malondialdehyde، والكلوتاثيون (GSH) Glutathione ونشاط أنزيم الكاتاليز (CAT) Catalase في مصل الدم). استُؤصلت خصى وبرابخ الجرذان وتنظيفها وتسجيل أوزانها. جُمعت عينات السائل المنوي بتشريح البربخ الأيسر بعناية إلى أجزاء، ثم قيسَت معالم النطف (حركة الحيوانات المنوية وحيويتها والنسبة المئوية للأشكال السوية). استُخرجت خصى الجرذان اليمنى لقياس معدل أقطار النبيبات الناقلة للمني Seminiferous Tubules وسمك الطبقة الجرثومية Germ Layer، سليفات النطف Spermatogonia، الخلايا النطفية الأولية Primary Spermatocytes، الخلايا النطفية الثانوية Secondary Spermatocytes، أرومات النطف Spermatids، خلايا سرتولي Sertoli cells، وخلايا لايدك Leydig cells، وبرابخ الجرذان لقياس معدل أقطار وتجاويف البربخ Diameters and cavities of the epididymis، وسمك الطبقة الظهارية البربخية thickness of the Epididymal layer، بينما استعملت خصى وبرابخ الجرذان اليمنى لدراسة التغيرات النسيجية المرضية.

أظهرت نتائج المركبات الفعالة احتواء أوراق المستخلص المائي لنبات القراص على التانينات، الكاربوهيدرات، الكلايكوسيدات، الفينولات، الراتنجات، الفلافونويدات، الصابونينات، القلويدات، والكومارينات. كما كشفت نتائج هذه الدراسة عن ضرر واضح في وظائف الأعضاء التكاثرية بما في ذلك خصى وبرابخ الجرذان وتركيبها عند حقنها بالسيبيلاتين، متمثلاً في انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في الوزن المطلق للخصى والبرابخ ومعالم النطف (الحركة، والحيوية، والأشكال السوية)، ومستويات هرمونات T، ICSH، FSH، ومستويات SOD، GSH، CAT وقياسات معدل أقطار النبيبات الناقلة للمني، سمك الطبقة الجرثومية، سليفات النطف، الخلايا النطفية الأولية، الخلايا النطفية الثانوية، أرومات النطف، خلايا سرتولي، خلايا لايدك، أقطار البرابخ وسمك الطبقة الظهارية البربخية، وارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى MDA، معدل أقطار تجاويف النبيبات الناقلة للمني، وأقطار تجاويف البرابخ في المجموعة المعاملة بالسيبيلاتين مقارنة مع مجموعة السيطرة G1، في حين لم يلاحظ اختلافاً معنوياً ($P > 0.05$) في مقدار الكسب الوزني للجسم بين المجموعتين.

من جهة أخرى أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل الكسب الوزني للجسم، والوزن المطلق للخصى والبرابخ، والمعايير النسيجية ومعالم النطف (الحركة، والحيوية، والنسبة المئوية للأشكال السوية)، وهرمونات T، ICSH، FSH، ومستويات SOD، GSH، CAT، معدل أقطار النبيبات الناقلة للمني، سمك الطبقة الجرثومية، سليفات النطف، الخلايا النطفية الأولية، الخلايا النطفية الثانوية، أرومات النطف، خلايا سرتولي، خلايا لايدك، أقطار البرابخ وسمك الطبقة الظهارية البربخية، وانخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى MDA، معدل أقطار تجاويف النبيبات الناقلة

للمني، واقطار تجاويف البرابخ لدى حيوانات مجموعة المستخلص فقط والمجموعة الوقائية (الثالثة والرابعة) على التوالي مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة، كما لم يلاحظ اختلافاً معنوياً ($P > 0.05$) في مقدار الكسب الوزني للجسم بين المجموعتين. بينما يمكن للتأثير الوقائي المشترك لاوراق نبات القراص تحسين المعايير اعلاه بشكل ملحوظ ضمن الجرعات المدروسة عند مقارنتها بمجموعة السيسبلاتين وحده.

بيّنت المقاطع النسجية للأعضاء التكاثرية وجود تغيّرات مرضية في أنسجة الخصى والبرابخ لدى مجموعة الحيوانات المعاملة بالسيسبلاتين مقارنة مع مجموعة السيطرة، إذ تسبب السيسبلاتين انكماش في نسيج الخصية واضطراب في تكوين الحيوانات المنوية وتفكك في الطبقة الجرثومية وانخفاض قطر الطبقة الظهارية، وكذلك انخفاض عدد النطف في بعض النبيبات المنوية وانحسار كميتها في تجاويف البعض الآخر، وانخفاض ملحوظ في أقطار الخلايا النطفية وخلايا سرتولي، أيضاً انخفاض ملحوظ في سليفات النطف Spermatogonia والخلايا النطفية Spermatocytes والخلايا النطفية الثانوية جنباً إلى جنب مع أرومات النطف Spermatides، كذلك تسبب السيسبلاتين في اتساع تجويف الأنبوب tubular lumen والنسيج البيني Interstitial tissue مما تشير الى بنية مشوهة لنسيج الخصية. اما بالنسبة لنسيج البربخ فقد بينت نتائج الفحص لمجموعة السيسبلاتين وحده وجود مسافات بينية بين النبيبات البربخية، انخفاض اقطار البرابخ، سمك الطبقة الظهارية، وتنكس لبعض خلايا العضلات الملساء المحيطة بالنبيب، واتساع تجاويف البرابخ. بالمقابل أظهرت المقاطع النسجية لمجموعة حيوانات المستخلص فقط والمجموعة الوقائية تحسناً كبيراً في التغيرات النسجية والتي تكون مقارنة لنسيج الحالة الطبيعية مقارنة مع التي لوحظت في المجموعة المعاملة بالسيسبلاتين.

نستنتج من هذه الدراسة الى أن المستخلص المائي لاوراق نبات القراص بجرعة (600) ملغم/كغم له تأثير وقائي يُخفف ويقلل من التأثيرات الجانبية للسيسبلاتين من خلال تحسين تركيزات الهرمونات التكاثرية، وزيادة حركة الحيوانات المنوية وحيويتها، وبالتالي الحفاظ على حيوية وسلامة الخصيتين من خلال زيادة إنزيمات مضادات الأكسدة ومنع إنتاج الجذور الحرة.

List of contents قائمة المحتويات

الصفحة	الموضوع	التسلسل
I	الخلاصة	
IV	قائمة المحتويات	
IX	قائمة الجداول	
XI	قائمة الأشكال	
XIII	قائمة الصور	
XV	قائمة المختصرات	
الفصل الأول: المقدمة		
1	المقدمة	1.1
3	الهدف من الدراسة	2.1
الفصل الثاني: استعراض المراجع		
4	نبات القراص <i>Urtica dioica</i>	1.2
4	الاسم العلمي Scientific name	1.1.2
5	وصف النبات Plant description	2.1.2
6	المكونات الكيميائية النباتية لمستخلص نبات القراص	2.2
7	الاستخدامات وفوائد نبات القراص الطبية	3.2
7	مضاد للالتهابات	1.3.2
7	مضاد للسموم	2.3.2
8	مضاد للسرطان	3.3.2
9	مضاد للأكسدة	4.3.2
10	التأثيرات الفسيولوجية لنبات القراص على الجهاز التناسلي	4.2

	الذكري وإنتاج النطف	
12	عقار سيسبلاتين Cisplatin	5.2
12	نبذة تاريخية	1.5.2
12	آلية عمل السيسبلاتين	2.5.2
17	التركيب الكيميائي للسيسبلاتين	3.5.2
18	الآثار الجانبية للسيسبلاتين	4.5.2
21	تأثير العلاج الكيميائي على الخصوبة	6.2
24	الجهاز التناسلي الذكري	7.2
24	الخصية	1.7.2
25	تركيب الخصية	2.7.2
25	تكوين الحيوانات المنوية	3.7.2
27	الأنسجة الخلالية	4.7.2
28	البربخ	5.7.2
28	تنظيم الهرمونات في نمو الخصيتين ووظيفتهما	6.7.2
29	العوامل المسببة للعقم عند الذكور	8.2
33	الاجهاد التأكسدي	9.2
34	الاجهاد التأكسدي الناتج عن السيسبلاتين	1.8.2
34	تأثير الاجهاد التأكسدي على الجهاز التناسلي الذكري	2.8.2
37	تأثير مضادات الاكسدة وانواعها على الجهاز التناسلي الذكري	3.8.2
الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل		
41	المواد والأدوات والأجهزة المستخدمة	1.3
41	المواد الكيميائية	1.1.3

43	الأدوات المستعملة	2.1.3
43	الأجهزة المستعملة	3.1.3
44	طرائق العمل	2.3
44	حيوانات التجربة	1.2.3
44	تحضير وكشف النبات	2.2.3
44	طريقة تحضير المستخلص المائي لنبات القراص	1.2.2.3
45	الكشوفات النوعية للمركبات الفعالة في المستخلص المائي لنبات القراص	2.2.2.3
48	تصميم تجارب الدراسة	3.2.3
51	معايير الدراسة	3.3
51	التغيرات الوزنية	1.3.3
52	المعايير الفسيولوجية للخصوبة	2.3.3
53	تقدير مستويات الهرمونات	3.3.3
53	تقدير مستوى هرمون الشحمون الخصوي	1.3.3.3
55	تقدير مستوى الهرمون المحفز للخلايا البينية	2.3.3.3
57	قياس مستوى الهرمون المحفز للجريبات	3.3.3.3
58	تقدير مستويات عوامل الأكسدة ومضادات الأكسدة في المصل	4.3.3
58	تقدير تركيز المألون ثنائي الديهايد	1.4.3.3
59	تحليل إنزيمات مضادات الأكسدة	2.4.3.3
64	الدراسة النسجية	5.3.3
64	تحضير النسيج	1.5.3.3
65	تلوين الانسجة	2.5.3.3

65	الفحص والتصوير المجهرى	3.5.3.3
65	القياسات النسجية	4.5.3.3
66	التحليل الاحصائي	4.3
الفصل الرابع: النتائج والمناقشة		
67	الكشوفات النوعية للمستخلص المائي لاوراق نبات القراص	1.4
68	التجربة الأولى: تحديد التركيز الأكثر فعالية لمستخلص المائي لاوراق نبات القراص	2.4
69	التجربة الثانية: تقييم الدور الوقائي للمستخلص المائي لاوراق نبات القراص (600 ملغم/كغم) ضد السمية التكاثرية المستحثة Cisplatin لدى ذكور الجرذان البيض.	3.4
69	التغيرات الوزنية	1.3.4
73	التغيرات في خصائص النطف	2.3.4
76	التغيرات في مستويات الهرمونات	3.3.4
80	التغيرات في مستويات المؤكسدات ومضادات الاكسدة	4.3.4
85	الجانب النسجي	5.3.4
85	معدل اقطار النبيبات الناقلة للمني وسمك الطبقة الجرثومية	1.5.3.4
88	معدل اقطار خلايا سليفات النطف والخلايا النطفية الاولى والثانوية وارومات النطف والخلايا المولدة للنطف وخلايا سرتولي ولايدك	2.5.3.4
91	معدل اقطار وتجاويف البربخ وسمك الطبقة الظهارية البربخية	3.5.3.4
94	التغيرات المرضية في الخصية	4.5.3.4
102	التغيرات النسيجية في البربخ	5.5.3.4

Table of Contents.....قائمة المحتويات

الفصل الخامس: الاستنتاجات والتوصيات		
108	الاستنتاجات	1-5
110	التوصيات	2-5
الفصل السادس: المصادر		
111	المصادر	1-6
A-C	الخلاصة باللغة الإنكليزية	

قائمة الجداول List of table

رقم الصفحة	اسم الجدول	رقم الجدول
19	الاثار الجانبية للسيسبلاتين	1-2
44	المواد الكيميائية المستخدمة مع اسم الشركة والمنشأ	1-3
44	الأدوات المستعملة مع اسم الشركة والمنشأ	2-3
44	الأجهزة المستعملة مع اسم الشركة والمنشأ	3-3
67	الفحص الكيميائي للمستخلص المائي لاوراق نبات القراص	1-4
69	تأثير ثلاثة تراكيز من المستخلص المائي لاوراق نبات القراص على مستوى نشاط أنزيم SOD في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيض المستحثة Cisplatin (7 ملغم / كغم) لمدة 30 يوماً.	2-4
70	تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص <i>Urtica dioica</i> (600) ملغم/كغم في وزن الجسم وأوزان الخصى والبرابخ لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين لمدة 60 يوماً.	3-4
73	تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص <i>Urtica dioica</i> (600) ملغم/كغم في معايير النطف لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسبلاتين لمدة 60 يوماً.	4-4
79	تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص <i>Urtica dioica</i> (600) ملغم/كغم في مستوى هرمون التستوستيرون، الهرمون المحفز للخلايا البينية والهرمون المحفز للجريب في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسبلاتين لمدة 60 يوماً.	5-4
84	تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص <i>Urtica dioica</i> (600) ملغم/كغم في مستوى المألون ثنائي الألدريد (MDA)، الكلوتاثيون (GSH) والكاتليز (CAT) في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسبلاتين لمدة 60 يوماً.	6-4

85	تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص <i>Urtica dioica</i> (600) ملغم/كغم في معدل اقطار النبيبات الناقلة للمني، وتجاويف النبيبات الناقلة للمني وسمك الطبقة الجرثومية لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسبلاتين لمدة 60 يوماً	7-4
89	تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص <i>Urtica dioica</i> (600) ملغم/كغم في معدل اقطار سليفات النطفة، الخلايا النطفية الأولية، الخلايا النطفية الثانوية، ارومات النطف، خلايا سرتولي، وخلايا لايدك لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسبلاتين لمدة 60 يوماً	8-4
92	تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص <i>Urtica dioica</i> (600) ملغم/كغم في معدل اقطار البرابخ، تجاويف البرابخ، وسمك الطبقة الظهارية البربخية لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسبلاتين لمدة 60 يوماً.	9-4

قائمة الأشكال List of figures

رقم الصفحة	اسم الشكل	رقم الشكل
6	نبات القراص	1-2
18	التأثيرات الطبية لنبات القراص	2-2
13	انتشار السيبلاتين الخلوي وآلية العمل	3-2
18	هيكل ثلاثي الأبعاد للسيبلاتين	4-2
23	مسار افتراضي يصف الآلية الكامنة المحتملة للسمية التكاثرية الناجمة عن السيبلاتين	5-2
28	تكوين الحيوانات المنوية	6-2
29	تنظيم الهرمونات في نمو الخصيتين	7-2
33	العوامل التي تؤثر على خصوبة الذكور	8-2
37	تأثير الاجهاد التأكسدي الناتج عن السيبلاتين على الجهاز التكاثري الذكري	9-2
40	يوضح آلية عمل مضادات الاكسدة	10-2
49	مخطط تصميم التجربة الاولى	1-3
50	مخطط تصميم التجربة الثانية	2-3
55	المنحنى القياسي لتقدير تركيز هرمون الشحمون الخصوي T	3-3
56	المنحنى القياسي لتحديد تركيز الهرمون المحفز للخلايا البينية ICSH	4-3
58	المنحنى القياسي لتحديد تركيز الهرمون المحفز للجريبات FSH	5-3
58	مخطط المألون ثنائي الديهايد (مخطط الناتج الإضافي MDA – (TBA)2	6-3
60	يوضح التفاعل بين الكلوتاثيون والـ DTNB	7-3

62	المنحنى القياسي لتركيز الكلوتاثيون	8-3
69	التغيرات في وزن الجسم وأوزان الخصى والبرابخ لذكور الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين ونبات القراص	1-4
73	التغيرات في معايير النطف لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين ونبات القراص	2-4
79	التغيرات في مستوى هرمون التستوستيرون، الهرمون المحفز للخلايا البينية والهرمون المحفز للجريب في مصل الدم لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين ونبات القراص	3-4
83	التغيرات في مستوى المألون ثنائي الألدheid (MDA)، الكلوتاثيون (GSH) والكاتليز (CAT) في مصل الدم لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين ونبات القراص	4-4
85	التغيرات النسجية في معدل اقطار النبيبات ناقلة المني وتجاويف النبيبات الناقلة للمني وسمك الطبقة الجرثومية لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين ونبات القراص	5-4
88	التغيرات النسجية في معدل اقطار سليفات النطفة، الخلايا النطفية الأولية، الخلايا النطفية الثانوية، ارومات النطف، خلايا سرتولي، وخلايا لايدك لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين ونبات القراص	6-5
91	التغيرات النسجية في معدل اقطار البرابخ، تجاويف البرابخ، وسمك الطبقة الظهارية البربخية لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين ونبات القراص	7-4

قائمة الصور List of photo

رقم الشكل	اسم الصورة	رقم الصفحة
1-4	مقطع نسجي مستعرض في خصية جرد من مجموعة السيطرة توضح البناء الطبيعي لنسيج الخصية مع امتلاء النبيتات المنوية بالنطف (S)، ووجود النسيج البيني (It) بداخله خلايا لايدك (L) مع انتظام ترتيب الخلايا الجرثومية والخلايا النطفية (Sc) وأرومات النطف (St) (It): النسيج البيني Interstitial tissue، Sg: سليفات النطف Sc، Spermatogonia: الخلايا النطفية Spermatocytes، St: أرومات النطف Spermatides، S: نطف sperms: L: خلايا لايدك (Leydig cell) (ملون H&E stain، 20X).	94
2-4	مقطع نسجي مستعرض في خصية جرد من مجموعة السيطرة توضح البناء الطبيعي لنسيج الخصية مع امتلاء النبيتات المنوية بالنطف (S)، ووجود النسيج البيني (It) بداخله خلايا لايدك (L) مع انتظام ترتيب الخلايا الجرثومية والخلايا النطفية (Sc) وأرومات النطف (St) (It): النسيج البيني Interstitial tissue، Sg: سليفات النطف Sc، Spermatogonia: الخلايا النطفية Spermatocytes، St: أرومات النطف Spermatides، S: نطف sperms: L: خلايا لايدك (Leydig cell) (ملون H&E stain، 40X).	94
3-4	مقطع نسجي مستعرض في خصية جرد من المجموعة المستحثة بعقار السيسبلاتين (7) ملغم/كغم تظهر مجموعة من التغيرات النسيجية تفكك الطبقة الجرثومية وانفصالها عن الغشاء القاعدي وقلة النطف (S) في تجاويف النبيتات وانخفاض عدد الخلايا النطفية (Sc) وتنخر (Ne) الخلايا المبطنية للنبيتات واحتقان دموي (CO) (It): النسيج البيني Interstitial tissue، Sg: سليفات النطف Sc، Spermatogonia: الخلايا النطفية Spermatocytes، St: أرومات النطف Spermatides، S: نطف sperms: Ne: تنخر Necrosis، CO: احتقان (Congestion) (ملون H&E stain، 20X).	97

97	4-4	مقطع نسجي مستعرض في خصية جردز من المجموعة المستحثة بعقار السيبلاتين (7) ملغم/كغم تظهر مجموعة من التغيرات النسجية تفكك الطبقة الجرثومية وانفصالها عن الغشاء القاعدي وقلة النطف (S) في تجاويف النبببات وانخفاض عدد الخلايا النطفية (Sc) (It): النسيج البيني Interstitial tissue ، Sg: سليفات النطف Spermatogonia ، Sc: الخلايا النطفية Spermatocytes ، St: أرومات النطف Spermatides ، S: نطف Sperms (ملون H&E stain ، 40X)
99	5-4	مقطع نسجي مستعرض في خصية جردز من المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي (600) ملغم/كغم توضح البناء الطبيعي لنسيج الخصية مع امتلاء معظم النبببات بالنطف (S) واتصال الطبقة الجرثومية بالغشاء القاعدي مع ظهور الخلايا النطفية (Sc) وارومات النطف (St) بشكل منتظم (It): النسيج البيني Interstitial tissue ، Sg: سليفات النطف Spermatogonia ، Sc: الخلايا النطفية Spermatocytes ، St: أرومات النطف Spermatides (ملون H&E stain ، 40X).
100	6-4	مقطع نسجي مستعرض في خصية جردز من المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي (600) ملغم/كغم توضح البناء الطبيعي لنسيج الخصية مع امتلاء معظم النبببات بالنطف (S) واتصال الطبقة الجرثومية بالغشاء القاعدي مع ظهور الخلايا النطفية (Sc) وارومات النطف (St) بشكل منتظم (It): النسيج البيني Interstitial tissue ، Sg: سليفات النطف Spermatogonia ، Sc: الخلايا النطفية Spermatocytes ، St: أرومات النطف Spermatides ، S: نطف Sperms (ملون H&E stain ، 40X).
100	7-4	مقطع نسجي مستعرض في خصية جردز من المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي (600) ملغم/كغم ثم بالسيبلاتين (7) ملغم/كغم لوحظ انتظام النبببات المنوية وامتلائها بالنطف (S) وزيادة سمك الطبقة الجرثومية واتصالها بالغشاء القاعدي مع تحسن في اعداد الخلايا النطفية (Sc) وارومات النطف (St) (It): النسيج البيني Interstitial tissue ،

	Sg: سليفات النطف Spermatogonia ، Sc: الخلايا النطفية Spermatocytes ، St: أرومات النطف Spermatides ، S: نطف (Sperms) (ملون H&E stain ، 40X).	
101	مقطع نسجي مستعرض في خصية جرد من المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي (600) ملغم/كغم ثم بالسيبلائين (7) ملغم/كغم لوحظ انتظام النبيتات المنوية وامتلائها بالنطف (S) وزيادة سمك الطبقة الجرثومية واتصالها بالغشاء القاعدي مع تحسن في اعداد الخلايا النطفية (Sc) وارومات النطف (St) (It: النسيج البيني Interstitial tissue ، Sg: سليفات النطف Spermatogonia ، Sc: الخلايا النطفية Spermatocytes ، St: أرومات النطف Spermatides ، S: نطف (Sperms) (ملون H&E stain ، 20X).	8-4
102	مقطع نسجي مستعرض في البربخ لجرذ من مجموعة السيطرة، يظهر نسيج طبيعي مع شكل النبيتات البربخية موزعة بشكل منتظم ومتماسكة مع بعضها، وطبقت ظهارية سليمة (يشار لها Ep) ومظهر الحيوانات المنوية الطبيعي (يشار لها S) مع وجود العضلات الملساء (يشار لها (SM) (ملون H&E stain ، 40X).	9-4
102	مقطع نسجي مستعرض في ذيل البربخ لجرذ من مجموعة المستحثة بعقار السيبلاتين (7) ملغم/كغم يظهر انخفاض عدد الخلايا المنوية ذات الفجوات الكبيرة (يشار لها S) وخلل في تكوين أرومات النطف وتحطم الطبقة الظهارية ونزف النسيج البيني مع تنكس وتنتخر في بعض الخلايا العمودية وتشوه جدار الأنبوب المنوي للحيوانات المنوية الناضجة، والطبقة الظهارية المبطنة مختزلة ومنفصلة عن الغشاء القاعدي في بعض المناطق (يشار لها Ep)	10-4
103	مقطع نسجي مستعرض في البربخ لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي (600) ملغم/كغم يظهر نسيج طبيعي مع شكل النبيتات البربخية موزعة بشكل منتظم ومتماسكة مع بعضها، وطبقت ظهارية سليمة (يشار لها Ep) والتجاويف ممثلة بالحيوانات المنوية	11-4

	(يشار لها S) مع وجود العضلات الملساء (يشار لها SM) (ملون H&E stain ، 40X).	
103	مقطع نسجي مستعرض في البربخ جرد من المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي (600) ملغم/كغم ثم بالسيسلاتين (7) ملغم/كغم يظهر فيها تجاويف وجدران النبيبات البربخية عادت تقريباً إلى مظهرها الطبيعي (موزعة بشكل منتظم)، وطبقات ظهارية طبيعية تقريباً، وغالبية التجاويف ممتلئة بالنطف. (ملون H&E stain ، 40X).	12-4

List of abbreviation قائمة المختصرات

الاختصار	المصطلح
ANOVA	Analysis of Variance
AOs	Anti- Oxidants
β	Beta
CA	Caffeic Acid
CAT	Catalase
Cis	Cisplatin
CTR1	Copper Transport Protein
CTZ	Chemoreceptor Trigger Zone
DES	Diethylstilbestrol
DHT	Dihydrotestosterone
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DTNB	5,5 Dithiobis (2-nitrobenzoic acid)
E2	Estradiol
EDC	Endocrine disrupting chemicals
EDTA	Ethylenediaminetetracetic acid
ELIZA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FSH	Follicle stimulating hormone
G2	Gap phase
GC-MS	Gas Chromatography – Mass Spectrometry
GnRH	gonadotropin-Releasing Hormone
GPX	Glutathione peroxidase
GSH	Glutathione
H ₂ O ₂	Hydrogen Peroxide
HDL	High – Density Lipoproteins
HPA	HypothalamusPituitary-Adrenal
HPG	Hypothalamic-Pituitary-Gonadal

ICSH	Interstitial Cell Stimulating Hormone
IL-1 β	Interleukin-1 β
INOS	Inducible Nitric Oxide Synthase
INSL3	Insulin-Like 3 peptide
LNCaP	Lymph Node Carcinoma of the Prostate
LDL	Low-Density Lipoproteins
LPO	Lipid peroxidation
LSD	Least Significant difference
M	Mitosis phase
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MDA	Malondialdehyde
MIS	Mullerian Inhibiting Substance
NADH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NF- κ B	Nuclear Factor Kappa B
O ₂	singlet oxygen
OCT2	Organic cation transporter 2
OD	Optical Density
OH	Hydroxyl Radical
OS	Oxidative Stress
PC3	Prostate Cancer
PCOS	Polycystic ovarian syndrome
PFAS	Perfluoroalkyl chemicals
PI3K/Akt	Phosphoinositide 3-kinase
PKA	Protein Kinase A
PUFA	polyunsaturated fatty acids
RNS	Reactive Nitrogen species
ROS	Reactive Oxygen Species
SAS	Statistical Analysis System

SOD	Superoxide dismutase
T	Testosterone
TBA	Thiobarbituric acid
TCA	trichloroacetic acid
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha
TNB	5-(Thio-2-nitrobenzoic acid)
Ud	<i>Urtica dioica</i>
VLDL	Very Low-Density Lipoproteins
5-HT2B	5-Hydroxytryptamine receptor 2B
8-OHdG	8-hydroxy-2'- deoxyguanosine

الفصل الأول

المقدمة

1.1 المقدمة

يعد العقم خللاً في الجهاز التناسلي وعدم القدرة على التكاثر بعد 12 شهراً من النشاط الجنسي المنتظم دون استخدام وسائل منع الحمل (Agbodjento *et al.*, 2021). تشير الدراسات الحديثة إلى زيادة ملحوظة في حالات العقم الذكري، الذي يمثل الأساس في حالات العقم الزوجية (Ojo *et al.*, 2022; Lucignani *et al.*, 2022; Feng *et al.*, 2022; *al.*, 2023)؛ إذ تُعزى أسباب العقم الذكري إلى مجموعة من العوامل والأسباب المختلفة بما في ذلك عوامل نمط الحياة مثل التدخين وتعاطي الكحول والسمنة، وعوامل مرضية مثل دوالي الخصية، فضلاً عن المسببات الوراثية والعلاج الكيميائي والإشعاعي (Agarwal *et al.*, 2021). كما يؤدي الإجهاد التأكسدي الناتج عن زيادة الجذور الحرة دوراً هاماً في انخفاض جودة الحيوانات المنوية وزيادة خطر العقم (Moradi *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2020). تؤدي العديد من المواد الكيميائية العلاجية خللاً في الوظائف الهرمونية للجهاز التناسلي، وارتفاع نسبة العقم، وكما تعمل هذه المواد على تضرر ومنع تطور الخصى وتغيير استجابة الخلايا للهرمونات الجنسية (كالإستروجين والتستوستيرون) (Rattan *et al.*, 2017; Sifakis *et al.*, 2017)، أن تناول ادوية كيميائية معينة مثل السيكلاتين تساهم بشكل كبير في زيادة حالات العقم الذكري؛ وذلك لسميتها المباشرة لخلايا الخصية وتأثيرها على إنتاج الحيوانات المنوية (Zhang *et al.*, 2019; Shati, 2020).

يُعد السيكلاتين (Cis) أحد أنواع العلاجات الكيميائية الفعالة التي تم استخدامها لأكثر من 50 عاماً لعلاج أنواع مختلفة من السرطان بما في ذلك أورام الخصية الجرثومية والبروستات، وعلى الرغم من فعاليته العالية كعامل مضاد للسرطان، إلا أنه يرتبط أيضاً بالعديد من الآثار الجانبية على أعضاء مختلفة مثل الكلى والكبد والأمعاء والخصيتين، ويعود ذلك في المقام الأول إلى قدرته على الارتباط بقواعد البيورين في الحامض النووي، مما يؤدي إلى كسر شريطي الحامض النووي وموت الخلايا المبرمج لذلك هناك حاجة ماسة للبحث عن علاجات بديلة للسيكلاتين تخفف أو تمنع من هذه الآثار الجانبية وتحسن نوعية حياة المرضى (Velez and Ohlander, 2023; Yumura *et al.*, 2022; Tanabe *et al.*, 2021; Borbélyová *et al.*, 2020)، تعد سمية الخصية المستحثة عن السيكلاتين في العلاج الكيميائي من أهم التحديات التي تواجه الناجين من السرطان، خاصة الشباب (Velez, 2021; Nguyen *et al.*, 2021; and Ohlander, 2021).

يؤدي خلل وظيفة خلايا لايديك إلى انخفاض مستويات إفراز هرمون التستوستيرون، مما يضعف عدد الحيوانات المنوية وتركيزها وحيويتها، مما يعيق عملية تكوينها، بالإضافة إلى ذلك يمكن أن يؤثر

علاج السيسبلاتين نضج الحيوانات المنوية في البربخ، ويشوه شكلها، بعد التعرض للسيسبلاتين، يحدث تراكم الجذور الحرة ؛ بسبب زيادة التعبير الجيني لمستويات المؤكسدات في الخصيتين، وانخفاض مستويات مضادات الأكسدة في الجسم، مما يتسبب في تلف غشاء الخلية والسمية التناسلية، لذلك فإن حماية (وظائف الخصية وخلايا لايدك) واستعادة القدرة التناسلية لدى مرضى السرطان أمر بالغ الأهمية أثناء العلاج لتقليل السمية التناسلية للعلاج الكيميائي (Nguyen et al.,2021; Moradi et al.,2021; Bayram et al.,2023; Yumura et al.,2023).

يعد نبات القراص *Urtica dioica* من عائلة Urticaceae، أحد الأعشاب الطبية العشبية المعروفة منذ القدم، وله انتشار جغرافي واسع يشمل أوروبا، وأمريكا الشمالية، وشمال إفريقيا، وأجزاء من آسيا (Grauso et al., 2020)، وتتميز أوراق القراص بغناها بمجموعة متنوعة من المركبات الفعالة بيولوجيًا، والتي تشمل التربينويدات (Terpenoids)، والفلافونويدات، والكاروتينات، والبوليفينولات، والأحماض الأمينية، والقلويدات، والأحماض الفينولية، والسفينجوليبيدات (Sphingolipids)، والستيرويدات (Steroids) وغيرها، ولقد حظي نبات القراص باهتمام كبير نظراً لقيمته الغذائية العالية، إذ يتم تجفيف أوراقه الطازجة واستخدامها في شكل مسحوق أو مستخلصات (Koczkodaj et al., 2023; Tarasevičienė et al., 2023)، ويشتهر بخصائصه الدوائية المتعددة التي تعزى بشكل كبير إلى محتواه العالي من الفلافونويدات وخاصة الكيرسيتين الذي يعمل كمضاد للأكسدة عن طريق قدرته على تثبيط تكوين الجذور الحرة الضارة، فهو يرتبط بأيونات المعادن الكيميائية مثل النحاس والمنغنيز، مما يمنعها من تحفيز تفاعلات الأكسدة التي تعمل على تكوين جذور الهيدروكسيل، بالإضافة إلى ذلك يتفاعل الكيرسيتين مع الدهون المؤكسدة، مما يمنع من تكوين بيروكسيدات الدهون التي تلحق الضرر بالأغشية الخلوية (Zhang et al.,2023; Esposito et al.,2019; Cicero et al.,2019).

أن مستخلص نبات القراص يحتوي على مركبات بيولوجية نشطة مثل الستيرويدات، والفلافونويد، والسكريات المتعددة، والتي تؤثر بشكل مباشر على محور تحت المهاد – والفص الامامي للغدة النخامية، المسؤول عن تنظيم العديد من الوظائف الهرمونية في الجسم، بما في ذلك وظائف الغدد التناسلية، ويُعتقد أن هذه المركبات تعمل عن طريق آليات مختلفة منها تثبيط موت الخلايا المبرمج الناتج عن الإجهاد التأكسدي؛ وذلك بفضل قدرتها على التقاط الجذور الحرة الضارة، وهذا التأثير الوقائي قد يساهم في تحسين وظائف الخصية، وزيادة إنتاج الحيوانات المنوية، وتخفيف أعراض تضخم البروستات (Abdulkareem, 2020; Nahata and Dixit, 2012).

2.1 الهدف من الدراسة Aim of this study

تهدف الدراسة الحالية الى معرفة الدور الوقائي للمستخلص المائي لنبات القراص على بعض المعايير الفسلجية والنسجية في ذكور الجرذان المعاملة بمادة السييسبلاتين من خلال الآتي:

أولاً: الكشف العام عن المركبات الفعالة في مستخلص نبات القراص *Urtica dioica*.

ثانياً: تحديد التراكيز الأكثر فعالية لنبات القراص .

ثالثاً: دراسة التأثير الضار لمادة السييسبلاتين على خصى وبرابخ الجرذان.

رابعاً: تقييم الدور الوقائي للمستخلص ضد التأثيرات السمية في الجهاز التكاثري والناجمة عن المستحثة بالعلاج الكيميائي السييسبلاتين.

خامساً: الاختبارات الفسيولوجية

1. الأوزان: عن طريق تقدير الكسب الوزني للجسم والأوزان المطلقة للخصى والبرابخ.
2. معايير النطف: عن طريق حساب أعداد النطف في الخصية والبربخ، والنسبة المئوية للنطف المتحركة والنطف الحية والنطف السوية في البربخ.
3. الهرمونات: عن طريق تقدير مستويات هرمون الشحمون الخصوي (T) والهرموني المحفز للخلايا البينية (ICSH) والمحفز للجريبات (FSH) في مصل الدم.
4. مؤشرات الأكسدة: عن طريق تقدير مستوى المألون ثنائي ألدهايد (MDA) Malondialdehyde المؤكسد ، ومضادات الأكسدة الكلوتاثيون (GSH) Glutathione ونشاط أنزيم الكاتاليز Catalase (CAT) .

سادساً: الاختبارات النسجية

1. قياس معدل أقطار النبيبات الناقلة للمني وتجاويفها ومعدل سمك الطبقة الجرثومية.
2. حساب اقطار الخلايا المولدة للنطف لسلفيات النطف، الخلايا النطفية (الاولية والثانوية)، أرومات النطف وخلايا سرتولي وخلايا لايدك في النبيبات المنوية.
3. قياس معدل أقطار نبيبات البربخ وتجاويفها ومعدل سمك البطانة الظهارية .
4. دراسة التغيرات النسجية – المرضية في الخصية والبربخ.

الفصل الثاني

استعراض المراجع

2. استعراض المراجع Literatures Review

1.2 نبات القراص *Urtica dioica*

1.1.2 الاسم العلمي Scientific name

تم وصف نبات القراص *Urtica dioica* L. لأول مرة من قبل كارل فون لينني في عام (1753)، وجاءت تسميته من الكلمة اللاتينية *Urere* والتي تعني يحرق (يلسع) والذي يشير إلى الحرق أو لسع الناتج عند لمس النبات، أما كلمة *Dioica* مشتقة من اللغة اليونانية بمعنى منزلين إشارة إلى أن الزهور المذكرة والمؤنثة تقع في نباتات منفصلة (أي أنها ثنائية المسكن) (Cegledi, 2023; Chehri *et al.*, 2022; Ammarellou, 2022).

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Tracheobionta

Super division: Spermatophyta

Division: Magnoliophyta

Class: Magnoliopsida

Subclass: Hamamelidae

Order: Urticales

Family: Urticaceae

Genus: *Urtica* L.

Species: *Urtica dioica* L.

(Bhardwaj *et al.*, 2024)

2.1.2 وصف النبات Plant description

نبات *Urtica dioica* L. والمعروف باسم نبات القراص اللاسع أو نبات القراص القصير، هو أكثر أنواع نبات القراص شيوعاً في جنس *Urtica*، والذي يضم أكثر من (46) نوعاً تنتمي إلى عائلة Urticaceae (Kregiel et al., 2018)، وهو نبات بري معمر ومزهر منتشر في أغلب أنحاء العالم، بما في ذلك أوروبا وأمريكا الشمالية وشمال إفريقيا وأجزاء من آسيا (Bhusal et al., 2022; Jan et al., 2017). ينمو النبات في المناطق القاحلة الاستوائية والمعتدلة حول العالم، ويتحمل جميع البيئات بشكل جيد، تظهر الأوراق بيضاوية عنقودية طويلة، ممدودة مع هوامش مسننة الزهور ثنائية المسكن، والثمرة عبارة عن بذرة صغيرة بيضاوية الشكل ولونها أصفر مخضر، يحتوي خصلة من الشعر اللاذع في القمة (Devkota et al., 2022)، تغطي أوراق وسيقان نبات القراص شعيرات متعددة الخلايا تنتهي بأطراف حادة وهشة كما في الشكل (1-2) عند ملامسة هذه الشعيرات للجلد تنكسر أطرافها الحادة، مما يسمح بإطلاق محتوياتها من مواد كيميائية مهيجة مثل السيروتونين، الهستامين، الأستيل كولين، الموريدين، واللوكوترينات، وربما حامض الفورميك، تعمل على تحفيز مستقبلات الألم والحكة في الجلد، مما يؤدي إلى الشعور بالوخز، والحكة، والالتهاب (Esposito et al., 2019; Kregiel et al., 2018).

يمتلك النبات ازهار ذكورية أو أنثوية ويمكن تحديد جنسه عن طريق مظهره، فإذا كانت الأزهار صفراً أو أرجوانية فهو الجزء الذكري، وإذا كانت خضراً أو بيضاً فهو الجزء الأنثوي من النبات (Rani et al., 2020; Bhatia, 2021; Grauso et al., 2020). فترة التزهير تبدأ من شهر أيار إلى شهر أيلول بأزهار خضراء صغيرة موجودة في نورات كثيفة متدلية (Bhusal et al., 2022)، وثمرته عبارة عن جوز أخضر اللون ذو شكل مسطح يحتوي على بذور دقيقة ذات لون بني داكن أو سود تقريباً، ويحتوي نظام من الجذور الطويلة والمتفرعة على نطاق واسع مما يسمح له البقاء بالشتاء في درجات حرارة منخفضة جداً، حتى يتمكن نبات جديد من النمو منه في الربيع، ويتم تكاثره عن طريق البذور (Paulauskienė et al., 2021).



الشكل (1-2) نبات القراص (Đurović et al., 2024)

2.2 المكونات الكيميائية النباتية لمستخلص نبات القراص

Phytochemical constituents of *U. dioica* Extract

المركبات النباتية الفعالة هي مركبات كيميائية طبيعية تنتجها النباتات، وتوجد بكميات متفاوتة في مختلف الأجزاء النباتية كالثمار والبذور والأوراق والجذور، وتوفر هذه المركبات تأثيرات وقائية في حماية النباتات والحيوانات من الأمراض والآفات، وتشتهر هذه المركبات بخصائصها المضادة لكل من الأكسدة، والالتهابات، ومضادة للسرطان، مما يجعلها عنصرًا أساسيًا في الوقاية من الأمراض المزمنة كالاورام، وأمراض الكلى، والكبد و الاوعية الدموية، والسكري، ومن هذه المركبات الفلافونويدات، والكاروتينات، والبوليفينولات، والتربينويدات، ويختلف تركيب هذه المركبات باختلاف نوع النبات، والجزء النباتي، والظروف البيئية التي ينمو فيها (Cianciosi et al., 2018)، ولطالما استخدم نبات القراص في الطب التقليدي لعلاج مجموعة متنوعة من الحالات الصحية، بما في ذلك أمراض المفاصل والجلد وأمراض السرطان (Jan et al. 2017)، وتشير الدراسات إلى احتواء النبات على مركبات فعالة بيولوجياً مثل الفلافونويد والبوليفينولات، والكاروتينات، والأحماض الدهنية، والتي قد تساهم في خصائصه المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة، ومع ذلك هناك حاجة إلى مزيد من الأبحاث العلمية

لتحديد الآليات الدقيقة وفعالية نبات القراص في الوقاية والعلاج من مختلف الأمراض المزمنة (Bhusal et al. 2022؛ Devkota et al. 2022).

3.2 الاستخدامات وفوائد نبات القراص الطبية

Medicinal uses and benefits of *U. dioica*

1.3.2 مضاد للالتهابات Anti-Inflammatory

لطالما استخدم نبات القراص في الطب التقليدي لعلاج بعض الأمراض كقفر الدم ، والأمراض الالتهابية كالتهابات الجلد وآلام المفاصل. يعود ذلك لتركيبته الغنية بمركبات الفلافونويد والأحماض الفينولية المخفضة للمؤكسدات والالتهابات وزيادة التعبير الجيني لمضادات الأكسدة، أن هذه المركبات تكون قادرة على تثبيط إنتاج السيتوكينات المحفزة للالتهاب، مثل عامل نخر الورم ($TNF-\alpha$) وإنترلوكين بيتا ($IL-1\beta$) ، وذلك من خلال آليات متعددة تشمل تثبيط مسار عامل النسخ النووي ($NF-\kappa B$) وتنظيم نشاط إنزيمي Cyclooxygenase و Lipoxxygenase (Shakibaei et al., 2012). بالإضافة إلى ذلك، أظهرت دراسة أن مستخلصات نبات القراص تمتلك تأثيرات قوية مضادة للالتهابات من خلال تثبيط مسارات إشارات الالتهاب. فقد لوحظ أن هذه المستخلصات تعمل على تقليل مستويات السيتوكين المحفز للالتهاب، إنترلوكين-1 بيتا ($IL-1\beta$)، وذلك من خلال تثبيط عامل النسخ النووي كبا بي ($NF-\kappa B$) بالإضافة إلى ذلك، تثبط مستخلصات القراص نشاط إنزيمي Cyclooxygenase و Lipoxxygenase ، مما يؤدي إلى تقليل إنتاج المكونات الالتهابية مثل البروستاغلاندينات والليوكوترينات. هذه الآثار المضادة للالتهابات تجعل من نبات القراص مرشحاً واعداً لعلاج الأمراض المزمنة المرتبطة بالالتهاب (Abd- (Nikfarjam et al., 2022; Nematgorgani et al., 2020).

2.3.2 مضاد للسموم Anti-Toxic

يعد الكبد عضواً حيوياً في جسم الإنسان إذ يؤدي دوراً حاسماً في الحفاظ على التوازن الداخلي، فهو يقوم بتصفية الدم من السموم والمواد الضارة، وتنظيم تصنيع البروتينات، وتخزين الطاقة، وغيرها من الوظائف الحيوية (Gao et al., 2008)، نظراً لأهمية الكبد، فإن هناك اهتماماً متزايداً باستكشاف العلاجات الطبيعية التي يمكن أن تحمي هذا العضو من التلف، وقد اشارت دراسة الى أن نبات القراص يحتوي على مركبات نباتية ذات خصائص وقائية للكبد. من خلال هذه الدراسة التي أجراها Ozkol وجماعته (2012) اظهرت أن مستخلص نبات القراص الميثانولي كان فعالاً في حماية كبد الفئران من التلف الناجم عن السيسبلاتين، وهو دواء كيميائي يستخدم في علاج السرطان؛ ويعزى هذا التأثير الوقائي

إلى قدرة المستخلص على تعزيز أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة وتقليل الضرر التأكسدي في الخلايا الكبدية، وأظهرت دراسة أخرى أن التأثيرات الوقائية لنبات القراص اللادع على الكبد تتعدى حماية هذا العضو الحيوي من سمية الأدوية الكيميائية مثل السييسبلاتين (Özkol *et al.*, 2012)، أن مستخلصات نبات القراص قادرة على تقليل الضرر الناتج عن مواد كيميائية أخرى ذات سمية كبدية معروفة مثل الإيثيلين جليكول (Ethylene glycol)، وبشكل أكثر تحديداً، يساهم نبات القراص في تحسين الحالة المرضية للكبد عن طريق تقليل التسلل الخلوي الالتهابي مما يؤدي إلى تقليل الضرر النسيجي (Al-Akash *et al.*, 2022)، وأشارت دراسة أخرى إلى أن نبات القراص يحمي الكبد من الأضرار الناتجة عن الإشعاع والأكسدة، ويعزز قدرة الكبد على مقاومة الإجهاد التأكسدي عن طريق حماية أنزيمات مضادات الأكسدة (Yıldızhan *et al.*, 2020). أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن نبات القراص يمتلك خصائص مضادة للسموم حيث قلل من سمية المعادن الثقيلة مثل النحاس، وتحسن وظائف الكلى والكبد، وخفض مستويات الدهون الضارة في الدم (LDL) مع زيادة في مستويات الدهون النافعة (HDL)، والتأثير بشكل كبير على مستويات الكوليسترول الكلي والبروتينات الدهنية ذات الكثافة جداً منخفضة (VLDL) (Aldulaimi *et al.*, 2021; Jan, *et al.*, 2017).

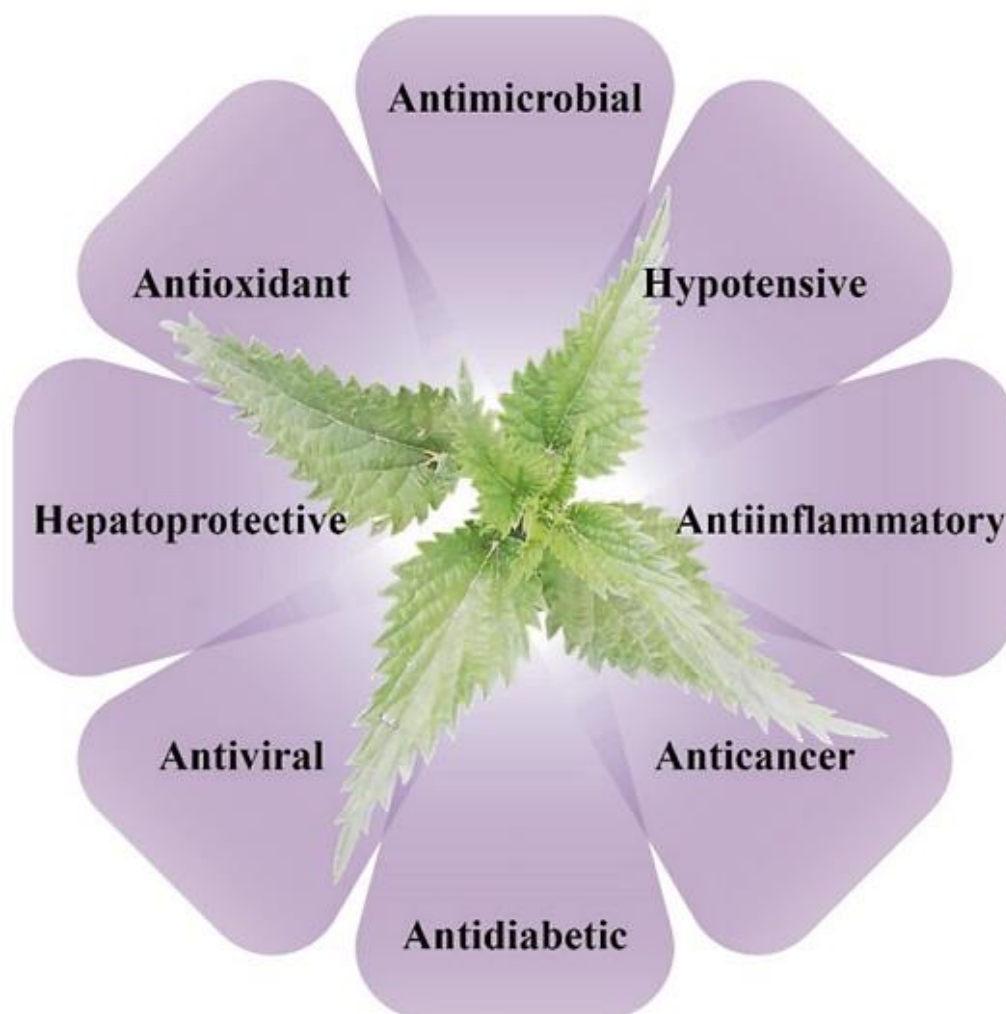
3.3.2 مضاد للسرطان Anti-cancer

تمثل أورام البروستات أكثر الأورام الخطرة انتشاراً بين الذكور عالمياً مع ارتفاع نسبة الوفيات الناتجة عنه في القرن الواحد والعشرين (Zhang *et al.*, 2023b)، وعلى الرغم من تطور استخدام العلاجات التقليدية إلا أن البحث عن علاجات جديدة مستمراً، إذ يعد نبات القراص أحد الخيارات العلاجية الواعدة، إذ أظهرت دراسة قدرته على تثبيط نمو الخلايا السرطانية وتعزيز موت الخلايا المبرمج، فضلاً عن ذلك يمتلك خصائص مضادة للأكسدة والالتهابات وقد يشارك في تقليل الضرر الناشئ عن الأدوية الكيميائية والإشعاعية وتحسين نوعية حياة المرضى (Mohammadi *et al.*, 2016). أظهرت دراستان أن لمستخلصات نبات القراص تأثيرات سامة على خطوط خلوية لسرطان البروستات مثل PC3 و LNCaP، وتشير هذه التأثيرات قدرة مكونات نبات القراص على تثبيط دورة الخلية عند مرحلة G2/M ومنع انقسام الخلايا السرطانية وموتها، وعلاوة على ذلك يُعتقد أن نبات القراص يعمل على مسارات إشارات خلوية معينة مثل مسار PI3K/Akt مما يؤدي إلى عرقلة نمو الخلايا السرطانية (Mohammadi *et al.*, 2016; Levy *et al.*, 2014)، وهناك آلية أخرى لتأثيرات القراص المضادة للسرطان هي تفعيل آلية موت الخلايا المبرمج، وثبت أن مستخلصاته تعزز تجزئة الحامض النووي وتعد واحدة من الجوانب الأساسية لموت الخلايا المبرمج في كل من خلايا PC3 و LNCaP السرطانية (Mohammadi *et al.*, 2016; Tekin, *et al.*, 2021).

وأظهرت دراسة أخرى أن لمستخلصات نبات القراص دوراً هاماً في تحفيز موت الخلايا السرطانية ويتمثل أحد الآليات الأساسية لهذه المستخلصات تحفيز تجزئة الحامض النووي (DNA fragmentation)، وهي علامة مميزة لموت الخلايا المبرمج، كما يؤثر القراص على إزالة استقطاب الميتوكوندريا وزيادة إطلاق السييتوكروم (cytochrome c) وتنشيط كاسباز - (Caspase-9)، وهي من الإنزيمات التي تؤدي دوراً حاسماً في تنفيذ عملية موت الخلية المبرمج (Jan, 2017)، وأشارت دراستان أن مستخلصات نبات القراص تؤثر بشكل مباشر على وظيفة الميتوكوندريا في الخلايا، حيث تؤدي إلى اضطراب في نشاطها وانخفاض في جهد غشاء الميتوكوندريا، إضافة إلى زيادة إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS). تؤدي هذه التغيرات إلى تفعيل سلسلة من الإشارات الخلوية التي تحفز عملية الموت الخلوي المبرمج. ولذلك، فإن استهداف الميتوكوندريا باستخدام مستخلصات نبات القراص يُعد استراتيجية واعدة في تحفيز موت الخلايا السرطانية والحد من نموها، ما يجعله موضع اهتمام في أبحاث العلاج المضاد للسرطان (Levy et al., 2014; Güler, 2011).

4.3.2 مضاد للأكسدة Antioxidant activity

أن مستخلصات نبات القراص غنية بمركبات تمتلك خصائص مضادة للأكسدة قوية، مما يجعلها ذات قيمة كبيرة في عمليات التئام الجروح وغيرها من العمليات البيولوجية التي تتطلب حماية الأعضاء من الضرر التأكسدي (Jaiswal and Lee, 2022). كما بينت هذه المستخلصات تأثيرات في مكافحة السرطان إذ تعمل على تحفيز موت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان الدم عن طريق آليات تشمل تثبيط الإجهاد التأكسدي وتنظيم مسارات الإشارات الخلوية المرتبطة بموت الخلايا (Hodroj et al., 2020). وبينت دراسة أخرى أن مستخلصاته تمتلك قدرة عالية على التقليل من الإجهاد التأكسدي؛ وذلك عن طريق قدرتها على التقليل من تراكم بيروكسيد الدهون وتحفيز الإنزيمات المضادة للأكسدة، وهذه الآلية تحمي الخلايا والأنسجة خاصة خلايا الكبد من التلف الناجم عن حالات الإجهاد، كما يؤثر مستخلص جذر النبات على الجهاز التناسلي خلال تخفيف الآثار السلبية لحامض الريتينويك (Shabir et al., 2022)، إذ تكون هذه المستخلصات مكونات فعالة مثل البوليفينولات، والتي تساهم في حماية الخلايا من التلف الناتج عن مسببات أنواع الجذور الحرة والمؤكسدات، فضلاً عن ذلك تمتلك مستخلصاته تأثيرات مضادة للالتهاب مما يجعلها مرشحة واعدة لعلاج العديد من الأمراض المزمنة كالأمراض التنفسية مثل الربو (Yousuf et al., 2022; Zemmouri et al., 2017).



الشكل (2-2) التأثيرات الطبية لنبات القراص (Dogan et al., 2022)

4.2 التأثيرات الفسيولوجية لنبات القراص على الجهاز التناسلي الذكري وإنتاج النطف

لطالما استخدم نبات القراص في الطب العشبي نظراً لخصائصه الدوائية المتعددة، إذ أن مستخلصات القراص وخاصة مستخلص جذوره تمتلك مكونات بيولوجية نشطة تساهم في تقوية صحة الجهاز التناسلي الذكري، فقد أظهرت دراسة أجراها Huang وجماعته (2010) أن هذه المستخلصات قد تستخدم في علاج الاضطرابات الهرمونية مثل اضطرابات البروستات وزيادة إنتاج الحيوانات المنوية، ويُعتقد أن هذه الآثار تعزى إلى قدرة مستخلصات القراص على تنظيم مستويات الهرمونات التكاثرية وتقليل الالتهاب التأكسدي، وأشارت دراسة أخرى أجراها Mohamed and Abdulkareem (2020) إلى أن المستخلص المائي للقراص يحسن نوعية وكمية الحيوانات المنوية مما يعزز إمكانيته كعلاج طبيعي لتحسين الخصوبة الذكرية، وأظهرت دراسة حديثة أجراها Jaf وجماعته (2023) أن إضافة تركيز (5) ميكروغرام/مل من المستخلص المائي لنبات القراص إلى السائل المنوي للماعز المحفوظ

ساهم في تحسين جودة الحيوانات المنوية. وفي دراسة Baninameh وجماعته (2016) تم تقييم التأثيرات الوقائية لنبات ضد التغيرات التي يسببها عقار للدوكسوروبيسين Doxorubicin على معايير الحيوانات المنوية، إذ أظهرت النتائج أن نبات القراص يزيد بشكل كبير من حركة الحيوانات المنوية البربخية، والحركة التقدمية، والعدد واكتساب النضج الكامل، ويقلل من التشوهات الحاصلة في الشكل الحاصلة من التعرض للدوكسوروبيسين، وبيّنت دراسة Albogami (2023) أن المستخلص المائي لنبات القراص أدى إلى تعزيز خصائص الحيوانات المنوية، وزيادة تركيز التستوستيرون في البلازما، وتحسين شكل الأنابيب المنوية في الفئران المعرضة الى البنزو [أ] البيرين (benzo[a]pyrene)، وفي دراسة Haghpanah وجماعته (2024) التي هدفت الى تحديد آثار مستخلصات الورد الجوري ونبات القراص في تخفيف أعراض الياس الذكوري نظرا لتأثيراتهما التكاثرية الايجابية، أظهرت النتائج ان مستخلص الورد الجوري ونبات القراص يمكن أن يزيدان من مستوى التستوستيرون لدى الحيوانات في منتصف العمر وكذلك تخفيف أعراض يأس الذكور وزيادة جودة السائل المنوي.

اثبت Du وجماعته (2023) ان مستخلص نبات القراص يمكن أن يقلل من الآثار الجانبية لجرعات عالية من حامض الريتينويك (Retinoic acid) على المعايير النسجية وتخصيب الجرذان اذ تسبب المستخلص في زيادة هرموني (LH) و (FSH) وزاد من معدل نضوج البويضات والأجنة لدى الجرذان، وبيّن كل من Siouda and Abdenmour (2015) أن نبات القراص يؤدي دوراً وقائياً ضد السمية المستحثة بالزئبق عن طريق استقرار الأنابيب المنوية المنظمة وزيادة في أعداد الحيوانات المنوية وتحسين البنية النسجية.

بالمقابل اظهرت دراستان على ذكور الجرذان ان مستخلصات نبات القراص لها تأثيرات محفزة للهرمونات التكاثرية وزيادة انتاج الحيوانات المنوية (Eise, 2020; Erfani Majd, 2017), وفي نتائج Eise وجماعته (2022) على الفئران وجد تحسن الأعضاء التكاثرية في الفئران المعالجة بمستخلص أوراق نبات القراص قللت المستخلصات من انقباض العضلات الملساء البولية التناسلية وخصوبة الذكور.

5.2 عقار سيسبلاتين Cisplatin

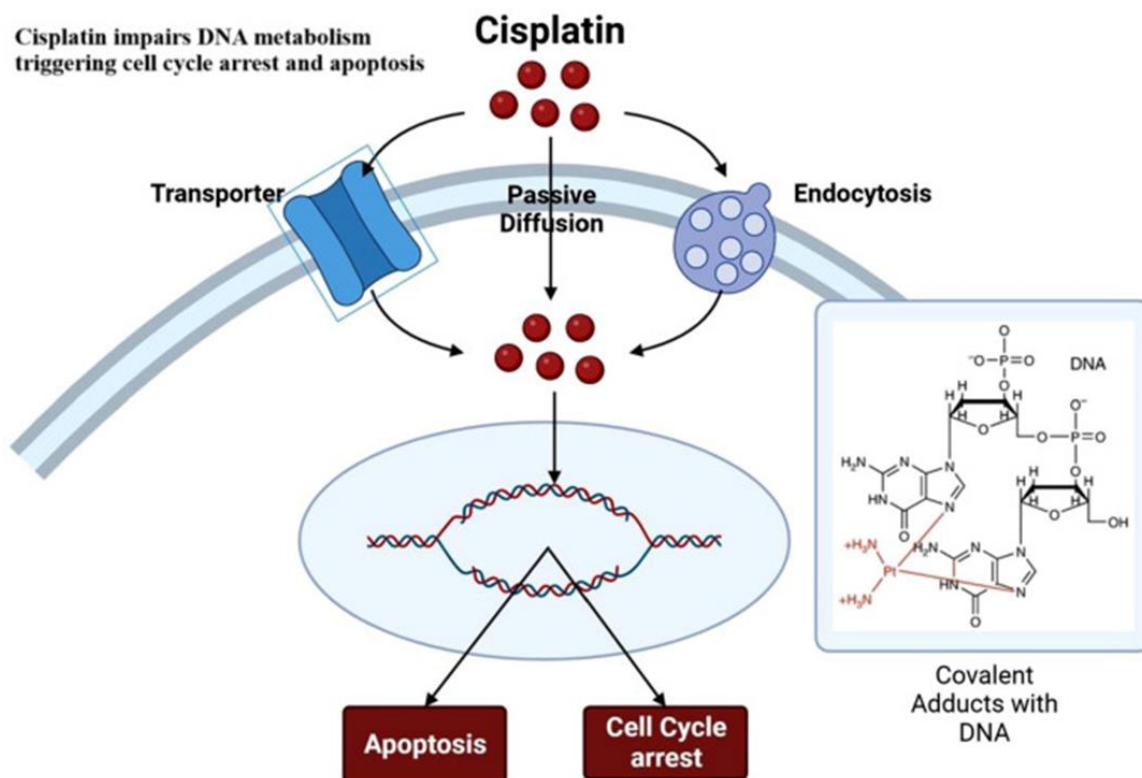
1.5.2 نبذة تاريخية Brief History

يعود تاريخ اكتشاف مركب السيسبلاتين إلى عام (1845) إذ تم تحضيره لأول مرة بواسطة الكيميائي ميشيل بيرون (M. Peyrone) الذي أطلق عليه اسم ملح بيرون، وعلى الرغم من تحديد تركيبه الكيميائي بدقة في أواخر القرن التاسع عشر إلا أن خصائصه العلاجية لم تُكتشف إلا في ستينيات القرن العشرين، فقد لاحظ Rosenberg وجماعته (1965) بالصدفة تأثير هذا المركب في تثبيط البكتيريا أثناء دراسة تأثير المجال الكهربائي على نمو بكتيريا الإشريكية القولونية (*Escherichia coli*)، وقد أرجعوا هذا التأثير لقدرته على الارتباط مع الحامض النووي للخلية ويساهم في منع انقسامها (Hamaya et al., 2023; Dasari and Tchounwou, 2014). أشارت دراسة إلى أن مركب السيسبلاتين له فعالية ملحوظة في تثبيط أورام ساركوما (180) وسرطان الدم (L1210) مما أدى إلى زيادة في متوسط العمر (Romani, 2022)، وهذه النتائج الواعدة شجعت على تطبيق السيسبلاتين سريريا، إذ بدأت التجارب السريرية سنة 1971 وأكدت فعاليته في علاج أنواع مختلفة من الأورام، خاصة أورام الخصية والمبيض (Forgie et al., 2022). إذ أظهرت التجارب على الحيوانات قدرته على تخفيض نشاط أنواع مختلفة من الأورام وعلى الرغم من هذه النتائج الواعدة إلا أن السمية العالية للمركب خاصة على الكلى والجهاز العصبي شكلت تحدياً كبيراً، نظراً لفعاليته الملحوظة في علاج السرطان تأخر استخدامه سريريا حتى أواخر السبعينات (Kelland, 2007).

2.5.2 آلية عمل السيسبلاتين

1.2.5.2 الامتصاص الخلوي للسيسبلاتين

يتم امتصاص السيسبلاتين داخل الخلايا عبر عدة آليات (الشكل 2-3). في البداية، كان يُعتقد أن دخول السيسبلاتين يتم بشكل رئيسي عن طريق الانتشار السلبي عبر غشاء الخلية ومع ذلك، أظهر حديثاً أن آليات النقل النشط والنقل المُيسَّر تؤدي دوراً أكثر أهمية في دخوله إلى الخلايا، خاصة في سميته الكلوية. وتشير الأدلة إلى أن نواقل بروتينية محددة، مثل الناقل الكاتيوني العضوي 2 (OCT2) وناقل النحاس 1 (CTR1)، تساهم بشكل فعال في تسهيل دخول السيسبلاتين إلى الخلايا، مما يعزز تراكمه داخل الأنسجة ويزيد من تأثيراته السامة، لاسيما على الكلى. (Erdem, M., and Özasan, 2025).



الشكل (3-2) انتشار السيسبلاتين الخلوي وآلية العمل (Elmorsy et al., 2024)

2.2.5.2 النواقل Transporters

يُعد ناقل النحاس 1 (CTR1) أحد البروتينات المسؤولة عن نقل أيونات النحاس إلى داخل الخلايا، إلا أنه يُظهر أيضًا ألفة عالية للسيسبلاتين، مما يجعله مساهماً رئيسياً في تسهيل امتصاص هذا العقار عبر آلية الانتشار المُيسّر (Arnesano et al., 2013). وبالإضافة إلى CTR1، يُساهم عدد من النواقل الغشائية الأخرى في دخول السيسبلاتين إلى الخلايا، ولا سيما ناقلات الكاتيونات العضوية (OCTs)، تتوزع ناقلات OCT إلى ثلاثة أنواع رئيسية: OCT1 يُعبّر عنه بشكل رئيسي في الكبد، OCT2 يوجد بشكل أساسي في الكلى، OCT3 يُعبّر عنه في المشيمة من الجدير بالذكر أن OCT1 لا يشارك في نقل السيسبلاتين، مما يُفسر جزئياً قلة سُميّته للكبد، ويشير إلى أن السمية الخلوية للسيسبلاتين تعتمد إلى حد كبير على نوع الناقل النسجي. في المقابل، يُعد OCT2 هو الناقل الرئيسي للسيسبلاتين في الخلايا الكلوية، ويُعد أحد الأسباب المباشرة لسُميّة السيسبلاتين في الكلى (Eljack et al., 2014). تُسهّل هذه النواقل امتصاص الجزيئات موجبة الشحنة، بما في ذلك السيسبلاتين، مما يؤدي إلى تراكمه داخل الخلية. وبمجرد دخوله، يتفاعل السيسبلاتين مع جزيئات محبة للنواة (nucleophiles) مثل الحامض النووي (DNA)، البروتينات، والكلوتاثيون (GSH)، مكوناً مركبات تساهمية مستقرة (Ghosh, 2019). يُعد تفاعل السيسبلاتين مع الحامض النووي أحد الآليات الأساسية لسُميّته الخلوية، إذ يؤدي إلى تثبيط تضاعف

الحامض النووي وعملية النسخ، مما يُفضي في النهاية إلى استحثاث موت الخلايا (Mezencev, 2014).

3.2.5.2 البلعمة الخلوية (الادخال الخلوي)

إلى جانب آليات النقل البروتيني، يُمكن للسيسبلاتين أن يدخل إلى الخلايا عبر البلعمة الخلوية (endocytosis)، وهي آلية خلوية مهمة تسهم في امتصاص العديد من الأدوية المضادة للسرطان، بما في ذلك السيسبلاتين (Zhou et al., 2022). تُعد هذه العملية عاملاً حاسماً في تحديد تركيز الدواء داخل الخلية، وبالتالي التأثير على فعاليته وسُميته. البلعمة الخلوية هي عملية يتم فيها احتواء الجزيئات أو المركبات خارج الخلية ضمن حويصلات غشائية، تقوم الخلية بتكوينها وابتلاعها. بعد تكوين هذه الحويصلات ودخولها إلى داخل الخلية، يتم تحرير السيسبلاتين تدريجياً في السيتوبلازم، حيث يستطيع التفاعل مع أهدافه الجزيئية وممارسة تأثيراته السامة للخلايا (Wang et al., 2020).

4.2.5.2 تكوين نواتج إضافة الحامض النووي

1.4.2.5.2 دخول السيسبلاتين إلى النواة

بعد الامتصاص الخلوي، يُنقل السيسبلاتين إلى النواة، إذ يُمارس تأثيراته السامة للخلايا. بمجرد دخوله النواة، يخضع السيسبلاتين لعملية التحلل المائي (Aquation)، وهي خطوة أساسية لتحفيز نشاطه البيولوجي. وتُعد هذه العملية حساسة لتركيز أيونات الكلوريد في البيئة المحيطة. في البيئة خارج الخلية والدم، حيث يكون تركيز أيونات الكلوريد مرتفعاً (حوالي 100 ملي مولار)، يبقى السيسبلاتين في صورة غير نشطة نسبياً، إذ تُثبط عملية التحلل المائي. أما داخل الخلية، حيث ينخفض تركيز أيونات الكلوريد بشكل ملحوظ، تحل جزيئات الماء محل أيونات الكلوريد المرتبطة بذرة البلاتين في تركيبة السيسبلاتين، مما يؤدي إلى تكوين مركبات شديدة التفاعل تعمل هذه النواتج النشطة كعوامل محبة للنواة (nucleophilic agents)، وترتبط بجزيئات خلوية مختلفة بالحامض وتشير دراسة إلى أن حوالي 10% فقط من السيسبلاتين النشط يرتبط مباشرة بالحامض النووي الجينومي، بينما يتفاعل الجزء المتبقي مع البروتينات والتراكيب الخلوية الأخرى (Elmorsy et al., 2024). هذا التوزيع في التفاعل يُسهم في إحداث أضرار متعددة على مستوى الخلية، ويُعد ارتباطه بالحامض النووي هو الآلية الأساسية التي تعرقل تضاعف DNA والنسخ، مما يؤدي إلى استحثاث موت الخلايا المبرمج. الهدف الرئيس لتأثير السيسبلاتين الكيميائي هو الحامض النووي (DNA). من خلال تفاعله الفعال مع الحامض النووي، يُعطل السيسبلاتين تكاثر الخلايا السرطانية ويُنشئ روابط متقاطعة بين قواعد الكوانين المتجاورة على نفس سلسلة الحامض النووي. بالإضافة إلى ذلك، يلحق السيسبلاتين الضرر بالميتوكوندريا، ويُثبط نشاط

انزيمات الطاقة (ATPase)، ويُوقف الخلية في طور قبل الانقسام الخلوي (G2) (Huang *et al.*, 2015)، يؤدي ارتباط السيبلاتين بالحامض النووي (DNA) إلى تكوين روابط متقاطعة داخل الشريط وبين الشريطين. في الروابط المتقاطعة داخل الشريط، يرتبط السيبلاتين ببقايا الكوانين المجاورة على شريط الحامض النووي نفسه، مشكلاً جسراً تساهمياً بين القاعدتين. في الروابط المتقاطعة بين الخيوط، يرتبط السيبلاتين ببقايا الكوانين على خيوط الحامض النووي المتقابلة، مما يؤدي إلى ارتباط تساهمي بين السلسلتين. تُسبب نواتج إضافة السيبلاتين إلى الحامض النووي (DNA) انحناءً وفكاً للحلزون المزدوج للحامض النووي (DNA)، وعرقلة العمليات الطبيعية لتضاعف واستنساخ DNA. يؤدي هذا الخلل في أيض الحامض النووي (DNA) في النهاية إلى توقف دورة الخلية وموتها (Wang *et al.*, 2010).

5.2.5.2 تحريض مسارات موت الخلايا

1.5.2.5.2 استجابة تلف الحامض النووي

إذا لم تُصلح نواتج إضافة الحامض النووي (DNA adducts)، فقد تتداخل مع نسخ الحامض النووي وتضاعفه، وتُسبب طفرات. يُحفّز التعرّف على اضرار الحامض النووي المُستحثة بالسيبلاتين استجابةً خلوية تُعرف باسم استجابة تلف الحامض النووي (DDR). تتضمن استجابة تلف الحامض النووي تنشيط إشارات مُختلفة، تؤدي إلى توقف دورة الخلية، أو إصلاح الحامض النووي، أو بدء موت الخلية إذا كان الضرر شديداً (Woods and Turchi, 2013). تعد الروابط المتشابكة داخل السلسلة هي أحد أكثر أشكال تلف الحامض النووي شيوعاً الذي يسببه السيبلاتين. (Dasari and Bernard, 2014). تشوه هذه الروابط حلزون الحامض النووي، مما يتداخل مع العمليات الحيوية مثل التضاعف والنسخ. بالإضافة إلى الروابط المتشابكة داخل السلسلة، يمكن للسيبلاتين أيضاً أن يسبب روابط متشابكة بين الخيوط. يحدث هذا التأثير عندما يُكوّن السيبلاتين روابط تساهمية بين القواعد النيتروجينية الواقعة على خطي الحامض النووي المتقابلين. وتُعد هذه الروابط ضارة بشكل خاص، إذ تعيق بشكل فعال انفصال شريطي الحامض النووي، وهي عملية أساسية لكل من تضاعف الحامض النووي والنسخ الجيني. بالإضافة إلى ذلك، يُحدّث السيبلاتين تكوين نواتج إضافية أحادية الوظيفة (أي أنه يستخدم موقعاً تفاعلياً واحداً فقط)، تُعد نمطاً آخر من أنماط تلف الحامض النووي الناتج عن هذا المركب (Guohui *et al.*, 2016). على الرغم من الضرر الواسع الذي يُسببه السيبلاتين للحامض النووي، فقد طورت الخلايا آليات إصلاح فعّالة لاستعادة سلامة الجينوم. تشمل هذه الآليات إصلاح إعادة التركيب المتماثل (NER) (Duan *et al.*, 2020)، الذي يستأصل قطعة الحامض النووي التالفة

ويستبدلها بتسلسل صحيح؛ وإصلاح إعادة التركيب التماثل (HRR) (Wang *et al.*, 2011)، الذي يستخدم جزيء حامض نووي سليم كقالب للإصلاح؛ وربط النهايات غير المتماثلة (NHEJ) (Sears and Turchi, 2012)، الذي يربط نهايات الحامض النووي المكسورة مباشرة؛ وإصلاح ما بعد التضاعف (PRR) (Anand *et al.*, 2023)، الذي يسمح للتضاعف بالاستمرار بعد الموقع التالف. فضلا عن ذلك، يُمكن للسيبلاطين تحفيز إيقاف دورة الخلية، خاصةً في المرحلتين G1 و G2، من خلال تنشيط مسارات الإشارات التي تُنظم دورة الخلية. يسمح هذا الإيقاف للخلايا بإصلاح تلف الحامض النووي المُسبب بالسيبلاطين قبل التقدم خلال دورة الخلية. إذا كان الضرر غير قابل للإصلاح، فإن توقف دورة الخلية لفترة طويلة قد يؤدي في النهاية إلى موت الخلية (Wouters *et al.*, 2014).

2.5.2.5.2 الإجهاد التأكسدي وموت الخلايا المبرمج

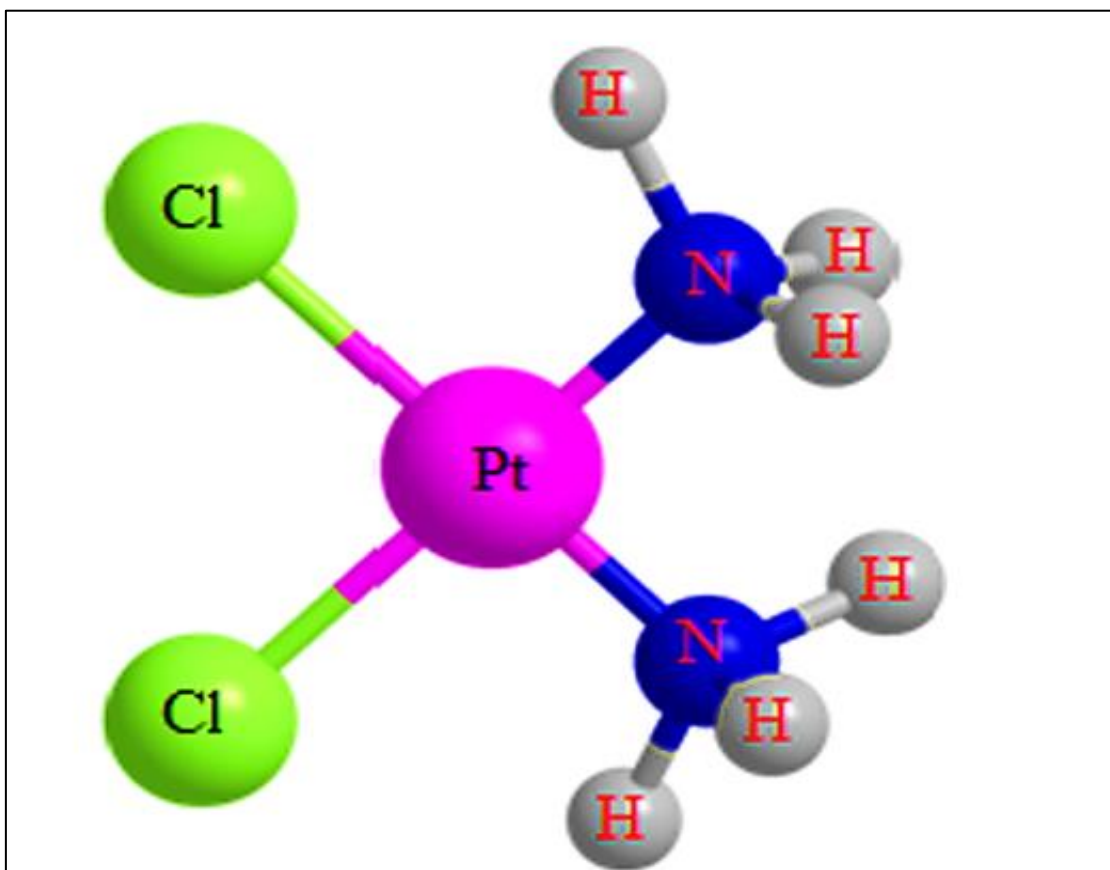
يُمكن للسيبلاطين أن يُحفز الإجهاد التأكسدي عن طريق إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) واستنزاف مضادات الأكسدة الخلوية مثل الكلوتاثيون. يُمكن أن تُسبب أنواع الأكسجين التفاعلية المزيد من الضرر للحامض النووي والبروتينات والدهون، مما يؤدي إلى خلل في وظائف الخلايا وموتها (Abdelhamid *et al.*, 2022; Cavalu *et al.*, 2022; Mohammed *et al.*, 2023). يؤدي الإجهاد التأكسدي أيضا دورا رئيسيا في تفعيل الاستجابة الالتهابية، من خلال تنشيط الكيموكينات والسينوكينات المُحفزة للالتهابات، والتي بدورها تفعل الخلايا المناعية وتُضخم الاستجابة الالتهابية مما يؤدي إلى إصابة الأنسجة وعرقلة إصلاحها (Nasr *et al.*, 2022; Saber *et al.*, 2021; Shaaban *et al.*, 2022; Zohny *et al.*, 2022). إلى جانب تأثيره المباشر على الحامض النووي، يصاحب تعرض الخلايا الخبيثة للسيبلاطين ارتفاعا واضحا في مستويات الإجهاد التأكسدي. ويُقصد بالإجهاد التأكسدي اختلال التوازن بين إنتاج الجذور الحرة ومضادات الأكسدة داخل الخلية، هذا الخلل يؤدي إلى تلف واسع في مكونات الخلية، ويُسهّم في تعزيز السمية الخلوية للسيبلاطين. كما أن التغيرات الأيضية المصاحبة تُضعف من قدرة الخلايا الخبيثة على التكيف والبقاء، ما يزيد من فعالية السيبلاتين كمضاد للأورام (Yu *et al.*, 2018). بالإضافة إلى ذلك، يمكن للإجهاد التأكسدي الناتج عن السيبلاتين أن يُفعل مجموعة من المسارات الإنزيمية داخل الخلية، والتي تؤدي في النهاية إلى موت الخلايا المبرمج (Katanić Stanković *et al.*, 2023). في المقابل، تُظهر الخلايا غير الخبيثة مستويات أقل من الإجهاد التأكسدي، كما تُظهر تغيرات أقل وضوحًا في أيض الكربون المركزي بعد علاج السيبلاتين مقارنةً بالخلايا الخبيثة (Wang *et al.*, 2021). ورغم أن بعض استجابات الخلايا غير الخبيثة قد تتشابه جزئيًا مع تلك التي تُلاحظ في الخلايا السرطانية، إلا أنها تفتقر عموما إلى آليات المقاومة المكتسبة التي تطورها الخلايا السرطانية مثل: تعزيز إصلاح الحامض النووي، وتعديل مسارات الأيض، وزيادة فعالية أنظمة

مضادات الأكسدة. وغالبًا ما تُطوّر الخلايا الخبيثة آليات المقاومة نتيجة التعرض المُزمن للسيسبلاتين، مما يمنحها قدرة أكبر على الهروب من العلاج. أما الخلايا الطبيعية، يجعلها أكثر عرضة للتأثيرات السامة للسيسبلاتين، وهو ما يشكل فرقاً رئيسياً في استجابتها للعلاج (Amable, 2016). يُعد اختلال تنظيم موت الخلايا المبرمج من السمات الرئيسية في تطور السرطان، إذ يؤدي إلى اضطراب التوازن الطبيعي بين بقاء الخلية وموتها من خلال عدة آليات بايولوجية، أبرزها الخلل في التعبير بين البروتينات المُحفّزة لموت الخلايا المبرمج والمضادة له (Kashyap et al., 2021). فضلاً عن ذلك، يمكن تثبيط مسار p53، وهو بروتين مثبط قوي للأورام يعمل كمنظم رئيسي لموت الخلايا المبرمج في حالات تلف الحامض النووي أو الضغط الخلوي. يؤدي تعطيل هذا المسار إلى فقدان الخلايا لآلية دفاع حاسمة، مما يُساهم في تطور الأورام (Aubrey et al., 2018). يعد التنشيط غير الطبيعي لمسارات الإشارات الخلوية المُسرطنة مثل (PI3K/AKT)، من العوامل التي تُعزز بقاء الخلايا ويقاوم موت الخلايا المبرمج (Li et al., 2022). يمكن أن تعمل هذه الآليات بشكل مستقل أو تآزري لحماية الخلايا السرطانية من موت الخلايا المبرمج، مما يسمح لها بالتهرب من موت الخلايا ومواصلة النمو والانقسام بشكل لا يمكن السيطرة عليه.

4.5.2 التركيب الكيميائي للسيسبلاتين Chemical structure of Cisplatin

السيسبلاتين، المعروف كيميائياً باسم Cis-diammine dichloroplatinum(II)، هو مركب بلوري أبيض مائل للأصفر يتميز بوزن جزيئي قدره (301.1) غم/مول وقابلية ذوبان منخفضة في الماء عند درجة حرارة الغرفة، وعلى الرغم من استقراره تحت الظروف العادية إلا أنه عرضة للتحويل البطيء إلى الشكل الأيزومري العابر، وهذا الترتيب الجزيئي الفريد له الذي يتضمن ذرة بلاتين مركزية مرتبطة بجزيئين من الأمونيا وجزيئين من الكلور، يعد عاملاً حاسماً في تفاعله مع شريطي الحامض النووي (Martinho et al., 2019; Esmail et al., 2019)، ويمثل نقطة تحول في علاج الأورام إذ كان أول مركب يحتوي على البلاتين يحصل على موافقة المؤسسات الدوائية لعلاج السرطان عام (1978)، وأثبت فعاليته في مكافحة أنواع مختلفة من الأورام الخبيثة كسرطان الخصية والمبيض والمثانة مما مهد الطريق لتطوير أجيال جديدة من أدوية السرطان المستندة إلى المعادن (Li et al., 2017)، ويستخدم بشكل روتيني في تركيبات علاجية متعددة إذ يعمل بشكل تآزري مع أدوية كيميائية أخرى كالإشعاع، والعلاجات المناعية والمستهدفة، ويعزز فعالية هذه العلاجات عن طريق إضعاف قدرة الخلايا السرطانية على إصلاح الحامض النووي التالف مما يجعلها أكثر حساسية للموت الخلوي، وبذلك فإنه يؤثر دوراً حاسماً في تحسين نتائج العلاج الكيميائي (Ruplin et al., 2020; Chang et al., 2017). للسيسبلاتين تأثير المضاد للسرطان عن طريق التفاعل مع الحامض النووي، سواء بالنواة أو

الميتوكوندريا، ويسبب تلفه وتعطل عمليات حيوية أساسية مثل تضاعف الحامض النووي وترجمة البروتينات، فضلاً عن ذلك فإنه ينشط مسارات إشارات داخلية تؤدي إلى موت الخلية السرطانية بطرق متعددة بما في ذلك النخر والانتحار الخلوي المبرمج، وهذا التعدد في آليات العمل يجعله دواءً فعالاً ضد مجموعة واسعة من الأورام (Ghosh, 2019; Riddell and Lippard, 2018).



شكل (4-2) هيكل ثلاثي الأبعاد للسيسبلاتين (Ghosh, 2019)

4.5.2 الآثار الجانبية للسيسبلاتين Side Effects of Cisplatin

على الرغم من فعالية السيسبلاتين في مكافحة الخلايا السرطانية، إلا أنه يرتبط بسمية للأعضاء السليمة، خاصة بالكلى والغدد التناسلية، والآليات الدقيقة التي تؤدي إلى هذه السمية ليست مفهومة تماماً، ولكن تؤدي الجرعة دوراً حاسماً، إذ تزيد الجرعات العالية من خطر حدوث مضاعفات جانبية خطيرة (Florea and Büsselberg, 2011)، وأن أهم آثاره الجانبية للسيسبلاتين تشمل الغثيان والقيء، وانخفاض إنتاج خلايا الدم في نخاع العظم (Myelosuppression)، وتثبيط المناعة وسمية الكبد والقلب، وتعد الكلى والأعضاء السمعية الأذنية والأعصاب الطرفية أكثر الأعضاء عرضة للتأثر الشديدة للسيسبلاتين (الجدول 2) (Forgie et al.,2022; Romani,2022; Ali et al.,2022).

الجدول (1-2) الآثار الجانبية للسيسبلاتين (Hamaya et al.,2023)

النسبة المئوية (%)	الآثار الجانبية
44 %	الغثيان
44 %	القيء
32 %	انخفاض إنتاج خلايا الدم في نخاع العظم
18 %	التثبيط المناعة
18 %	السمية الكبدية
6 %	السمية القلبية
30-40 %	السمية الكلوية
20-70 %	السمية الأذنية
19 % إلى أكثر من 85 %	السمية العصبية

1- **السمية الكلوية (Nephrotoxicity):** تعد الكلى العضو المستهدف الرئيس لسمية السيبلاتين بعد ترشيح الدواء في الكبيبات وامتصاصه في النبيب الكلوي القريب، يتراكم السيبلاتين بكميات عالية في الخلايا الظهارية الأنبوبية القريبة، مما يسبب تلفها واختلال وظائف الكلى، ويرتبط تراكم السيبلاتين في الكلى بارتفاع الإصابة بالسمية الكلوية، خاصة مع الجرعات العالية أو العلاج المتكرر. تساهم ناقلات (CTR1) و(OCT2) بشكل كبير في هذه العملية إذ يسهل CTR1 دخول السيبلاتين إلى الخلايا الكلوية بينما يساهم OCT2 في إخراجها، وبالتالي فإن نقص OCT2 يزيد من تراكم السيبلاتين ويزيد من الضرر الكلوي (Romani, 2022; Volarevic *et al.*, 2019)، ويعمل السيبلاتين المتراكم في الكلى إلى تحولات أيضية تزيد من سمّيته. هذه التحولات تؤدي إلى تلف الحامض النووي والميتوكوندريا، مما يحفز إنتاج الجذور الحرة (ROS) وينشط مسارات موت الخلايا المبرمج، سواء الداخلي أو الخارجي (Deng *et al.*, 2019).

2- **السمية الأذنية (Ototoxicity):** تعد السمية الأذنية أحد الآثار الجانبية الشائعة للسيبلاتين، إذ يعاني ما بين 20-70% من المرضى من فقدان سمع دائم وطنين وألم في الأذن (Forgie *et al.*, 2022). يرتبط هذا التأثير بتراكم السيبلاتين في الأذن الداخلية، وخاصة في خلايا الشعر الحسية والعقد العصبية، ويؤدي تراكم السيبلاتين إلى تلف الحامض النووي وإنتاج الجذور الحر وتنشيط الالتهاب مما يؤدي في النهاية إلى موت الخلايا الحسية، ويؤدي ناقلا CTR1 و OCT2 تأثيرا رئيسا

في حدوث السمية الأذنية الناجمة عن السيبلاتين. يتم التعبير عن هذين الناقلين في خلايا الأذن الداخلية الحساسة مما يسهل دخول السيبلاتين إلى هذه الخلايا، ويؤدي تراكم السيبلاتين داخل الخلية إلى تلف الحامض النووي، وإنتاج الجذور الحرة وتنشيط مسارات موت الخلايا ويسبب في النهاية فقدان السمع (Rybak *et al.*, 2019).

3- **السمية العصبية (Neurotoxicity):** هي الاثر الجانبي الاخر إذ يتراوح تكرار حدوثها من 19% إلى أكثر من 85% (Zajęczkowska *et al.*, 2019). تسبب تراكم السيبلاتين في العقد الجذرية الظهرية في تلف الحامض النووي وإجهاد التأكسد وموت الخلايا العصبية، وهذا التلف يؤدي إلى اعتلال عصبي حسي محيطي مزمن يتميز بأعراض حسية طويلة الأمد مثل الألم والتشنج، وترتبط هذه الآثار السلبية بتدهور الحالة المزاجية والنوم، وخلل في نمط حياة المرضى (Starobova and Kerckhove *et al.*, 2017; Vetter, 2017). تشبه آلية السمية العصبية للسيبلاتين الآليات المتضمنة في السمية الكلوية والأذنية، إذ يؤدي تراكم السيبلاتين في الجهاز العصبي إلى تلف الميتوكوندريا وإنتاج الجذور الحرة (ROS)، وتنشيط مسارات موت الخلايا المبرمج، فضلا عن ذلك يحفز السيبلاتين الاستجابة الالتهابية عن طريق تنشيط الخلايا الدبقية والخلايا المناعية، ويؤثر على وظيفة قنوات الأيونات في الخلايا العصبية، مما يؤدي إلى اختلال التوازن الأيوني وتلف الأعصاب، كما يعمل السيبلاتين على اختراق حاجز الدم الدماغي، مما يزيد من سمية الجهاز العصبي المركزي (Zajęczkowska *et al.*, 2019).

4- **الآثار الجانبية للجهاز التناسلي:** على الرغم من أن السيبلاتين عامل علاج كيميائي مهم أظهر فعالية كبيرة في تقليل أضرار الأمراض السرطانية إلا أنه سام على العديد من الأعضاء وخاصة الغدد التناسلية (Kohsaka *et al.*, 2020)، إذ أثبتت الدراسات أن الدواء يؤدي إلى استنفاد الخلايا الجرثومية وضمور الخصيتين واختلال التوازن بين الأكسدة ومضادات الأكسدة مما يسبب ضرراً مؤكسداً للبروتينات والدهون والحامض النووي وبالتالي يسبب عقم دائم أو المؤقت (Ismail *et al.*, 2022; Abdel-Latif *et al.*, 2023). في حالة سرطان الخصية يعطل علاج السيبلاتين تكوين الحيوانات المنوية ويقلل من جودة الحيوانات المنوية مما يؤدي إلى فقدان النطاف بشكل مؤقت أو دائم لذلك يتم تقييد الاستخدام السريري للسيبلاتين، تسهل ناقلات الكاتيونات العضوية (OCT2) (عائلة من البروتينات المسؤولة عن نقل الجزيئات موجبة الشحنة داخل الأنسجة، كما تؤدي دورا هاما في توزيع وامتصاص وإفراز المواد والأدوية في الجسم) امتصاص خلايا الخصية لـ CIS (Samodelov *et al.*, 2020). يؤدي تراكم CIS داخل خلايا الخصية، بما في ذلك الخلايا الجرثومية وخلايا لايديك وخلايا سيرتولي، إلى إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تتجاوز

نشاط أنظمة الدفاع الخلوية المضادة للأكسدة، مما يُسبب إجهادًا تأكسديًا (Altındağ and Meydan, 2021, Eren et al., 2020). تُسبب هذه البيئة المؤكسدة تلفًا للجزيئات البيولوجية، بما في ذلك الدهون والبروتينات والحمض النووي (DNA)، مما يُضعف الوظيفة الطبيعية لخلايا الخصية ويُقلل من إنتاج هرمون التستوستيرون بواسطة خلايا لايدك (El- shafaei et al., 2018, Zhang et al., 2022). يرتبط انخفاض هرمون التستوستيرون بانخفاض تكوين الحيوانات المنوية وضعف الخصوبة (Sharma et al., 2021). بالإضافة إلى الضرر التأكسدي، يحفز CIS الاستجابة الالتهابية التي تزيد من إصابة الخصية من خلال تنشيط المسارات الالتهابية (Asejeje et al., 2022, Negm et al., 2024). يؤدي الضرر التأكسدي والالتهابي المشترك في النهاية إلى موت الخلايا المبرمج، وخاصة في الخلايا الجرثومية، والتي تعد ضرورية لإنتاج الحيوانات المنوية (Moradi et al., 2021; Ghafouri-Fard et al., 2021). تؤدي الأحداث التراكمية للتلف الخلوي وانخفاض إنتاج هرمون التستوستيرون وموت الخلايا الجرثومية إلى ضمور الخصية وقد مثل هذا تحديًا كبيرًا لمرضى السرطان الذكور الذين يخضعون لعلاج CIS (Aly and Eid, 2020).

6.2 تأثير العلاج الكيميائي على الخصوبة

Effect of Chemotherapy on fertility

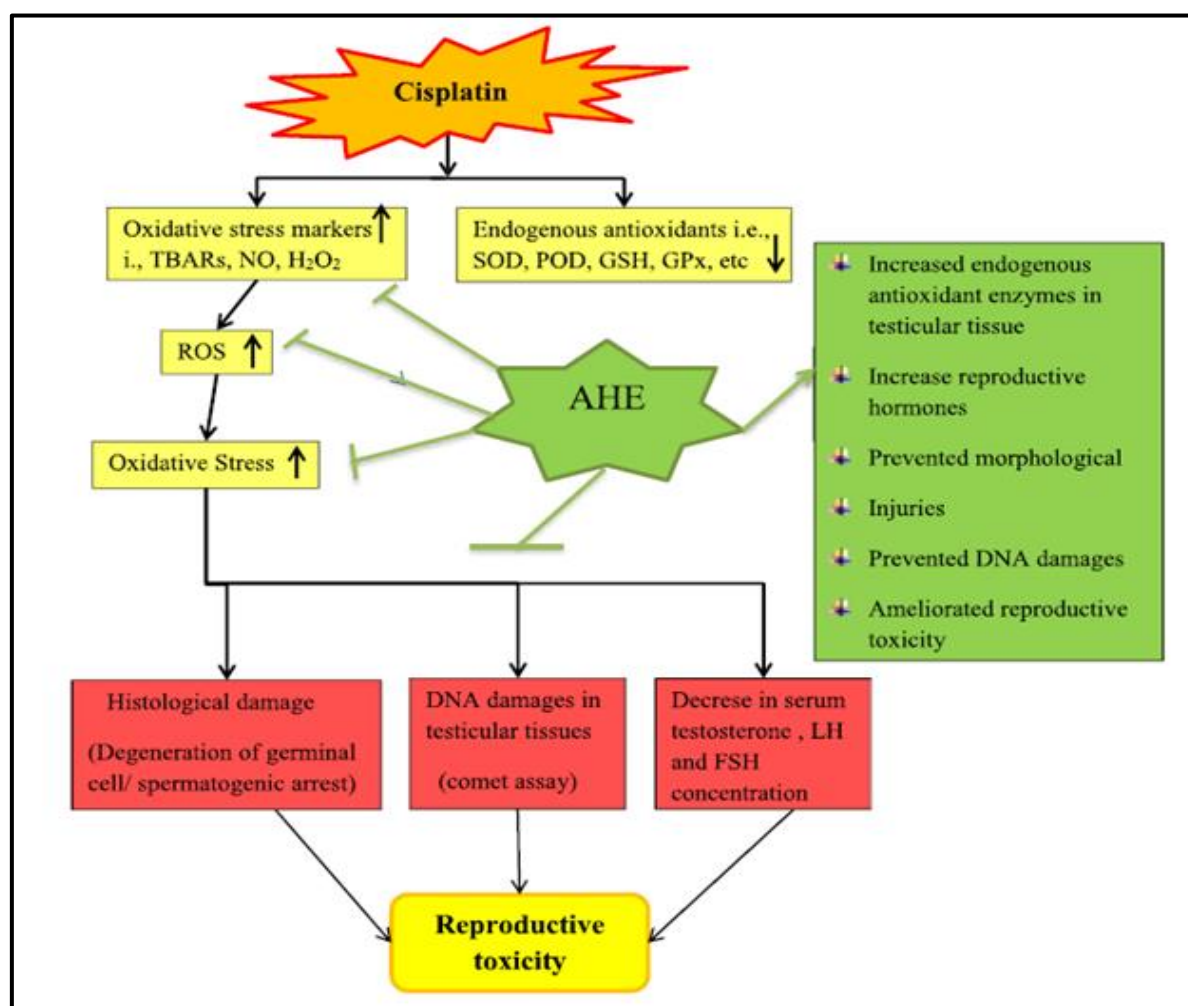
على الرغم من فعالية العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي في مكافحة الخلايا السرطانية، إلا أنهما يرتبطان بآثار جانبية سامة تؤثر على الأعضاء التناسلية وتكوين الحيوانات المنوية، ويسبب في النهاية انخفاض الخصوبة والعقم بشكل كبير تختلف شدة هذه الآثار باختلاف نوع العلاج وشدته وخصائص المريض، إذ أن الجرعات الأقل من 1 غرام تسمح باستعادة تكوين الحيوانات المنوية بعد 18 شهرًا، والجرعات التي تصل إلى 3 غرام بعد 30 شهرًا وما يصل إلى 4 غرام بعد 5 سنوات (Poorvu et al., 2019). فضلًا عن ذلك فإن الجمع بين العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي يزيد من آثارها السامة على الغدد التناسلية والتي يتم تطبيقها بمفردها، والتأثير السلبي الرئيسي للعلاج الكيميائي على الخصوبة هو نتيجة لاستهداف الخلايا المنقسمة كخلايا الجرثومية (Germ cells)، وحدث طفرات في الخلايا الجذعية للحيوانات المنوية، مما يسبب ضررًا دائمًا لتكوين الحيوانات المنوية (Simón and Mariotti-, 2023, Yumura et al., 2024). يقلل علاج السرطان في البداية من عدد سليلات النطف Spermatogonia و يؤثر على عدد الخلايا النطفية (Spermatocytes) وأورمات النطف (Spermatids) والخلايا النطفية (Sperm cells) لذلك يتم الحفاظ على عدد سليلات النطف في بداية العلاج ، ولكن ينخفض بشكل كبير خلال شهر أو شهرين ويحدث فقدان النطف بعد 12 أسبوعاً من علاج

السرطان وفي حالة الأدوية منخفضة السمية للخلايا يتم استعادة عدد الحيوانات المنوية بعد 12 أسبوعاً من التوقف عن العلاج الكيميائي، ولكن الأدوية شديدة السمية للخلايا تؤدي إلى فقدان النطاف لفترة أطول وحتى دائمة (Yumura *et al.*, 2023).

يعد سيسبلاتين (Cisplatin) أول دواء بلاتيني تمت الموافقة عليه كعامل مضاد للسرطان في السبعينيات، ويؤثر السيسبلاتين والمركبات الأخرى ذات الأساس البلاتيني بمجموعة واسعة من الأنشطة وهي أكثر فعالية في علاج الأورام الصلبة المختلفة، بما في ذلك أورام الخصية والمبيض والرأس والرقبة والمثانة والرئة وعنق الرحم وسرطان الجلد وسرطان الغدد الليمفاوية، ويستخدم لعلاج أكثر من 80% من إصابات السرطان (Su, S *et al.*, 2022; Ghosh, 2019; Ojima *et al.*, 2018)، وتمارس عوامل البلاتين تأثيرها المضاد للسرطان بشكل أساسي من خلال تكوين روابط مع الحامض النووي، وحدث تشوهات في بنيته ووظيفته، وبالتالي تثبيط عملية تضاعفه ونسخه، وهذه التشوهات تحفز آليات الإصلاح داخل الخلية، ولكن إذا فشلت هذه الآليات، فإن الخلية تدخل في عملية موت خلوي مبرمج، ومع ذلك فإن قدرة عوامل البلاتين على التفاعل مع الحامض النووي لا تقتصر على الخلايا السرطانية بل تشمل أيضاً الخلايا الطبيعية ذات الانقسام السريع، مثل خلايا نخاع العظم والخلايا بطانة الأمعاء، وهذا التفاعل غير الانتقائي هو السبب الرئيسي للآثار الجانبية السامة لهذه العوامل، والتي تشمل الغثيان والقيء وفقدان الشعر وتلف الكلى. بالإضافة إلى ذلك، فإن تطوير الخلايا السرطانية آليات مقاومة لهذه العوامل مثل زيادة كفاءة إصلاح الحامض النووي يمثل تحدياً كبيراً في علاج الأورام (Hamaya *et al.*, 2023).

يشارك السيسبلاتين في اكتساب معدلات شفاء تصل إلى 90% من أنواع السرطان إلا أنه يرتبط بآثار جانبية خطيرة على الخصية (Abdel-Latif *et al.*, 2022; Zavattaro *et al.*, 2021). يعود ذلك إلى قدرة السيسبلاتين على التفاعل مع الحامض النووي وتلفه، مما يؤثر سلباً على عملية انقسام الخلايا وتكوين الحيوانات المنوية، ونتيجة لذلك يعاني ما يقارب 50% من المصابين الذين يتلقون العلاج بالسيسبلاتين من العقم إما بشكل مؤقت أو دائم. نظراً لمعدل الانقسام الخلوي السريع في الخلايا الجرثومية، فإن الخصية تعد من الأعضاء الحساسة لتأثيرات السيسبلاتين السامة، ويؤدي تلف الخلايا الجرثومية إلى موت الخلايا مما يؤدي إلى توقف إنتاجها تماماً، بالإضافة إلى ذلك فإن التشوهات الوراثية التي يسببها السيسبلاتين في الحيوانات المنوية المتبقية تضعف قدرتها على الإخصاب. (Azarbarz *et al.*, 2020; Karimi *et al.*, 2018)، وعلى الرغم من عدم تحديد آلية محددة لسمية الخصية الناتجة عن السيسبلاتين بشكل كامل، إلا أن الدراسات تشير إلى أن الإجهاد التأكسدي يؤدي دوراً هاماً في هذه العملية. يتسبب السيسبلاتين في زيادة إنتاج الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS) والأنواع التفاعلية

للنيتروجين (RNS) في خلايا الخصية مما يسبب تحطم الأغشية الخلوية بسبب بيروكسيد الدهون واستنفاد مضادات الأكسدة وتلف الحامض النووي، وتعديل البروتينات، وهذه الأضرار تعمل بدورها إلى اختلال التوازن بين العمليات المؤكسدة والمضادة للأكسدة، وارتفاع حالات الالتهاب ويساهم في موت الخلايا المبرمج. تؤثر هذه التغيرات سلباً على وظيفة خلايا لايدك المسؤولة عن إنتاج هرمون التستوستيرون، مما يؤدي إلى خلل في الغدد التناسلية وظهور أعراض العقم (Shati., 2019; Yaman (and Topcu-Tarladaçalisir, 2018).



الشكل (2-5): مسار افتراضي يصف الآلية الكامنة المحتملة للسمية التكاثرية الناجمة عن السيسبلاتين (Afsar et al., 2017)

7.2 الجهاز التناسلي الذكري Male reproductive system

يتألف الجهاز التناسلي الذكري من مجموعة الأعضاء الداخلية والخارجية ، وتتميز المكونات بوجود أوعية دموية جيدة، والغدد التناسلية، والقنوات لتعزيز تكوين الحيوانات المنوية وتخزينها وإنتاج الأندروجينات المهمة للتكاثر (Halvorsen, 2021)، ويعد هرمون التستوستيرون Testosterone الذي يتم إنتاجه من خلايا لايدك الأندروجين الذكري الرئيس ويمكن تحويله في المحيط إلى شكل أكثر نشاطاً، مثل ثنائي هيدروتستوستيرون Dihydrotestosterone، وتشمل الهرمونات الرئيسية الأخرى هرمون Inhibin B وهرمون المادة المثبطة لمولريان (MIS) Mullerian Inhibiting Substance، وكلاهما تنتجها خلايا سيرتولي في الخصيتين، أما الهرمونات المنظمة للتكاثر هي الهرمون المحفز للجريب (FSH) والهرمون اللوتيني Luteinizing hormone (LH) اللذان يتم إطلاقهما من الفص الامامي للغدة النخامية ويتم تنظيمهما بواسطة الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH) الذي ينتج عن منطقة تحت المهاد، وتشكل هذه الهرمونات معاً المحور تحت المهاد والغدة النخامية والغدد التناسلية الذي يعزز ويحافظ على النمو والوظيفة الجنسية لدى الرجال (Tiwana and Leslie, 2023).

1.7.2 الخصية Testis

تعد الخصيتان من الأعضاء الرئيسة في الجهاز التناسلي الذكري، وتتألف من جسمين بيضاوين معلقين خارج البطن في كيس الصفن ومفصولين عن بعضهما بواسطة حاجز ويحيط بكل خصية داخل كيس الصفن ثلاث طبقات مختلفة (Seevagan et al., 2019). وإن الوظائف الرئيسة للخصيتين هي تكوين وإفراز التستوستيرون وإنتاج الحيوانات المنوية (Lara et al., 2018). تتكون كل خصية من (250-300) فصيص، ويتكون كل فصيص من (1-3) من الأنابيب المنوية كثيرة الالتواء حيث تلتف حول بعضها عدة مرات وتنقل هذه الأنابيب الحيوانات المنوية خارج الخصية (Morton and Crawley, 2018; Marieb and Hoehn, 2018). تتميز الخصية بتكامل وظيفي دقيق بين عنصرين رئيسين: الأنابيب المنوية، وخلايا لايدك، تتخصص الأولى في عملية تكوين الحيوانات المنوية (Spermatogenesis)، وفي المقابل تتولى خلايا لايدك الموجودة في الحيز البيني بين الأنابيب المنوية تكوين إفراز هرمون التستوستيرون، الهرمون المسؤول عن تطوير الصفات الجنسية الثانوية والحفاظ على الوظائف التناسلية الذكورية وعلى الرغم من التخصص الوظيفي لكل منهما، فإن كلا العنصرين يعملان بشكل مترابط ومتكامل لضمان إنتاج حيوانات منوية سليمة وفعالة (Yang et al., 2022).

2.7.2 تركيب الخصية Testicular Structure

تشكل الأنابيب المنوية الوحدة الوظيفية الأساسية للخصية، وتتكون من ثلاثة أنواع أساسية من الخلايا: الخلايا الجرثومية، وخلايا سيرتولي، والخلايا العضلية المحيطة بالأنبوب، وتؤدي كل من هذه الخلايا دورًا حاسمًا في عملية تكوين الحيوانات المنوية (Spermatogenesis)، فالخلايا الجرثومية هي الخلايا الجذعية التي تنقسم وتتمايز لتكوين الحيوانات المنوية، بينما توفر خلايا سيرتولي الدعم والتغذية للخلايا الجرثومية طوال مراحل نموها، كما أنها تنظم البيئة الميكروية داخل الأنبوب المنوي، وتؤدي دورًا هامًا في عملية النضوج، أما الخلايا العضلية المحيطة بالأنبوب فتحيط بالأنبوب المنوي وتساهم في حركة السائل داخل الأنبوب ونقل الحيوانات المنوية النامية (Hofmann et al., 2021; Shah et al., 2022)، وتؤدي خلايا سيرتولي دورًا محوريًا في تنظيم بيئة الأنبوب المنوي فهي لا تقتصر على توفير الدعم والتغذية للخلايا الجرثومية بل تساهم في تنظيم إنتاج الإندروجينات وإفراز مجموعة متنوعة من الببتيدات الحيوية (Wu, S et al., 2020) وهذه الببتيدات تعمل كوسائط اتصال بين خلايا سيرتولي والخلايا الجرثومية مما يساهم في تنظيم عملية تكوين الحيوانات المنوية والحفاظ على الخصوبة (Hofmann et al., 2022)، كما تؤدي الخلايا العضلية المحيطة بالأنبوب دورًا حيويًا في تنظيم الحركة داخل الأنبوب المنوي وإفراز عوامل النمو التي تدعم بقاء الخلايا الجذعية المنوية وتطورها (Chen et al., 2016).

3.7.2 تكوين الحيوانات المنوية Spermatogenesis

هي مجمل الخطوات بدءًا من الخلايا الجذعية المنوية وحتى تكوين الحيوانات المنوية الناضجة (Obukohwo et al., 2021)، وتتميز هذه العملية بسلسلة معقدة من الانقسامات الخلوية والتحويلات النووية والسييتوبلازمية، تبدأ العملية بانقسام الخلايا الجذعية المنوية وتكوين سليفة النطف Spermatogonia عبر الانقسام الخلوي الاعتيادي، ثم لتكوين الخلايا النطفية Spermatocytes وتمايزها التي تخضع بدورها للانقسام الاختزالي لتكوين الأرومة النطفية Spermatids، وتخضع الأرومة النطفية لمرحلة النضوج النهائي لتكوين الحيوانات المنوية spermatozoa (Linn et al., 2021). تتكون عملية تكوين الحيوانات المنوية من سلسلة من الأحداث الخلوية التي تتضمن:

(أ) تجديد الخلايا الجذعية وتكوين سليفة النطف Spermatogonia عبر الانقسام الخلوي الاعتيادي.

(ب) انتقال الخلايا النطفية Spermatocytes وتمايزها.

(ج) تكوين أرومات النطف Spermatids أحادية الصيغة الصبغية عبر الانقسام الاختزالي الأول/الثاني.

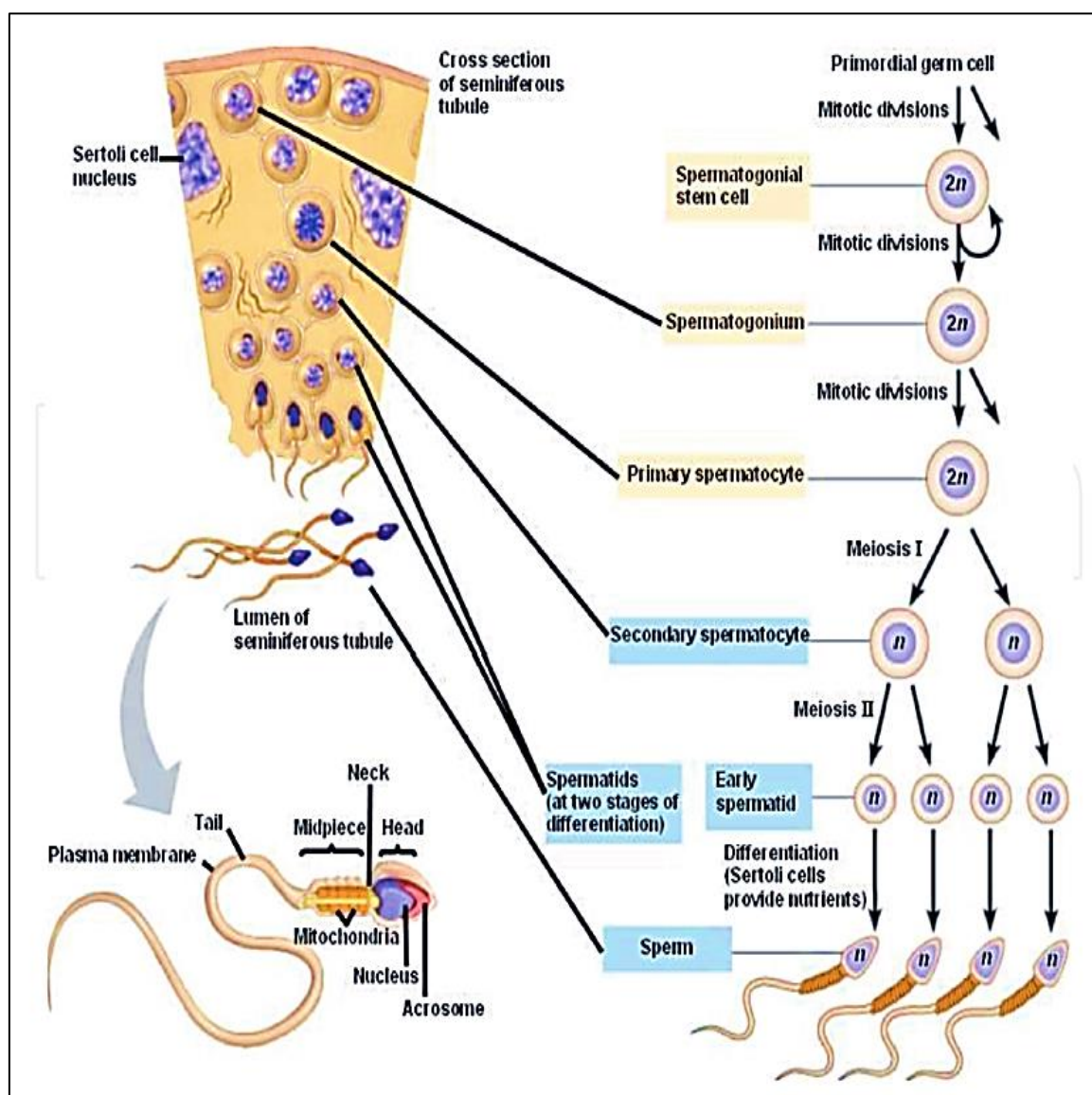
(د) النضج الشكلي النهائي لارومات النطف Spermatids لتصبح خلايا نطفية ناضجة Spermatozoa عبر تكوين الحيوانات المنوية Spermiogenesis (Dos Santos, 2020).

تتضمن عملية تكوين الحيوانات المنوية ثلاث عمليات معقدة متكاملة تبدأ عند بداية البلوغ (Hirose et al., 2020):

- **الانقسام الخلوي الاعتيادي Mitotic cell division:** تخضع خلايا سليفات النطف spermatogenic ثنائية المجموعة الكروموسومية لعملية تكاثر وانقسام متكرر لتعطي مجموعتين متميزتين من الخلايا المنوية الأولية، وتتميز هذه الخلايا المنوية الأولية بحجمها الكبير ونواتها الكبيرة نسبياً مقارنة بالخلايا الجرثومية الأخرى مما يجعلها أكبر الخلايا الجرثومية في الظهارة الجرثومية. (Linn et al., 2021).

- **الانقسام الاختزالي الخلوي الأول Meiotic Cell Division I:** يبدأ في الخلايا المنوية الأولية داخل الظهارة الجرثومية للأنابيب المنوية وبشكل خاص في الحيز القاعدي، وتتم هذه العملية بعدة مراحل تبدأ باللبوتين (Leptotene) وتنتهي بالانفصال الكامل للكروماتيدات الشقيقة إذ تنتقل الخلايا المنوية الأولية من الحيز القاعدي إلى الحيز الداخلي للأنبوب، وهذا الانتقال يوفر البيئة المناسبة لحدوث الانقسام الاختزالي وتكوين الحيوانات المنوية تتميز هذه المرحلة بتزاوج الكروموسومات المتجانسة وتبادل المادة الوراثية بينها مما يؤدي إلى زيادة التنوع الجيني، وفي نهاية الانقسام الاختزالي الأول تتكون خليتان منويتان ثانويتان أحاديتا الصيغة الصبغية، وهذه العملية تعد حجر الأساس لتكوين الحيوانات المنوية الناضجة (Hirose et al., 2020).

- **الانقسام الخلوي الاختزالي الثاني Meiotic Cell Division II:** تنقسم كل خلية منوية ثانوية أحادية الصبغيات إلى خليتين منويتين spermatids أحاديتي الصبغيات مما ينتج عنه أربع خلايا أحادية الصبغيات، وتحدث هذه العملية بسرعة ولا يحدث تضاعف الحامض النووي (Linn et al., 2021).



الشكل (2-6): تكوين الحيوانات المنوية (Linn et al., 2021).

4.7.2 الأنسجة الخلالية Interstitial Tissues

تُعد الأنسجة الخلالية للخصية بيئة معقدة تتكون من مجموعة متنوعة من الخلايا مثل خلايا لايدك المسؤولة عن تكوين الهرمونات التكاثرية، ونوعين من الخلايا المناعية حول الأنابيب، والخلايا البلعمية الخلالية، وتؤدي الخلايا تأثيراً متكاملاً في الحفاظ على الخصية، وتساهم الخلايا البلعمية في تنظيم عملية تكوين الحيوانات المنوية من خلال تنشيط تكاثرها وتمايزها، كما توفر هذه الخلايا بيئة مناسبة لخلايا لايدك وتساهم في وظائف المناعة في الخصية مع الاستقرار على حاجز الدم والخصية، وبذلك فإن التفاعل بين هذه الخلايا المختلفة يضمن الحفاظ على بيئة مناسبة لعملية تكوين الحيوانات المنوية (Lokka et al., 2020).

5.7.2 البربخ Epididymis

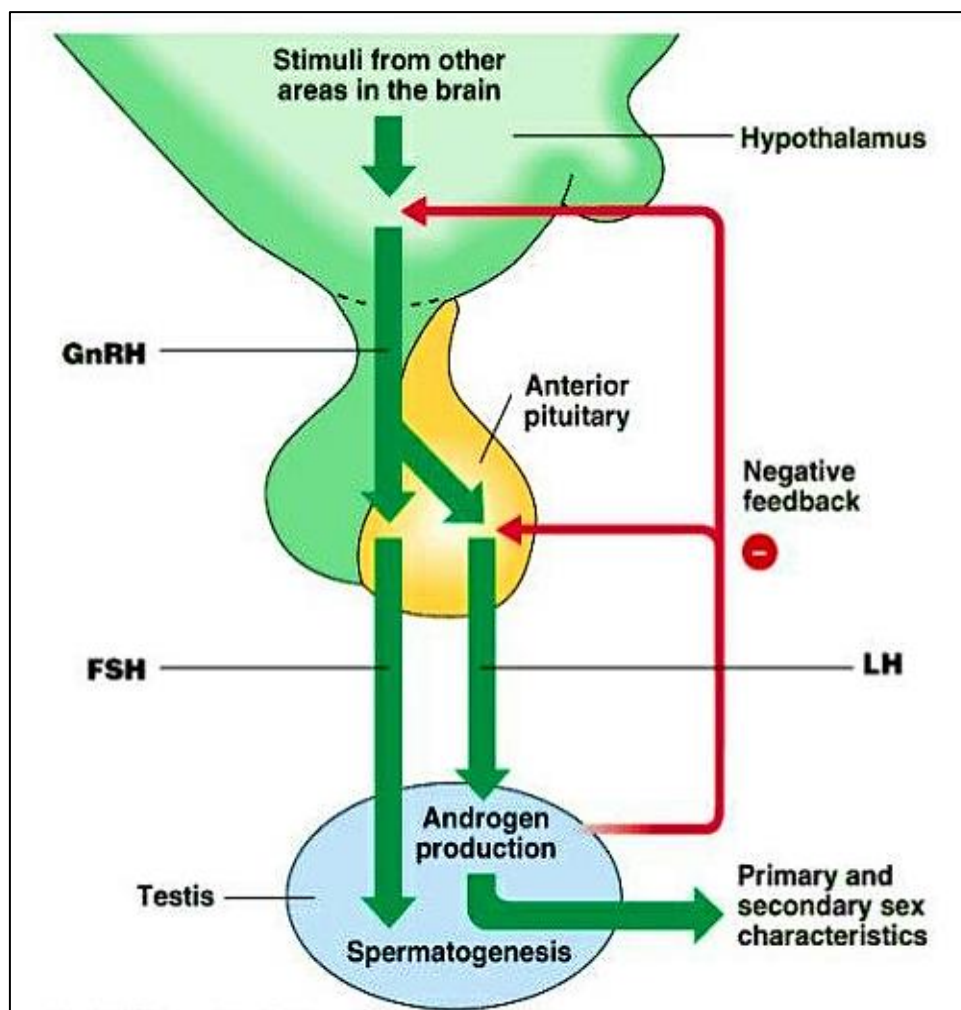
يعد البربخ عضواً أنبوبياً ملتصقاً طويلاً يقع خلف الخصية، ويتكون من ثلاثة أجزاء رئيسية: الرأس، والجسم، والذنب. ينشأ الرأس من شبكية الخصية ويتكون من الأنابيب الدقيقة التي تستقبل الحيوانات المنوية الناضجة حديثاً، يتحول الرأس تدريجياً إلى الجسم الذي يمتلك بنية أكثر تعقيداً يتكون من أنبوبة واحدة ملتفة حول نفسها، أما الذنب فهو الجزء الأخير من البربخ ويمثل بداية القناة الناقلة للحيوانات المنوية إذ تزداد قطر الأنبوبة وسمك جدارها استعداداً لنقل الحيوانات المنوية نحو القناة الدافقة (Wang *et al.*, 2024; Sullivan *et al.*, 2019)، ويؤدي البربخ وظائف حيوية متعددة في الجهاز التناسلي الذكري بما في ذلك نقل الحيوانات المنوية الناضجة من الخصية إلى القناة الناقلة، وتوفير بيئة مناسبة لنضوج الحيوانات المنوية عن طريق عمليات امتصاص وإفراز المواد المغذية والأيونات، فضلاً عن دوره في نضوج الحيوانات المنوية، ويعمل البربخ كمخزن مؤقت للحيوانات المنوية الناضجة حيث يتم تخزين الحيوانات المنوية في الذنب حتى تكون هناك حاجة إليها أثناء القذف، وتوفر بيئة البربخ الظروف المثالية لتخزين الحيوانات المنوية والحفاظ على قدرتها على الحركة والإخصاب (Akbarsha *et al.*, 2015).

6.7.2 تنظيم الهرمونات في نمو الخصيتين ووظيفتهما

Hormone Regulation in Testicular Development and Function

يشكل المحور تحت المهاد – الغدة النخامية – الغدة التناسلية (HPG) النظام الرئيس لتنظيم النمو والوظائف التكاثرية للخصيتين، ويبدأ هذا المحور بإطلاق الهرمون المحرر للغدة التناسلية (GnRH) من تحت المهاد والذي ينشط الغدة النخامية على إفراز هرموني LH وFSH، ويعمل هرمون LH على تحفيز خلايا لايدك لإنتاج هرمون التستوستيرون الذي بدوره يحفز نمو الخصية وتكوين الحيوانات المنوية وتطور الخصائص الجنسية الثانوية الذكورية، بينما يعمل هرمون FSH بشكل متكامل مع التستوستيرون لدعم نمو الأنابيب المنوية وتكوين الحازج الدموي النطفي، وبذلك فإن التفاعل المعقد بين هذه الهرمونات يضمن وظيفة الخصية بشكل طبيعي، ويؤدي التستوستيرون دوراً محورياً في تطور الخصائص الجنسية الذكورية وتكوين الحيوانات المنوية (Wang *et al.*, 2023)، بينما يساهم الببتيد شبيه الانسولين (INSL3) في نزول الخصيتين، ويعمل FSH على تحفيز خلايا سيرتولي لدعم تكوين الحيوانات المنوية، بينما يثبط الإنهيبين إفراز FSH، التوازن الدقيق بين هذه الهرمونات ضروري للحفاظ على وظيفة الخصية بشكل طبيعي وأي خلل في هذا التوازن يمكن أن يؤدي إلى مشاكل في الخصوبة أو أمراض أخرى في الجهاز التناسلي. (Li *et al.*, 2024)

يتم إنتاج التستوستيرون وإفرازه بشكل أساسي بواسطة خلايا لايدريك في الخصيتين من خلال سلسلة من التفاعلات الأنزيمية. يتم التحكم في تنظيم مستويات التستوستيرون من خلال آليات التغذية الراجعة السلبية لمحور HPG، بالإضافة إلى العوامل المحلية داخل الخصيتين. ويعد التطور السليم لخلايا لايدريك أثناء البلوغ ضروريًا لبدء تكوين الحيوانات المنوية وتعزيز الخصائص الجنسية الثانوية لدى الذكور (Ye et al., 2017).



الشكل (2-7): تنظيم الهرمونات في نمو الخصيتين (Li et al., 2024)

8.2 العوامل المسببة للعقم عند الذكور

Factors Causing Male Infertility

1- دوالي الخصية Varicocele

هي توسع والتواء مرضي في الوريدية الوريدية في كيس الصفن، ناتج عن ارتجاع الأوردة، والذي غالبًا ما يكون في الجانب الأيسر تُصيب هذه الحالة 15% من الرجال، وهي سبب رئيسي

للعم، كما انه حالة متعددة العوامل ناتجة عن أسباب وراثية وفوق جينية، وبيئية (Naderi et al., 2025). اذ يتسبب في ارتفاع درجة حرارة كيس الصفن، والإجهاد التأكسدي، وضعف إنتاج الحيوانات المنوية التي تؤثر على الخصوبة (Hassanin et al., 2018).

2- العوامل الوراثية Genetic factors

أظهرت الدراسات التي أجريت على الكروموسومات الجسدية لدى الرجال المصابين بالعقم أن حوالي ١٥٪ من الرجال الذين يعانون من انعدام الحيوانات المنوية و ٥٪ من الرجال الذين يعانون من قلة الحيوانات المنوية لديهم نمط نووي غير طبيعي، كما أن المريض الذي يقل عدد حيواناته المنوية عن 10 ملايين يكون أكثر عرضة لخطر التشوهات البنيوية الجسدية بعشر مرات من عامة السكان، أكثر شذوذ الكروموسومات الجنسية شيوعاً لدى الرجال هو متلازمة كلاينفلتر (Klinefelter syndrome (KS; 47XXY (Xu et al., 2022). يبلغ معدل الإصابة لدى المواليد الذكور حوالي 600/1 (150 لكل 100,000 مولود حي) (Chang et al., 2020).

3- المعادن الثقيلة Heavy Metals

تؤثر المعادن الثقيلة مثل (الرصاص والكاديوم والزنك والزرنيخ) وأبخرة لحام المعادن مثل ثاني كبريتيد الكربون والأوزون إلى إتلاف الحيوانات المنوية (Abilash and Sridharan, 2024; Adeogun et al., 2024; Bhardwaj et al., 2024)، يُمكن أن يُقلل التعرض للكاديوم والذي غالباً ما يكون من الطعام الملوث أو التدخين، من عدد الحيوانات المنوية عن طريق إتلاف الحامض النووي للحيوانات المنوية وتحفيز الإجهاد التأكسدي. وفي الوقت نفسه ترتبط مستويات النحاس المرتفعة في بلازما السائل المنوي (الممتص من الغذاء أو المعرض للبيئة) سلباً بتركيزات الحيوانات المنوية. كما يُمكن أن يؤدي الحديد إلى الإجهاد التأكسدي عن طريق زيادة تكوين أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، ويميل الرجال المصابون بالعقم إلى ارتفاع مستويات الحديد في بلازما السائل المنوي، حيث تُلحق هذه الأنواع من الأوكسجين التفاعلية في السائل المنوي الضرر بأغشية الخلايا والبروتينات والحامض النووي في خلايا الحيوانات المنوية مما يؤدي إلى ضعف جودة الحيوانات المنوية والعقم (Wagner et al., 2018).

4- المبيدات الحشرية Pesticide

يمكن أن تؤثر المبيدات الحشرية سلباً على الجهاز التناسلي الذكري وجودة السائل المنوي تشمل المبيدات الحشرية الأكثر ضرراً بالصحة التكاثرية للذكور الليندين و DDT (مبيدات الكلور العضوي)

والملائثيون والكلوربيريفوس (الفوسفات العضوية). تعمل هذه المبيدات الحشرية على تعطيل وظيفة الغدد الصماء وتقليل جودة السائل المنوي وإضعاف إنتاج الحيوانات المنوية بسبب اختلال التوازن الهرموني والإجهاد التأكسدي ويمكن أن يؤدي التعرض لمبيدات الكلور العضوي إلى تعطيل تكوين الحيوانات المنوية عن طريق زيادة الإجهاد التأكسدي وتعطيل الوظائف الهرمونية مما يؤثر على سلامة الحامض النووي، كما تضر مبيدات الفوسفات العضوية بوظيفة البربخ والحوصلة المنوية ووظيفة البروستات عن طريق التسبب في التهاب وتغيير نشاط الإنزيمات وقد يؤدي التعرض طويل الأمد إلى حالات صحية خطيرة وعقم دائم ومشاكل صحية أخرى طويلة الأمد (Mahmoud *et al.*,2025; Moreira *et al.*,2024).

5- الإشعاع Radiation

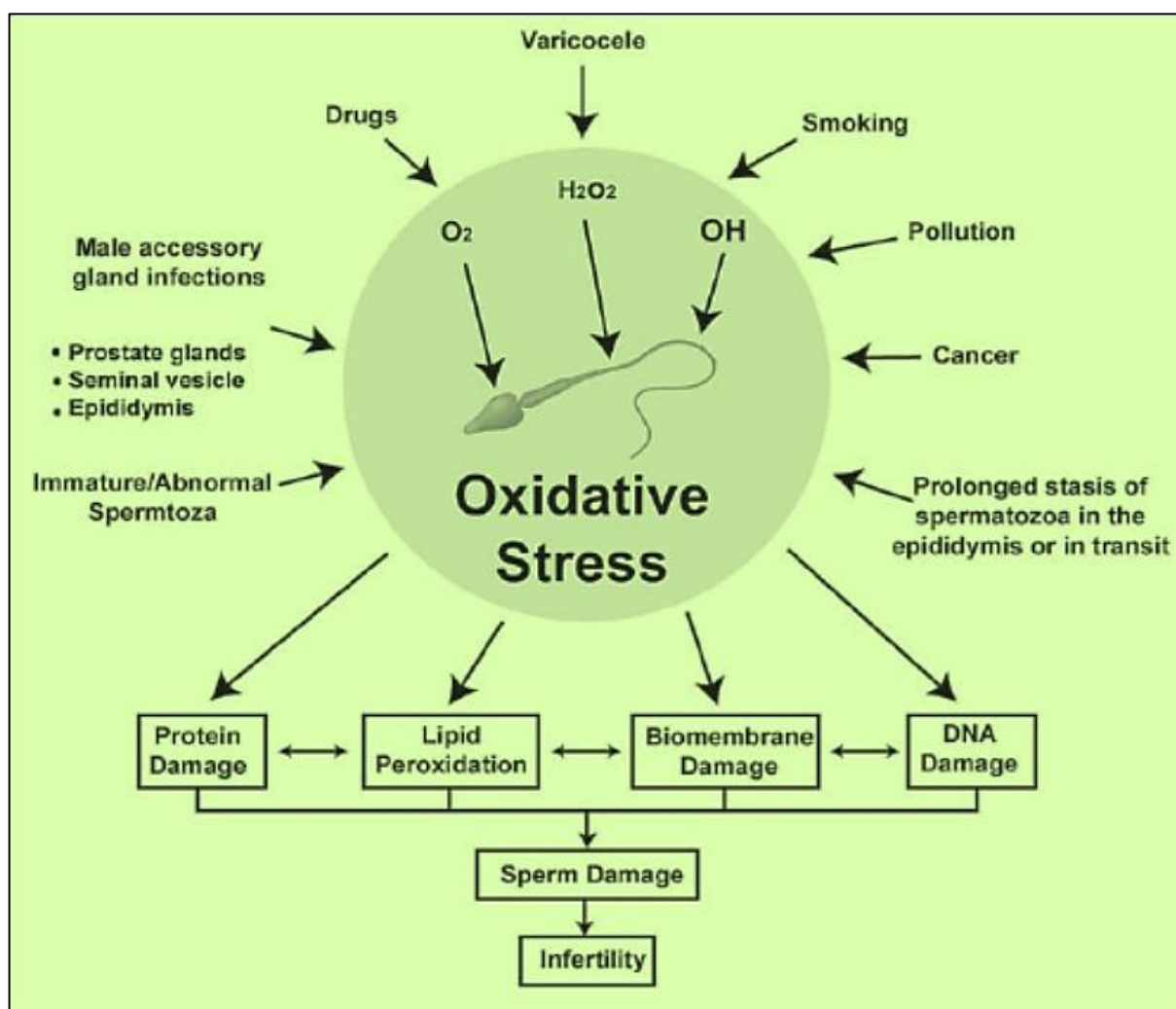
يرتبط التعرض للإشعاع الكهرومغناطيسي (EMR) من أجهزة مثل الهواتف المحمولة بضرر تكاثري لدى الذكور من خلال إحداث إجهاد تأكسدي، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) يمكن لهذه الأنواع أن تتلف الحامض النووي للحيوانات المنوية، وتقلل من حركتها، وتغير شكلها، مما يؤدي في النهاية إلى ضعف الخصوبة، وللإشعاع نوعان: مؤين وغير مؤين (Korhonen *et al.*,2025; Simson *et al.*,2024). فالتعرض للإشعاع الكهرومغناطيسي للترددات الراديوية على وجه الخصوص يمكن أن يضر بالجهاز التناسلي الذكري من خلال التأثير على عمليات خلايا لايديك بما في ذلك إنتاج هرمون التستوستيرون (Jangid and Singh,2024). ووفقاً لدراسات أجريت على الحيوانات يمكن أن يكون للإشعاع الكهرومغناطيسي للهواتف المحمولة تأثير ضار على أنسجة الخصية وخصائص الحيوانات المنوية مثل شكلها وحركتها وقابليتها للحياة وعددها (Assefa *et al.*,2025).

6- التدخين Smoking

أشارت الدراسات إلى أن التدخين له آثار سلبية على تكوين الحيوانات المنوية لدى كل من الرجال الذين يعانون من العقم والخصوبة، مما يجعله عامل خطر على الصحة التكاثرية للذكور (Cargnelutti *et al.*, 2023). يحتوي دخان التبغ على الرصاص والكاديوم، مما يساهم في انخفاض خصوبة الذكور من خلال مسارات الإجهاد التأكسدي، مما يؤدي إلى تدمير الحامض النووي للحيوانات المنوية وتقليل إنتاج الحيوانات المنوية، وغالبًا ما يحتاج المدخنون إلى المزيد من محاولات التلقيح الصناعي لتحقيق الحمل (Fan *et al.*, 2024).

7- النظام الغذائي والسمنة Diet and Obesity Healthy

ترتبط الأنظمة الغذائية الصحية الغنية بالمواد الكيميائية النباتية والأحماض الدهنية ومضادات الأكسدة والمغذيات الدقيقة بنتائج أفضل للصحة، كما يمكن أن تساعد الأنظمة الغذائية التي تحتوي على أحماض أوميكا 3 الدهنية في تقليل الالتهاب والإجهاد التأكسدي وتحسين صحة الحيوانات المنوية وحركتها، وتُعد الأسماك الدهنية مثل السردين والسلمون مصدرًا مهمًا لأحماض أوميكا 3 الدهنية، كما تحتوي الخضراوات الورقية الخضراء والمكسرات والتوت على مضادات أكسدة تساعد في منع الجذور الحرة وحماية الحامض النووي للحيوانات المنوية من التلف. تعد المحار والبقوليات واللحوم الحمراء غنية بالزنك مما يدعم تكوين الحيوانات المنوية وتنظيم الهرمونات لتحسين جودة الحيوانات المنوية وزيادة عددها، أن الفلفل الحلو والحمضيات الغنية بفيتامين C تعكس الإجهاد التأكسدي كمضاد للأكسدة، يمكن أن تؤدي السمعة إلى اختلالات هرمونية مثل انخفاض هرمون التستوستيرون وزيادة هرمون الإستروجين، والإجهاد الحراري الناتج عن زيادة دهون الجسم، وارتفاع درجة حرارة كيس الصفن، وضعف تكوين الحيوانات المنوية الناتج عن بروتينات الصدمة الحرارية، مع ارتباط ارتفاع مؤشر كتلة الجسم بالعقم (Chaudhuri et al.,2022). أشارت دراسة أجريت في إيران حول العلاقة بين جودة الحيوانات المنوية والسمعة إلى أن الرجال الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم أعلى من 30 لديهم متوسط عدد أقل من الحيوانات المنوية بنسبة 20٪، وتقل حركتهم مقارنة بالأشخاص الذين لديهم مؤشر كتلة الجسم أقل من 30. كما أفادوا أيضًا أن السمعة لها علاقة مباشرة بالعقم لأنها تزيد من فرص العقم بنسبة 30٪ (Craig et al.,2017). ارتبطت الحياة المستقرة والسمعة بانخفاض خصوبة الذكور (Gaskins et al.,2014)؛ مع التقدم في السن يزداد الإجهاد التأكسدي في خلايا الحيوانات المنوية، وتنخفض قدرة إصلاح الحامض النووي (Kaltsas et al.,2024).



شكل (2-8): العوامل التي تؤثر على خصوبة الذكور (Khudhair,2016)

9.2 الاجهاد التأكسدي Oxidative stress

بعد حالة فسيولوجية تتميز بإنتاج مفرط (ROS) وضعف الدفاع المضاد للأكسدة في الجسم عن المستوى الطبيعي. ROS هي جزيئات شديدة التفاعل، تشمل الجذور الحرة مثل سوبر أوكسايد ($O_2^{\bullet-}$)، و (OH)، والأنواع غير الجذرية مثل (H_2O_2)، والتي تعد نواتج طبيعية لعملية الأيض الخلوي وتؤدي أدواراً مهمة في إشارات الخلايا، والاستجابات المناعية، والعمليات الفسيولوجية الأخرى (Birben et al., 2012). ومع ذلك عندما يتجاوز إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية قدرة الجسم على تعديلها، يمكن أن يؤدي ذلك إلى تلف تأكسدي للدهون والبروتينات والحامض النووي وهذا التلف يمكن أن يعطل وظائف الخلايا ويساهم في الإصابة بأمراض متنوعة، بما في ذلك العقم عند الذكور (Sharifi-Rad et al., 2020).

1.9.2 الاجهاد التأكسدي الناتج عن للسيسبلاتين

Oxidative stress caused by Cisplatin

يعد الاستعمال السريري للسيسبلاتين مقيدا إلى حد كبير بسبب مخاطره، وخاصة سمية الخصية وقد ثبت عدد من الدراسات (Gad *et al.*, 2024;; Mesbahzadeh *et al.*, 2021; Kohsaka *et al.*, 2020) وأن الآلية التي يؤثر بها السيبلاتين على وظيفة الخصية تشمل انخفاض تركيز الحيوانات المنوية في البربخ إلى مستوى فقدان النطاف، وانخفاض حركة الحيوانات المنوية وحيويتها، بالإضافة إلى زيادة في نسبة الحيوانات المنوية غير السوية ونقصان في هرمون التستوستيرون وأنشطة مضادات الأكسدة إلى جانب زيادة مستوى السيتوكينات المسببة للالتهابات ($\text{TNF-}\alpha$ و $\text{NF-}\kappa\text{B}$) والى الجهاد التأكسدي، إذ يتسبب الإجهاد الناتج عن السيبلاتين في زيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تحفز الوسائط المسببة للالتهاب مثل تنشيط مسار إشارات ($\text{NF-}\kappa\text{B}$) وهو الوسط الرئيسي للاستجابة الالتهابية (Makled and Said, 2021).

كما يعد ($\text{TNF-}\alpha$) أحد أهم السيتوكينات المسببة للالتهابات التي تحفز تلف الخلايا ومن المعروف أيضاً أنه يشارك في الفسيولوجيا المرضية للخصية، كما تؤدي المستويات العالية من $\text{TNF-}\alpha$ إلى ضرر كبير في وظيفة الحيوانات المنوية (Moradi *et al.*, 2021). كما يمكن للسيتوكينات مثل $\text{TNF-}\alpha$ أن ترفع من مستويات النتريت الإجمالية عن طريق تنظيم تعبير الانزيمات التي تحفز إنتاج اوكسيد النتريك وبالتالي إلى ارتفاع توليد أكسيد النيتروجين (NO) (Sherif *et al.*, 2014). تتفاعل مستويات أكسيد النيتروجين المرتفعة بدورها مع سوبر اوكسايد (O^{2-}) لإنتاج جذور البيروكسينيتريت (Peroxynitrite) التي تؤدي إلى تأثيرات ضارة من ضمنها سمية الخصية (Othman *et al.*, 2023).

2.9.2 تأثير الاجهاد التأكسدي على الجهاز التناسلي الذكري

Effect of oxidative stress on male reproductive system

الجهاز التناسلي الذكري معرض بشكل خاص للإجهاد التأكسدي والذي يرجع أساسا إلى الخصائص الفريدة لخلايا الحيوانات المنوية، إذ تحتوي أغشية الخلايا المنوية على أحماض دهنية غير مشبعة بدرجة عالية، مما يجعلها معرضة بشدة لهجوم ROS بالإضافة إلى ذلك تحتوي الحيوانات المنوية على أنظمة إنزيمية مضادة للأكسدة محدودة، مما يزيد من زيادة قابليتها للضرر التأكسدي (Mannucci *et al.*, 2022)، وكما يعد بيروكسيد الدهون أحد الآليات الرئيسية التي يؤثر من خلالها الإجهاد التأكسدي على الوظيفة التناسلية للذكور إذ تقوم الجذور الحرة بمهاجمة الأحماض الدهنية غير المشبعة الموجودة في

أغشية الخلايا المنوية، و يسبب تكوين بيروكسيد الدهون وتلف الأغشية، وبالتالي ضعف حركة الحيوانات المنوية وانخفاض قدرتها على الإخصاب (Aitken and Drevet, 2020).

كما يؤثر على الوظيفة التناسلية للذكور من خلال أكسدة البروتين حيث يمكن لـ ROS تعديل الأحماض الأمينية في الحيوانات المنوية بشكل مؤكسد، ويسبب تغييرات هيكلية وإعاقات وظيفية ويمكن أن يؤثر على جوانب مختلفة من فسيولوجيا الحيوانات المنوية، بما في ذلك الحركة وتعبئة الحامض النووي، والقدرة على الإخصاب (Nowicka-Bauer and Nixon, 2020)، وتسبب هذه الآليات الضوء بشكل جماعي على التأثير الكبير للإجهاد التأكسدي على الوظيفة التكاثرية للذكور، إذ يساهم بيروكسيد الدهون في أغشية خلايا الحيوانات المنوية وأكسدة البروتين وتلف الحامض النووي في ضعف حركة الحيوانات المنوية، وانخفاض إمكانية الخصوبة وزيادة خطر العقم (Bansal and Bilaspuri, 2011)، وتم ربط الإجهاد التأكسدي بانخفاض عدد الحيوانات المنوية، وهي حالة تعرف باسم قلة النطاف (Oligospermia)، كما تعمل المستويات العالية من (ROS) إلى حدوث ضرر مؤكسد لخلايا الحيوانات المنوية، مما يؤدي إلى موت الخلايا من خلال موت الخلايا المبرمج ومما يؤثر على خصوبة الرجال (Bui et al., 2018).

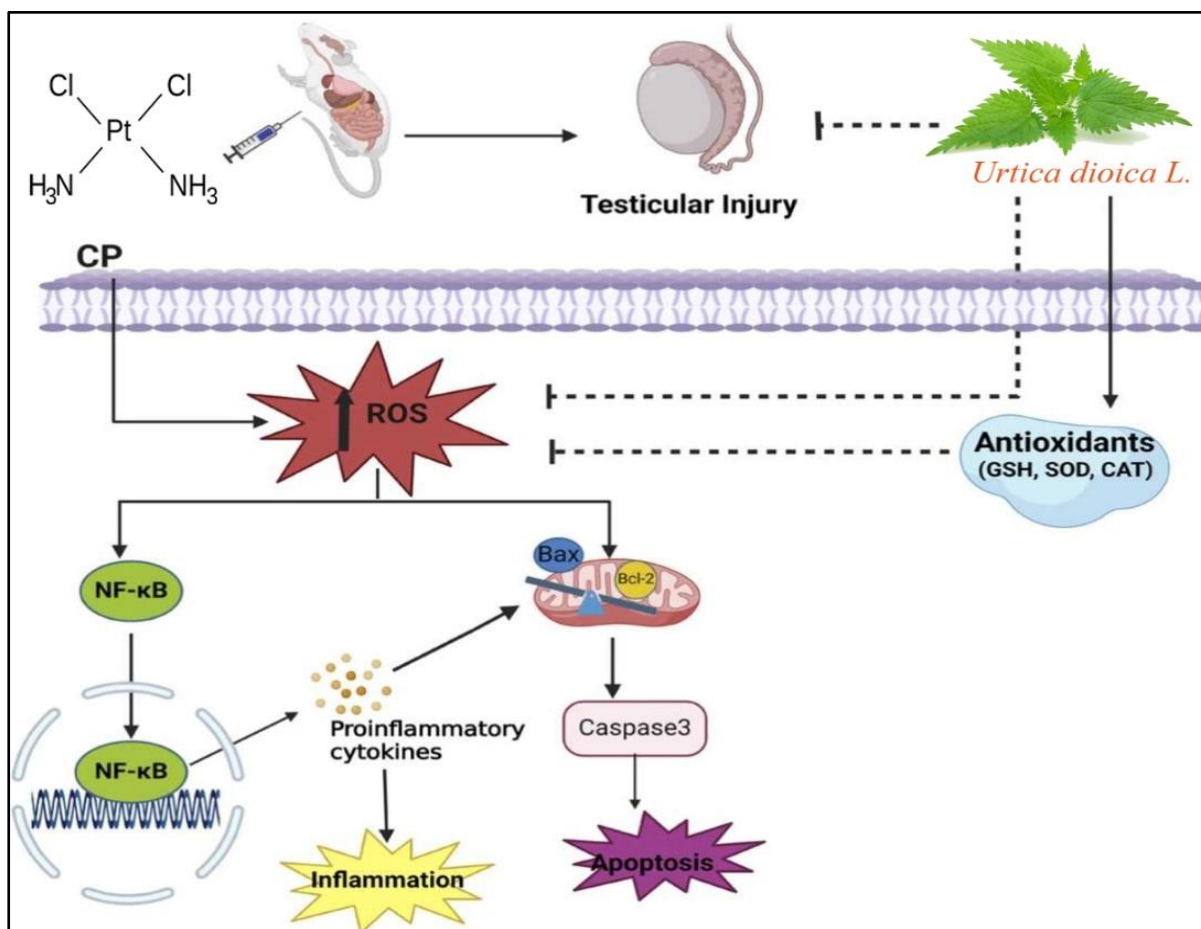
يؤثر الإجهاد التأكسدي بشكل كبير على حركة الحيوانات المنوية، التي تشير إلى قدرة الحيوانات المنوية على التحرك والسباحة بفعالية، وأن أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) يمكن أن تعرقل حركة السوط في الحيوانات المنوية، مما يقلل من تقدمها الأمامي ويعيق قدرتها على التنقل عبر الجهاز التناسلي الأنثوي، ويُعرف هذا الانخفاض في بوهن النطفة (Asthenospermia)، والذي قد يؤثر على قدرة الحيوانات المنوية على الوصول للبويضة واختراقها أثناء عملية الإخصاب (Dutta et al., 2019).

يسهم الإجهاد التأكسدي في تشوه شكل الحيوانات المنوية، ويطلق عليها تشوه النطفة (Teratospermia). إذ يمكن (ROS) أن تسبب تشوهات هيكلية في الحيوانات المنوية، وشكلها ويضعف قدرتها على الإخصاب، كما تؤدي هذه التشوهات إلى إعاقة الإخصاب الناجح وتقليل فرص الحمل الصحي (Jakubik-Uljasz et al., 2020).

العديد من معايير الحيوانات المنوية بما في ذلك الشكل والحركة والعدد معرضة بشدة للجزور الحرة وبالتالي قللت الجزور الحرة من خصوبة الحيوانات المنوية، وأن وجود الإجهاد التأكسدي الناجم عن الجزور الحرة يساهم في تكوين وتطور الحيوانات المنوية غير السوية، ويقلل من عدد الحيوانات المنوية، ويؤدي إلى تغيير وتفتيت الحامض النووي للحيوانات المنوية (Ighodaro and Akinloye, 2018) وتؤدي هذه التعديلات على الحامض النووي للحيوانات المنوية إلى العقم (Shahat et al., 2020).

تعد الحيوانات المنوية حساسة بشكل خاص للإجهاد التأكسدي الناتج عن زيادة إنتاج الجذور الحرة مثل بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) يؤثر الإجهاد سلبيًا على الإخصاب. يمكن تفسير ذلك إلى عوامل منها قلة كمية الساييتوبلازم في الحيوانات المنوية، ووجود تركيزات عالية من الأحماض الدهنية غير المشبعة التي تجعلها أكثر عرضة للتلف التأكسدي. كما أن الآليات الدفاعية المضادة للأكسدة قد لا تكون كافية لحماية الحيوانات المنوية من الإجهاد الشديد، ويؤدي قلة جودتها وتأثير سلبي على الخصوبة (Ighodaro and Akinloye, 2018; Asadi et al., 2017). كما تتعرض هذه الخلايا للإجهاد التأكسدي نتيجة نقص إنزيمات مضادات الأكسدة الذاتية وقابليتها للتلف التأكسدي، التي تؤدي دوراً حاسماً في تقليل الجذور الحرة التي تهاجم غشاء الحيوانات المنوية وتسبب تلف الحامض النووي والبروتينات، ويؤدي نقص هذه المضادات إلى زيادة الأكسدة وتدهور جودة الحيوانات المنوية مما يؤثر سلبيًا على خصوبة الذكور (Zhaku et al., 2020; Bui et al., 2018).

وتؤدي الأنواع التفاعلية للأكسجين (ROS) الناتجة عن الإجهاد التأكسدي إلى تلف الحامض النووي للحيوانات المنوية بشكل مباشر، ونظراً لكونه مضغوطاً بشكل كبير، فإنه يكون أكثر عرضة للهجوم من قبل الجذور الحرة التي تسبب أضراراً مؤكسدة في شريط الحامض النووي، مما يؤدي إلى تجزئته وزيادة احتمالية حدوث الطفرات، وهذه الأضرار الوراثية ترتبط بانخفاض معدلات الإخصاب وتدهور جودة الأجنة، وزيادة خطر حدوث تشوهات خلقية في النسل (Hosen et al., 2015)، بالإضافة إلى تجزئة الحامض النووي، يمكن للإجهاد التأكسدي أن يؤثر أيضاً على السلامة العامة للحيوانات المنوية، إذ يتسبب الإجهاد في حدوث طفرات جينية وتشوهات كروموسومية داخل الحامض النووي والتي بدورها تؤثر سلبيًا على تطور الأجنة وتزيد من خطر حدوث تشوهات خلقية في النسل، أيضاً إن وجود طفرات جينية أو تشوهات كروموسومية في الحامض النووي للحيوانات المنوية يمكن أن يزيد من خطر الإجهاض، إذ أظهرت الدراسات حدوث علاقة وثيقة بين مستويات الإجهاد التأكسدي المرتفعة وزيادة احتمالية الإجهاض بسبب تلف الحامض النووي للحيوانات المنوية (Rashki Ghaleno et al., 2021)، بالإضافة إلى التسبب في كسر في شريط الحامض النووي يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى حدوث طفرات جينية وتشوهات كروموسومية في الحيوانات المنوية مما يهدد سلامة المادة الوراثية، وهذه التغيرات الوراثية تعمل سلبيًا على تطور الجنين وتزيد حدوث عيوب خلقية وإجهاض (Rashki Ghaleno et al., 2021).



شكل (2-9): تأثير الاجهاد التأكسدي الناتج عن السسبلاتين على الجهاز التكاثري الذكري (Almuqati, 2025)

3.8.2 تأثير مضادات الاكسدة وانواعها على الجهاز التناسلي الذكري

Effect of antioxidants and their types on the male reproductive system

مضادات الأكسدة (AOs) هي مركبات يمكنها تحييد أو منع التأثيرات الضارة لـ ROS وبالتالي تقليل الإجهاد، وهي تعمل إما من خلال التخلص المباشر من الجذور الحرة أو عن طريق تعزيز نشاط نظام الدفاع المضاد للأكسدة الداخلي في الجسم، تؤدي أنواع مضادات الأكسدة أدوارًا مهمة في الحفاظ على الصحة التكاثرية، ولها دور حاسم في الدفاع ضد الإجهاد التأكسدي، وهي تشمل إنزيمات مثل سوبر أوكسيد ديسموتاز (SOD) والكاتاليز والكلوتاثيون بيروكسيداز (GPx). يحفز SOD تحويل جذور سوبر أوكسايد إلى H_2O_2 ، بينما يقوم الكاتاليز و GPx بتكسير H_2O_2 إلى ماء وأوكسجين عن طريق تسهيل هذه التفاعلات الأنزيمية، فإنها تحيد بشكل فعال أنواع الأوكسجين التفاعلية وتمنع آثارها الضارة على خلايا الحيوانات المنوية من خلال آليات متعددة (Ighodaro and Akinloye, 2018). تتمثل الآلية الأساسية في التفاعل مع الجذور الحرة وتحييدها. كما تعمل مضادات الأكسدة الأولية بتحويل (Free radical) إلى جزيئات مستقرة وغير ضارة عن طريق التبرع بالإلكترون واحد. وبالتالي، فإنها

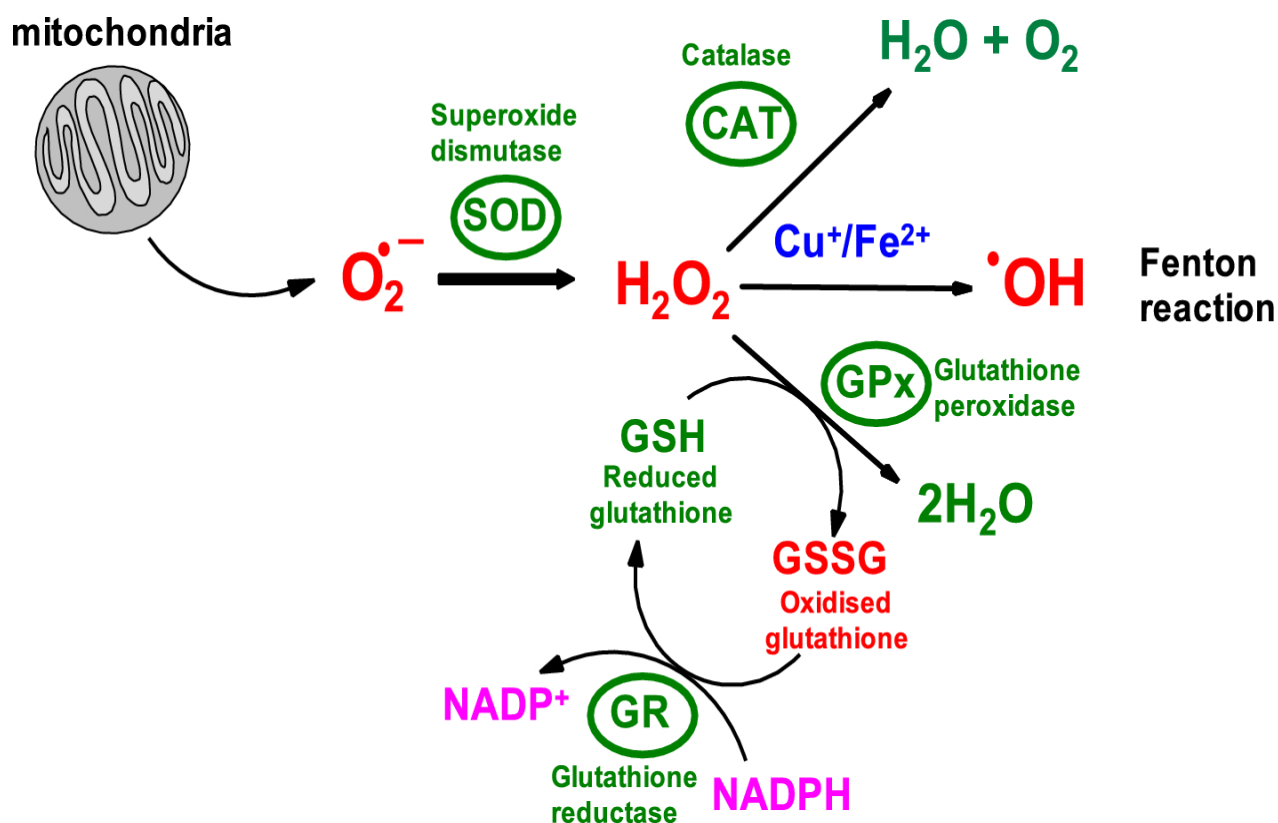
تقطع سلسلة التفاعلات المؤكسدة وتمنع انتشار الضرر على اختلاف الجزيئات الطبيعية، تميل مضادات الأكسدة إلى التبرع بالإلكترونات دون فقدان التوازن في بنيتها من خلال تكوين رابطة مع بعضها البعض (Hossain *et al.*, 2011). تشمل مضادات الأكسدة الموجودة في الثدييات البيليروبين Bilirubin والثيولات Thiols مثل الكلوتاثيون المختزل (GSH) وبعض فئات الفيتامينات والمعادن من البوليفينول الغذائي وما إلى ذلك (Gothai *et al.*, 2018)، لتجنب التلف التأكسدي، يجب الحفاظ على توازن بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة داخل الخلية، وتعمل مضادات الأكسدة كخط دفاع أول ضد الجذور الحرة، حيث تتبرع بالإلكترونات لتحييدها. ومع ذلك، فإن استمرار إنتاج الجذور الحرة يستنزف مخزون مضادات الأكسدة. لذلك، تؤدي إنزيمات مضادات الأكسدة دورًا حاسمًا في إعادة تدوير هذه المضادات والحفاظ على التوازن التأكسدي، وإنزيمات مضادات الأكسدة مجموعة من البروتينات الموجودة في البيئة الخلوية لتسهيل وتنظيم عملها في التخلص من الجذور الحرة. تتمثل الوظيفة الأساسية لإنزيمات مضادات الأكسدة في تسهيل آلية التبرع بالإلكترونات لمضادات الأكسدة وإعادة تدوير مضادات الأكسدة المؤكسدة إلى شكلها المختزل كما في التفاعل العكسي (Lei *et al.*, 2016).

تنقسم مضادات الأكسدة حسب طبيعتها الكيميائية إلى قسمين الأول انزيمي والثاني غير انزيمي حيث يشمل الأول سوپر أوكسيد ديسموتاز (SOD) والكاتالاز Catalase (CAT) والكلوتاثيون بيروكسيديز (GPx) وGlutathione peroxidase (GPx) والكلوتاثيون المختزل (GR) Glutathione reductase (GR)، أما النوع الثاني من المضادات الغير انزيمية تشمل الكلوتاثيون Glutathione والفلافونيدات Flavonoids والفيتامينات (Ighodaro and Akinloye, 2018). ويوضح الشكل (2-10) عمل مضادات الأكسدة. هناك عدد قليل من الإنزيمات المضادة للأكسدة داخل النظام البيولوجي التي لها أدوار مهمة في التخلص من الجذور الحرة هي سوپر أوكسيد ديسموتاز (SOD)، وكلوتاثيون بيروكسيديز (GPx)، وكاتالاز (CAT)، تعمل هذه الإنزيمات الثلاثة معًا للدفاع عن الخلايا ضد الإجهاد التأكسدي، وتعمل CAT على تحويل بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) إلى ماء (H_2O) وأكسجين (O_2) داخل العضيات الفرعية للخلايا مثل البيروكسيسومات Peroxisomes (Batinic-Haberle *et al.*, 2011). يميل GPx إلى التخلص من أنواع الأكسجين التفاعلية، وخاصة بيروكسيدات الدهون و H_2O_2 عن طريق اختزالها في تفاعل مقترن بأكسدة (GSH) (Çelik *et al.*, 2011)، ويوجد CAT و GPx بشكل شائع في الساييتوبلازم والميتوكوندريا. تعمل SOD في ميتوكوندريا الخلايا على التخلص من أيونات سوپر أوكسايد عن طريق تحويلها إلى H_2O_2 و O_2 (Holley *et al.*, 2011).

اما مضادات الأكسدة غير الإنزيمية تشتمل على مجموعة واسعة من المركبات المهمة في التخلص المباشر من الجذور الحرة والحماية من الأضرار التأكسدية تشمل هذه الفئة المتنوعة الفيتامينات والمعادن والكاروتينات والفلافونويدات. والجدير بالذكر أن بعض الفيتامينات مثل C و E، تظهر خصائص قوية مضادة للأكسدة عن طريق التبرع بالإلكترونات لتحديد الجذور الحرة بالإضافة للفيتامينات، لا غنى عن المعادن مثل السيلينيوم والزنك بالقدر نفسه لحماية نظام الدفاع المضاد للأكسدة ودعم نشاط مضادات الأكسدة الأنزيمية، وتعمل هذه المعادن كأنزيمات مساعدة أساسية لمختلف التفاعلات الأنزيمية الأيضية، مما يساهم في آلية الدفاع الشاملة المضادة للأكسدة، تؤدي الكاروتينات مثل البيتا كاروتين والليكوبين، أيضاً تأثيراً حيوياً في هذه الفئة بفعل امتلاكها خصائص قوية مضادة للأكسدة تحمي بشكل فعال من أكسدة الدهون، كما تظهر مركبات الفلافونويد الموجودة بكثرة في الفواكه والخضروات خصائص مضادة للأكسدة وتخفض من الإجهاد التأكسدي (Lobo et al.,2010). ينشئ الجسم نظام دفاع قوي ضد الإجهاد التأكسدي بفعل دمج عمل مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية، و تأثير تآزري بشكل متناغم على التخلص من الجذور الحرة، ومنع بيروكسيد الدهون، وحماية الخلايا من الأضرار التأكسدية، ويمكن أن يؤدي الحفاظ على تناول كمية كافية من مضادات الأكسدة من خلال نظام غذائي متوازن أو مكملات دوراً محورياً في الحفاظ على توازن الأكسدة والاختزال، وتعزيز جودة الحيوانات المنوية المثلى، ودعم الصحة التكاثرية للذكور بشكل عام، وإحدى الفوائد الرئيسية لمكملات مضادات الأكسدة هي حماية سلامة الخلايا المنوية، وتساعد على كبح بيروكسيد الدهون، الذي يدمر أغشية الخلايا المنوية، عن طريق منع بيروكسيد الدهون وتحافظ على السلامة الهيكلية لخلايا الحيوانات المنوية مما يضمن حركة الحيوانات المنوية المثلى وقدرتها على البقاء وإمكانات الإخصاب (Kowalczyk,2022). يمكن أن يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى تلف الحامض النووي في الحيوانات المنوية، مما يؤدي إلى تجزئة الحامض النووي والتشوهات الوراثية، وتؤدي مضادات الأكسدة دوراً حاسماً في حماية الحامض النووي للحيوانات المنوية من الأكسدة بفعل التخلص من الجذور الحرة وتقليل الإجهاد التأكسدي، كما تقلل من خطر تجزئة الحامض النووي، وبالتالي الحفاظ على السلامة الوراثية للحيوانات المنوية وتقليل التأثير السلبي المحتمل على النسل (Cocuzza et al.,2007).

لقد أثبتت الدراسات أن مضادات الأكسدة يمكن أن تزيد من عددها وتنشط حركتها، وتعزز شكلها وتؤثر إيجابياً على جودة السائل المنوي بشكل عام. من خلال تقليل الإجهاد التأكسدي، تساعد مضادات الأكسدة على ارتفاع معايير خصائص النطف وتحسين النتائج الإنجابية وزيادة فرص الإخصاب الناجح (Ahmadi et al.,2016). إذ تحافظ مضادات الأكسدة على إمكانات الخصوبة، خاصة في حالة الانخفاض المرتبط بالعمر مع تقدم العمر يزداد الإجهاد التأكسدي مما يضعف جودة الحيوانات المنوية

وخصوبتها. ويعتمد ذلك على عوامل أخرى مثل هرمون الغدة الدرقية (TSH) والتستوستيرون ويمكن أن تساعد مكملات مضادات الأكسدة في مواجهة الضرر التأكسدي المرتبط بالعمر والحفاظ على الكفاءة الوظيفية للحيوانات المنوية والحفاظ على الخصوبة، فضلا عن ذلك يمكن لمضادات الأكسدة أن تخفف من التأثير السلبي للعوامل البيئية وخيارات نمط الحياة مثل التعرض للملوثات والتدخين على الصحة الإنجابية للذكور (Ribas-Maynou and Yeste,2020).



شكل (10-2): يوضح آلية عمل مضادات الأكسدة (Jomova et al.,2024).

الفصل الثالث

المواد وظرائق العمل

3. المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.3 المواد والأدوات والأجهزة المستخدمة

1.1.3 المواد الكيميائية

جدول (1-3): المواد الكيميائية المستخدمة مع اسم الشركة والمنشأ

ت	المواد	الشركة	المنشأ
1	عقار سيسبلاتين Cisplatin	Accord Healthcare Limited	United Kingdom
2	إيثانول مطلق Absolute Ethanol	Scharlau	Spain
3	حامض الخليك الثلجي Gletial acetic acid	Hopkins and Williams	England
4	حامض الهيدروكلوريك HCL	GCC	India
5	حامض الخليك ثلاثي الكلور TCA	BDH	England
6	زايلين Xylene	Scharlau	Spain
7	شب البوتاسيوم Potassium alum	BDH Chem. Ltd Pool	England
8	شمع البارافين Paraffin Wax	BDH Chem. Ltd Pool	England
9	عدة فحص الكلوتاثيون GSH Kit	Biomerieux	France
10	عدة فحص المألون ثنائي الألد هايد MDA Kit	Spectrum	Germany
11	عدة فحص إنزيم الكاتليز CAT Kit	Biomerieux	France
12	عدة فحص إنزيم السوبر اوكسايد دسيموتيز SOD Kit	Biomerieux	France
13	عدة فحص هرمون LH LH ELIZA Kit	Monobind inc.	U.S.A
14	عدة فحص هرمون FSH FSH ELIZA Kit	Monobind inc.	U.S.A
15	عدة فحص هرمون التستوستيرون Testosterone ELIZAKit	Monobind inc.	U.S.A

Materials and Methods.....الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل

India	SDFCL	Chloroform	كلوروفورم	16
Iraq	Iraqi co.	Formalin	فورمالين	17
India	Himedia Lab	(D.P.X)	مادة التحميل	18
Iraq	Pioneer	Normal saline 0.9%	محلول الملح الفسيولوجي	19
Switzerland	Fluka , AG , Buchs	Negrosin stain	ملون النجروسين	20
England	BDH Chem. Ltd Pool	Eosin stain	ملون الأيوسين	21
England	BDH Chem. Ltd Pool	Hemotoxyline	ملون الهيماتوكسولين	22
England	BDH Chem. Ltd Pool	Zinc oxide (ZnO)	أكسيد الزنك	23
England	BDH Chem. Ltd Pool	FeCl ₂	كلوريد الحديدك	24
England	BDH Chem. Ltd Pool	Hg ₂ Cl ₂	كلوريد الزئبقك	25
England	BDH Chem. Ltd Pool	Eosin stain	ملون الأيوسين	26
Switzerland	Fluka, AG, Buchs	Negrosin stain	ملون النجروسين	27
England	BDH Chem. Ltd Pool	Hemotoxyline	ملون الهيماتوكسولين	28
England	BDH Chem. Ltd Pool	Yeosin stain	ملون أيوسين Y	29
England	BDH Chem. Ltd Pool	NaOH	هيدروكسيد الصوديوم	30
England	BDH Chem. Ltd Pool	Potassium Iodide	يوديد البوتاسيوم	31

الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل.....Materials and Methods

2.1.3 الأدوات المستعملة

جدول (2-3): الأدوات المستعملة مع اسم الشركة والمنشأ

ت	الأدوات	الشركة	المنشأ
1	أنابيب اختبار خالية من المادة المانعة للتخثر Gel tube	Gold star	Jordan
2	أداة التجريع Gavage	Oxford	USA
3	ورق ترشيح Filter-paper	ALBET	Belgium
4	عدة تشريح Dissecting	Hidrophile	Pakistane
5	قطن طب Medical cotton	China MHEC	Turkey
6	شرائح زجاجية واغطيتها Slides and cover	Kardelen	China
7	محاقن طبية حجم (10) مل Disposable Syringe	Papatya	S.A.R.
8	ماصة Micropipette	S.I.E.	Germany
9	أواني تصبغ زجاجي Staining Gar	Harshman	Germany

3.1.3 الأجهزة المستعملة

جدول (3-3): الأجهزة المستعملة مع اسم الشركة والمنشأ

ت	الأدوات	الشركة	المنشأ
1	جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	Shimatzu	Japan
2	المشراح الدوار Rotatory microtome	Human scop	Italy
3	ميزان حساس الكتروني Electronic sensitive balance	Sartorius	Germany
4	ثلاجة Refrigerator	Concord	France
5	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Hermile Lab	Germany
6	خلاط كهربائي Blender	USA co	Japan
7	حمام مائي Water bath	Chicago Surgical and Electrical	USA
8	فرن كهربائي Electric oven	Lassco	Germany

India	Sanyo	Hot plate	صفیحة الساخنة	9
Japan	Canon	Digital Camera	كامیرا رقمية	10
Germany	Human scope	Microscope	مجهر ضوئي	11
Turkey	Niive	Incubator	حاضنة	12
Egypt	AL-Araby	Grinder	طاحونة كهربائية	13
U.S.A	BUCHI	Rotary Evaporator	مبخّر دوار	14
Germany	GmbH	Ocular micrometer	مقياس عيني دقيق	15

2.3 طرائق العمل

1.2.3 حيوانات التجربة

استخدمت في هذه الدراسة ذكور الجرذ الأبيض المختبرية والبالغ عددها (60) جرذاً بالغاً تتراوح معدل أوزانها من (200- 320) غرام و معدل أعمارها (11- 15) اسبوعاً ،والتي جلبت من البيت الحيواني التابع لكلية الصيدلة – جامعة كربلاء وللمدة من 5 شباط لغاية 15 أيار 2024 ، اذ تم إيواء الجرذان في ظروف بيئية ثابتة (مناسبة) عند درجة حرارة 25 مئوية وإضاءة لمدة 12 ساعة وتهوية جيدة مع إمكانية الوصول للماء وغذاء العليقة الحيوانية (adlibitu) التي تم شرائها من الاسواق المحلية والمتكون من (حليب مجفف، وجريش الحنطة، ودقيق الحنطة، وجريش الشعير، وجريش الذرة، وملح الطعام)، وبعد ان وضعت في اقفاص بلاستيكية محكمة فرشت أرضيتها بنشارة الخشب مع مراعاة تبديل النشارة وتعقيم الاقفاص طيلة مدة التجربة وتركت الجرذان للتأقلم (التكيف) مع ظروف السكن والتعامل معها لمدة 14 يوم قبل البدء بالتجربة و تم اجراء جميع التجارب بين الساعة الثامنة صباحاً والتاسعة صباحاً.

2.2.3 تحضير وكشف النبات

1.2.2.3 طريقة تحضير المستخلص المائي لنبات القراص

Preparation of aqueous extraction of *Urtica dioica*

تم جمع أوراق نبات القراص الطازجة من أسواق الأعشاب الطبية في محافظة كربلاء المقدسة. بعد التنظيف الدقيق، تم تجفيف الأوراق في الظل عند درجة حرارة الغرفة (حوالي 25 درجة مئوية)، و تم

طحنت الأوراق المجففة باستعمال مطحنة كهربائية للحصول على مسحوق ناعم. لتحضير المستخلص المائي، تم نقع 100 غرام من مسحوق النبات في 900 مل من الماء المقطر النقي لمدة 48 ساعة عند درجة حرارة الغرفة مع التحريك الدوري. بعد ذلك، تم ترشيح الخليط باستخدام ورق الترشيح لإزالة المواد الصلبة. تم تبخير المرشح باستخدام جهاز تبخير دوار تحت ضغط مخفض عند درجة حرارة 40 درجة مئوية لإزالة المذيب، وجفف المستخلص المتبقي في طبق بتري في فرن مجفف عند 35 درجة مئوية حتى ثبات الوزن. أخيراً تم تخزين المستخلص في أنابيب زجاجية محكمة الغلق في الثلاجة عند 4 درجة مئوية لحين الاستخدام (Dhouibi et al., 2018).

2.2.2.3 الكشف عن المركبات الفعالة في المستخلص المائي لنبات القراص

1 الكشف عن القلويات Detection of Alkaloids

أ) اختبار ماير Mayer's Test

إضيفت كمية صغيرة من الراشح النباتي إلى أنبوب الاختبار بعدها إضيفت قطرة من كاشف ماير على طول جدار الأنبوب يشير ظهور راسب كريمي أو أبيض كنتيجة إيجابية دليل على وجود القلويدات (Velavan, 2015).

ب) اختبار واكنر Wagner's test

وضعت بضع قطرات من الكاشف إلى كمية صغيرة من المستخلص، يشير ظهور راسب بني محمر كدليل على وجود القلويدات (De Silva et al., 2017).

2 اختبار الكشف عن الفلافونويدات Flavonoids Detection

تم مزج (1) مل من محلول هيدروكسيد الصوديوم مع كمية صغيرة من مستخلص النبات (2) مل، أدى ظهور راسب احمر الى راسب احمر - مصفر كدليل لوجود الفلافونيدات وفقاً للطريقة المحددة (Asfaw et al., 2023).

3 اختبارات الكشف عن الكربوهيدرات Carbohydrates Detection

أ) اختبار موليش Molisch's Test

إضيفت بضع قطرات من محلول ألفا نفتول الى المستخلص المائي للنبات، بعدها اضيفت 0.2 مل من حامض الكبريتيك على طول جدار أنبوب الاختبار، أدى ظهور حلقة بنفسجية أو بنية إلى وجود الكربوهيدرات (Choudhury et al., 2017).

ب) اختبار بنديكت Benedict's Test

تم إضافة كاشف بنديكت المكون من (كربونات الصوديوم، سترات الصوديوم، ومحلول كبريتات النحاس) إلى المرشح بعدها سخن الخليط إلى درجة الغليان لمدة خمس دقائق ثم تبريده، يشير ظهور راسب برتقالي-أحمر إلى وجود السكريات المختزلة (Syed et al.,2023).

ج) اختبار فيهلنك Fehling's Test

في انبوبة اختبار تم خلط حجمين متساويين من محلول فهلنك أ، ب والمكون من (كبريتات النحاس وهيدروكسيد الصوديوم). بعد ذلك اضيفت كمية صغيرة من مستخلص النبات إلى الخليط ثم تسخينه. يشير ظهور راسب أحمر من أكسيد النحاس الأول إلى وجود السكريات المختزلة (Al Jamal and Al Yousef, 2018).

4) اختبار الكشف عن الصابونينات Saponins Detection Test**أ) اختبار الرغوة Foam test**

لتقييم وجود الصابونين، وضع (2) مل من العينة النباتية للمستخلص للتجانس مع حجم مساوٍ من الماء المقطر. بعد ذلك، وضع الخليط الناتج في جهاز الطرد المركزي لمدة خمسة عشر (15) دقيقة، ويؤدي ظهور طبقة رغوية على السطح العلوي لأنبوبة الاختبار الذي تم طرده مركزياً دليل لوجود الصابونين، وفقاً للطريقة المحددة (Périco et al.,2015).

5) اختبار الكشف عن العفص (التانينات) Tannins Detection Test**أ) اختبار أسيتات الرصاص Lead Acetate**

لتأكيد وجود أيونات الكبريتيد في العينة، اضيفت بضع قطرات من محلول أسيتات الرصاص إلى 10 % من العينة النباتية في أنبوبة اختبار نظيفة، يشير ظهور راسب أسود إلى تكوين كبريتيد الرصاص، يستخدم هذا الاختبار في التحليل الكمي النوعي للكشف عن أيونات العفص (Bhandary et al.,2012).

6) اختبار الكشف عن الفينول Phenol Detection Test**أ) اختبار كلوريد الحديدك Ferric Chloride Test**

اضيفت بضع قطرات من كلوريد الحديدك إلى (10) غرام من المستخلص النباتي يشير ظهور راسب أزرق - اسود دليل على احتواء مركبات فينولية وفقاً للطريقة المحددة (Santhi and Sengottuvel,2016).

(7) اختبار الكشف عن الكينون Quinone Detection**(أ) اختبار حامض الكبريتيك H_2SO_4**

للكشف عن الكينونات، تمت إضافة 2 مل من حامض الكبريتيك إلى 2 غرام من المستخلص النباتي أدى ظهور لون أحمر كدليل لوجود الكينون (Soni and Sosa, 2013).

(8) اختبارات الكشف عن البروتينات Proteins Detection Tests**(أ) اختبار زانثوبروتينيك Xanthoproteic Test**

تم وضع المستخلص النباتي بكمية صغيرة من حامض النيتريك المركز، إن تطور التلوين الأصفر دلالة على احتواء البروتينات. يعتمد هذا الاختبار على التفاعل بين حامض النيتريك والبروتينات مما يؤدي إلى تكوين تلوين أصفر مميز (Somkuwar and Kamble, 2013).

(ب) اختبار ميلون Millon's Test

خلط كمية صغيرة من العينة النباتية مع بضع قطرات من كاشف ميلون، متبوعاً بتسخين هادئ. يدل ظهور اللون البني المحمر كدليل لوجود البروتينات (Mathew et al., 2012).

(ج) اختبار الأنثوسيانين Anthocyanin Test

لاختبار وجود الأنثوسيانين، وضعت بضع قطرات من حامض الكبريتيك إلى 3 مل من المستخلص، أدى ظهور لون برتقالي مصفر كدليل لوجود الأنثوسيانين (Niaz et al., 2023).

3.2.3 تصميم تجربة الدراسة

اشتملت الدراسة على تجربتين تضمنت الأولى تحديد تركيز المستخلص المائي الأكثر فعالية من بين ثلاث تراكيز تصاعديّة (200 و 400 و 600 ملغم / كغم) آمنة للاستخدام، إذ تم اختبار دورها الوقائي ضد التأثير التأكسدي الناجم عن المعاملة بعقار السيسبلاتين (7 مل/كغم) لمدة 30 يوم، فيما تضمنت التجربة الثانية تقييم دور المستخلص المائي الأكثر فعالية، وفقاً لنتائج التجربة الأولى (600 ملغم/كغم) ضد السمية التكاثرية الناجمة عن المعاملة بالسيسبلاتين (7 مل/كغم) لمدة 60 يوماً عن طريق معايير تضمنت وزن الجسم وأوزان الخصى والبرابخ، ومعايير النطف، وهرمونات التكاثر، ومعايير الأكسدة، ومضادات الأكسدة والتغيرات النسجية في الخصى والبرابخ كما موضح في الشكل (1-3، 2-3).

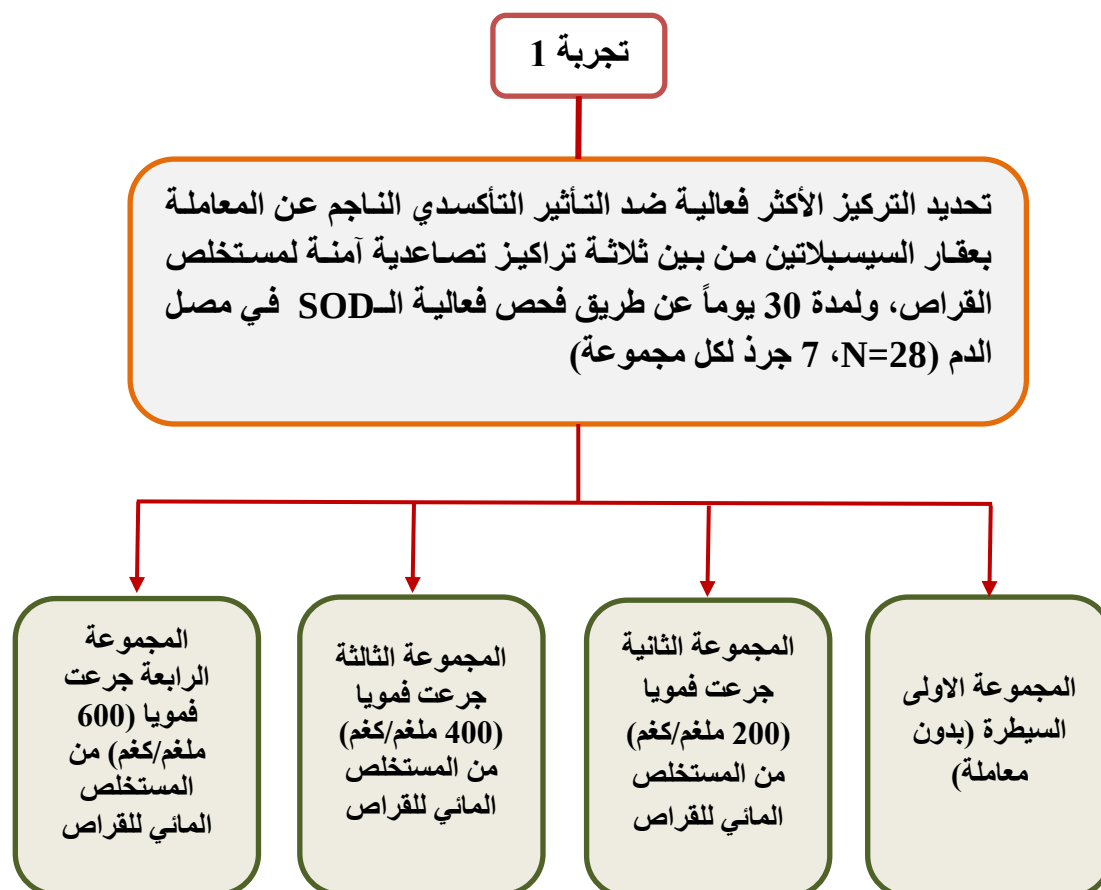
المرحلة الأولى:

استعملت في هذه التجربة (28) من ذكور الجرذ البيضاء البالغة (200-320غم) قسمت الى اربعة مجاميع متساوية وعوملت بمعاملات مختلفة لمدة 30 يوماً وكما يلي:

- 1- **مجموعة السيطرة:** تركت بدون معاملة خلال مدة التجربة.
- 2- **المجموعة الثانية:** جرعت فمويّاً بمستخلص اوراق القراص بجرعة (200ملغ/كغم) ثم حقنت جرعة تحت الصفاق بعقار السيبلاتين (7ملغ/كغم) مرتان بالشهر بعد ساعة من المستخلص.
- 3- **المجموعة الثالثة:** جرعت فمويّاً يومياً بمستخلص اوراق القراص بجرعة (400ملغ/كغم) ثم حقنت تحت الصفاق بعقار السيبلاتين بجرعة (7ملغ/كغم) بعد ساعة من إعطاء المستخلص.
- 4- **المجموعة الرابعة:** جرعت فمويّاً يومياً بمستخلص اوراق القراص (600ملغ/كغم) ثم حقنت بعد ساعة بعقار السيبلاتين بجرعة (7ملغ/كغم) مرتان بالشهر .

بعد 14 ساعة من اخر جرعة، خدرت الحيوانات بالكلوروفورم ثم سحبت عينات الدم (5 مل) عن طريقة طعنة القلب وتركت لمدة نصف ساعة ثم نقلت الى الطرد المركزي (3000 دورة وخلال خمسة دقائق) للحصول على المصل الذي استعمل لتقدير مستوى انزيم سوبر اوكسايد دسميوتيز والذي تم اعتماده كمؤثر لتحديد كفاءة وفعالية النبات ضد التأثير والاجهاد التأكسدي الناتج عن طريقة حقن عقار السيبلاتين.

تضمنت الدراسة على (60) من ذكور الجرذان البالغة، ولمدة ثلاثة أشهر وحسب الخطط التالي

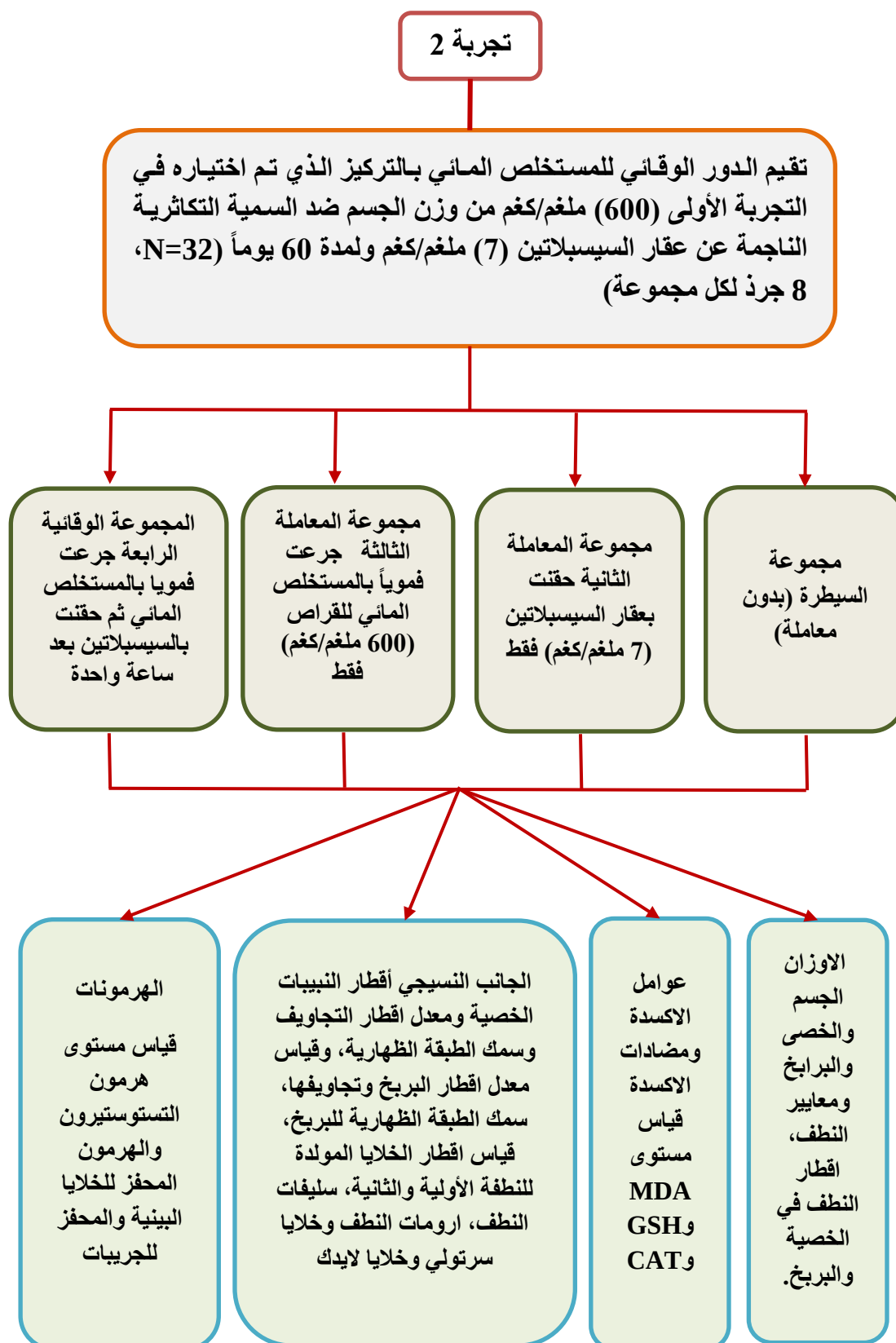


شكل (1-3): مخطط تصميم التجربة الأولى

التجربة الثانية:

بناءً على نتائج التجربة الأولى تم اعتماد تركيز (600ملغم/كغم) للمستخلص المائي لأوراق نبات القراص الأكثر فعالية وتأثيره لتقييم فعاليته ضد السمية والاجهاد التكاثري الناتجة عن عقار السييسبلاتين (7ملغم/كغم) لمدة 60 يوماً، ثم وزعت الحيوانات عشوائياً البالغ عددها (32) جرّداً (200-320غرام) الى أربعة مجاميع ولكل مجموعة ثماني حيوانات وعوملت كالاتي:

- 1- **مجموعة السيطرة:** تركت بدون معاملة وعدت مجموعة سيطرة سالبة.
- 2- **المجموعة الثانية (العقار فقط):** حقنت الحيوانات تحت الصفاق بعقار السييسبلاتين وبجرعة (7ملغم/كغم) كل 15 يوم وعدت مجموعة السيطرة الموجبة (Ijaz et al.,2022).
- 3- **مجموعة المستخلص فقط:** جرعت الحيوانات فمويّاً بمستخلص أوراق القراص وبجرعة (600ملغم/كغم) يومياً ولمدة 60 يوماً (Mohamed et al.,2023).
- 4- **المجموعة الوقائية الرابعة:** جرعت الحيوانات فمويّاً بمستخلص أوراق القراص بجرعة (600ملغم/كغم) يوماً ثم حقنت تحت الصفاقة بالسييسبلاتين (7ملغم/كغم) كل 15 يوماً.



شكل (2-3): مخطط تصميم التجربة الثانية

4.2.3 التضحية بالحيوانات وجمع عينات الدم

بعد اكمال الجرعات الوقائية لذكور الجرذان ولمدة (60) يوما تركت الحيوانات بدون طعام طوال الليل، بعدها تم وزنها وتقريبها لأقرب مرتبة بالمليغرام بأستخدام ميزان الكتروني، ولغرض سحب الدم، خدرت الجرذان عن طريق التنفس وذلك بوضعها في علبة كبيرة بداخلها قطعة من القطن وتخدير الكلورفورم بعد ذلك سحب 5 مل من الدم مباشرة من القلب عن طريق طعنة القلب (Heart puncture) ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي لمدة 5 دقائق لغرض الحصول على المصل و نقله الى أنابيب بلاستيكية صغيرة (Eppendorf Tubes) جافة ونظيفة، ومن ثم وضعت هذه الأنابيب الحاوية على المصل في درجات حرارة منخفضة لحين اجراء الفحوصات لعوامل الاكسدة، ومضادات الاكسدة، وهرمونات التكاثر لاحقاً. بعد إجراء عملية سحب الدم، تم فتح التجويف البطني باستخدام أدوات جراحية معقمة (مشرط ومقص)، واستئصال الخصيتين والبربخين وتنظيفهما من الأنسجة الدهنية الملتصقة بهما، ثم وزنهما باستخدام ميزان إلكتروني دقيق، ووضعهما في طبق يحتوي على محلول ملحي فسيولوجي للحفاظ على رطوبة الأنسجة وتجنب الجفاف. حفظت العينات في عبوات معلمة وجافة حاوية على مادة الفورمالين 10% وتركزت الخصية اليمنى والبربخ الايمن لحين اجراء التقطيع النسيجي عليه، في حين استعملت الخصية اليسرى والبربخ الايسر لدراسة معايير النطف (النطف السوية، والنطف الحية، والنطف المتحركة).

3.3 معايير الدراسة

1.3.3 التغيرات الوزنية

1.1.3.3 وزن الجسم (غم)

تم قياس أوزان الحيوانات قبل وبعد انتهاء التجربة باستعمال الميزان الالكتروني، وتم حساب معدل الكسب الوزني وفقاً للمعادلة التالية:

$$\text{معدل الكسب الوزني} = \text{معدل الوزن النهائي} - \text{معدل الوزن الابتدائي}$$

2.1.3.3 وزن الأعضاء التكاثرية

بعد استئصال الأعضاء التناسلية (الخصى والبرابخ) وإزالة الأنسجة والأجزاء الدهنية المحيطة بها، تم وزن هذه الأعضاء التناسلية (المأخوذة) باستخدام الميزان الحساس وتم حساب وزن الأعضاء التناسلية وفقاً للمعادلة التالية (Saalu et al., 2008):

$$\text{وزن الأعضاء التكاثرية} = \frac{\text{وزن العضو (ملغم)}}{\text{وزن الجسم (كغم)}} \times 100$$

2.3.3 المعايير الفسيولوجية للخصوبة

بعد استئصال البربخ الأيسر تم تشريح ذنب البربخ، وغمره فوراً في (5) مل من المحلول الفسيولوجي الدافئ، وهرسه على شريحة زجاجية بوساطة مشرط حاد إلى قطع صغيرة جداً لغرض تحرير النطف الموجودة فيه ثم وضعت عند (37) درجة مئوية لمدة دقيقتين للسماح للحيوانات المنوية بمغادرة الأنابيب البربخية. وبعدها وضعت قطرة من الخليط (النطف البربخية + المحلول الملحي الفسيولوجي الدافئ) بوساطة ماصة باستور على شريحة زجاجية أخرى نظيفة وجافة غطيت القطرة بـ Cover slid وفحصت تحت المجهر المركب باستعمال القوة (40) لحساب معايير النطف البربخية التالية (Hinting.,1989):

1.2.3.3 حركة النطف

تم حساب حركة الحيوانات المنوية اعتماداً على طريقة Sönmez وجماعته (2007) وذلك بأخذ قطرة من خليط نطف ذيل البربخ بعد خلطه جيداً بوساطة ماصة باستور ووضعت على شريحة زجاجية (جافة ودافئة) وغطيت بغطاء الشريحة، ثم عد ما لا يقل عن (100) نطفة لكل شريحة باستعمال قوة التكبير (40) واستخرجت النسبة المئوية على وفق المعادلة الآتية:

$$\text{النسبة المئوية للنطف المتحركة} = (\text{معدل عدد النطف المتحركة} / \text{معدل العدد الكلي للنطف}) \times 100$$

2.2.3.3 حيوية الحيوانات المنوية وشكلها

تم استخدام اختبار صبغة الإيوزين- نيجروسين لتقييم حيوية وشكل الحيوانات المنوية قبل إجراء التلوين، تم تكييف محلول الصبغة (1% إيوسين، 10% نيجروسين) إلى درجة حرارة الغرفة (حوالي 20°C). ثم خلطت قطرة من نطف البربخ أو السائل المنوي مع حجم مكافئ من محلول الصبغة، وترك الخليط لمدة 30 ثانية في درجة حرارة الغرفة للسماح بتفاعل التلوين. بعد ذلك، وضعت كمية صغيرة من الخليط (حوالي 12-15 ميكرو لتر) على شريحة مجهرية مُسمّاة، وتم إعداد المسحة باستخدام غطاء منزلق للحصول على طبقة رقيقة ومتجانسة من العينة. تُركت الشرائح لتجف في الهواء ضمن ظروف محيطية، ثم فُحصت تحت المجهر الضوئي باستخدام العدسة الشيئية ذات تكبير 40×. لكل عينة، أُعدت مسحتان مستقلتان، وتم تقييم ما لا يقل عن 200 نطفة في كل مسحة، وذلك على امتداد الشريحة باتباع نمط فحص متعرج (zigzag). صُنّفت الحيوانات المنوية غير المصبوغة (اللون الأبيض) على أنها حية، في حين اعتُبرت الحيوانات المنوية المصبوغة باللون الوردي إلى الأحمر ميتة. تم حساب النسبة المئوية للنطف الحية باستخدام المعادلة التالية:

النسبة المئوية للنطف الحية = (عدد النطف الحية الغير مصطبغة / العدد الكلي للنطف) $\times 100$ (Halvaei et al.,2012).

3.2.3.3 النطف السوية

استعملت الشرائح نفسها التي تم استعمالها لدراسة لحساب النسبة المئوية للنطف السوية، وقد عُدت النطف المتغيرة في شكلها عن المظهر الطبيعي للنطف بأنها نطف غير سوية (مشوهة) التي تضمنت (ثنائية) الراس كبيرة الرأس صغيرة الرأس، مقطوعه الرأس، ثنائية الذيل، والذيل المشطور (1999 Axiner et al.، وتم حساب (400) نطفة من مجموع المسحتين ثم استخرجت النسبة المئوية للنطف السوية على وفق المعادلة التالية:

$$\text{النسبة المئوية للنطف السوية} = (\text{عدد النطف السوية} / \text{العدد الكلي للنطف}) \times 100$$

3.3.3 تقدير مستويات الهرمونات Estimation of hormones levels

اعتمدت طريقة المقايسة الامتصاصية المناعية للأنزيم المرتبط Enzyme Linked (ELISA) Immunosorbent Assay والتي وضعت من قبل الباحث Wisdom (1976) لتقدير مستويات الهرمونات في مصل الدم وقد فُُرئت الامتصاصية على الطول الموجي 450 نانوميتر، إذ تم قياس مستوى هرمون الشحمون الخصوي والهرموني المحفز للخلايا البينية والمحفز للجريبات باستخدام عدة التحليل Kit الخاصة بكل واحد من تلك الهرمونات.

1.3.3.3 تقدير مستوى هرمون الشحمون الخصوي Estimation of T hormone levels

أ- المبدأ Principle

يقوم المبدأ على الارتباط بين المستضدات والاجسام المضادة فعند إضافة كاشف الأنزيم Enzyme Reagent وكاشف البيوتين Biotin Reagent (الجسم المضاد) إلى الحفر الحاوية على المحاليل القياسية أو عينات المصل فإن الأخير يتفاعل مع هرمون الشحمون الخصوي ومع كاشف الأنزيم كل على حدة كما إنه يتفاعل بعد ارتباطه بهذه المستضدات مع مركب الـ Streptavidin المرتبط بالحفر لتكوين معقد سندويج مرتبطاً بالطور الصلب، واخيراً تضاف المادة الاساس وتقرأ الامتصاصية عند طول موجي 450 نانوميتر (Wisdom,1976).

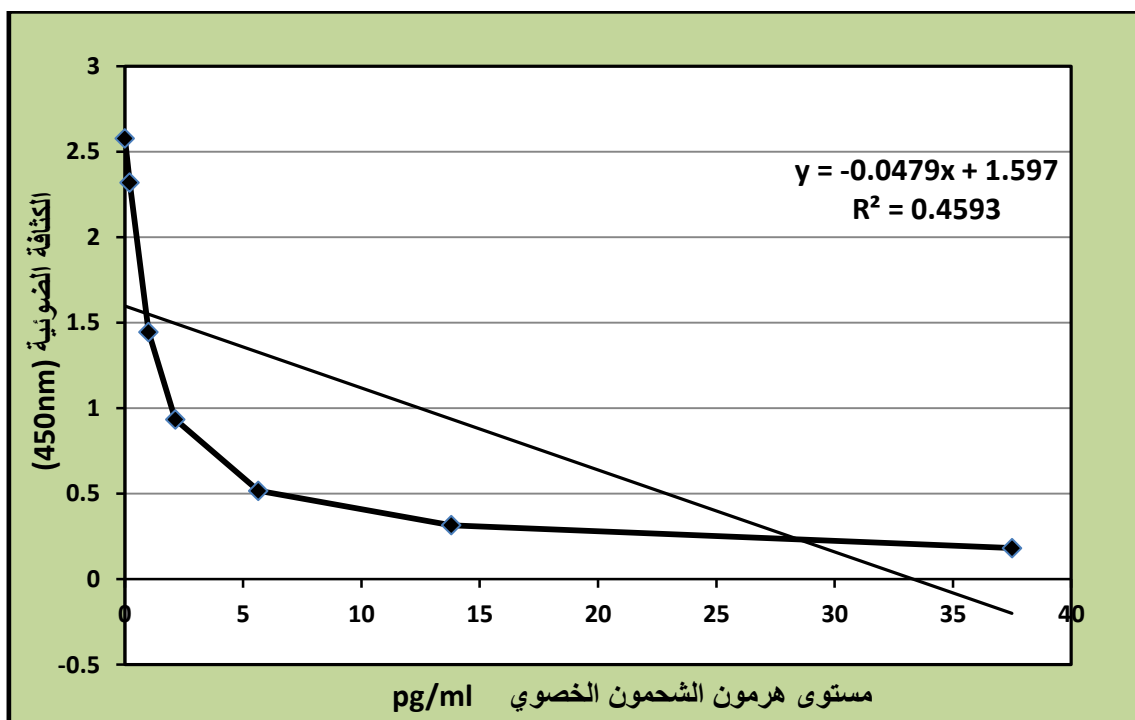
ب- طريقة العمل Procedure

1- يثبت العدد المناسب من الحفر على المسند الخاص بها، والمجهز مع طقم الهرمون.

- 2- يؤخذ 15 مايكرو لتر من المحلول القياسي أو عينات المصل وتوضع في الحفر المخصصة لها.
- 3- يضاف 50 مايكرو لتر من الكاشف الأنزيمي للهرمون إلى كل حفرة.
- 4- يمزج خليط العينة عن طريق رجها جيدا وبلطف لمدة 30 ثانية.
- 5- يضاف 50 مايكرو لتر من كاشف البيوتين إلى كل حفرة.
- 6- ترج الحفر بلطف لمدة 20-30 ثانية لغرض المزج.
- 7- تغطي الصفائح وتحضن لمدة 60 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة.
- 8- تزال محتويات الحفر بالنقر أو باستخدام ورق ماص.
- 9- تغسل الصفيحة بواسطة محلول الغسيل المنظم خمس مرات.
- 10- يضاف 100 مايكرو لتر من محلول المادة الاساس إلى كل حفرة.
- 11- تحضن عند 25 م ،ولمدة 15 دقيقة.
- 12- يضاف 50 مايكرو لتر من محلول الايقاف إلى كل حفرة ويمزج لمدة 15-20 ثانية.
- 13- تقرأ الامتصاصية في كل حفرة عند طول موجي 450 نانومتر خلال 30 دقيقة من إضافة محلول الايقاف.

ج- الحسابات Calculation

يتم رسم منحنى المعايرة بين قيم التراكيز للمحاليل القياسية (على المحور السيني) وما يقابلها من قيم الكثافة الضوئية (Optical Density (OD) (على المحور الصادي) ثم يرسم أفضل خط مستقيم يمر على اغلب النقاط لكي يستخدم في تحديد تركيز الهرمون في عينات المصل بالاعتماد على قيم امتصاصيتها، أو تستخرج معادلة المستقيم باستخدام الكمبيوتر ثم تعتمد تلك المعادلة في استخراج تركيز الهرمون بعد ادخال قيمة الكثافة الضوئية للعينة، كما في الشكل (3-3).



شكل (3-3): المنحنى القياسي لتقدير تركيز هرمون الشحمون الخصوي T

2.3.3.3 تقدير مستوى الهرمون المحفز للخلايا البينية Estimation of ICSH levels

أ- المبدأ Principle

يقوم المبدأ على أساس التفاعل بين المستضد Antigen (الهرمون في المحلول القياسي أو المصل) وبين الأنزيم والجسم المضاد (Biotinylated Monoclonal antibody) الموجودان ضمن الكاشف الأنزيمي للهرمون المحفز للخلايا البينية ICSH-Enzyme Reagent (مجهز ضمن عدة القياس) لتكوين معقد يشبه السندويج، وفي نفس الوقت يتفاعل الجسم المضاد مع مركب Streptavidin المرتبط بالحفر فيصبح المعقد مرتبطاً بالطور الصلب (الحفر)، وأخيراً تضاف المادة الأساس للأنزيم الكاشف وتقرأ الامتصاصية عند طول 450 نانومتر (Wisdom, 1976).

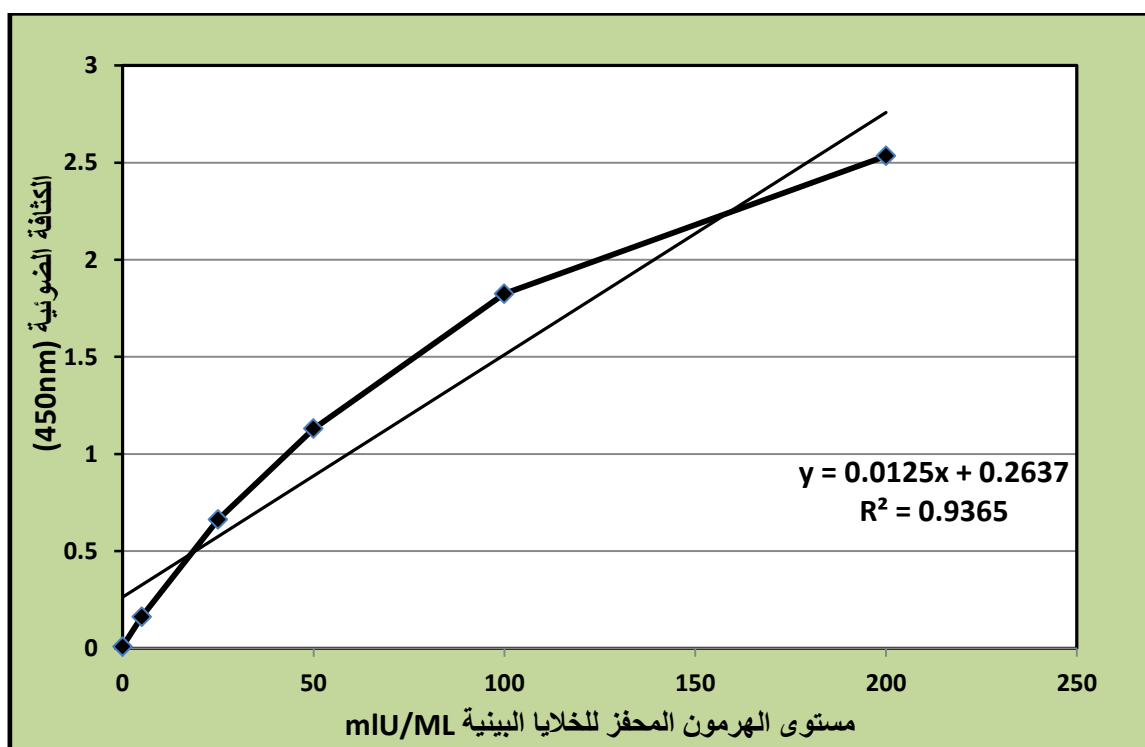
ب- طريقة العمل Procedure

- 1- يثبت العدد المناسب من الحفر على المسند الخاص بها والمجهز مع طقم الهرمون.
- 2- تؤخذ 50 مايكرو لتر المحاليل القياسية أو عينات المصل وتوضع في الحفر المهيأة لها.
- 3- تضاف 100 مايكرو لتر من محلول الكاشف الأنزيمي للهرمون المحفز للخلايا البينية لكل حفرة.
- 4- يتم الخلط بدقة لمدة 20-30 ثانية.

- 5- تحضن الحفر لمدة 60 دقيقة بدرجة 25 درجة مئوية.
- 6- يُزال الخليط المحضون من الحفر بواسطة النقر بالأصبع أو بجهاز خاص لسحب الخليط.
- 7- تغسل الصفيحة بواسطة محلول الغسيل المنظم خمس مرات.
- 8- تضرب الصفيحة ذات المعايير الدقيقة بشدة على ورق مجفف لإزالة قطرات الماء المتبقية.
- 9- تضاف 100 مايكرو لتر من محلول المادة الاساس لكل حفرة ثم ترج برفق لمدة 10 ثوانٍ.
- 10- تحضن الصفيحة بمحتوياتها عند درجة حرارة الغرفة لمدة 15 ثانية.
- 11- يضاف 50 مايكرو لتر من المحلول الموقوف للحفر وتمزج المحتويات بدقة لمدة 15-20 ثانية.
- 12- تقرأ الامتصاصية لكل حفرة عند طول موجي 450 نانومتر بواسطة جهاز ELISA Reader.

ج- الحسابات Calculation

يتم رسم منحنى المعايرة بين قيم التراكيز للمحاليل القياسية وما يقابلها من قيم الكثافة الضوئية ثم يرسم أفضل خط مستقيم يمر على أغلب النقاط لكي يستخدم في تحديد تركيز الهرمون المحفز للخلايا البينية في عينات المصل بعد تحديد قيم امتصاصيتها أو تستخرج معادلة المستقيم باستخدام الكمبيوتر وتعتمد في استخراج تركيز الهرمون بعد ادخال قيمة الكثافة الضوئية للعينة كما في الشكل (3-4).



شكل (3-4): المنحنى القياسي لتحديد تركيز الهرمون المحفز للخلايا البينية ICSH

3.3.3.3 Estimation of FSH level الهرمون المحفز للجريبات**أ- المبدأ Principle**

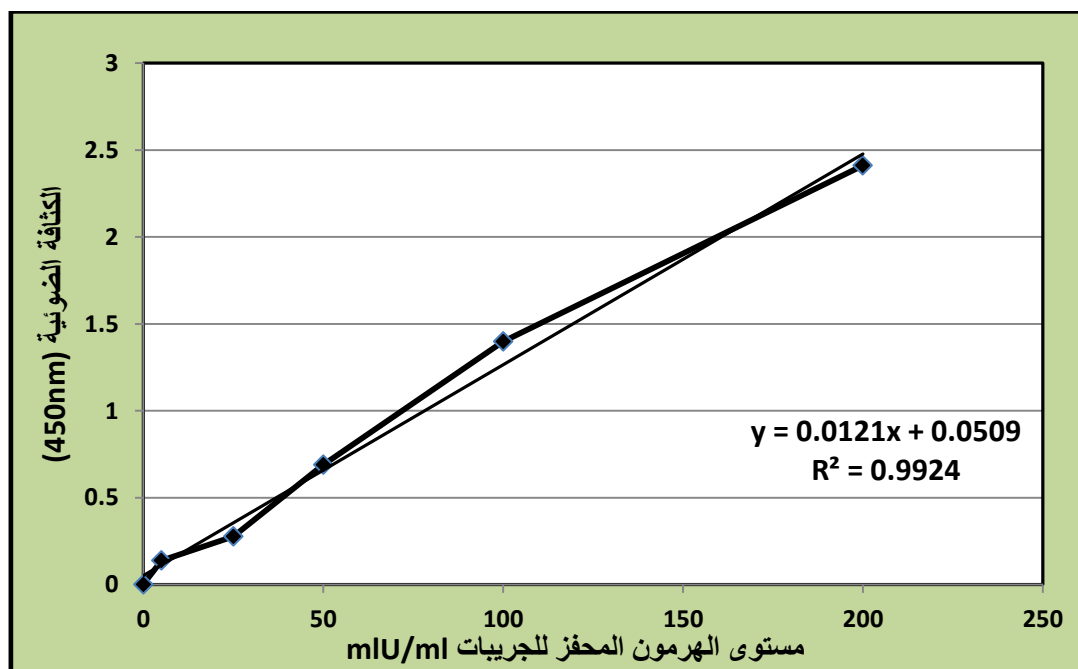
يقوم المبدأ على اساس التفاعل بين المستضد Antigen (الهرمون في المحلول القياسي أو المصل) وبين الأنزيم والجسم المضاد (Biotinylated monoclonal antibody) الموجودان ضمن محلول الكاشف الأنزيمي للهرمون المحفز للجريبات FSH-Enzyme Reagent (مجهز ضمن عدة القياس) لتكوين معقد يشبه السندويج، وفي الوقت ذاته يتفاعل الجسم المضاد أيضاً مع مركب Streptavidin المرتبط بالحفر فيصبح المعقد مرتبط بالطور الصلب (الحفر)، وأخيراً يضاف محلول المادة الاساس وتقرأ الامتصاصية عند طول موجي 450 نانوميتر (Wisdom,1976).

ب- طريقة العمل Procedure

- 1- يثبت العدد المناسب من الحفر على الحامل الخاص بها والمجهز مع طقم الهرمون.
- 2- يؤخذ 50 مايكرو لتر من المحاليل القياسية أو عينات المصل وتوضع في الحفر المهيأة لها.
- 3- تضاف 100 مايكرو لتر من محلول الكاشف الأنزيمي للهرمون المحفز للجريبات FSH-Enzyme Reagent لكل حفرة.
- 4- تخلط محتويات العينة جيداً عن طريق رجها حوالي 20 مرة.
- 5- تحضن لمدة 60 دقيقة عند درجة 25 درجة مئوية .
- 6- يزال الخليط المحضون من الحفر بواسطة النقر بالأصبع أو بجهاز خاص لسحب الخليط.
- 7- تغسل الصفيحة بالماء المقطر خمس مرات.
- 8- تضاف 100 مايكرو لتر من محلول المادة الاساس للأنزيم الكاشف إلى كل حفرة.
- 9- تحضن عند درجة حرارة الغرفة لمدة 15 ثانية.
- 10- تضاف 50 مايكرو لتر من المحلول الموقّف لكل حفرة، ثم تمزج المحتويات لمدة 15-20 ثانية.
- 11- تقرأ الامتصاصية لكل حفرة عند طول موجي 450 نانومتر بواسطة جهاز ELISA Reader.

ج- الحسابات Calculation

يتم رسم منحنى المعايرة بين قيم التراكيز للمحاليل القياسية على المحور السيني وما يقابلها من قيم الكثافة الضوئية OD على المحور الصادي ثم يرسم أفضل خط مستقيم يمر على اغلب النقاط لكي يستعمل في تحديد تركيز الهرمون المحفز للجريبات في عينات المصل بالاعتماد على قيم امتصاصيتها، أو تستخرج معادلة المستقيم باستخدام الكمبيوتر ثم تعتمد تلك المعادلة في استخراج تركيز الهرمون بعد ادخال قيمة الكثافة الضوئية للعينة، كما موضّح في الشكل (3-5).



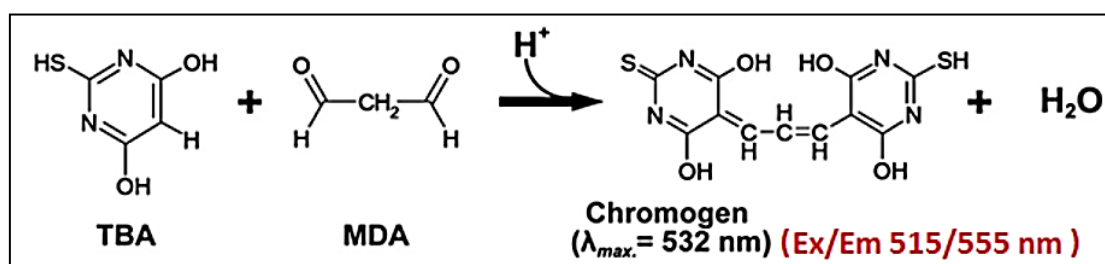
شكل (3-5): المنحنى القياسي لتحديد تركيز الهرمون المحفز للجريبات FSH

4.3.3 تقدير مستويات عوامل الاكسدة ومضادات الاكسدة في المصل

1.4.3.3 تقدير تركيز المألون ثنائي الديهايد Malondialdehyde (MDA)

أ- المبدأ Principle

تم تقييم بيروكسيد الدهون في المصل باستخدام مواد تفاعلية لحامض الثيوباربيتوريك (TBARS). يوفر اختبار TBARS أداة أساسية وقابلة للتكرار وموحدة لقياس بيروكسيد الدهون في المصل. يُقاس ناتج إضافة MDA-TBA، المُصمم بناءً على استجابة MDA وحامض 1،3-ثنائي إيثيل-2-ثيوباربيتوريك (DETBA) تحت درجة (90-100 درجة مئوية) في ظروف حامضية، بطريقة قياس اللون عند طول موجة 540-530 نانومتر، أو بطريقة قياس الفلور عند طول موجة إثارة 515 نانومتر وطول موجة انبعاث 555 نانومتر. يتميز هذا التفاعل بحساسية أعلى بكثير عند قياسه بطريقة قياس الفلور (Ohkawa et al., 1979).



الشكل (3-6): مخطط المألون ثنائي الديهايد (مخطط الناتج الإضافي MDA-(TBA)2)

ب- الكواشف:

- SDS.
- 1- مولاري حامض الهيدروكلوريك.
- 1,3,3,1 رباعي ميثوكسي بروبان.
- ثلاثي خلات الكلور (TCA).

ج- طريقة العمل:

- 1- تمت إضافة 100 ميكرو لتر من المصل إلى أنبوب الاختبار و 2 مل من محلول العمل الذي يتم تحضيره على النحو التالي: يتكون المخلوط من 0.514 من TBA و 25 غم من ثلاثي خلات الكلور و 0.5 مل من حامض الهيدروكلوريك ممزوج بـ 190 مل من ماء مقطر، ثم أضفنا 1 غم من SDS وأكملنا الحجم إلى 200 مل).
- 2- دورت العينة وسخنّت في حمام مائي (90 م) لمدة 50 دقيقة بعدها تركت لتبرد.
- 3- تم بعد ذلك الطرد المركزي للعينة لمدة 5 دقائق عند 5000 دورة في الدقيقة ثم قياس الامتصاص الطيفي الضوئي للمادة الطافية (للسطح العلوي) عند طول الموجة 532 نانومتر باستخدام عينة الكاشف، وكان تحضير الكاشف فارغاً هو نفس الأجراء أعلاه باستثناء تغيير العينة باستخدام D.W الساخن.

$$D.F \times \frac{\text{الامتصاص}}{d \times \zeta} = \text{مصل MDA}$$

$$d = 1 \text{ cm}$$

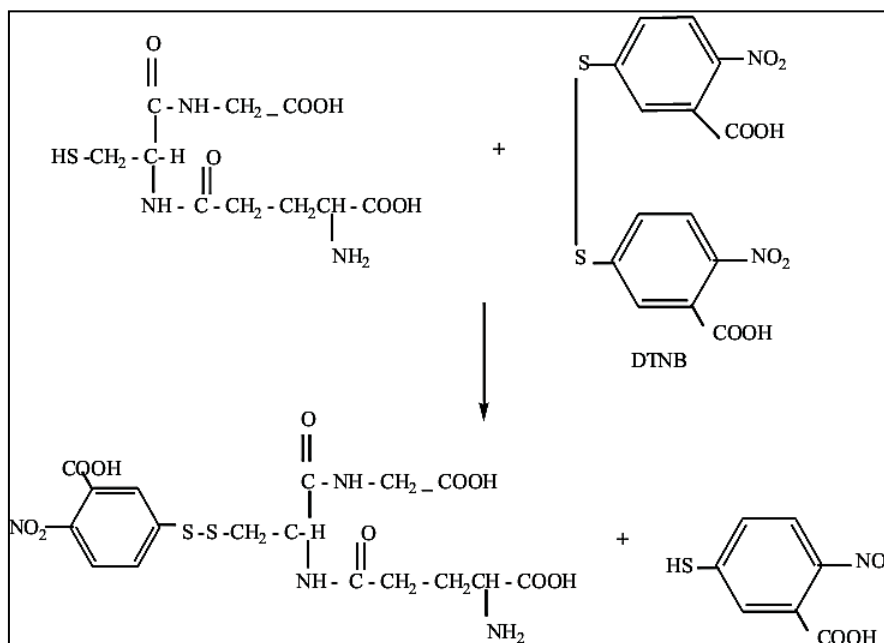
$$1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} = \text{معامل الامتصاص}$$

$$\text{DF} = \text{عامل التخفيف}$$

2.4.3.3 تحليل إنزيمات مضادات الأكسدة Assay of antioxidant enzymes

12.5.4.3. تقدير تركيز الكلوتاثيون (GSH) Glutathione

يمكن اختزال كاشف مانز (Dithiobis) (2-nitrobenzoic acid) بسهولة عن طريق مركب الكلوتاثيون، واختزل بمجموعة سلفهيدريل (thiol group (sulfhydryl) من GSH لتكوين مركب أصفر ذو كثافة لونية شديدة، وحد عالي للامتصاصية عند 412 نانومتر، ويتناسب طردياً مع GSH (Eyer and Podhradský, 1986)



شكل (7-3) يوضح التفاعل بين الكلوتاثيون والـ DTNB (Eyer and Podhradský, 1986)

أ- تحضير الكواشف:

- 1- محلول الترسيب. تم تحضيره من خلال اضافة حامض ثلاثي كلورو أسيتيك (TCA) 50 غم و٪ 50 من TCA مذاب في الحجم النهائي 100 مل من الماء المقطر DW.
- 2- إيثيلين داي (ثنائي) امين رباعي حامض الأسيتيك- ثنائي الصوديوم: تم إذابة 148.9 غم (0.4M) من EDTA في الحجم النهائي 1 لتر من الماء المقطر DW.
- 3- Tris-EDTA buffer (0.4) (pH = 8.9) محلول الدالة القاعدية: يذاب 48.458 غم من التريس القاعدية في 800 مل من DDW، ويضاف 100 مل من محلول EDTA (0.4M) ليبلغ الحجم النهائي 1 لتر مع DDW. تم تعديل الأس الهيدروجيني إلى 8.9 بإضافة 1M من حامض الهيدروكلوريك.
- 4- كاشف المانز DTNB (0.01M): يذوب 0.099 غم من DTNB في الميثانول المطلق، ووصول الحجم النهائي إلى 25 مل (يبقى الكاشف مستقر لمدة 13 أسبوعاً على الأقل عند 4 درجات مئوية).
- 5- معيار GSH محلول الكلوتاثيون القياسي للمخزون (0.001M): محضر بإذابة 0.0307 غم من GSH في حجم نهائي 100 مل من محلول EDTA (0.4M).
تم إجراء التخفيف في محلول EDTA إلى 2، 5، 10، 20، 30 و 40 ميكرومولاري ويجب تحضير المحلول يومياً. يتم بإضافة كمية المحلول المنظم إلى كمية من المحلول القياسي المركز وفقاً للمعادلة الآتية:

$$N_1 \times V_1 = N_2 \times V_2$$

إذ أن:

N = تركيز المحلول

V = حجم المحلول

ب- طريقة العمل:

تم تحديد عينة GSH باستخدام إجراء معدل كاشف Ellman (DTNB) والذي تم تلخيصه على النحو التالي:

تم تحضير نسخ الكواشف وكل من معيار وأنابيب اختبار للعينة ثم الماصة في أنابيب الاختبار.

الكواشف	العينة μL	كاشف black μL	معيار μL
العينة	100	----	----
معيار	----	---	100
DDW	800	900	100
TCA	100	100	100

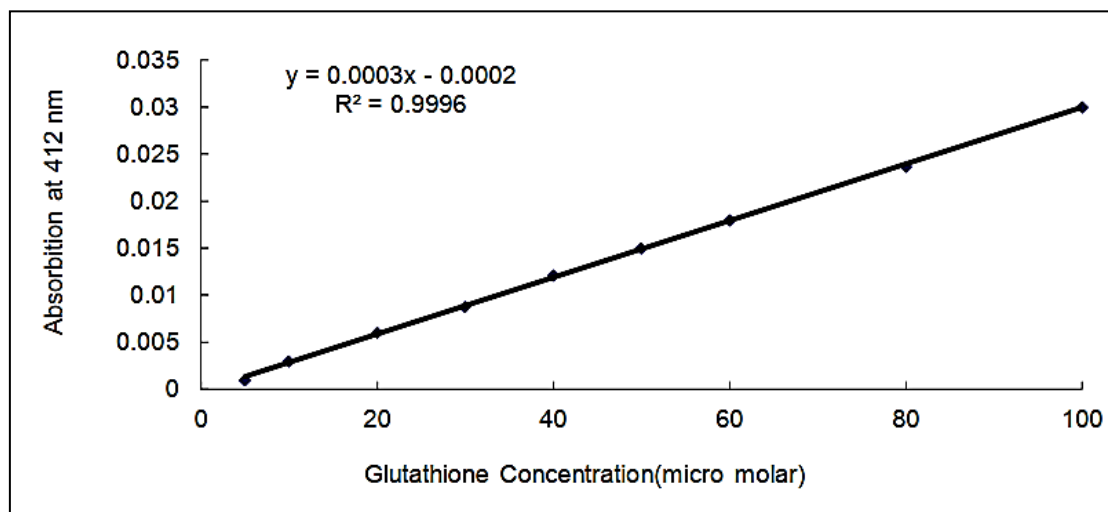
تم مزج الأنابيب لمدة 15 دقيقة وبشكل متقطع، وبعدها نقلت إلى الطرد المركزي لمدة 15 دقيقة عند 300 xg، بعدها نقل الراشح إلى أنابيب الاختبار، وكما موضح في الجدول أدناه.

الكواشف	العينة μL	كاشف black μL	معيار μL
Supernatant	400	400	400
Tris EDTA buffer	800	800	800
كاشف DTNB	20	20	20

تم خلط الأنابيب بشكل جيد، وضبط مقياس الطيف الضوئي مع كاشف مانز لقراءة امتصاص صفر عند 412 نانومتر وقراءة امتصاص المعايير والعينة في غضون خمس دقائق من إضافة DTNB (Owens and Belcher, 1965).

ج- حساب GSH

تم الحصول على تركيز GSH من منحنى المعايرة بالميكرومتر.



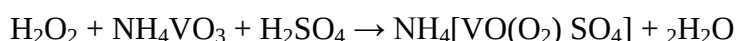
شكل (8-3): المنحنى القياسي لتركيز الكلوتاثيون

22.5.4.3. تقدير تركيز انزيم الكاتليز (CAT) Catalase

تم اعتماد طريقة القياس اللوني للباحثين (Hadwan and kadhun, 2018) لتقييم نشاط الكاتليز.

أ- المبدأ الأساس Basic Principle

يقوم مبدأ الطريقة على تفاعل ميتافناديت الأمونيوم ammonium metavanadate مع بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 تحت الظروف الحامضية، ويعتمد على اختزال Vanadium (V) إلى Vanadium III بواسطة H_2O_2 . على الرغم من اعتبار H_2O_2 مؤكسداً قوياً إلا أنه يمكن أن يكون بمثابة عامل اختزال في ظل ظروف معينة من الأكسدة والاختزال. وفقاً لذلك، يؤدي اختزال Vanadium إلى تشكيل مركب أحمر برتقالي (peroxovanadium) تكون أقصى شدة امتصاص له عند 452 نانومتر. يظهر التفاعل بين Vanadium و H_2O_2 في المعادلة التالية:



تم تحديد نشاط إنزيم الكاتليز عن طريق تحديد امتصاصية معقد peroxovanadium الأحمر البرتقالي عند 452 نانومتر.

ب- تحضير الكواشف Preparation of Reagents

- 1- تم تحضير محلول حامض الكبريتيك (0.5 M) بالتخفيف المناسب لحامض الكبريتيك المركز في 200 مل من الماء المقطر.
- 2- تم تحضير محلول الأمونيوم ميتافناديت (0.01 M) بإذابة 0.2925 غرام من الأمونيوم ميتافناديت في 200 مل من محلول حامض الكبريتيك المحضر في الخطوة 1.
- 3- تم تحضير محلول الفوسفات المنظم Phosphate buffer بتركيز (50 Mm; pH 7.0) عن طريق مزج المحلول التاليين A و B بنسبة 1-1.5

الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل..... Materials and Methods

- أ- محلول (A) يحضر بإذابة (6.81 غرام) من KH_2PO_4 في لتر ماء مقطر.
- ب- محلول (B) يحضر 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 (H_2O_2 10 mM) أنياً بمزج 0.1134 مل من H_2O_2 30% مع 100 مل من الفوسفيت المنظم وتمت معايرة المحلول إلى 10 mM باستعمال معامل الامتصاصية المولية لبيروكسيد الهيدروجين عند 240 نانومتر.
- 5- تم تحضير محلول الكاتليز القياسي بإذابة 20 ملغم من مسحوق انزيم الكاتليز في 100 مل من محلول الفوسفيت المنظم (50 mM; pH 7.0).

ج- طريقة العمل Procedure

خفف المصل بنسبة 1-10 بمحلول الفوسفيت المنظم وتمت طريقة العمل وفقاً للخطوات الآتية:

الكواشف	العينة	الانبوب القياسي	بلانك
مخفف المصل	1 مل	-----	-----
محلول الفوسفيت المنظم		1 مل	3 مل
بيروكسيد الهيدروجين	2 مل	2 مل	-----
بعد الخلط، تحضن أنابيب الاختبار لمدة دقيقتين عند 37 م ثم يضاف الكاشف التالي:			
كاشف الامونيوم ميتافناديت	2 مل	2 مل	2 مل
بعد الخلط، تحضن الانابيب لمدة عشر دقائق عند 25 م، ثم تقرأ الامتصاصية عند طول موجي 452 نانومتر مقابل الكاشف الكفى.			

ج- الحسابات Calculation

تم حساب نشاط إنزيم الكاتليز من المعادلة التالية:

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

إذ أن:

K: معدل سرعة التفاعل

S^0 : امتصاصية الانبوب القياسي

S: امتصاصية أنبوب العينة :

T: الوقت

5.3.3 الدراسة النسجية

1.5.3.3 تحضير النسيج Tissue processing

تم استئصال الخصية والبربخ وتثبيتها في الفورمالين المخزن (10%)، وتمت معالجة الأنسجة وفقاً لطريقة Bancroft (2019) كما يلي:

- **التثبيت Fixation:** تم تقسيم الخصية إلى جزأين لضمان تثبيت جيد لمنع التحلل الذاتي الناتج عن الانزيمات.
- **الإنكاز Dehydration:** تم سحب الماء من النسيج وذلك بتمرير النماذج في سلسلة تراكيز تصاعدية من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة ساعتين في كل تركيز.
- **الترويق Cleaning:** رُوِقت العينات بمحلول الزايلين Xylene مرتين ولمدة (10) دقائق لإزالة محلول الإنكاز وجعل العينات أكثر شفافية.
- **تشريب بالشمع Wax Infiltration:** تم وضع الخصية في قالب على شكل حرف L يحتوي على شمع البارافين المذاب الذي يبلغ نقطة انصهاره حوالي 56 درجة مئوية والزايلين بنسبة 1-1 لمدة نصف ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته 60 درجة مئوية ، لإبقاء الشمع منصهراً وضمان تحقق التشريب الكامل للنماذج بالشمع ثم نقلت بعد ذلك إلى قناني أخرى حاوية على شمع البارافين داخل الفرن أيضاً لمدة ساعة واحدة نقلت بعدها مرة أخرى إلى قناني جديدة حاوية على شمع البارافين لمدة ساعة واحدة أيضاً. لتكوين كتلة شمعية من الخصية. تم تصنيف العينات وحفظها في المجمد عند درجة حرارة -20 درجة مئوية طوال الليل لتتصلب.
- **الطمر Embedding :** تم عمل قوالب من الشمع حاوية على العينات وذلك بصب الشمع في قوالب بلاستيكية خاصة طمرت فيها النماذج وتركت في درجة حرارة المختبر لتتصلب ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها.
- **التقطيع Sectioning:** تم استخدام جهاز المشراح اليدوي Rotary microtome شبه الأوتوماتيكي لتقطيع الكتلة الشمعية، قطعت النماذج بسمك 5 مايكرومتر ثم ثبتت اشربة المقاطع على شرائح زجاجية نظيفة باستعمال لاصق ماير في حمام مائي حرارته 45-50 درجة مئوية لمدة 1-2 دقيقة لضمان فرشها، بعدها تركت على صفيحة ساخنة بدرجة حرارة (37 درجة مئوية) لكي تجف.
- **إزالة الشمع Dewaxing:** وضعت الشرائح في الزايلين لمدة 5 دقائق لإزالة الشمع وتحضير الشرائح لعملية إعادة الترطيب.

- إعادة الترطيب **Rehydration**: تمت إعادة الترطيب من خلال عكس التجفيف وُضعت الشرائح في الزايلين (المسخن مسبقاً إلى 55 درجة مئوية) لمدة خمس دقائق، ثم الزايلين عند (25م) لمدة خمس دقائق أخرى، ثم وُضعت في أوعية الإيثانول بتراكيز تنازلياً (100% و 90% و 70% و 50% على التوالي) لمدة حوالي ثلاث دقائق، وأخيراً تم غسلها بالماء المقطر.

2.5.3.3 تلوين الانسجة Tissue staining

الإيوسين والهيما توكسيلين (E&H):

- التلوين **Staining**: تم استخدام صبغة الهيما توكسيلين لمدة حوالي خمس دقائق، ثم غُسلت بالماء المقطر لمدة خمس دقائق أخرى. بعد ذلك، وُضعت الشرائح في صبغة الإيوزين بنسبة 1% لمدة دقيقة واحدة، ثم غُسلت بالماء المقطر. تُركت الشرائح لتجف، ثم غُطيت بغطاء زجاجي وثُبَّت باستخدام وسط التثبيت DPX، وتركت لتجف. بعد ذلك، تم فحص الشرائح تحت المجهر الضوئي.

3.5.3.3 الفحص والتصوير المجهرى

تم فحص جميع الشرائح المحضرة للأعضاء المدروسة (الخصى والبرابخ) تحت المجهر لتحديد التغيرات النسيجية المرضية والغير مرضية فيها، باستخدام مجهر ضوئي مركب. بعد الفحص، تم التقاط عدد من الصور الفوتوغرافية لبعض المقاطع النسيجية باستخدام قوى تكبير مختلفة (20 x) و (40 x).

4.5.3.3 القياسات النسيجية Histological Measures

1.4.5.3.3 قياس اقطار النبيبات الناقلة للمني وتجاويفها وسمك الطبقة الجرثومية والخلايا النبيبات المنوية

تم قياس أقطار النبيبات الناقلة للمني باستعمال المقياس الدقيق العيني Ocular micrometer بعد معارته بالمقياس الدقيق المنضدي Stage micrometer وبقوة 40x إذ تم حساب معدل اقطار عشرة نبيبات منوية في كل مقطع (اختيرت النبيبات دائرية الشكل) ومنها حسب المعدل العام لقراءات جميع المقاطع الخاصة بكل مجموعة. أيضاً تم قياس سمك الطبقة الجرثومية للنبيبات المنوية عن طريق قياس السمك من الغشاء القاعدي إلى التجويف الأنبوبي ويوقع خمس قراءات لكل حيوان وأيضاً معدل اقطار كل من سليفات النطف الأولية والنانوبة وارومات النطف وخلايا سترولولي ولايدك ثم استخرج المعدل العام لها (Ross et al., 2003).

2.4.5.3.3 قياس أقطار لنبيبات ذيل البريخ وتجاويفها وسمك الطبقة الظهارية البربخية

تم قياس اقطار نبيبات ذيل البريخ للحيوانات باستعمال المقياس العيني الدقيق بقوة x 40 إذ قيست اقطار النبيبات الدائرية أو القريبة من الدائرية وبمعدل عشرة قراءات لكل حيوان ثم استخرج المعدل العام لها كما تم قياس سمك الطبقة الظهارية المبطننة لتلك النبيبات من الغشاء القاعدي إلى التجويف وبمعدل عشر قراءات أيضا ثم استخرج المعدل العام لها (Ross et al.,2003)

4.3 التحليل الاحصائي

تم تحليل جميع نتائج الدراسة إحصائيا لمعرفة الاختلافات المعنوية بين المعدلات وقد استعمل لهذا الغرض برنامج (SAS) Statistical Analysis System واستعمل اختبار تحليل التباين الأحادي (ANOVA) One-way analysis of variance، وطبقاً لبيانات الدراسة تم حساب المتوسط الحسابي والخطأ القياسي (S.E ± Means) لكل مؤشر مع حساب قيمة أقل فرق معنوي (LSD) لمعرفة الاختلافات المعنوية بين المتوسطات على مستوى احتمالية (P ≤ 0.05) (SAS,2018).

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

4. الفصل الرابع Results and Discussion

1.4 الكشوفات النوعية للمستخلص المائي لاوراق نبات القراص

Qualitative analyses of the aqueous extract of *Urtica dioica* leaves

تم الكشف عن المركبات الفعالة في المستخلص المائي لاوراق نبات القراص من خلال استعمال عدد من الكواشف الكيميائية المختلفة، إذ أظهرت هذه الكشوفات أن نبات القراص يحتوي على مجموعة متنوعة من المركبات النشطة بيولوجياً وكما موضح في الجدول (1-4)، مما يشير إلى آثارها العلاجية المحتملة والجدير بالذكر أن عزل وتحديد المركبات النشطة بيولوجياً من مختلف مستخلصات القراص يؤكد على خصائصها المضادة للأكسدة، والمضادة للالتهابات، والمضادة للبكتيريا، والمسكنة للألم، والمهدئة. وتدعم هذه النتائج بقوة التطبيقات الطبية التقليدية للقراص، وتؤكد على إمكاناته لتطوير أدوية متعددة المقاومة في المستقبل.

الجدول (1-4): الفحص الكيميائي للمستخلص المائي لاوراق نبات القراص

نوع الكاشف	المستخلص المائي
كشف التانينات	Tannins Test
كشف الكربوهيدرات	Carbohydrate Test
كشف الكلايكوسيدات	Glycosides Test
كشف الفينولات	Phenols Test
كشف الراتنجات	Resins Test
كشف الفلافونويدات	Flavonoid's Test
كشف الصابونين	Saponin Test
كشف القلويدات	Alkaloid Test
كشف البروتين	Protein Test
كشف الكومارينات	Coumarins Test
كشف التربينات	Terpenes Test
كشف الستيرويدات	Teroids Test

كشفت نتائج التحليل الكيميائي النباتي في الجدول (4-1) عن اهم المركبات الفعالة في المستخلص المائي لاوراق نبات القراص، وقد اكدت من قبل نتائج كل من *Zehraw et al* (2019) و *Wafa et al* (2022) و *Parente et al* (2024) اذ اشارت الى مستخلص اوراق نبات القراص يحتوي مركبات فعالة لها اهمية طبية، كما أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى وجود القلويدات والتانينات والصابونينات والبروتينات والفلافونويدات والفينولات والكينون والتي تعود الأهمية العلاجية في اوراق نبات القراص الى هذه المركبات الفعالة (*Kosolapov et al.,2021*). في نتائج اخرى وجدت أن أوراق القراص تحتوي على كميات من المركبات النشطة بيولوجيًا في أوراقها وجذورها وسيقانها (*Đurović et al.,2017*; *Tarasevičienė et al.,2023*; *al.,2023*), تمتلك القلويدات خصائص طبية هامة مثل خافضة لضغط الدم ومضاد للالتهابات وفعالية وقائية للكبد وقاتل للحشرات (*Debnath et al.,2018*). في دراسة أخرى أظهرت الفلافونويدات في أوراق القراص عددا من الأنشطة الطبية بما في ذلك التئام الجروح، وخفض مستويات الكوليسترول، ومضاد للسرطان، وتأثيرات مضادة للتجلط (*Samakar et al.,2022*; *Zouari et al.,2017*). كما تبين أن وجود الفلافونويدات في أوراق UD مفيد في العديد من الصناعات مثل الأغذية ومستحضرات التجميل والطب النباتي والمنسوجات (*Moreira et al.,2020*)، ايضا تمتلك الصابونينات العديد من الفوائد الصحية مثل نشاط خافض لسكر الدم وخافض لدهون الدم ومضاد للأكسدة ومضاد للميكروبات ومضاد لارتفاع ضغط الدم (*Sharma et al.,2023*), في حين اثبت للتانينات مجموعة واسعة من الفوائد الصحية في جسم الإنسان مثل التئام الجروح، ومضادات السكري، ومضادات السرطان، ومضادات الميكروبات، ومضادات الفيروسات، ومضادات الأكسدة، كما سجلت التربينويدات إمكانات علاجية عالية مثل النشاط الكلوي والقلبي والكبدى والمضاد للأكسدة (*El-Aswad et al.,2023*; *Sharma et al.,2019*).

2.4 التجربة الأولى: تحديد التركيز الأكثر فعالية لمستخلص المائي لاوراق نبات القراص

أظهرت نتائج التجربة الأولى التي صُممت لتحديد التركيز الأكثر فعالية من بين ثلاثة تراكيز آمنة (200، 400، 600 ملغم/كغم) كما موضح في الجدول (4-2)، حدوث انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى نشاط أنزيم SOD في مجموعات الوقاية الأولى والثانية والثالثة مقارنة بمجموعة السيطرة. في المقابل، لوحظ أن نشاط الأنزيم في المجموعة الثالثة قد ازداد بشكل معنوي مقارنة بالمجموعتين الأولى والثانية. وبناءً على ذلك، تم اعتماد تركيز 600 ملغم/كغم من المستخلص لكونه أفضل التراكيز التي ساهمت في رفع نشاط الأنزيم مقارنة بالتراكيز الأخرى.

الجدول (2-4): تأثير ثلاثة تراكيز من المستخلص المائي لأوراق نبات القراص على مستوى نشاط أنزيم SOD في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيض المستحثة Cisplatin (7 ملغم / كغم) لمدة 30 يوماً

مستوى نشاط أنزيم SOD U/ml	مجاميع التجربة
16.00± 0.05 a	مجموعة السيطرة: (بدون معاملة)
8.47±0.12 d	مجموعة الوقاية الأولى: 200 ملغم/كغم مستخلص
10.25±0.05 c	مجموعة الوقاية الثانية: 400 ملغم/كغم مستخلص
13.82±0.02 b	مجموعة الوقاية الثالثة: 600 ملغم/كغم مستخلص

- القيم تمثل الوسط الحسابي ± الخطأ القياسي.
- الحروف المختلفة بين أي متوسطين حسابيين تشير إلى وجود اختلافات معنوية عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$).

3.4 التجربة الثانية: تقييم الدور الوقائي للمستخلص المائي لأوراق نبات القراص (600 ملغم/كغم) ضد السمية التكاثرية المستحثة Cisplatin لدى ذكور الجرذان البيض.

1.3.4 التغيرات الوزنية Weight changes

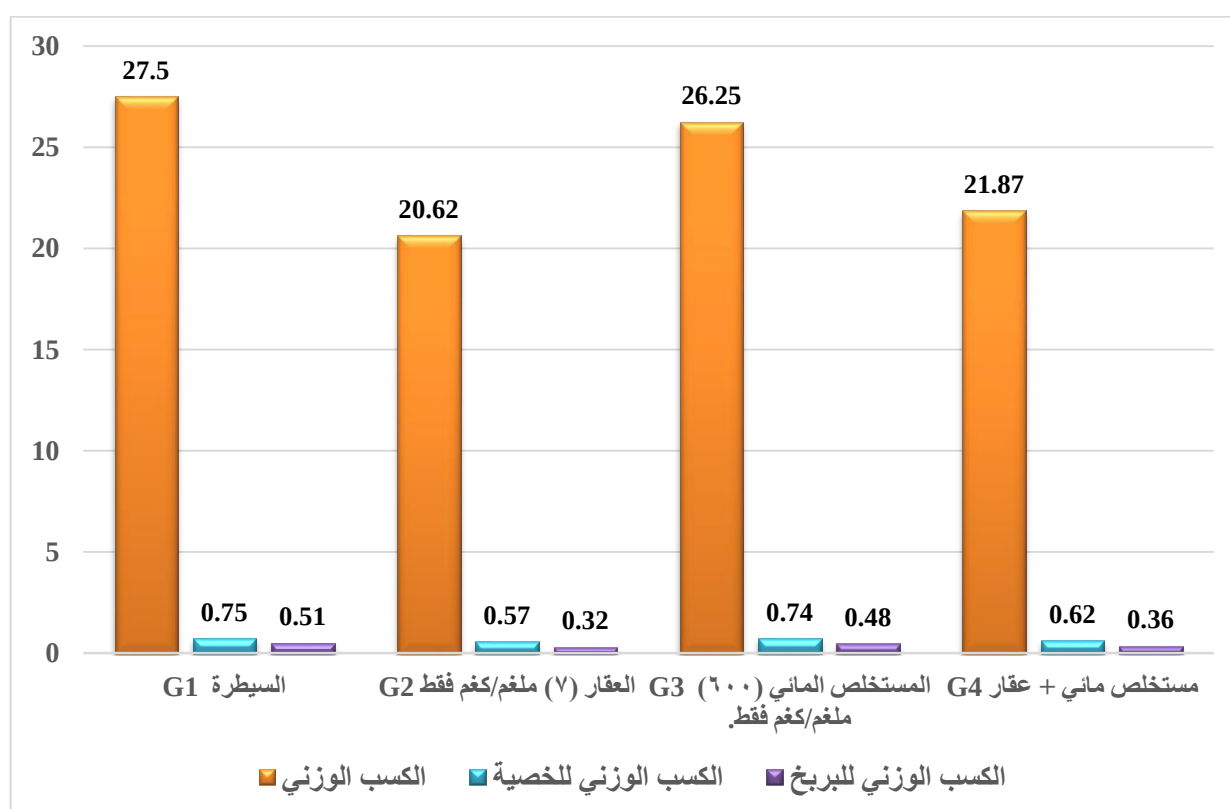
كشفت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (3-4) والشكل (1-4) عن انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في الكسب الوزني لمجموعة (G2، G4) المعاملة بعقار السيسبلاتين بتركيز (7) ملغم/كغم من وزن الجسم مقارنة بمجموعة السيطرة (G1) بالمقابل لم تختلف المجموعة الوقائية الثالثة (G3) لمستخلص القراص مع مجموعة السيطرة (G1). كذلك أظهرت النتائج عدم وجود فرق معنوي $p \leq 0.05$ للمجموعة الوقائية الرابعة (G4) المجرعة بالمستخلص المائي مع حقن العقار مقارنة مع المجموعة الثانية (G2) المحقونة بالعقار فقط. أما بالنسبة لأوزان الخصى والبرايخ فقد أظهرت نتائج الجدول نفسه انخفاضاً معنوياً ($p \leq 0.05$) في المتوسطات الحسابية لحيوانات المجموعة لمجموعة (G2، G4) مقارنة بمجموعة السيطرة، بينما لم تختلف مجموعة المعاملة بالمستخلص المائي (G3) مع (G1). أما بالنسبة للمجموعة الوقائية الرابعة (G4) فقد ارتفعت معنوياً ($P \leq 0.05$) معدل الكسب الوزني للخصية مقارنة مع المجموعة الثانية (G2) المحقونة بالعقار فقط. بينما لم يكون هنالك فرق معنوي للكسب الوزني للبربخ للمجموعة الرابعة (G4) مقارنة مع المجموعة الثانية (G2).

الفصل الرابع: النتائج والمناقشة.....Results & Discussion

جدول (3-4) تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص *Urtica dioica* (600) ملغم/كغم في وزن الجسم وأوزان الخصى والبرايخ لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسلاتين لمدة 60 يوماً.

S.E ± Means			المعايير المدروسة المجاميع
الكسب الوزني للبرايخ (%)	الكسب الوزني للخصية (%)	الكسب الوزني	
0.03± 0.51 A	0.006± 0.75 A	0.94± 27.50 A	G1 السيطرة
0.01± 0.32 B	0.008± 0.57 B	1.99± 20.62 C	G2 العقار (7 ملغم/كغم) فقط
0.009± 0.48 A	0.01± 0.74 A	1.82± 26.25 AB	G3 المستخلص المائي (600) ملغم/كغم فقط.
0.009± 0.36 B	0.01± 0.62 C	1.31± 21.87 BC	G4 مستخلص مائي + عقار
0.0536	0.0354	4.565	L.S.D

- القيم تمثل الوسط الحسابي ± الخطأ القياسي.
- الحروف المختلفة بين أي متوسطين حسابيين تشير إلى وجود اختلافات معنوية عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$).



الشكل (1-4): التغيرات في وزن الجسم وأوزان الخصى والبرايخ لذكور الجرذان المعاملة بالسيسلاتين ونبات القراص

بينت نتائج الدراسة أن المجموعة الثالثة لمستخلص القراص المائي فقط لديها نتائج مماثلة لمجموعة الاولى فيما يتعلق بالكسب الوزني (الفرق بين وزن الجسم عند نهاية وبداية التجربة) ومعدل

اوزان الخصى والبرايخ، مما يؤكد أن المستخلص المائي ليس له أي تأثيرات سامة على وزن ووظائف الخصية عند الجرعة الوقائية الحالية. اما بالنسبة للمجاميع المعاملة بعقار السييسبلاتين CIS فقد تسببت بتقليل اوزان الخصية والبريخ بشكل كبير للمجموعة الثانية المحقونة بالعقار مقارنة بالمجموعة الوقائية الرابعة، وكانت نسبة الضرر اقل منها ، اتفقت النتائج مع عدد من الدراسات السابقة التي اشارت الى تأثير عقار السييسبلاتين على اوزان الجسم والخصية والبريخ (Aly and Adejuwon *et al.*,2015؛ Eid, 2020؛ Mesbahzadeh *et al.*,2021)، وقد أوضح Zhang وجماعته (2020) أن سبب هذا الانخفاض في وزن الجسم قد يكون نتيجة للسمية المعوية المنسوبة إلى السييسبلاتين التي تتمثل في القيء، الغثيان، فقدان الشهية، مما يؤدي إلى سوء التغذية وفقدان الوزن اما الانخفاض في وزن الخصية ناتج عن ضمور نسيجي ملحوظ وانكماش الانابيب المنوية في أنسجة الخصية (Shahid *et al.*,2018). كما ذكر (Mercantepe *et al* (2018 أن السييسبلاتين يؤدي إلى تقليل في وزن الخصية وتغيرات في خصائص الحيوانات المنوية بسبب الآثار الجانبية للعلاج السييسبلاتين، ويمكن تفسير الانخفاض الملحوظ في وزن الخصية لدى الجرذان المعالجة بالسييسبلاتين بتغيرات نسيجية واسعة النطاق، بما في ذلك ضمور الأنابيب المنوية وانخفاض عدد الخلايا الجرثومية، ويؤدي هذا الضمور إلى تقليل كتلة الخصية بشكل ملحوظ مما يعكس تأثير السييسبلاتين السام على عملية تكوين النطف وخصائصها (Azouz *et al.*, 2020)، اشارت دراسة الى وجود علاقة قوية بين انخفاض وزن الجسم وخلل وظائف الخصية الناجم عن السييسبلاتين، ويُعزى انخفاض وزن الجسم المرتبط باستخدام السييسبلاتين إلى عدة آليات من أبرزها فقدان الشهية الناتج عن انخفاض إنتاج هرمون الغريلين والذي يؤدي بدوره إفراز السيروتونين (5-HT2B و HT2C) (Takeda *et al.*,2013).

فضلا عن ذلك يسبب السييسبلاتين تأثيرات جانبية أخرى مثل الغثيان، والتقيؤ، والإسهال، وسوء الامتصاص وذلك عن طريق تأثيره المحيطي والمركزي عبر تحفيز إطلاق HT3-5 من الجهاز الهضمي، مما يُفَعِّل العصب المبهم بالإضافة إلى تنشيط منطقة تحفيز المستقبلات الكيميائية (CTZ) ومركز القيء، ومن ناحية أخرى يرتبط السييسبلاتين أيضاً بتدهور في الكتلة العضلية وتنكس العضلات مما يسهم في انخفاض إضافي في وزن الجسم (Conte *et al.*,2020)، وهذه التأثيرات في سوء التغذية الناتج عن السمية المعوية للسييسبلاتين يؤثر سلباً على إنتاج الهرمونات التكاثرية الذكورية ويقلل من حجم الخصية وكفاءتها في إنتاج الحيوانات المنوية (Shahid., 2018). كما تتفق النتائج مع دراسات (Eid وجماعته (2016)؛ Afsar وجماعته (2017)؛ Negm وجماعته (2022) الذين ذكروا ان جرعة (7) ملغم / كغم من السييسبلاتين أدى إلى انخفاض كبير في وزن الخصية والبريخ لذكور الجرذان. اذ يعد نقص الأوزان في الاعضاء التكاثرية مؤشراً هاماً على السمية التكاثرية في ذكور الحيوانات وقد يعزى

السبب الى تثبيط عملية تكوين الحيوانات المنوية وتناقص أعداد أرومات النطف كون وزن الخصية يعتمد على كتلة الخلايا المنوية، ويشير انخفاض وزن الخصية في الجرذان المحقونة بالسيبيلاتين إلى خلل في انتاج النطف واعدادها وتكوين الهرمونات التكاثرية أو يكون ناتج عن الإجهاد التأكسدي التي يسببها السيبيلاتين، كما يعتمد حجم الخصية على نشاطها الإنتاجي للحيوانات المنوية والهرمونات التكاثرية الذكرية، لذلك فإن الانخفاض الملحوظ في وزن الخصية لدى الجرذان المحقونة بالسيبيلاتين يشير إلى انخفاض في تكوين الحيوانات المنوية وانتاج الهرمونات الجنسية و يضعف الوظيفة التكاثرية (Hussein *et al.*,2023; Sheriff *et al.*,2019)، كما يسبب تلف أنسجة الخصية وانخفاض افراز التستوستيرون وخلايا سيرتولي وضعف إنتاج الحيوانات المنوية وتعطيل نظام التغذية الراجعة السلبية بواسطة الأندروجين لـ GnRH والتأثير على مستويات LH وFSH (Mesbahzadeh *et al.*,2021). كما أشارت عدد من الدراسات إلى أن المعالجة بعقار السيبيلاتين تؤدي إلى انخفاض في وزن وحجم الخصية (Mesbahzadeh، Altındağ and Meydan,2021؛ Gholami Jourabi *et al.*,2021؛ et al.,2021)، ويعزى سبب هذا النقص الملحوظ في وزن الخصية إلى انخفاض عدد الخلايا الجرثومية والتلف الهيكلي الذي يصيب النبيتات المنوية نتيجة تأثير CP حيث يُعد وزن الخصية مؤشراً حيوياً يعكس الحالة الهيكلية والوظيفية للنسيج الخصوي، ويرتبط بشكل مباشر بعدد الخلايا المنوية وسلامة النبيتات المنوية لذلك يُستخدم هذا المؤشر على نطاق واسع في الدراسات المتعلقة بتقييم وظيفة التكاثر وتكوين الحيوانات المنوية.

من جهة أخرى، كان للتجريع الفموي للمستخلص المائي لنبات القراص قبل حقنها بعقار السيبيلاتين تأثير وقائي إذ خفف من انخفاض أوزان الخصى الناجم عن عقار السيبيلاتين مقارنة مع حيوانات المجموعة الثانية وذلك بسبب فعالية النبات على تعديل نشاطات مضادات الأكسدة وتقليل الإجهاد الناجم عن السيبيلاتين ، وجاءت تلك النتائج متفقة مع ما توصل اليه (Jalili *et al.*,2014) الذي ذكر ان المستخلص المائي لنبات القراص تسبب في انخفاض الاثار السامة للعلاجات الكيميائية ، وقد يعزى السبب إلى محتوى المستخلص المائي على الفلافونويدات القادرة على كسح الجذور الحرة و اختزال لحالة الاجهاد التأكسدي وبالتالي تحسن وزن الخصية (Öztaş *et al.*, 2019)، فضلا عن ذلك يمكن أن يُعزى التأثير الوقائي لقدرة النبات على تخفيف الضرر التأكسدي الناجم عن السيبيلاتين وتقليل انواع الاوكسجين التفاعلية، وبالتالي تقليل الضرر الناجم عن السيبيلاتين. ومن خلال خصائصه الوقائية القوية ومحتواه الغني من مضادات الأكسدة، يقلل مستخلص النبات من تلف الحامض النووي والبروتين والدهون الناتج عن الإجهاد التأكسدي، وبالتالي يوفر حماية للاغشية الخلوية، ويحسن من اعداد الحيوانات المنوية وارتفاع مستويات الهرمونات التكاثرية او قد يكون سبب ذلك، ناتج عن احتوى نبات القراص على بعض

المعادن والفيتامينات المهمة في بتنظيم تمايز الخلايا الظهارية، لذلك زاد قطر الأنابيب المنوية وزيادة وزن الخصى، ايضا احتوائه على الأحماض الأمينية مثل الليسين والكلوتامين، والميثايونين، والتي تدخل في عمليات النمو وزيادة الوزن، او قد يكون هذا التحسن في الخصية ووزن الجسم مرتبطاً بتأثير مستخلص القراص في تقليل تركيز هرمون اللبتين (هرمون الشبع) وهو هرمون أساسي يتحكم في استهلاك الغذاء وتوازن الطاقة وزيادة الشهية وتناول الطعام (Breininger et al., 2005؛ Aldulaimi et al., 2021).

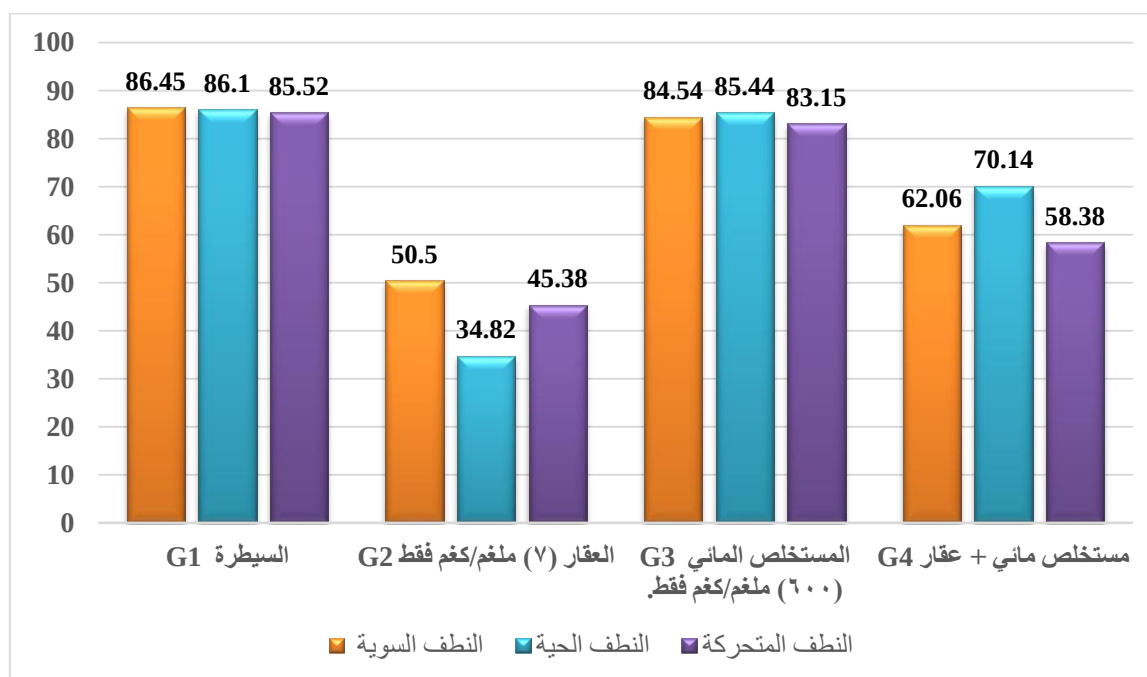
2.3.4 التغيرات في خصائص النطف Changes in Characteristics of Sperms

أظهرت النتائج في الجدول (4-4) والشكل (2-4) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في معايير النطف (النطف السوية، والنطف الحية، والنطف المتحركة) للحيوانات المعاملة بعقار السيسبلاتين في المجموعة (G2) بتركيز (7) ملغم مقارنة مع المجموعة الاولى (G1)، بالمقابل أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً ($p \leq 0.05$) في مجموعة المستخلص فقط (G3) ومجموعة المستخلص مع العقار (G4) مقارنة مع مجموعة العقار فقط (G2) ولم تسجل مجموعة (G3) اختلافاً معنوياً مع مجموعة السيطرة (G1).

جدول (4-4) تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص *Urtica dioica* (600) ملغم/كغم في معايير النطف لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسبلاتين لمدة 60 يوماً.

S.E ± Means			المعايير المدروسة
النطف المتحركة (%) Sperm motility	النطف الحية (%) Sperm vitality	النطف السوية (%) Normal Sperms	المجاميع
0.85± 85.52 A	0.69± 86.10 A	0.71± 86.45 A	G1 السيطرة
1.27± 45.38 D	0.74± 34.82 C	1.14± 50.50 C	G2 العقار (7) ملغم/كغم فقط
2.56± 83.15 A	1.30± 85.44 A	1.48± 84.54 A	G3 المستخلص المائي (600) ملغم/كغم فقط.
1.43± 58.38 C	1.07± 70.14 B	1.34± 62.06 B	G4 مستخلص مائي + عقار
3.5758	2.3231	2.9858	L.S.D

- القيم تمثل الوسط الحسابي ± الخطأ القياسي.
- الحروف المختلفة بين أي متوسطين حسابيين تشير إلى وجود اختلافات معنوية عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$).



الشكل (4-2): التغيرات في معايير النطف لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيبيلاتين ونبات القراص

بينت نتائج الدراسة أن غالبية المجاميع أظهرت انخفاض معنوي في معايير النطف المتحركة والحيوة والسوية مقارنة بمجموعة السيطرة إلا أن نسبة انخفاض المجموعة الثانية كانت الأكثر ضرراً مقارنة بغيرها من المجاميع وهذا التأثير ناتج عن معاملة الحيوانات بعقار السيبيلاتين المعروف بتأثيراته السمية على الخصية إذ اتفقت مع عدد من الدراسات (Saher et al., 2023؛ Mesbahzadeh et al., 2021؛ Halime et al., 2024) على الرغم من استخدام السيبيلاتين في علاج أنواع السرطان، إلا أنه يؤدي إلى تضرر الأنسجة في الخصيتين وزيادة (ROS) في الخلايا الطبيعية، وتلف الحامض النووي والظهارة الجرثومية (Germ Epithelial) وموت الخلايا المبرمج، فضلاً عن الالتهاب، كما يعمل على مهاجمة الخلايا المنقسمة، و قلة اعداد النطف الحية والمتحركة والسوية (Jahnukainen et al., 2011؛ Moradi et al., 2021؛ Demir and Altındağ, 2022). كما أشارت دراسة كل من Jahan وجماعته (2018) وAl-Shahari وجماعته (2021) أن فقدان الظهارة الجرثومية مع تثبيط تكوين الحيوانات المنوية كان السبب الرئيسي لانخفاض تركيز واعداد النطف الحية، فضلاً عن ذلك يؤدي تراكم السيبيلاتين في الميتوكوندريا إلى زيادة الجذور الحرة، واضطراباً في سلسلة الجهاز التنفسي مما يساهم في حدوث الإجهاد التأكسدي وعمليات موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) في أنسجة الخصية كما أن السيبيلاتين يمكن أن يتلف قنوات الصوديوم (Na) والبوتاسيوم (K)، من خلال ضعف وظيفة الميتوكوندريا الناتج عن تثبيط إنتاج الطاقة (ATP)، والتسبب في تضرر حركة سوط الحيوانات المنوية وتثبيط قدرتها على الإخصاب (Yucel et al., 2019).

أن الآلية الأساسية لسمية السيبلاتين على الخصية بأنها مرتبطة بإحداثها لإنتاج مختلف أنواع الجذور الحرة وانخفاض مستوى مضادات الأكسدة في الخصية التي تسبب خللاً وظيفياً لها مثل التنكس وموت الخلايا المنوية وضعف الوظائف السيترويدية لخلايا لايدك وخلايا سرتولي (تعد خلايا سرتولي التي توجد حول الخلايا الجرثومية الذكرية أكثر العناصر أهمية في إنتاج النطف)، وتعطيل تكوين الهرمونات التكاثرية، مما يؤدي في النهاية إلى العقم (Soni *et al.*, 2016؛ Eren *et al.*, 2020). أيضا اشارت دراسات عديدة ان الآلية التي يؤثر بها السيبلاتين على وظيفة الخصية تشمل انخفاض تركيز النطف في البربخ إلى مستوى انعدامها، وانخفاض حركتها، وقابليتها للحياة عن طريق انخفاض التستوستيرون في المصل الذي يعمل على إنتاج البروتين في جميع الخلايا المنوية (Park *et al.*, 2015؛ Meligy *et al.*, 2019؛ Ismail *et al.*, 2023).

بالمقابل أظهرت نتائج الدراسة فعالية مستخلص نبات القراص على تقليل التأثيرات السمية للسيبلاتين على معايير النطف (النطف السوية، والنطف الحية، والنطف المتحركة) اتفقت مع دراسات (Khoei *et al.*, 2016؛ Albogami, 2023؛ Haghpanah *et al.*, 2024) إذ ذكروا ان المستخلصات المائية لنبات القراص قد حسنت من المعايير النطفية من خلال تحفيز آليات الدفاع المضادة للأكسدة. كما ذكر Siouda and Abdenmour (2015) انخفاض تركيز الحيوانات المنوية وحركتها بشكل ملحوظ في الجرذان المعرضة للزئبق، ومع ذلك فقد زاد تركيز وحركة الحيوانات المنوية بشكل ملحوظ في كل من مجموعتي المستخلص نبات القراص وحده ومستخلص نبات القراص مع الزئبق بالمقارنة مع المجموعة السيطرة. وقد ثبت Golalipour وجماعته (2011) أن نبات القراص يعمل من خلال زيادة وتعزيز تنظيم التعبير عن جينات مضادات الأكسدة، والتي بدورها تحسن من جودة وكمية الحيوانات المنوية، اذ تحتوي على العديد من المعادن والفيتامينات، وخاصة فيتامين C و E، بالإضافة إلى الفلافونويد التي يمكن أن تعمل على تقليل الإجهاد التأكسدي و التخلص من الجذور الحرة التي تسبب تلف للخلايا، وهذا التأثير الوقائي يعزز تنظيم التعبير الجيني للجينات المضادة للأكسدة، ويحسن من قدرة الخلايا التناسلية على مقاومة التلف الذي يسببه السيبلاتين، فضلا عن ذلك يساهم نبات القراص في حماية الخلايا الخصية من العمليات الالتهابية ويعزز البيئة الخلوية للنطف مما يعزز حركتها وزيادة عددها وحيويتها وبالتالي تحسين القدرة التكاثرية، ويمكن لمستخلص القراص ان يتحكم في قلة اعداد الحيوانات المنوية وضعفها وتشوهات النطف البربخية التي يسببها السيبلاتين، وقد يكون هذا التأثير نتيجة لفعالية مكونات النبات على منع بيروكسيد الدهون في غشاء الخلايا النطفية وتقليل ROS التي تسبب تلف الحيوانات المنوية كما تحسن من إنتاج الطاقة الحيوية (ATP) والحركة الخطية للحيوانات

المنوية وقابليتها للبقاء وشكلها وتركيزها (Asgarpanah and Ouarda and Abdenmour, 2011؛ Mohajerani, 2012؛ Inić and Kujundžić, 2012).

3.3.4 التغيرات في مستويات الهرمونات **Changes in Hormones levels**

بينت النتائج في الجدول (4-5) والشكل (4-3) التغيرات في تراكيز هرمونات التستوستيرون (Testosterone)، والهرمون المحفز للخلايا البينية (LH)، والهرمون المحفز للجريب (FSH) في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيضاء المعاملة بالسيسبلاتين ومستخلص نبات القراص. إذ سجلت النتائج انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في تراكيز هذه الهرمونات في مصل الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين في المجموعة (G2) المحقونة بتركيز (7) ملغم/كغم، مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1)، كما يمكن استخدام تحديد مستويات التستوستيرون في المصل وهرمون LH وهرمون FSH كعلامات حيوية تنبؤية لوظيفة الخصية وتشخيص العقم (Babakhanzadeh et al., 2020). يعد محور تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدد التناسلية (H-P-G) ومحور تحت المهاد - الغدة النخامية - الغدة الكظرية (H-P-A) عبارة عن أنظمة غذية صماء عصبية يتم التحكم فيها من خلال الدورة اليومية والإجهاد. يمكن لخلايا تحت المهاد العصبي بعد التحفيز إطلاق هرمون قشرة الغدة الكظرية (ACTH) وهرمون إطلاق الغدد التكاثرية (GnRH) من الفص الامامي للغدة النخامية، حيث يكون محور قشرة الغدة الكظرية مسؤولاً عن إطلاق الكلوكونكورتيكويد glucocorticoid، يتم التحكم في حساسية محور الغدد اعلاه من خلال آلية ردود الفعل السلبية من خلال تحفيز مستقبلات الكورتيزول داخل الغدة النخامية وتحت المهاد. على المستوى الفسيولوجي، تؤدي أنواع الأكسجين التفاعلية والضرر التأكسدي حدوث تغيير في محور تحت المهاد والغدة النخامية - الغدة الكظرية (Babakhanzadeh et al., 2020)، والتي قد ترفع مستويات الكورتيزول، مما يؤدي إلى تثبيط إفراز LH وFSH عن طريق تثبيط GnRH من منطقة تحت المهاد وتقليل حساسية الغدة النخامية لـ (GnRH) (Darbandi et al., 2018; Ralph et al., 2016)، إذ تسبب معظم العلاجات الكيميائية المستخدمة لعلاج السرطان سمية وإصابة مؤكسدة في الخصيتين وغيرها (Azarbarz et al., 2020). أظهرت نتائج المجموعة المستحثة بالسيسبلاتين انخفاضاً ملحوظاً وهاماً في تراكيز التستوستيرون في المصل، يمكن تفسير هذه النتيجة على أنها خلل في خلايا لايدك Leydig، التي تنتج التستوستيرون بالإضافة إلى تقليل نشاط كل من انقسام السلسلة الجانبية للميتوكوندريا وكذلك السيوكروم P450 (García et al., 2012)، كما يؤدي CIS تأثيرات سامة على وظيفة خلايا سيرتولي وتقلل من إنتاج بروتين رابط الأندروجين. يمكن أن يكون هذا بسبب تدخل CIS في التعبير عن مستقبلات الهرمون اللوتيني (LH). علاوة على ذلك، فإن الاضطرابات الهرمونية التي تسببها CP تتوسطها آثارها على المحور تحت المهاد والغدة النخامية - التناسلي (Almeer and Abdel Moneim, 2018).

وجاءت نتيجة الدراسة متفقة مع ما توصل اليه كل من (Afsar وجماعته (2017)؛ Almeer and Abdel Moneim (2018)، Azab وجماعته (2020)) ويعزى الانخفاض إلى التأثير السام للسيبيلاتين على الخصوبة من خلال زيادة الجذور الحرة وانخفاض مستوى مضادات الأكسدة الكلية في السائل المنوي الذي يؤدي إلى تثبيط إنتاج الهرمونات المرتبطة بوظيفة الغدد التناسلية. إذ تعد الوظيفة الرئيسية للخصية هي إنتاج الحيوانات المنوية، بينما يعزز هرمون LH إنتاج التستوستيرون، في حين ينشط هرمون FSH تكوين النطف من خلال الارتباط بخلايا سيرتولي وبالتالي، تعد مستويات الهرمونات التكاثرية مؤشراً هاماً لوظيفة الخصية الطبيعية (Kata et al., 2013؛ Hassanzadeh-Taheri and Hosseini, 2020)، وتتفق هذه النتائج مع عدد من الدراسات Mohammadi وجماعته (2014) و Hassen وجماعته 2021 و Gad وجماعته (2024)، وقد أوضحوا أن سبب انخفاض مستويات هذه الهرمونات ناتجة عن تكوين الجذور الحرة الزائدة التي يسببها السيبيلاتين مما يؤدي تضرر أنسجة الخصية و خلايا سيرتولي (Sertoli) وخلايا (Leydig) و يعطل إنتاج الهرمونات التكاثرية؛ أيضاً يمكن أن يسبب الالتهاب الناجم عن السيبيلاتين محور هرمون الغدد التناسلية النخامية hypophyseal gonadal hormone axis. (Afsar et al., 2017)، بالإضافة إلى ذلك يتداخل السيبيلاتين مع مستقبلات LH مما يثبط الخطوات الأولية لإنتاج هرمون التستوستيرون، وفي هذه الدراسة تشير تراكيز LH المنخفضة في الجرذان المحقونة بـ CIS إلى قصور الغدة النخامية وانخفاض استجابة محور تحت المهاد-النخامية لتنظيم التغذية الراجعة بواسطة التستوستيرون وLH. وبالتالي، توجد علاقة سلبية بين الإجهاد التأكسدي والهرمونات التكاثرية، كما هو موضح سابقاً (Khalaji et al., 2018).

كذلك أوضح Soni وجماعته (2016) أن آلية سمية السيبيلاتين في الخصيتين تتمثل في قدرته على تحفيز موت الخلايا المبرمج في الخلايا الجرثومية، مما يتسبب في تلف أنسجة الخصية وهذا التلف يؤدي بدوره إلى انخفاض التستوستيرون، بالإضافة إلى انخفاض إفراز الهرمون المحفز للجريب (FSH) والهرمون الملوتن (LH) يسبب تغييرات في تكوين النطف. يمكن أن يُعزى هذا الانخفاض إلى الضرر الشامل الذي يلحقه CIS بخلايا لايدك المسؤولة عن إفراز هرمون التستوستيرون تشير فرضية بديلة إلى أن تأثيرات CIS قد تنبع من تدخلها في التعبير عن مستقبل LH، أو تعطيل تعبئة الكوليسترول إلى السيتركروم P450 في الميتوكوندريا، وكل هذا قد يعرقل المراحل الأولية من تكوين هرمون التستوستيرون (Esteves et al., 2017). يؤدي استنفاد هرمون التستوستيرون إلى زيادة إطلاق هرمون LH، الذي يرتبط بمستقبلات خلايا لايدك لتعزيز إفراز التستوستيرون، وهي استجابة تعويضية ضمن آلية التغذية الراجعة السلبية لمحور تحت المهاد-النخامية (Agarwal et al., 2014)، ومع ذلك

فإن CIS يتلف هذا المحور، ويؤدي إلى انخفاض في مستويات FSH و LH والتستوستيرون (Wosnitzer *et al.*,2014).

بالمقابل أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في مستويات الهرمونات في كل من المجموعة المجرعة بمستخلص القراص فقط (G3) والمجموعة الوقائية الرابعة (G4)، مقارنة مع مجموعة السيسبلاتين فقط (G2) ولم تختلف المجموعة (G3) مع مجموعة السيطرة (G1) يشير ذلك إلى تحسن مستويات التوازن الهرموني بفعل مستخلص نبات القراص من خلال ارتفاع إنزيم مضادات الأكسدة وزيادة هرمون التستوستيرون المتاح لتعزيز الهرمونات الجنسية واستعادة وظيفة الغدد الصماء التي تأثرت بالسيسبلاتين. اتفقت هذه النتائج مع نتائج دراسات Nahata and Dixit (2012) و Chauhan وجماعته (2013) وجماعته (2023) الذين أشاروا إلى تحسين نبات القراص للهرمونات الجنسية، كما بين Du وآخرون (2023) أن حقن مستخلص نبات القراص مع حامض الريتينويك السام للخصية عمل كدور وقائي من خلال منع انخفاض تراكيز FSH و LH في الجرذان، وقد أشار Morovvati وآخرون (2013) أن تحسن الهرمونات الجنسية بعد إضافة نبات القراص راجع إلى احتوائه على عناصر مثل الستيرويدات والفلافونويدات والسكريات المتعددة المرتبطة بعمل هرمون التستوستيرون بالإضافة إلى خصائص مضادة للأندروجين. أظهرت بعض مركبات الفينول المستخلصة من نبات القراص تأثيرات إيجابية على الوظيفة التكاثرية، وذلك من خلال تحفيز ارتفاع مستويات الهرمونات الجنسية ويُعتقد أن هذه المركبات تُسهم في تعديل إنتاج وإفراز الهرمونات من قبل خلايا لايديك (Leydig cells) في الخصية، وهي الخلايا المسؤولة عن تكوين الأندروجينات، لاسيما التستوستيرون. ومن بين هذه المركبات، يبرز مركب الكيرسيتين، وهو أحد الفلافونويدات الطبيعية، والذي يُعزز من انتقال الكوليسترول – الركيزة الأساسية لتخليق الستيرويدات – إلى داخل الميتوكوندريا، وهي خطوة حاسمة في المسار الحيوي لتكوين الأندروجينات. بذلك، تسهم هذه المركبات في دعم الوظيفة الغذائية التناسلية من خلال تعزيز التخليق الستيرويدي. (Abdelkader *et al.*,2020)، فضلاً عن ذلك تبين أن استهلاك الكيرسيتين يمكن أن يرفع من مستوى هرمون التستوستيرون في ظل ظروف مرضية مختلفة (Ujah *et al.*,2018; Abarikwu and Farombi,2016). بينت دراسة Jalili وجماعته (2014) التي تناولت التأثير الوقائي لمستخلص UD ضد الضرر الناجم عن النيكوتين على قابلية خلايا الحيوانات المنوية للحياة والحركة والعدد ونسيج الخصية وهرمون التستوستيرون لدى الجرذان، وقد كشفوا أن مستخلص القراص الذي يتمتع بخصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات يمكن أن يثبط الآثار الضارة للنيكوتين على المعايير المذكورة أعلاه (Du *et al.*,2023) أدى حقن جرعات عالية من حامض الريتونك داخل الصفاق إلى انخفاض مستويات LH و FSH بشكل كبير مقارنة بمجموعة

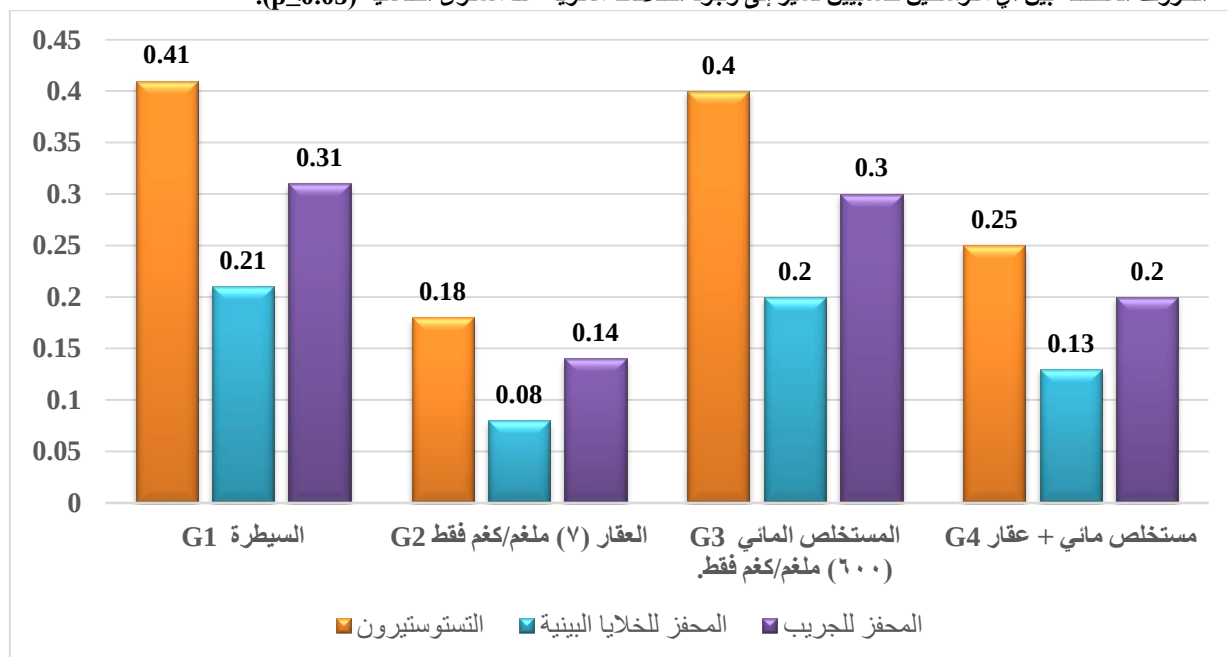
الفصل الرابع: النتائج والمناقشة.....Results & Discussion

السيطرة ومع ذلك فإن حقن مستخلص القراص مع حامض الريتونك يمكن أن يمنع انخفاض مستويات FSH و LH في الفئران، كذلك اوضحت دراستان التأثيرات المحسنة لمستخلصات النباتات الطبيعية على الهرمونات الجنسية (Chauhan *et al.*, 2013; Nahata and Dixit, 2012).

جدول (4-5) تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص *Urtica dioica* (600) ملغم/كغم في مستوى هرمون التستوستيرون، الهرمون المحفز للخلايا البينية والهرمون المحفز للجريب في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيبلاتين لمدة 60 يوماً.

S.E ± Means			المعايير المدروسة
المحفز للجريب FSH	المحفز للخلايا البينية LH	التستوستيرون Testosterone	المجاميع
0.001± 0.31 A	0.002± 0.21 A	0.003± 0.41 A	G1 السيطرة
0.004± 0.14 C	0.002± 0.08 C	0.002± 0.18 C	G2 العقار (7) ملغم/كغم فقط
0.002± 0.30 A	0.002± 0.20 A	0.002± 0.40 A	G3 المستخلص المائي (600) ملغم/كغم فقط.
0.001± 0.20 B	0.002± 0.13 B	0.003± 0.25 B	G4 مستخلص مائي + عقار
0.0085	0.0082	0.0075	L.S.D

- القيم تمثل الوسط الحسابي ± الخطأ القياسي.
- الحروف المختلفة بين أي متوسطين حسابيين تشير إلى وجود اختلافات معنوية عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$).



الشكل (4-3): التغيرات في مستوى هرمون التستوستيرون، الهرمون المحفز للخلايا البينية والهرمون المحفز للجريب في مصل الدم لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيبلاتين ونبات القراص

4.3.4 التغيرات في مستويات المؤكسدات ومضادات الأكسدة

Changes in oxidant and antioxidant levels

تشير النتائج في الجدول (4-6) والشكل (4-4) إلى وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى المألون ثنائي الأدهيد (MDA) في مجموعة العقار فقط (G2) مقارنة بمجموعة السيطرة (G1). وتتفق هذه النتائج مع (Rehman and Rather, 2019؛ Mesbahzadeh *et al.*, 2021؛ Negm *et al.*, 2022) أوضح الباحثون أن السيسبلاتين يؤدي إلى ارتفاع ملحوظ في مستويات المألون ثنائي الأدهيد (MDA) في مصل دم ذكور الجرذان، وهو مؤشر حيوي معروف على حدوث الإجهاد التأكسدي. يُعد الـ MDA ناتجاً نهائياً لعملية بيروكسدة الدهون، ويسهم في إحداث تلف تأكسدي واسع النطاق داخل الخلية، من خلال تكوين روابط تساهمية مع جزيئات حيوية رئيسية مثل البروتينات والأحماض النووية DNA و RNA يؤدي هذا التفاعل إلى تغيرات بنوية ووظيفية في هذه الجزيئات، مما يؤدي إلى اختلال في العمليات الخلوية الأساسية وقد يُنتهي بالموت الخلوي، سواء عبر مسارات موت الخلية المبرمج أو النخر. (Han *et al.*, 2014). تُعد خلايا الخصية من الأهداف الرئيسية للإجهاد التأكسدي الناتج عن السيسبلاتين (Cisplatin)؛ وذلك نتيجة لتكوّن أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS)، ويُعزى ذلك إلى ارتفاع محتواها من الأحماض الدهنية غير المشبعة، بالإضافة إلى طبيعة نشاطها الحيوي المرتبط بعملية تكوين النطف (Spermatogenesis). (Chandra *et al.*, 2010). يسهم الإفراط في إنتاج نواتج الأكسدة السامة، مثل المألون ثنائي الأدهيد (MDA)، الناتج عن تأثير السيسبلاتين، في إحداث تلف في بروتينات الغشاء الخلوي. هذا الضرر قد يؤدي إلى اختلال وظيفة المستقبلات الغشائية والإنزيمات المرتبطة بها، مما يُعيق عمليات النسخ وتضاعف الحامض النووي (DNA)، وقد يُفعل آليات الاستجابة الخلوية مثل إصلاح الحامض النووي أو تحفيز مسارات موت الخلية المبرمج (Apoptosis) (Kurt *et al.*, 2021). تؤكد دراستنا وجود علاقة إيجابية بين الإجهاد التأكسدي (المتمثل بمستويات MDA) وتلف الحامض النووي. كما لوحظت ارتباطات سلبية بين وظيفة الخصية والإجهاد التأكسدي، وهو ما يتفق مع الأبحاث السابقة (Asadi *et al.*, 2017). تشير دراستنا إلى أن بيروكسيد الدهون يعزز تعطيل بنية المادة بين الخلوية (Matrix) داخل غشاء الحيوانات المنوية. ويؤدي هذا إلى إضعاف آليات الحماية وانخفاض في حركة الحيوانات المنوية، كما يرتبط الانخفاض في حركة الحيوانات المنوية بالإنتاج الزائد للإجهاد التأكسدي، وانخفاض في نشاط مضادات الأكسدة، وانخفاض في أدينوسين ثلاثي الفوسفات، وهو أمر بالغ الأهمية لحركة سوط النطف (Beytur *et al.*, 2012)، أشار Trbojević وجماعته (2010) إلى أن السمية التي يحدثها السيسبلاتين في الأنسجة ترتبط ارتباطاً وثيقاً بزيادة مستويات المألون ثنائي الأدهيد (MDA)، وهو أحد النواتج الثانوية لأكسدة الدهون، بالإضافة إلى

ارتفاع تراكيز أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS)، ولا سيما بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) ويُرجح أن التراكم المفرط لبيروكسيد الهيدروجين، الناتج عن الزيادة في إنتاج الجذور الحرة، قد ساهم في تثبيط نشاط عدد من الإنزيمات الحيوية المضادة للأكسدة، مما أدى إلى تفاقم الضرر التأكسدي في الخلايا الجرثومية. وتتفق هذه النتائج مع ما ورد في دراسات سابقة عززت تفسير سمية السيسبلاتين (Altyar, 2019; et al., 2024; Yadav, 2019)، والتي أشارت إلى دور المواد الكيميائية المؤكسدة في إحداث اختلال في التوازن بين المؤكسدات والمضادات للأكسدة في أنسجة الخصية، مما يؤثر على وظائف الخصية وخصوبة الذكور، وكما أوضح Azarbarz وجماعته (2020) أن التعرض للمادة الكيميائية السيسبلاتين أدى لارتفاع في مستويات المألون ثنائي الألدheid (MDA) في أنسجة الخصية، مما يشير إلى حدوث تلف أكسدي واسع النطاق، وقد ارتبط ذلك بانخفاض ملحوظ في أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة الرئيسية بما في ذلك الكلوتاثيون (GSH) والكاتليز (CAT) تشير هذه النتائج إلى استنفاد قدرة أنسجة الخصية على مقاومة الإجهاد التأكسدي الناتج عن السيسبلاتين (CP).

بالمقابل أظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في تراكيز (MDA) في مجموعة المستخلص المائي والمجموعة الوقائية (G3، G4)، مقارنة بمجموعة الجرذان المحقونة بالسيسبلاتين (G2) تتفق هذه النتائج مع دراسة (El-Said et al., 2023) الذي أوضح أن مستخلصات نبات القراص قد أدت إلى تحسن كبير في عكس المستويات العالية في مستوى المألون ثنائي الألدheid (MDA)، وقد يعود ذلك لدور المستخلصات في تثبيط بيروكسيد الدهون ومنع الإجهاد التأكسدي. كما توصل Pérez وجماعته (2021) إلى نتائج مماثلة إذ أظهروا أن مستخلص القراص عزز النشاط الأنزيمي المضاد للأكسدة لـ SOD و CAT، مما زاد من مستويات GSH مع خفض MDA لدى الجرذان، ولقد ثبت أن نبات القراص يحتوي على تركيز عالٍ من مضادات الأكسدة ومكونات إزالة الجذور الحرة، والتي يمكن أن تقلل من المستوى العالي من الإجهاد التأكسدي الموجود في الخلايا السرطانية (Esposito et al., 2019)، كما اتفقت مع دراسة Hekmat وجماعته (2024) الذي أشار إلى أن مستخلص القراص خفض من مستويات MDA بطريقة تعتمد على الجرعة. تشير النتائج أعلاه تأثير مستخلص النبات الذي منع الإجهاد التأكسدي وتعزيز نظام مضادات الأكسدة في الخصيتين، كما يقلل من توفر بيروكسيد الدهون من خلال نقل الأحماض الدهنية إلى الميتوكوندريا لأكسدة بيتا وبالتالي يخفف من إنتاج وتراكم منتجات بيروكسيد الدهون (Aboubakr et al., 2020; Ghanbarzadeh et al., 2014).

أما بالنسبة لكل من الكلوتاثيون (GSH) والكاتليز (CAT) فقد بينت النتائج في الجدول (4-5) حدوث انخفاض معنوياً ($P \leq 0.05$) في مستوياتهما مقارنة مع مجموعة السيطرة (G2) تتفق هذه النتائج مع ما توصل إليه Eren وجماعته (2020) و Zhang وجماعته (2022) و Yalçın et al.

(2024) الذين وجدوا ان السيسبلاتين تسبب في حدوث انخفاض في مستويات الكلوتاثيون والكاتاليز لمصل دم ذكور الجرذان، قد يُعزى الانخفاض في مستويات الكلوتاثيون (GSH) وأنشطة الكاتاليز (CAT) في المجموعة المعالجة بالسيسبلاتين إلى زيادة إنتاج سوپر أوكسايد (Superoxide anion) والجذور الهيدروكسيلية (Hydroxyl radicals)، بالإضافة إلى انخفاض نشاط مضادات الأكسدة الإنزيمية مما يؤدي إلى ضعف نظام مضادات الأكسدة في الخصية (Chirino and Pedraza-Chaverri, 2009؛ Meng *et al.*, 2017). تعمل مضادات الأكسدة الإنزيمية مثل (SOD) والكاتاليز (CAT) على تحويل الجذور الحرة الضارة إلى جزيئات أقل ضرراً، ومع ذلك فإن الانخفاض في نشاط هذه الإنزيمات يؤدي إلى تراكم بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) مما يعزز تكوين الجذور الحرة، وتتفق دراستنا أيضاً مع عدد من الدراسات Pandir وجماعته (2014) Ayobami وجماعته (2019) Mossa وجماعته (2024) الذين وجدوا زيادة معنوية في مستويات المعايير المؤكسدة، بما في ذلك H_2O_2 وMDA، إلى جانب ذلك انخفاض مستويات المعايير المضادة للأكسدة مثل SOD وCAT وGSH، وقد أوضحوا سبب ذلك إلى أن التغيرات التي يسببها CP ناتجة عن الإجهاد التأكسدي الذي ينبع من الإفراط في إنتاج ROS حيث أدى ذلك إلى إضعاف أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة في خصيتي مجموعة السيسبلاتين.

كما وجد Afsar وجماعته (2017) أن السيسبلاتين يقلل من نشاط مضادات الأكسدة مثل سوپر أوكسايد ديسميوتاز (SOD)، والكاتاليز (CAT)، والكلوتاثيون (GSH)، والتي تمثل نظام دفاع ضد تلف الجذور الحرة وبالتالي تغيير في إنتاج البروتين ومنع تضاعف ونسخ الحامض النووي، وقد بينت الدراسات السابقة Li, G وجماعته (2011) وAshtari وجماعته (2023) في الحالة الطبيعية لعملية التمثيل الغذائي تقوم الخصيتان بحماية نفسيهما من الجزيئات الضارة مثل أنواع الأكسجين التفاعلية، وذلك من خلال تفاعلات كيميائية معقدة تتضمن إنزيمات مضادة للأكسدة مثل الكلوتاثيون (GSH) والكاتاليز (CAT)، حيث تعمل هذه الإنزيمات على تحليل أو تعطيل تلك الجزيئات الضارة للحفاظ على سلامة الخلايا، وعند حقن السيسبلاتين يتم تحفيز الإجهاد التأكسدي مما يؤدي إلى خلل في توازن نظام مضادات الأكسدة داخل أنسجة الخصيتين، حيث تزداد كمية أنواع الأكسجين التفاعلية بشكل يفوق قدرة الخلايا على التخلص منها، مما يضعف آليات الدفاع ويؤدي إلى تلف الخلايا. وتنتج عن ذلك السمية التناسلية الذكرية التي تكمن في أكسدة البروتينات والدهون وتلف الحامض النووي، وهو ما يساهم في تثبيط عوامل النمو، انخفاض الوظائف الإنزيمية، حدوث التهابات، موت الخلايا، وانخفاض قدرتها على التكاثر.

بالمقابل أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في مستويات الكلوتاثيون (GSH) والكاتاليز (CAT) في كل من مجموعة المستخلص المائي فقط والمجموعة الوقائية (G3، G4)، مقارنة بمجموعة الجرذان المحقونة بالسيسبلاتين فقط (G2)، بينما لم تختلف المجموعة (G3) معنوياً مع مجموعة

السيطرة (G1) وتتفق هذه النتائج مع Naz and Mahboob (2015)؛ Du وجماعته (2023)؛ Hussein وجماعته (2024) الذين بينوا ان مستخلص القراص عمل على رفع مستويات الكلوتاثيون (GSH) والكاتليز (CAT) في مصل دم الجرذان. وقد يعزى هذا التأثير المضادة للأكسدة لمستخلص المائي لنبات القراص في التخلص من أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) من خلال المحتوى العالي من الفلافونويدات، التي تعد مواد فعالة لإزالة الجذور الحرة ويبدو أن عدد المجموعة الهيدروكسيلية على حلقة الفينيل يعزز قدرة مضادات الأكسدة لجزيء البوليفينول (Mohamed and Abdulkareem, 2020)، إذ يعود النشاط المضاد للأكسدة للفينولات بشكل أساسي إلى خصائصها المؤكسدة والاختزال، والتي تسمح لها بالعمل كعوامل اختزال ومانحة للهيدروجين ومخفضة للأوكسجين المفرد، ومع ذلك فإن هذا النشاط لا يقتصر على محتوى الفينول ولكن أيضاً وجود مستقبلات ثانوية أخرى مضادة للأكسدة (Sidaoui, W et al., 2015)، كما أشارت الأبحاث إلى أن مضادات الأكسدة يمكن أن تخفف من التأثيرات السامة المرتبطة بإعطاء السيسبلاتين وتقليل الإجهاد التأكسدي وحماية الخلايا من التلف الناتج عن الجذور الحرة (He, L et al., 2017).

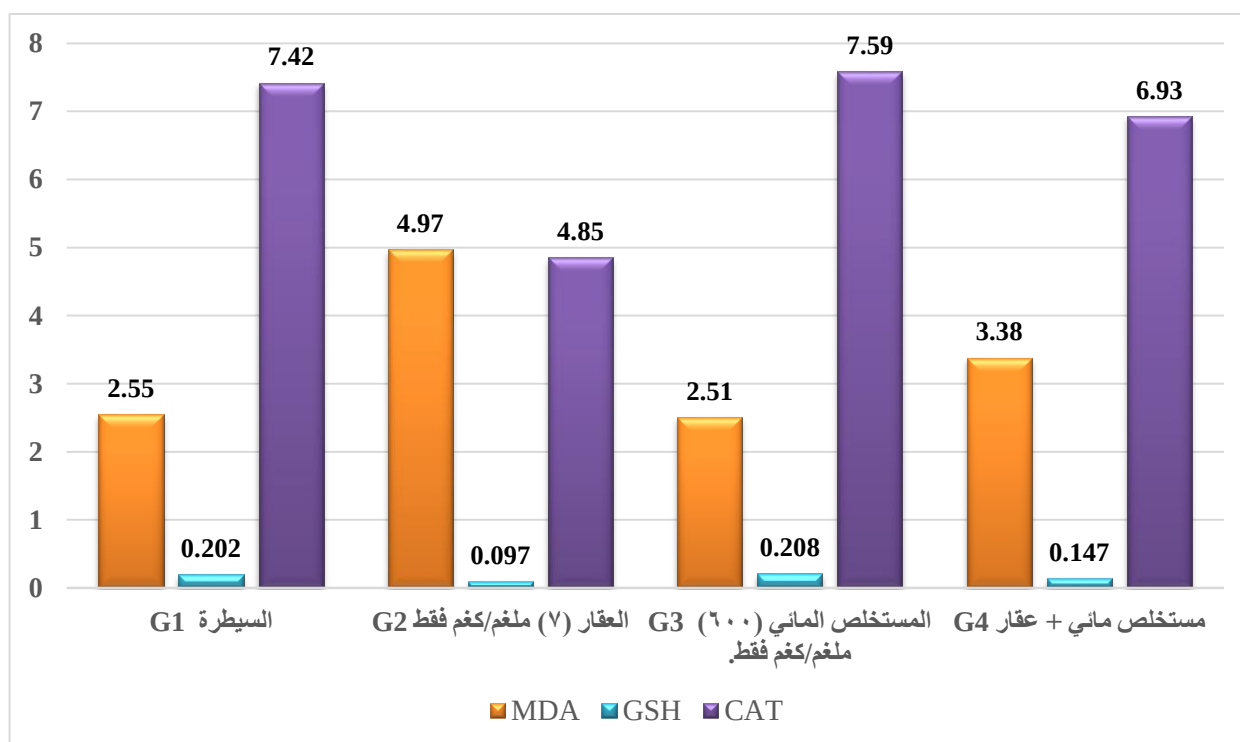
أن البوليفينولات الموجودة في نبات القراص لها تأثيرات محتملة مضادة للسرطان بشكل غير مباشر من خلال عملها المضاد للالتهابات، إذ يؤدي النشاط المضاد للالتهابات دوراً حاسماً في منع تطور السرطان عن طريق تثبيط إنتاج السيتوكينات وعوامل النمو التي تعزز نمو الورم. فضلاً عن ذلك، فإن تقليل الالتهاب يخفف من الإجهاد ويخفض مستويات (ROS)، المسؤولة عن تلف الحامض النووي والطفرات الجينية اللاحقة. وبالتالي، فإن المركبات المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة لها أهمية كبيرة بسبب إمكاناتها في الوقاية من السرطان (Zappavigna et al., 2020). يُعزى النشاط البيولوجي لمستخلصات القراص إلى وفرة حامض الكلوروجينيك (ChA) ومشتقات حامض الكافيين (CH) والتي تعد المكونات البوليفينولية السائدة في المستخلصات، وقد تم إثبات تأثيراتها المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة في العديد من الدراسات (Pavlíková, 2022; Wang et al., 2022)، وقد ثبت أن حامض الكلوروجينيك قد يؤثر بشكل مباشر عن طريق التفاعل مع الجذور الهيدروكسيلية وايونات سوبر أوكسايد، بفعل امتلاكه خمس مجموعات هيدروكسيل نشطة (Miao and Xiang, 2020)، كما يؤثر على نظام الإنزيمات الخلوية ويعزز تنشيط إنزيمات سوبر أوكسايد ديسميوتاز (SOD)، والكاتالاز (CAT)، والكلوتاثيون بيروكسيداز (GSH-Px) (Goya et al., 2023).

الفصل الرابع: النتائج والمناقشة.....Results & Discussion

جدول (4-6) تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص *Urtica dioica* (600) ملغم/كغم في مستوى المالون ثنائي الأدهيد (MDA)، الكلوتاثيون (GSH) والكاتليز (CAT) في مصل الدم لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيبيلاتين لمدة 60 يوماً.

S.E ± Means			المعايير المدروسة المجاميع
الكاتليز CAT	الكلوتاثيون GSH	المالون ثنائي الأدهيد MDA	
0.003± 7.42 A	0.0003± 0.202 A	0.009± 2.55 C	G1 السيطرة
0.002± 4.85 C	0.003± 0.097 C	0.006± 4.97 A	G2 العقار (7) ملغم/كغم فقط
9.33± 7.59 A	0.003± 0.208 A	0.003± 2.51 C	G3 المستخلص المائي (600) ملغم/كغم فقط.
0.009± 6.93 B	0.003± 0.147 B	0.005± 3.38 B	G4 مستخلص مائي + عقار
0.1871	0.0071	0.0531	L.S.D

- القيم تمثل الوسط الحسابي ± الخطأ القياسي.
- الحروف المختلفة بين أي متوسطين حسابيين تشير إلى وجود اختلافات معنوية عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$).



الشكل (4-4): التغيرات في مستوى المالون ثنائي الأدهيد (MDA)، الكلوتاثيون (GSH) والكاتليز (CAT) في مصل الدم لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيبيلاتين ونبات القراص

5.3.4 الجانب النسيجي Histological Aspect

1.5.3.4 معدل اقطار النبيبات الناقلة للمني وسمك الطبقة الجرثومية

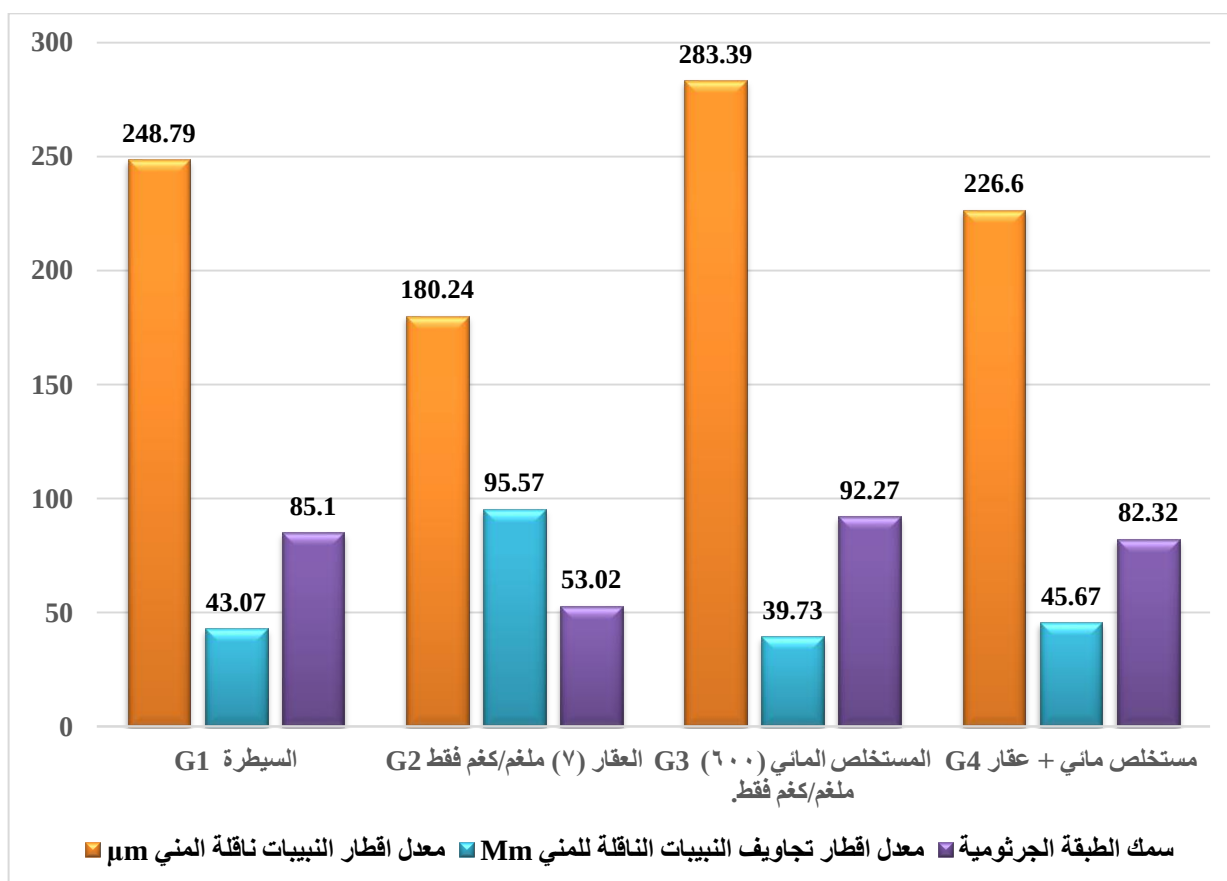
بينت نتائج الدراسة النسيجية الموضحة في الجدول (4-7) والشكل (4-5) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل اقطار النبيبات الناقلة للمني وسمك الطبقة الجرثومية لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسبلاتين (G2) مقارنة مع حيوانات مجموعة السيطرة (G1)، بالمقابل سجلت كل من مجموعة المستخلص والمجموعة الوقائية (G3, G4) ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل اقطار النبيبات ناقلة المني وسمك الطبقة الجرثومية مقارنة مع حيوانات مجموعة الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين (G2). اما بالنسبة لمعدل اقطار تجاويف النبيبات الناقلة للمني فقد سجلت النتائج ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) لدى مجموعة الجرذان المعاملة بالسيسبلاتين (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1)، في حين سُجل انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في كل من مجموعة المستخلص والمجموعة الوقائية (G3, G4) مقارنة مع المجموعة المعاملة بالسيسبلاتين (G2).

جدول (4-7) تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص *Urtica dioica* (600) ملغم/كغم في معدل اقطار النبيبات الناقلة للمني، وتجاويف النبيبات الناقلة للمني وسمك الطبقة الجرثومية لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسبلاتين لمدة 60 يوماً.

ت	المعيار المدروسة المجاميع	S.E ± Means		
		معدل اقطار النبيبات ناقلة المني μm	معدل اقطار تجاويف النبيبات الناقلة للمني Mm	سمك الطبقة الجرثومية
1	G1 السيطرة	2.85± 248.79 B	0.94± 43.07 C	0.93± 85.10 B
2	G2 العقار (7) ملغم/كغم فقط	1.30± 180.24 D	0.96± 95.57 A	0.83± 53.02 D
3	G3 المستخلص المائي (600) ملغم/كغم فقط.	3.19± 283.39 A	0.45± 39.73 D	0.54± 92.27 A
4	G4 مستخلص مائي + عقار	1.90± 226.60 C	0.44± 45.67 B	0.39± 82.32 C
	L.S.D	7.0667	2.1912	2.0538

• القيم تمثل الوسط الحسابي ± الخطأ القياسي.

• المتوسطات التي تحمل حروف مشتركة او متشابهة لا تختلف معنوياً.



الشكل (4-5): التغيرات النسيجية في معدل أقطار النبيبات ناقلة المني وتجاويف النبيبات الناقلة للمني وسمك الطبقة الجرثومية لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسبلائين ونبات القراص

يرتبط إنتاج النطف اليومي بقطر وطول النبيبات ناقلة المني فضلاً عن سمك الطبقة الجرثومية، وبينت نتائج الدراسة الحالية إلى وجود انخفاض في معدل أقطار النبيبات المنوية وسمك الطبقة الجرثومية لدى حيوانات مجموعة المعاملة بالسيسبلائين واتفقت هذه النتائج مع عدد من الدراسات السابقة Yucel وجماعته (2019) وKohsaka وجماعته (2020) وAly and Eid (2020) أن حدوث انخفاض ملحوظ في أقطار الأنابيب المنوية وسمك الطبقة الجرثومية، إلى جانب تغيرات في البنية النسيجية لخصى الحيوانات المعاملة بالسيسبلائين تُعد الأنابيب المنوية مسؤولة عن نحو 80٪ من الحجم الكلي للخصية، ويُبطن تجويفها بخلايا سيرتولي التي تدعم وتنظم عملية تكوين النطف تحتوي هذه الأنابيب على الخلايا الجرثومية بمراحلها المختلفة من التطور، بدءاً من سليفات النطف القريبة من قاعدة الأنبوب، وصولاً إلى الأشكال الناضجة مثل أرومات النطف والحيوانات المنوية مكتملة النمو، المرتبة تدريجياً باتجاه مركز التجويف وتُعد السمة المرضية الأكثر شيوعاً المرتبطة بسمية السيسبلائين على الخصية هي ارتخاء الطبقة الطلائية الجرثومية، مما يشير إلى تدهور وظيفي وهيكل في نسيج الخصية. (Catlin et al., 2016; Serki et al., 2018)، كما يؤثر السيسبلائين على الظهارة الجرثومية للخصية من خلال التأثير السام للخلايا وتحريض موت الخلايا المبرمج، وفي المرحلة المبكرة من تلف الخصية يسبب

انخفاض كبير في مساحة الطبقة الجرثومية وضمور الظهارة الجرثومية مصحوبًا بانحلال الأنابيب المنوية في حين ضمور الخلايا النطفية وتغير شكلها يعد تغييرًا لا رجعة فيه ومرحلة نهائية من تلف الخصية (Nofal *et al.* 2023; Almeer and Abdel, 2018; Jahan *et al.* 2018). كذلك يعطل السيبلاتين سلسلة تنفس الميتوكوندريا مما يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج والإجهاد التأكسدي في أنسجة الخصية وانخفاض وانكماش أقطار النبيلات المنوية وسمك الطبقة الجرثومية (Ismail *et al.* 2023) اما بالنسبة لمعدل اقطار تجاوييف النبيلات الناقلة للمني فقد سجلت النتائج ارتفاع لدى مجموعة الجرذان المعاملة بالسيبلاتين وقد اتفقت الدراسة مع Fallahzadeh وجماعته (2017) وTuna وجماعته (2022) وEisa وجماعته (2022) اذ يعمل السيبلاتين على تحريض بيروكسيد الدهون (وهو آلية كيميائية يمكن أن تضعف بنية الخصية ووظيفتها) الذي يسبب التنخر والتنكس الشديد للخصية وبالاخير انخفاض في قطر النبيلات المنوية وسمك طبقة الخلايا الجرثومية وارتفاع تجاوييفها (Sallam, 2021).

كما اشارت الدراسات Afsar وجماعته (2017) وAlmeer and Abdel Moneim (2018) وMossa وجماعته (2024) ان السيبلاتين يحفز بشكل مباشر الإجهاد التأكسدي، مما يؤدي إلى تلف هيكلي في الجزيئات البيولوجية والمكونات الخلوية، بما في ذلك الأحماض النووية والبروتينات والدهون. لا يؤثر هذا الضرر على الخلايا السرطانية فحسب، بل يؤثر أيضًا على الخلايا الطبيعية والجذعية وان ابرز الانسجة المتضررة، تعد الخصيتان من الاعضاء الحساسة للتأثيرات السامة للسيبلاتين، اذ يتسبب في حدوث تغيرات نسجية مرضية واضحة وتشمل هذه التغيرات النسجية ضمورًا ملحوظًا في النسيج الخلالي، بالإضافة إلى تغيرات شديدة مثل تليف الخصية، وانخفاض عدد الأنابيب المنوية، وانخفاض سمك طبقة الخلايا الجرثومية، وضعف نضوج الخلايا الجرثومية، وتوقف الخلايا المنوية في مراحل مختلفة من الانقسام، وتؤدي هذه التغيرات الى انكماش الأنابيب المنوية وتلف البنية النسيجية للخصية بالإضافة إلى ذلك، يلاحظ تنكس وتلف كبيران للظهارة الجرثومية وتكوين الحيوانات المنوية، والتي يعتقد أنها مرتبطة بالإجهاد التأكسدي وموت الخلايا المبرمج.

اما دور نبات القراص فقد أظهرت النتائج تحسن في اقطار النبيلات المنوية وتجاوييفها وكذلك ارتفاع سمك الطبقة الجرثومية في المجموعة الوقائية مقارنة مع مجموعة العقار فقط، وقد يعزى ذلك الى احتواء مستخلص نبات القراص على المركبات الفعالة التي تعمل على تقليل الاجهاد التأكسدي الذي يسببه العقار في انسجة الخصية، وقد أشارت دراسة Malakoutinia وجماعته (2024) أن إعطاء مستخلص نبات القراص حافظ على نشاط الأنابيب المنوية لدى الحيوانات المستحثة بمرض السكري ويمكن أن يزيد من قطر النبيلات المنوية وارتفاع الظهارة المنوية، وقد أظهرت دراسة اخرى ان مضادات الاكسدة

مثل الكيرسيتين يمكن أن تحمي الجهاز التكاثري من مرض السكري المستحث إذ تعمل مادة Streptozotocin بشكل رئيسي على تعطيل عملية تكوين الحيوانات المنوية والتسبب في إجهاد تأكسدي في أنسجة الخصية ؛ لذلك فإن استخدام مضادات الأكسدة يمكن أن تمنع سميتها عن طريق ارتفاع إنزيمات مضادات الأكسدة وتدمير الجذور الحرة (Ujah *et al.*, 2018)، وفي دراسة أخرى أظهرت أن الكيرسيتين يزيد في عدد سليفات النطف والخلايا النطفية الأولية وأرومات النطف وخلايا الحيوانات المنوية الناضجة وكذلك وزن الخصية (Ye *et al.*, 2020)، أن حجم وعدد وحركة وبقاء وشكل الحيوانات المنوية تتحسن مع مكملات الكيرسيتين في حالة تجميد الحيوانات المنوية، كما يمكن أن تمنع بيروكسيد الدهون وتفتت الحامض النووي (Hosseinabadi *et al.*, 2021)؛ وقد أظهرت عدد من الدراسات أن مستخلصات نبات القراص تحتوي على الكيرسيتين (Guinica and Chissico, 2018; Hajhashemi and Klooshani, 2013)، وقد ثبت أن البوليفينولات ومنها الفلافونويدات تعمل كمثبطات قوية لإنزيم أكسيد النيتريك سينثيتاز (NOS) وتقلل من إنتاج أكسيد النيتريك، المرتبط بتلف الأنسجة والالتهابات (Ahn *et al.*, 2023). كما تمتلك هذه المركبات النباتية القدرة على تثبيط البروستاغلاندينات والإنزيمات المؤكسدة مثل الأكسدة الحلقية والليوبوكسيناز. ووفقاً لدراسات أخرى، فإن المستخلص المائي لنبات القراص يُظهر نشاطاً واضحاً ضد الالتهاب المستحث بالكاراجينين (Carrageenan)، وقد يُعزى هذا التأثير إلى انخفاض إطلاق المحفزات الالتهابية بواسطة المركبات الكيميائية النباتية. كما وُجد أن مستخلص القراص يثبط عامل النسخ NF- κ B المُفعّل بواسطة TNF والليوبوليساكاريد (LPS) (Wambui *et al.*, 2024; Begi *et al.*, 2020).

2.5.3.4 معدل اقطار خلايا سليفات النطف والخلايا النطفية الأولية والثانوية وأرومات النطف والخلايا المولدة للنطف وخلايا سرتولي ولايدك

أظهرت نتائج الدراسة النسجية في الجدول (4-8) والشكل (4-6) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل اقطار سليفات النطف، الخلايا النطفية الأولية والثانوية، أرومات النطف، خلايا سرتولي، وخلايا لايدك لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيبيلاتين (G2) مقارنة مع حيوانات مجموعة السيطرة (G1)، بالمقابل بينت النتائج أن مجموعة المستخلص والمجموعة الوقائية (G3, G4) سجلت ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في اقطار سليفات النطف، الخلايا النطفية الأولية، الخلايا النطفية الثانوية، أرومات النطف، خلايا سرتولي، وخلايا لايدك مقارنة مع حيوانات مجموعة الجرذان المعاملة بالسيبيلاتين (G2).

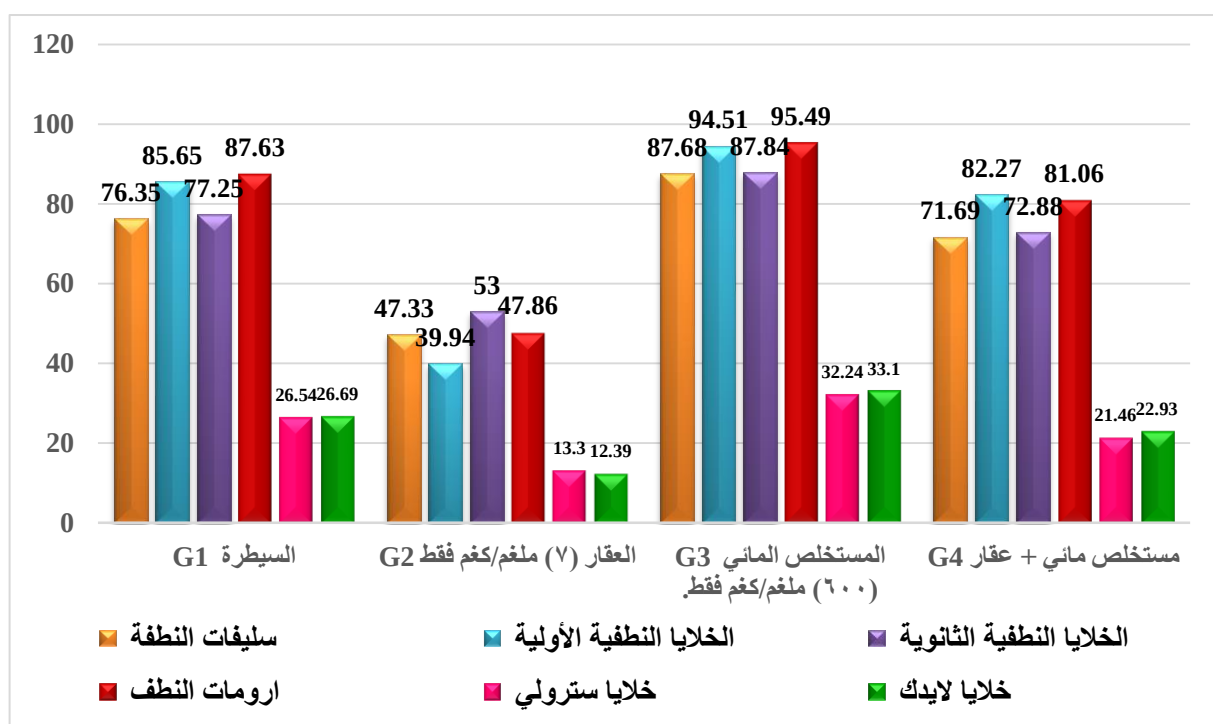
الفصل الرابع: النتائج والمناقشة..... Results & Discussion

جدول (4-8) تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص *Urtica dioica* (600) ملغم/كغم في معدل اقطار سليفات النطفة، الخلايا النطفية الأولية، الخلايا النطفية الثانوية، ارومات النطف، خلايا سرتولي، وخلايا لايدك لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسلاتين لمدة 60 يوماً.

ت	المعابر المدروسة المجاميع	S.E ± Means					
		معدل اقطار خلايا لايدك µm	معدل اقطار خلايا سرتولي µm	معدل اقطار ارومات النطف µm	معدل اقطار الخلايا النطفية الثانوية µm	معدل اقطار الخلايا النطفية الأولية µm	معدل اقطار سليفات النطفة µm
1	G1 السيطرة	± 26.69 0.35 B	± 26.54 0.42 B	± 87.63 0.49 B	0.47± 77.25 B	± 85.65 0.92 B	0.70± 76.35 B
2	G2 العقار (7) ملغم/كغم فقط	± 12.39 0.64 D	± 13.30 0.43 D	± 47.86 0.85 D	0.72± 53.00 D	± 39.94 0.86 D	0.55± 47.33 D
3	G3 المستخلص المائي (600) ملغم/كغم فقط.	33.10 0.59± A	32.24 0.46± A	95.49 0.65± A	0.51± 87.84 A	94.51 0.75± A	0.55± 87.68 A
4	G4 مستخلص مائي + عقار	22.93 0.63± C	21.46 0.37± C	81.06 0.33± C	0.39± 72.88 C	82.27 0.39± C	0.32± 71.69 C
	L.S.D	1.6497	1.2347	1.7825	1.5747	2.2112	1.5925

• القيم تمثل الوسط الحسابي ± الخطأ القياسي.

• المتوسطات التي تحمل حروف مشتركة او متشابهة لا تختلف معنويًا.



الشكل (4-6): التغيرات النسيجية في معدل اقطار سليفات النطفة، الخلايا النطفية الأولية، الخلايا النطفية الثانوية، ارومات النطف، خلايا سرتولي، وخلايا لايدك لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسلاتين ونبات القراص

بينت نتائج الدراسة الحالية ان السييسبلاتين تسبب بأنخفاض في معدل اقطار سليفات النطفة، الخلايا النطفية الأولية، الخلايا النطفية الثانوية، ارومات النطف، خلايا ستروللي، وخلايا لايدك وتتفق النتائج مع عدد من الدراسات Jahan وجماعته (2018) وAzarbarz وجماعته (2020) وSaher وجماعته (2023) وAlharbi وجماعته (2024)، يمكن تفسير انخفاض معدل اقطار خلايا الخصية نتيجة للموت الخلوي المبرمج الناتج عن زيادة إنتاج ROS الناجم عن السييسبلاتين (Shati, 2019; Köroğlu et al., 2019; Almeer and Abdel Moneim, 2018)، ان سبب انخفاض اقطار خلايا الخصية الى الأضرار النسيجية المرضية الناجمة عن السييسبلاتين. اذ تؤدي الساييتوكينات الالتهابية، بما في ذلك $TNF-\alpha$ وIL-6، دورًا كبيرًا في تكوين الحيوانات المنوية وتكوين الهرمونات التكاثرية في ظل الظروف الطبيعية. ومع ذلك، يمكن أن ترتفع مستويات هذه السيتوكينات في الخصية في حالة الالتهاب وتؤدي إلى خلل تكوين الحيوانات المنوية الطبيعي. يشير المستوى المرتفع لهذه المؤشرات الحيوية في خصى الجرذان المعاملة بالسييسبلاتين إلى حدوث التهاب. يؤدي إنتاج ROS الزائد إلى حدوث الالتهاب مع زيادة إنتاج $TNF-\alpha$ وIL-6. يؤدي هذا إلى تضخم سمية الغدد التناسلية وسمية الحيوانات المنوية مما يؤدي إلى خلل في وظيفة الخصية (Gökçe et al., 2019). فضلا عن حصول زيادة كبيرة في إنتاج LPO وH₂O₂ في خصى الجرذان المعاملة بالسييسبلاتين والتي ارتبطت بتخفيف كبير في نشاط إنزيمات مضادات الأكسدة SOD وCAT وGPx ومستوى GSH. ربما يعود انخفاض أنشطة إنزيمات مضادات الأكسدة ومستوى GSH إلى استنفادها أثناء تقليل ROS (Aly and Eid, 2020; Ijaz et al., 2020; Aly, 2019; Aksu et al., 2017; Amin et al., 2012)، بالمقابل بينت النتائج تحسن معدل اقطار سليفات النطفة، الخلايا النطفية الأولية، الخلايا النطفية الثانوية، ارومات النطف، خلايا ستروللي، وخلايا لايدك في مجموعة الحيوانات المجرعة بنبات القراص والمجموعة الوقائية وبعود ذلك الى التأثيرات المضادة للأكسدة وللالتهابات لنبات القراص (Dhouibi et al. 2021; Hajihashemi et al. 2020) بالمقابل وجدت دراستان ان مستخلص نبات القراص يحمي إصابة الكبد من الإشعاع ومعايير إنزيمات المؤكسدات وتكوين الآفات النسيجية المرضية ضد العديد من المواد السامة (Yıldızhan et al., 2020; Uyar et al., 2016).

كما ذكر Zappavigna وجماعته (2020) يمكن استعادة وتحسن التشوهات الحاصلة في الحيوانات المنوية عن طريق البوليفينولات النباتية التي تمارس التأثيرات المضادة للسرطان المحتملة بشكل غير مباشر من خلال عملها المضاد للالتهابات، اذ يعمل النشاط المضاد للالتهابات دورًا حاسمًا في منع تطور السرطان عن طريق تثبيط إنتاج السيتوكينات المحفزة للالتهابات وعوامل النمو التي تعزز نمو الورم، فضلا على ذلك فإن تقليل الالتهاب يخفف من الإجهاد التأكسدي ويخفض مستويات أنواع

الأكسجين التفاعلية (ROS)، المسؤولة عن تلف الحامض النووي والطفرات الجينية اللاحقة وبالتالي فإن المركبات المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة لها أهمية كبيرة بسبب إمكاناتها في الوقاية من السرطان. واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع Uyar وجماعته (2018) إذ أشاروا أن إعطاء مستخلص نبات القراص بالاشتراك مع الميثوتركسيت، وجد أن الأنابيب المنوية تم الحفاظ عليها بشكل كبير، وانخفضت أضرار الخلايا الجرثومية وتكوين الفجوات بشكل كبير، واستمرت الخلايا في سلسلة تكوين النطف في الأنابيب المنوية ولم يكن التغيير المرضي في الحيوانات المنوية كبيراً مقارنة بمجموعة الميثوتركسيت وحدها، وقد احتفظت خلايا لايدك والحيوانات المنوية بمظهرها الطبيعي، وتُظهر هذه النتائج أن الضرر في خصيتي جردان مجموعة الميثوتركسيت قد تم منعه بشكل كبير بفضل التأثير المضاد للأكسدة لمستخلص نبات القراص. وفي دراسة أخرى أظهر نبات القراص تأثير على الإجهاد التأكسدي الناتج عن برومات البوتاسيوم potassium boromate في الجرذان (Dhouibi et al. 2021). كما أظهر مستخلص أوراق نبات القراص تأثيرات مضاد للأكسدة ومضاد للالتهابات على تلف الكلى الناجم عن الجنتاميسين المستحث (Hajihashemi et al., 2020). تم دراسة التأثير الوقائي لنبات القراص على الجرذان المصابة بتلف الكبد الناجم عن رباعي كلوريد الكربون CCl₄ من خلال الانخفاض الكبير في مستويات إنزيمات الكبد والبيليروبين الكلي وانخفاض التخر في خلايا الكبد (Joshi et al., 2015) يحمي مستخلص بذور نبات القراص إصابة الكبد من الإشعاع وفقاً لبعض المعايير الحيوية في مصل الدم ومعايير إنزيمات مضادات الأكسدة في الكبد والنتائج النسيجية المرضية (Yıldızhan et al. 2020). فضلاً على ذلك، وجد في الدراسات السريرية السابقة، أن بذور نبات القراص تقمع المؤشرات الحيوية لتلف الكبد والكلى والخصية، وأكسدة الدهون، وتكوين الأضرار النسيجية المرضية ضد العديد من المواد السامة (Uyar et al., 2022,2018,2016).

3.5.3.4 معدل اقطار وتجاويف البربخ وسمك الطبقة الظهارية البربخية

أوضحت النتائج في الجدول (4-9) والشكل (4-7) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل معدل اقطار البرابخ وسمك الطبقة الظهارية البربخية لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيبيلاتين (G2) مقارنة مع حيوانات مجموعة السيطرة (G1)، بالمقابل سجلت كل من مجموعة المستخلص والمجموعة الوقائية (G3, G4) ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل اقطار البرابخ وسمك الطبقة الظهارية البربخية مقارنة مع مجموعة الجرذان المعاملة بالسيبيلاتين (G2). أما بالنسبة لمعدل اقطار تجاويف البرابخ فقد سجلت النتائج ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) لدى مجموعة الجرذان المعاملة بالسيبيلاتين (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1)، في حين سُجل انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في كل من مجموعة المستخلص والمجموعة الوقائية (G3, G4) مقارنة مع مجموعة السيبيلاتين (G2).

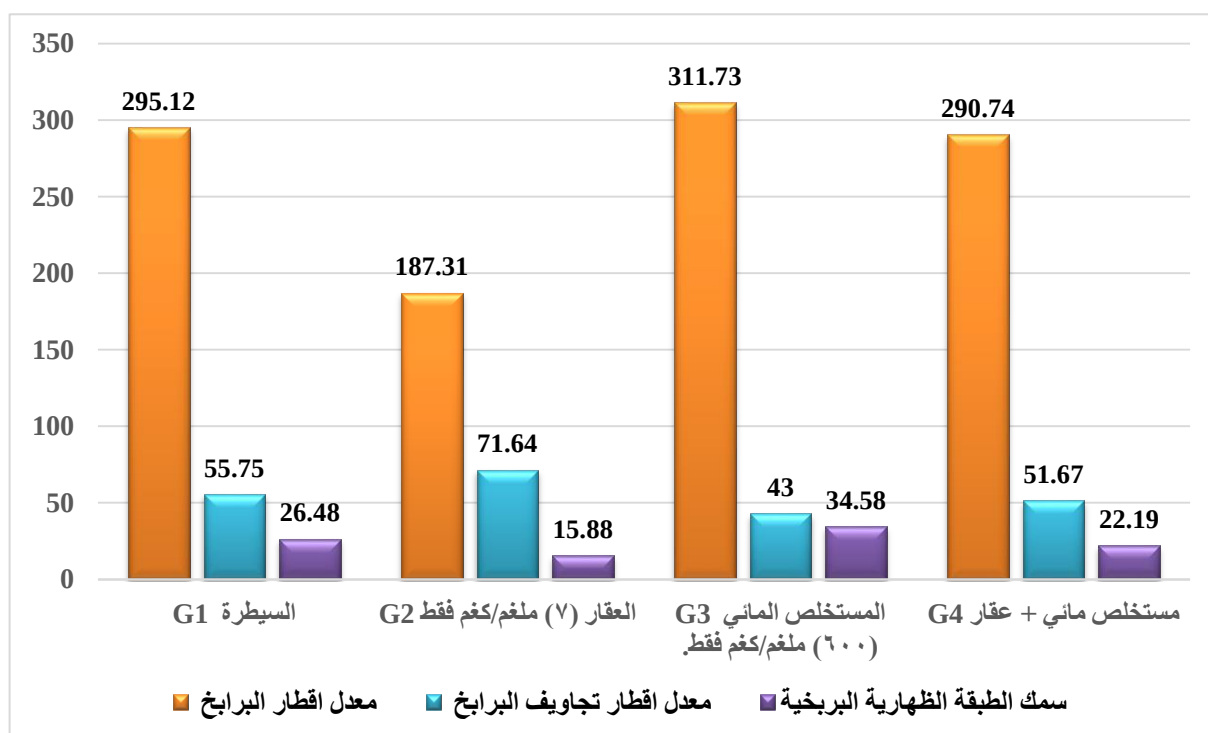
الفصل الرابع: النتائج والمناقشة.....Results & Discussion

جدول (4-9) تأثير المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص *Urtica dioica* (600) ملغم/كغم في معدل اقطار البرابخ، تجاويف البرابخ، وسمك الطبقة الظهارية البربخية لدى ذكور الجرذان البيض المعاملة بالسيسلاتين لمدة 60 يوماً.

ت	المعايير المدروسة	S.E ± Means		
		معدل اقطار البرابخ μm	معدل اقطار تجاويف البرابخ μm	سمك الطبقة الظهارية البربخية μm
1	G1 السيطرة	0.89± 295.12 B	0.97± 55.75 B	0.41± 26.48 B
2	G2 العقار (7) ملغم/كغم فقط	1.52± 187.31 D	1.39± 71.64 A	0.33± 15.88 D
3	G3 المستخلص المائي (600) ملغم/كغم فقط	0.88± 311.73 A	0.59± 43.00 D	0.58± 34.58 A
4	G4 مستخلص مائي + عقار	0.19± 290.74 C	1.38± 51.67 C	1.11± 22.19 C
	L.S.D	2.883	2.7092	1.2827

• القيم تمثل الوسط الحسابي ± الخطأ القياسي.

• المتوسطات التي تحمل حروف مشتركة او متشابهه لا تختلف معنويًا.



الشكل (4-7): التغيرات النسيجية في معدل اقطار البرابخ، تجاويف البرابخ، وسمك الطبقة الظهارية البربخية لدى ذكور الجرذان المعاملة بالسيسلاتين ونبات القراص

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن الجرذان التي تعرضت الى عقار السيسلاتين تسبب في انخفاض كبير في البنية النسيجية للبربخ، تمثل ذلك بانخفاض معدل اقطار البربخ وسمك الطبقة الظهارية للبربخ

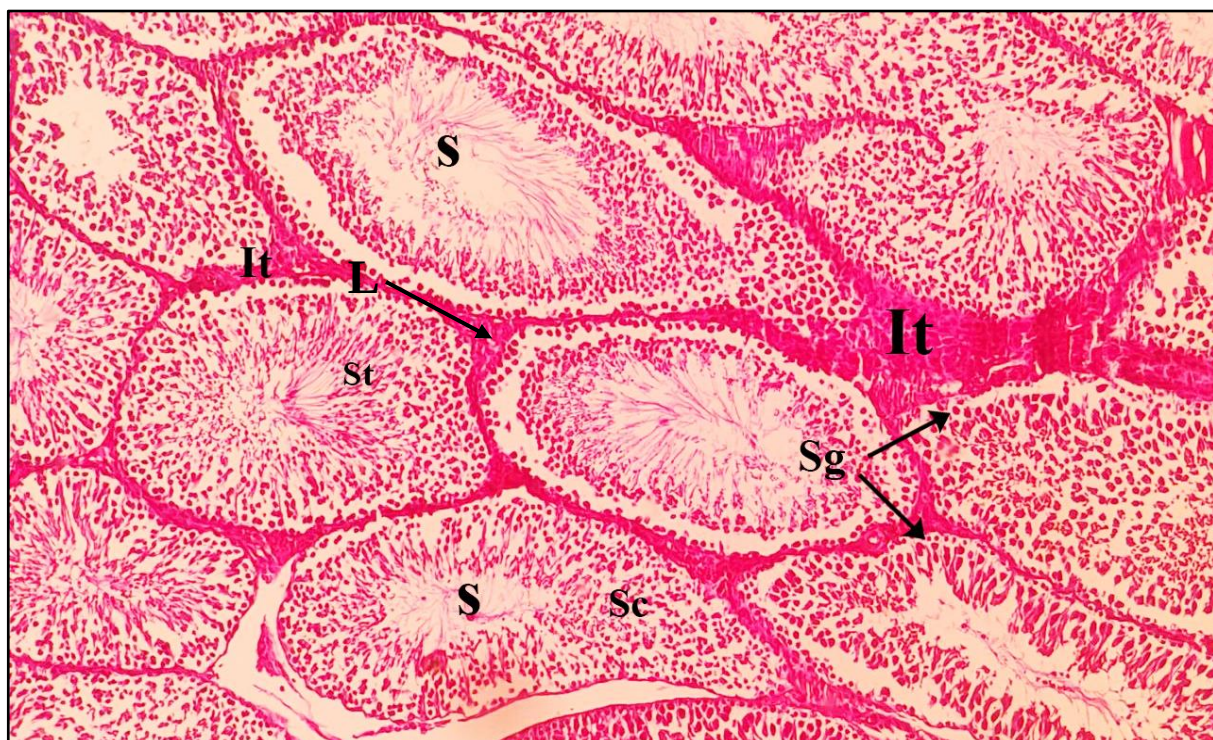
مقارنة بمجموعة السيطرة، الأمر الذي يعكس التأثير السام للسيسبلاتين على الجهاز التناسلي الذكري، كما أن ارتفاع معدل أقطار تجاويف البرابخ في هذه المجموعة يشير إلى تمدد التجاويف نتيجة فقدان الدعم الخلوي أو نتيجة تجمع سوائل غير طبيعية، وبالتالي أن أي ضرر يلحق بالأنسجة يمكن أن يمنع حدوث نزوج النطف في البربخ، ، وعليه قد لا تتطور الحيوانات المنوية بشكل كامل كما ينبغي في البربخ مما قد يؤثر في جودة الحيوانات المنوية وحركتها (Makhaik *et al.*, 2021). تم تأكيدسمية الحيوانات المنوية الناجمة عن السيسبلاتين من خلال زيادة MDA وارتفاع عدد النطف الميتة والحيوانات المنوية غير الطبيعية مورفولوجياً فضلاً عن انخفاض عدد الحيوانات المنوية، كذلك تسبب في انخفاض هرمونات التستوستيرون و FSH و LH التي لهم أدوار مهمة في عملية تكوين الحيوانات المنوية إذ يتم تنظيم تحويل ارومات النطف المستديرة إلى ارومات النطف المتطاولة في دورة تكوين الحيوانات المنوية، كما قد يسبب انخفاض التستوستيرون الموجود إلى انفصال مبكر جداً لاورمات النطف المستديرة من خلايا سيرتولي والظاهرة الجرثومية المنوية، وكما مبين في نتائج دراستنا مما تؤكد على السمية الخلوية للدواء وهو ما يتفق بشكل أساسي مع نتائج الدراسات السابقة Mercantepe وجماعته (2018) Shati وجماعته (2019) Nna وجماعته (2020) Famurewa وجماعته (2020) Said وجماعته (2020) Kohsaka وجماعته (2020). كما أشارت العديد من الدراسات إلى أن المعالجة بعقار السيسبلاتين تؤدي إلى انخفاض ملحوظ في عدد خلايا لايديك (Leydig) ومستويات هرمون التستوستيرون في ذكور الجرذان. وتكمن الأهمية الوظيفية لخلايا لايديك في تصنيع هرمون التستوستيرون وإفرازه استجابةً لتحفيز الهرمون اللوتيني (LH) وبالتالي، فإن تضرر هذه الخلايا أو تناقص أعدادها نتيجة تأثير السيسبلاتين ينعكس مباشرة بانخفاض تركيز التستوستيرون في الدم، ويُعزى هذا التأثير إلى الاضطراب البنيوي والوظيفي الذي يصيب الخلايا الصماء المنتجة للهرمونات، مما يؤدي إلى تقليل تعبير مستقبلات التستوستيرون ومستقبلات الهرمون اللوتيني (LH) في الأنسجة المستهدفة. ويؤثر ذلك بشكل سلبي على كفاءة المحور تحت المهاد -النخامي - التناسلي وهو ما يفسر القصور الواضح في وظيفة التكاثر الذكري نتيجة العلاج بالسيسبلاتين (Abdel-Wahab *et al.*, 2021; Moradi *et al.* 2021; Gholami Jourabi *et al.*, 2021)

بالمقابل سجلت مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص اوراق نبات القراص الى تحسناً ملحوظاً في المعايير المدروسة، إذ لوحظ ارتفاع في معدل أقطار البرابخ وسمك الطبقة الظهارية عند مقارنتها بمجموعة السيسبلاتين مما يشير إلى الفعالية العالية للمستخلص النباتي في ترميم الأنسجة وربما تحفيز النشاط الخلوي في البربخ، ويُعزى هذا التحسن إلى الخصائص المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات التي يتمتع بها نبات القراص ؛ بسبب احتواؤه على المركبات الفعالة التي تساعد في تقليل الضرر التأكسدي وتحسين التوازن الخلوي (Kataki *et al.*, 2012). وتتفق مع دراسة JAF وجماعته (2023)

الذي اظهر الخصائص المضادة للأكسدة لنبات القراص من خلال تقييم تأثير مستخلصاته المائية والايثانولية وإضافتها إلى مخففات السائل المنوي للحيوانات الحقلية، ومن ثم قياس معايير جودة السائل المنوي بعد عملية الإذابة. وقد اشارت دراسة (Mohammed and Abdul-Karim, 2020) أن نبات القراص يمتلك تأثيراً إيجابياً على حركة الحيوانات المنوية، وزيادة عددها، وتحسين شكلها الطبيعي، خاصة عند استخدامه بجرعات محددة في مجاميع حيوانية مثل الجرذان، كما أثبت استخدام المستخلص المائي للنبات كمادة مضافة إلى السائل المنوي في المجاميع الحيوانية فاعلية في تحسين العديد من المعايير بعد إذابة السائل المنوي، بما في ذلك زيادة نسبة الحيوانات المنوية الحية، وتحسين الحركة، وارتفاع نسبة الأشكال الطبيعية. وفي دراسة Jalili وجماعته (2014) بينت تقييم فعالية المستخلص المائي لنبات القراص في تكوين النطف لدى الجرذان المحقونة بالنيكوتين، إذ عمل مستخلص القراص على تحسين تكوين النطف وكذلك عدد ها وحركتها، وعزا إمكانية التحسن إلى التأثير الوقائي لمستخلص نبات القراص على تقليل إنتاج ROS الملحوظ في الجرذان المعرضة للنيكوتين. كما بين Golalipour وجماعته (2011)، أن مستخلص نبات القراص المائي خفض من التغيرات الحاصلة في الأنابيب المنوية لدى الفئران المصابة بالسكري. وفيما يتعلق بمعدل أقطار تجايف البرابخ، فإن ارتفاعها في مجموعة السيسبلاتين يعكس حالة من الضمور والتلف النسيجي، بينما عمل نبات القراص على تحسن الأقطار واستعادة جزئية أو كاملة للبنية التشريحية الطبيعية وتؤكد هذه النتائج الى التأثير الإيجابي للمستخلص في الحد من الضرر الخلوي وإعادة التوازن البنيوي للبربخ.

4.5.3.4 التغيرات المرضية في الخصية Histopathological changes

أظهر الفحص المجهرى للمقاطع النسجية المأخوذة من خصى الحيوانات في مجموعة السيطرة (G1) (صورة 1-4) والمجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لنبات القراص (G3) (صورة 4-5) (صورة 4-6) التركيب الطبيعي لتلك الأنسجة. يتكون هذا التركيب من نبيبات منوية دائرية أو بيضاوية الشكل، مرتبة بشكل منتظم، ويحيط بكل نبيب غشاء قاعدي مبطن بخلايا مولدة للحيوانات المنوية. بين هذه الخلايا تنتشر مجموعة من خلايا سرتولي التي تتميز بكتل مثلثة الشكل ونواتها بيضاوية. تشمل الخلايا المولدة للحيوانات المنوية سليفات النطف، التي تظهر كخلايا صغيرة مستديرة تستند إلى الغشاء القاعدي، بالإضافة إلى الخلايا النطفية التي كانت أكبر حجماً وتمتلك نوى داكنة مستديرة، وأرومات النطف التي تبدو مستديرة أو مستطيلة بالقرب من التجويف. وتظهر تجايف النبيبات ممتلئة بالنطف، كما يلاحظ أن النسيج الخلالي يملأ الفراغات بين النبيبات ويحتوي على خلايا لايدك والأوعية الدموية.



صورة (1-4) مقطع نسجي مستعرض في خصية جرد من مجموعة السيطرة توضح البناء الطبيعي لنسيج الخصية مع امتلاء النبيبات المنوية بالنطف (S)، ووجود النسيج البيني (It) بداخله خلايا لايدك (L) مع انتظام ترتيب الخلايا الجرثومية والخلايا النطفية (Sc) وارومات النطف (St) (It: النسيج البيني، Sg: سليفات النطف، Sc: Spermatogonia، الخلايا النطفية، St: Spermatocytes، أرومات النطف، S: نطف sperms: خلايا لايدك (Leydig cell) (ملون H&E stain، 20X).



صورة (2-4) مقطع نسجي مستعرض في خصية جرد من مجموعة السيطرة توضح البناء الطبيعي لنسيج الخصية مع امتلاء النبيبات المنوية بالنطف (S)، ووجود النسيج البيني (It) بداخله خلايا لايدك (L) مع انتظام ترتيب الخلايا الجرثومية والخلايا النطفية (Sc) وارومات النطف (St) (It: النسيج البيني، Sg: سليفات النطف، Sc: Spermatogonia، الخلايا النطفية، St: Spermatocytes، أرومات النطف، S: نطف sperms: خلايا لايدك (Leydig cell) (ملون H&E stain، 40X).

أظهر الفحص النسيجي للمجموعة المستحثة بالسيبيلاتين (G2) (صورة 4-3) (صورة 4-4) انكماش واضطراب في تكوين الحيوانات المنوية وتفكك في الطبقة الجرثومية وانخفاض قطر الطبقة الظهارية، وكذلك انخفاض عدد النطف في بعض النبيبات المنوية وانحسار كميتها في تجاويف البعض الآخر، وانخفاض ملحوظ في معدل اقطار كل من الخلايا النطفية وخلايا سرتولي، وسليفات النطف Spermatogonia والخلايا النطفية Spermatocytes والخلايا النطفية الثانوية جنباً إلى جنب مع أرومات النطف Spermatides، كذلك تسبب السيبيلاتين في اتساع تجويف الأنبوب tubular lumen والنسيج البيني Interstitial tissue مما تشير الى بنية مشوهة لنسيج الخصية.

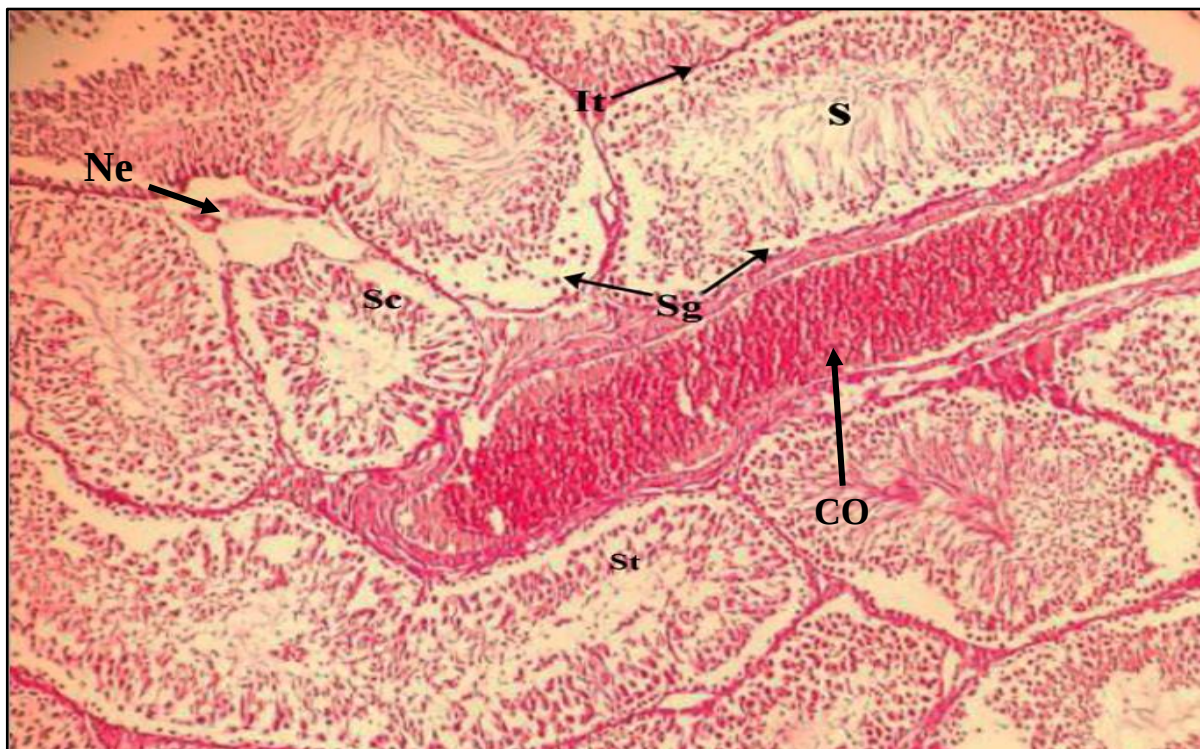
تتفق النتائج مع دراسة Saher وجماعته (2023) الذي اوضح تعرض نسيج الخصية المستحثة بالسيبيلاتين للتشوهات إذ أظهر الفحص النسيجي انخفاض في عدد الخلايا الجرثومية، وانخفاض قطر الطبقة الظهارية وكذلك انخفاض سمك الأنابيب المنوية. فضلاً عن انخفاض ملحوظ في عدد سليفات النطف، والخلايا النطفية الأولية والثانوية وأرومات النطف. كما تسبب السيبيلاتين زيادة كبيرة في تجويف الأنبوب المنوي والفراغات الخلالية. كذلك تتفق النتائج مع Messaoudi وجماعته (2010) الذي بين ان التشوهات النسيجية في الخصية ناتج عن تقليل مستوى هرمون التستوستيرون ، مما أدى إلى أضرار نسيجية في خصى الجرذان المعرضة للسيبيلاتين، كما تتفق النتائج مع دراسة Mesbahzadeh وجماعته (2021) تسبب السيبيلاتين في انكماش شديد في الأنابيب المنوية للجرذان، واضطراباً في تكوين الحيوانات المنوية نتيجة انخفاض مستوى هرمون التستوستيرون وزيادة في تجويف الأنبوب و تقشير الظهارة الجرثومية، وانخفضت مساحة الطبقة الجرثومية وقطرها في الجرذان المحقونة بالسيبيلاتين بشكل ملحوظ مقارنة بمجموعة السيطرة، كما تتفق مع دراسة Fahmy وجماعته (2020) أوضحت تعرض المقاطع النسيجية للخصيتين العديد من التأثيرات الضارة بعد علاج السيبيلاتين منها تغيير واضح و انخفاض ملحوظ في اعداد النطف لبعض النبيبات المنوية. كذلك تتفق مع نتائج (Almeer and Abdel Moneim 2018؛ Gevrek and Erdemir, 2018؛ Prihatno *et al.*, 2018) الذين اوضحوا ان إعطاء CP تسبب بتشوهات في نسيج الخصية منها تكوين فجوات سيتوبلازمية، وتقليل طبقات الخلايا المنوية، واحتقان الأوعية الدموية، وتقليل الخلايا المنوية في تجويف الأنبوب وكذلك وذمة الفراغ الخلالي.

تعزى التغيرات النسيجية للخصى الناجم عن السيبيلاتين الى إنتاج الجذور الحرة وأنواع الاوكسجين التفاعلية (ROS) على المستويات الفسيولوجية، تشارك أنواع الأوكسجين التفاعلية بنشاط التحكم في تكوين الحيوانات المنوية والإخصاب، ومع ذلك فإن الإفراط في إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية يحفز العقم من خلال التفاعل مع الأحماض الدهنية (PUFA)، والتي توجد بكثرة في الأغشية الدهنية

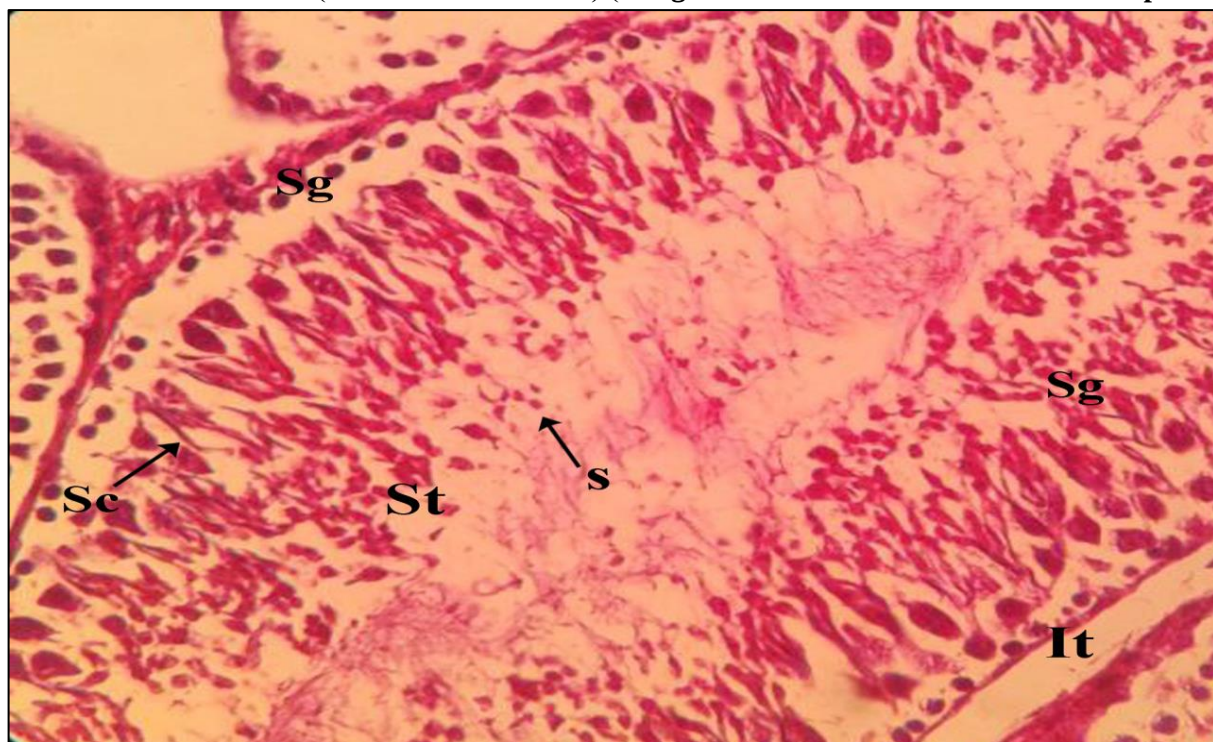
للحيوانات المنوية، ويؤدي ذلك بدء التفاعلات المرتبطة بالمراكز النووية للحامض النووي والبروتينات، لينتج تلف خلوي كبير واختلال معايير النطف و تحريض موت الخلايا المبرمج (Aboubakr., 2021). كما عمل السيبلاتين على انخفاض خلايا سيرتولي والخلايا الجرثومية ووصل الانخفاض الى عدد الحيوانات المنوية. إذ تؤدي خلايا سيرتولي دوراً مهماً في تكوين النطف وتوفير الدعم البدني والتغذوي والإشارات الهرمونية اللازمة لنجاح تكوين النطف؛ لذلك، مع انخفاض خلايا سيرتولي، ينخفض عدد الخلايا الجرثومية بشكل كبير، كذلك بين كل (Tousson *et al.*, 2014؛ Kaya *et al.*, 2015) ان الاضرار النسيجية في تكوين النطف ناتجة عن انخفاض في مستوى هرمون التستوستيرون بالإضافة إلى زيادة إنتاج الجذور الحرة؛ بسبب الأضرار الشديدة التي لحقت بخلايا لايديك.

من الناحية النسيجية تؤدي معاملة الجرذان ب CP إلى انخفاض في قطر وأعداد الأنابيب المنوية، وتكوين فجوات سيتوبلازمية، وتقليل طبقات الخلايا المنوية، واحتقان الأوعية الدموية، وتساقط الخلايا المنوية في تجويف الأنبوب (Almeer and Abdel Gevrek and Erdemir, 2018; Moneim, 2018; Fallahzadeh *et al.*, 2017). يمكن أن يُعزى الخلل في عملية تكوين الحيوانات المنوية (spermatogenesis) إلى الانخفاض الملحوظ في تركيز هرمون التستوستيرون، بالإضافة إلى التأثيرات السامة المباشرة وغير المباشرة لعقار السيبلاتين. يتمثل التأثير المباشر للسيبلاتين في تفاعله مع الحامض النووي داخل الخلايا الجذعية في الأنابيب المنوية، مما يؤدي إلى تعطيل عمليات تضاعف واستنساخ الـ DNA، وبالتالي التأثير سلباً على بقاء هذه الخلايا وتمايزها. كما يسهم السيبلاتين في إحداث خلل وظيفي في خلايا سيرتولي، التي تؤدي دوراً هاماً في دعم وتغذية الخلايا النامية داخل النبيتات المنوية (Prihatno *et al.*, 2018).

أما التأثير غير المباشر فيمكن في تحفيز السيبلاتين لإنتاج كميات مفرطة من الجذور الحرة (ROS)، والتي تؤدي إلى الإجهاد التأكسدي داخل نسيج الخصية، مسبباً أضراراً خلوية لخلايا لايديك، وهي المسؤولة عن إفراز التستوستيرون (Tousson *et al.*, 2014; Kaya *et al.*, 2015). هذه التغيرات مجتمعة تؤدي إلى اختلال التوازن الهرموني والخلوي اللازم لإنتاج الحيوانات المنوية بشكل طبيعي.



صورة (3-4) مقطع نسجي مستعرض في خصية جرد من المجموعة المستحثة بعقار السيبلاتين (7) ملغم/كغم تظهر مجموعة من التغيرات النسيجية تفكك الطبقة الجرثومية وانفصالها عن الغشاء القاعدي وقلة النطف (S) في تجاويف النبيبات وانخفاض عدد الخلايا النطفية (Sc) وتنخر (Ne) الخلايا المبطنة للنبيبات واحتقان دموي (CO) (It): النسيج البيني (Sg): Interstitial tissue: S: نطف سليفات النطف (Sc): Spermatogonia: الخلايا النطفية (St): Spermatocytes: أرومات النطف (S): Spermatides: Necrosis: تنخر (Ne): Congestion: احتقان (CO) (ملون H&E stain ، 20X).



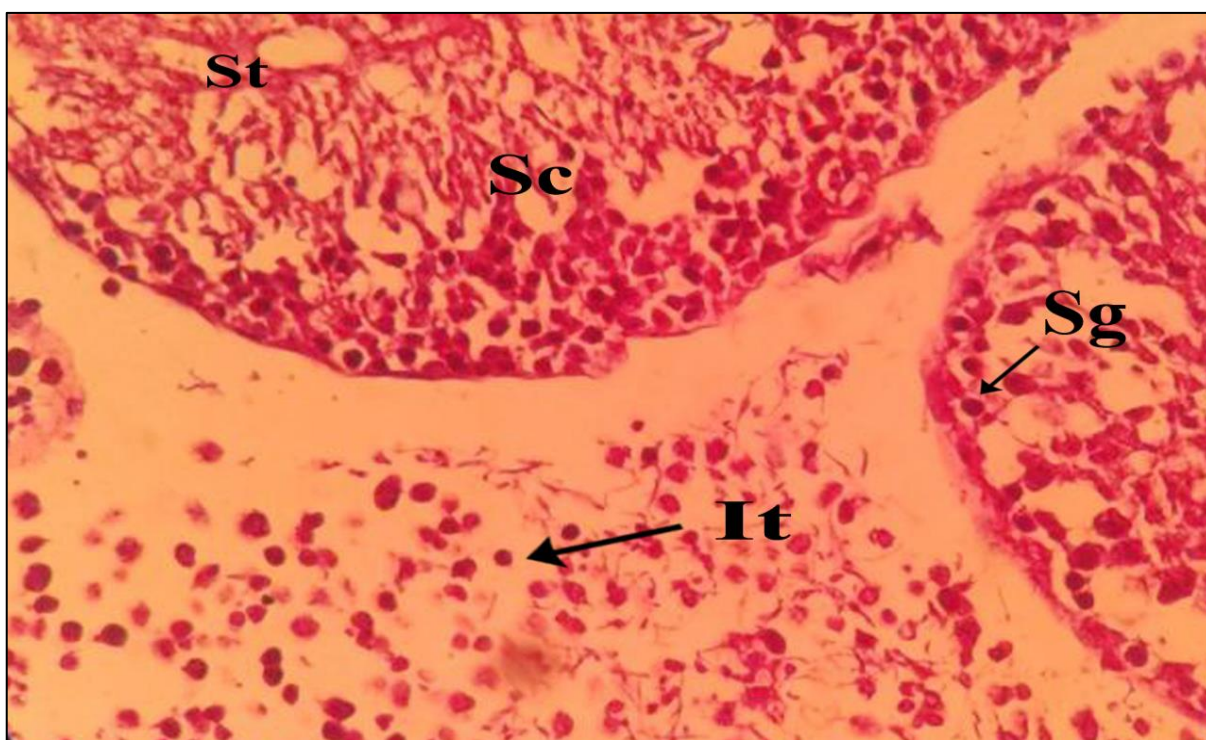
صورة (4-4) مقطع نسجي مستعرض في خصية جرد من المجموعة المستحثة بعقار السيبلاتين (7) ملغم/كغم تظهر مجموعة من التغيرات النسيجية تفكك الطبقة الجرثومية وانفصالها عن الغشاء القاعدي وقلة النطف (S) في تجاويف النبيبات وانخفاض عدد الخلايا النطفية (Sc) (It): النسيج البيني (Sg): Interstitial tissue: S: نطف سليفات النطف (Sc): Spermatogonia: الخلايا النطفية (St): Spermatocytes: أرومات النطف (S): Spermatides: نطف (Sperms) (ملون H&E stain ، 40X).

كما بينت المقاطع النسيجية لخصى الحيوانات في مجموعة المستخلص فقط (G4) (صورة 4-5) (صورة 4-6) والمجموعة الوقائية (G4) (صورة 4-7) و(صورة 4-8) تأثير بشكل كبير للمستخلص المائي حول الأضرار التي لوحظت لدى مجموعة الحيوانات المستحضرة بالسيسلاتين فقط. إذ كشفت المقاطع النسيجية عن وجود بنية قريبة طبيعية في معظم الأنابيب المنوية، تتميز بالانتظام وسلامة الأغشية القاعدية، وعدم انفصالها عن الطبقة الجرثومية. كما أظهرت المقاطع المحتوى الطبيعي من الخلايا المولدة للحيوانات المنوية، وامتلاء تجاويف معظم النبيتات بالنطف، مع احتواء النسيج الخلالي بين الأنابيب على أوعية دموية طبيعية وخلايا لايدك. تتفق النتائج مع دراسة Malakoutinia وجماعته (2024) الذي بين أن تجريع مستخلص نبات القراص تسبب في تحسن نسيجي كبير في بنية الخصية ومؤشرات تكوين الحيوانات المنوية لدى ذكور جرذان التجارب. يمكن أن تُعزى هذه النتائج إلى احتواء نبات القراص على مركبات فينولية وخاصة الفلافونويد التي تتمتع بخصائص مضادة للأكسدة مما تمنع ضعف خلايا لايدك الناجم عن الإجهاد التأكسدي؛ وبالتالي، يمكن استعادة مستوى التستوستيرون الذي بدوره يحسن من الضرر النسيجي للخصية (Begić *et al.*, 2020) وفي دراسات أخرى أدى تجريع مستخلص نبات القراص لمدة 6 أسابيع تسبب في تحسن نسيجي كبير في بنية الخصية ومؤشرات تكوين الحيوانات المنوية لدى ذكور فئران التجارب المصابة بمرض السكري المستحث بمادة Streptozotocin، وقد أظهرت الدراسات أن نبات القراص يحتوي على مركبات فينولية وخاصة الفلافونويد، إذ تتمتع الفلافونويدات عموماً بخصائص مضادة للأكسدة، وبما أن نبات القراص يحتوي على معادن مختلفة مثل الحديد وفيتامين A والتي من المعروف أنها تنظم تمايز الخلايا الظهارية، فيبدو أن الخلايا الجدارية لأنابيب الحيوانات المنوية في المجموعات المستقبلية للمستخلص تتمايز بسرعة وتطلق من الأنابيب ويتم استعادة اعداد وشكل النطف الطبيعية (Zheng *et al.*, 2021; Barkabi-Zanjani *et al.*, 2020).

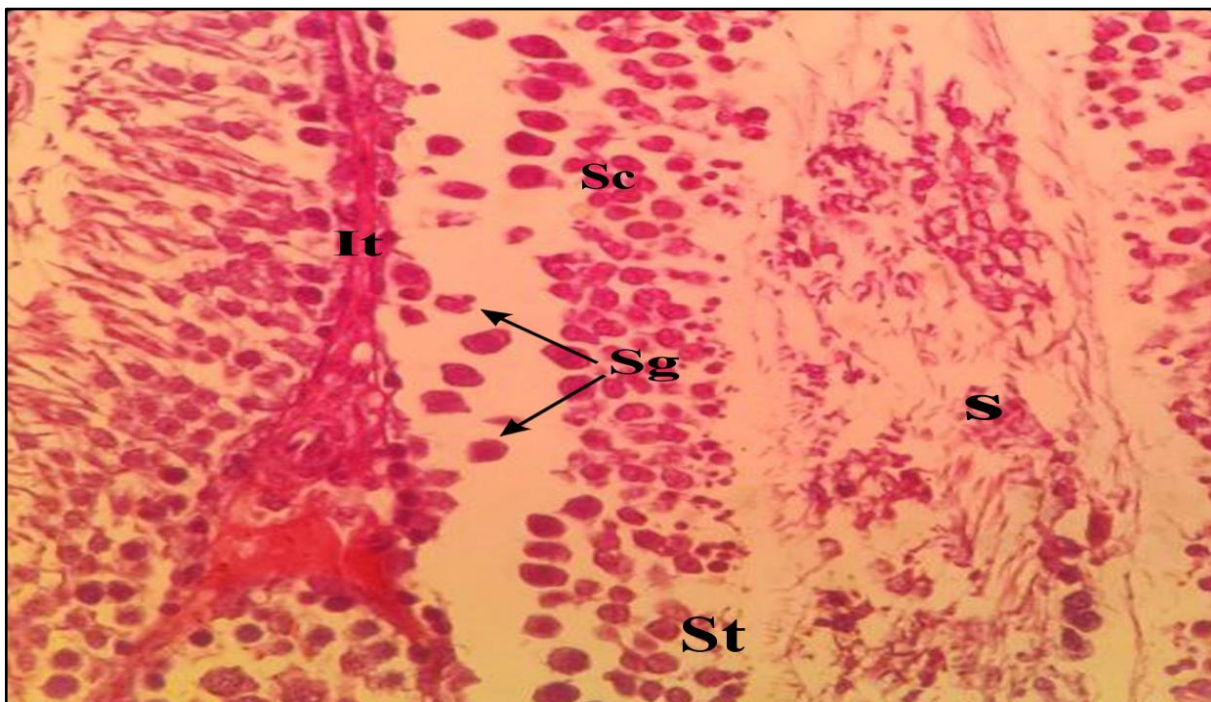
أشارت دراستان (Jasim, 2024; Gheth *et al.*, 2021) أن تعرض ذكور الارانب لمادة برومات البوتاسيوم ($KBrO_3$) تسببت بانخفاض حاد في تركيز التستوستيرون في دم الجرذان، يعود ذلك إلى ارتفاع مستويات الإجهاد التأكسدي وتضرر خلايا لايدك المسؤولة عن إنتاج الهرمون. كما أشار Jasim (2024) إلى أن هذا الانخفاض قد يكون مرتبطاً بخلل في البنية الخلوية والوظيفية لتلك الخلايا. كما أظهرت برومات البوتاسيوم تأثيراً مثبطاً واضحاً في إفراز هرمون التستوستيرون، مما يدل على تأثيرها السلبي على المحور تحت المهاد – الغدة النخامية. كما بينت النتائج أن تجريع مستخلص نبات القراص في مجموعة المستخلص فقط والمجموعة العلاجية ساهم بشكل جزئي في استعادة مستويات التستوستيرون في

الأرانب المعالجة مسبقاً ببرومات البوتاسيوم ومستخلص القراص مما يشير إلى فعاليته المحتملة كمضاد للإجهاد التأكسدي ودوره في حماية خلايا لايديك من التلف (Sabriyah and Salma,2025).

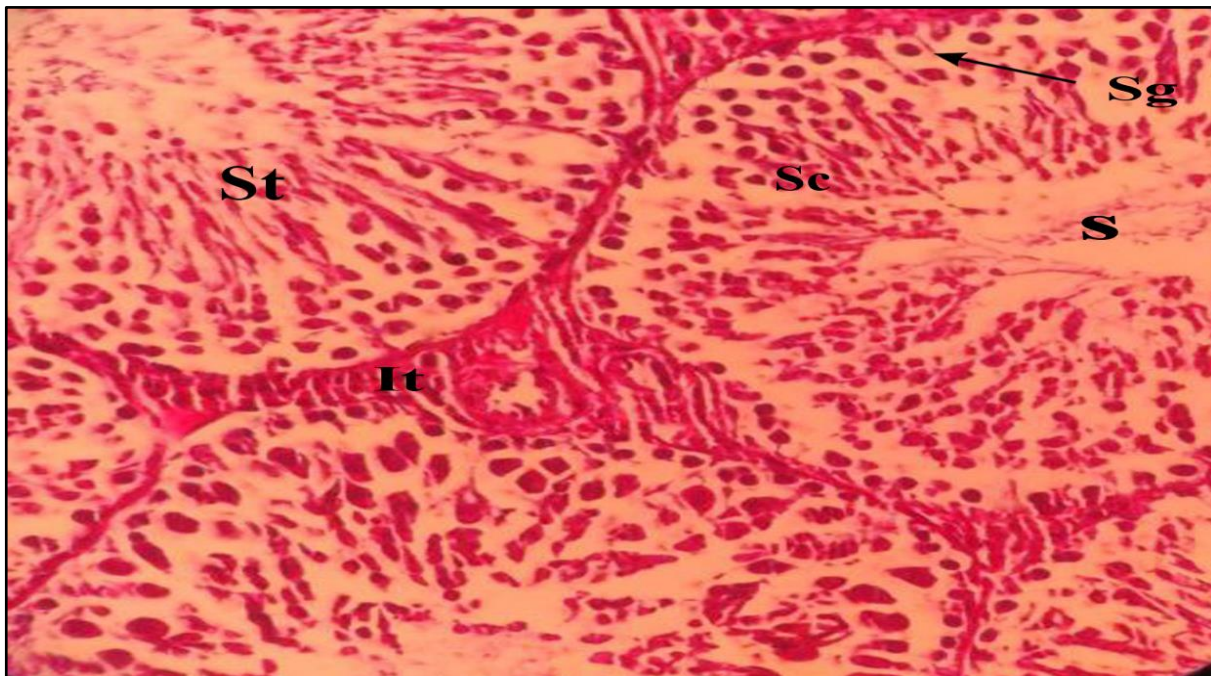
أشارت نتائج دراسة (Hussein *et al.*,2024) التأثير النسيجي للكبد في الجرذان المعرضة للكاميوم تسبب في حدوث تغيرات نسيجية في أنسجة الكبد وتلف الخلايا الكبدية. تم الحفاظ على بنية الكبد بشكل جيد مع احتقان وتسلل الخلايا الالتهابية أقل عند التجريع الفموي لمستخلص نبات القراص، مما يشير إلى التأثير الوقائي للنبات الذي يحتوي على مجموعة متنوعة من المركبات النشطة بيولوجياً ذات الخصائص العلاجية ومضادات الأكسدة، ووقف آثارسمية الكادميوم الضارة على خلايا الكبد. كانت هذه النتائج متوافقة مع العديد من الدراسات السابقة التي أفادت بتأثير المنتجات الطبيعية على التغيرات النسيجية المرضية في الكبد الناجمة عن الكادميوم (El-Said *et al.*, 2023; Mobasher *et al.*, 2021).



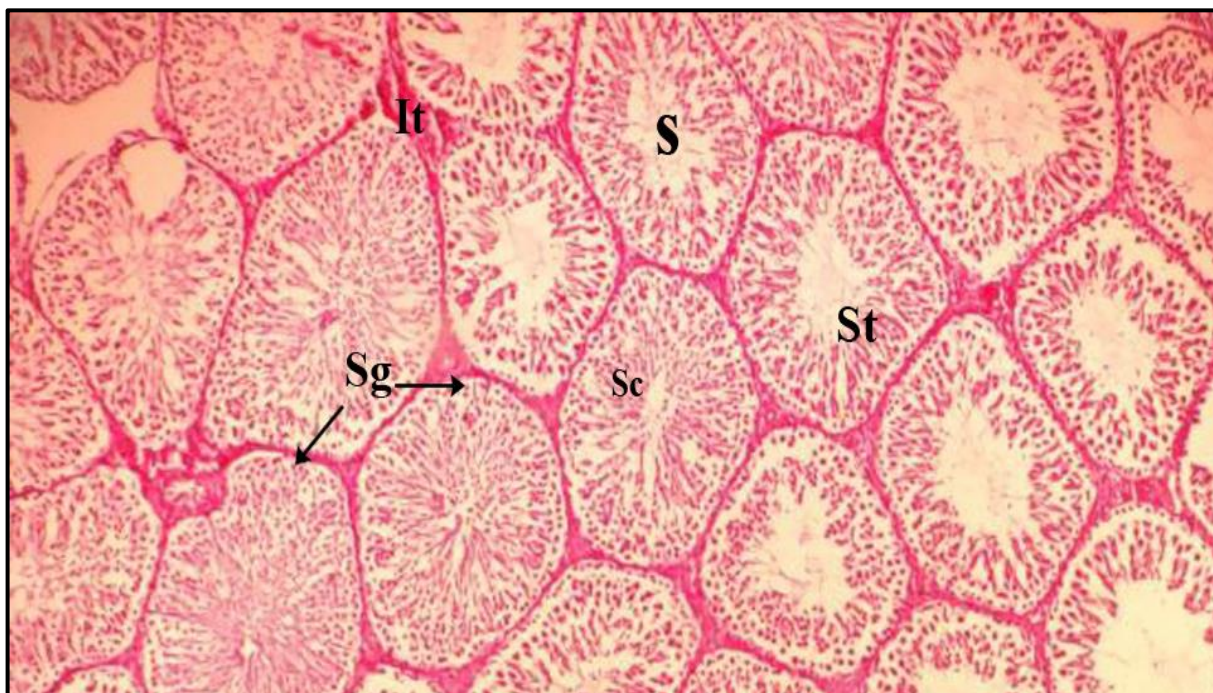
صورة (4-5) مقطع نسيجي مستعرض في خصية جرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي (600 ملغم/كغم) توضح البناء الطبيعي لنسيج الخصية مع امتلاء معظم النبيتات بالنطف (S) واتصال الطبقة الجرثومية بالغشاء القاعدي مع ظهور الخلايا النطفية (Sc) وأرومات النطف (St) بشكل منتظم (It: النسيج البيني Interstitial tissue، Sg: سليفات النطف Spermatogonia، Sc: الخلايا النطفية Spermatocytes، St: أرومات النطف Spermatides) (ملون H&E stain ، 40X).



صورة (4-6) مقطع نسجي مستعرض في خصية جرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي (600) ملغم/كغم توضح البناء الطبيعي لنسيج الخصية مع امتلاء معظم النيبات بالنطف (S) واتصال الطبقة الجرثومية بالغشاء القاعدي مع ظهور الخلايا النطفية (Sc) وأرومات النطف (St) بشكل منتظم (It: النسيج البيني Interstitial tissue، Sg: سليفات النطف Spermatogonia، Sc: الخلايا النطفية Spermatocytes، St: أرومات النطف Spermatides، S: نطف Sperms) (ملون H&E stain ، 40X).



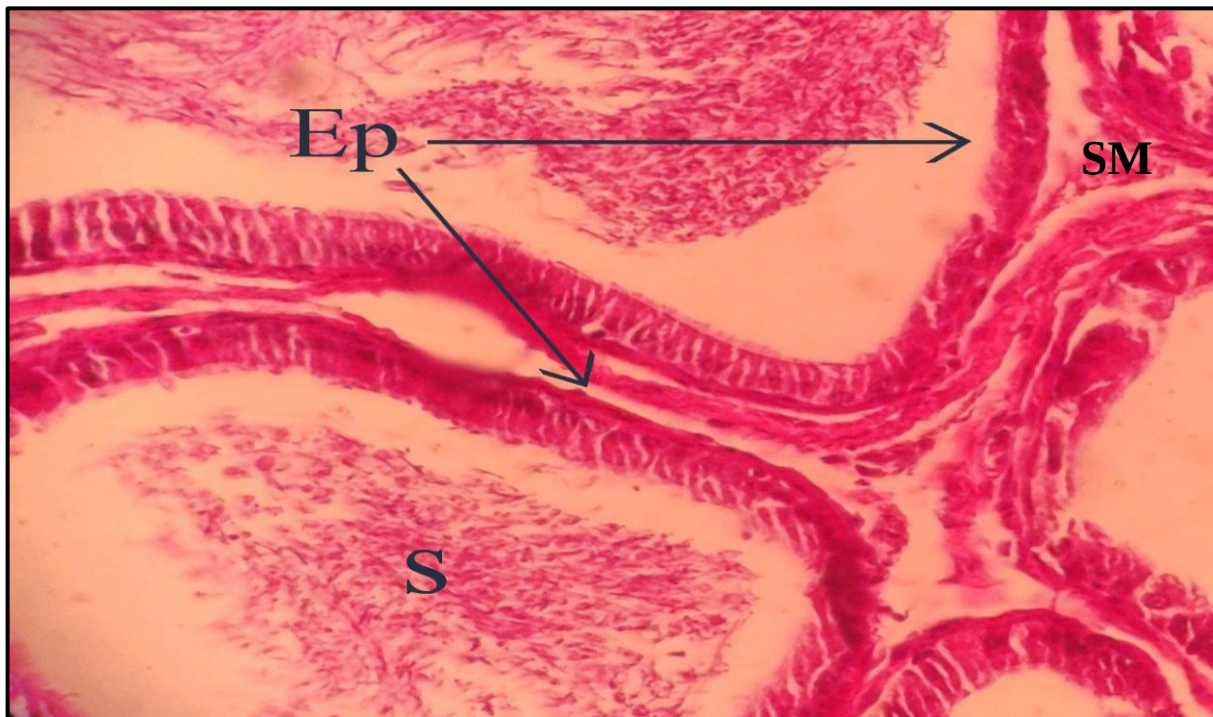
صورة (4-7) مقطع نسجي مستعرض في خصية جرذ من المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي (600) ملغم/كغم ثم بالسيبلاتين (7) ملغم/كغم لوحظ انتظام النيبات المنوية وامتلائها بالنطف (S) وزيادة سمك الطبقة الجرثومية واتصالها بالغشاء القاعدي مع تحسن في اعداد الخلايا النطفية (Sc) وأرومات النطف (St) (It: النسيج البيني Interstitial tissue، Sg: سليفات النطف Spermatogonia، Sc: الخلايا النطفية Spermatocytes، St: أرومات النطف Spermatides، S: نطف Sperms) (ملون H&E stain ، 40X).



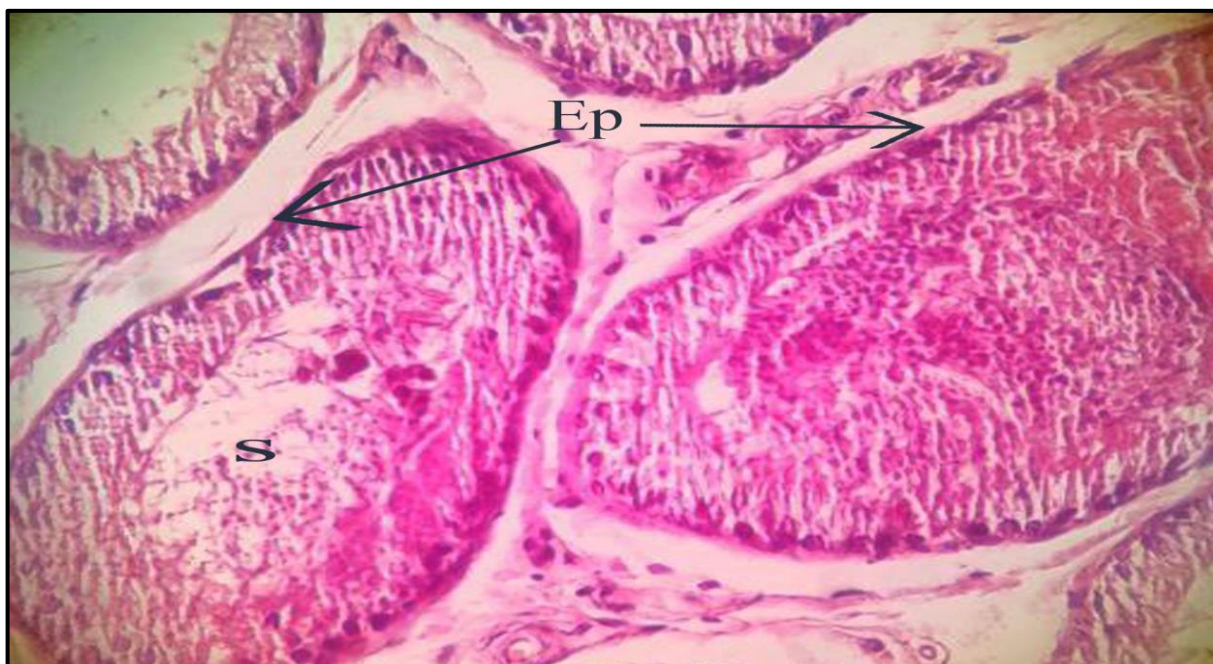
صورة (4-8) مقطع نسيجي مستعرض في خصية جرد من المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي (600 ملغم/كغم ثم بالسيبيلاتين (7) ملغم/كغم لوحظ انتظام النبيتات المنوية وامتلائها بالنطف (S) وزيادة سمك الطبقة الجرثومية واتصالها بالغشاء القاعدي مع تحسن في اعداد الخلايا النطفية (Sc) وارومات النطف (St) (It): النسيج البيني Sg: سليفات النطف Spermatogonia، Sc: الخلايا النطفية Spermatocytes، St: أرومات النطف Spermatides، S: نطف (ملون H&E stain ، 20X).

5.5.3.4 التغيرات النسيجية في البربخ Histological changes in the epididymis

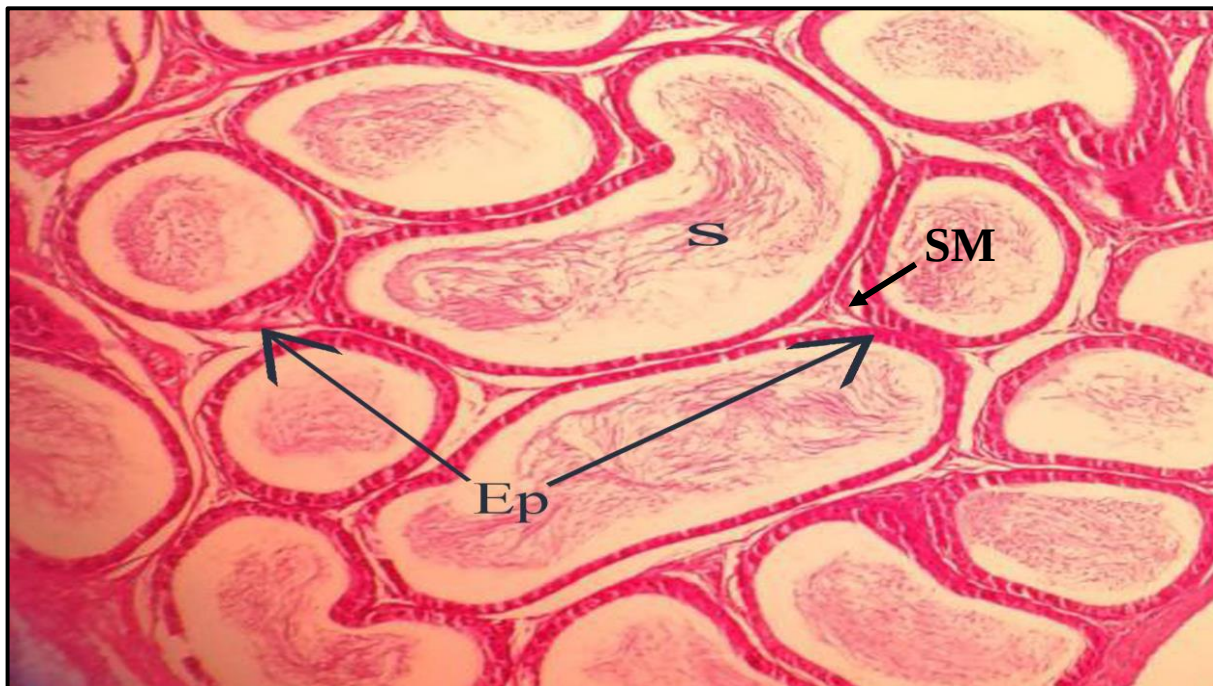
بينت نتائج الدراسة لنسيج البربخ من خلال المقاطع النسيجية صورة (4-9) و (4-11) لمجموعة السيطرة G1 ومجموعة المعاملة بالمستخلص فقط البنية النسيجية الطبيعية للبربخ على التوالي اذ يمكن رؤية الحيوانات المنوية (S)، والطبقة الظهارية (Ep)، بالمقابل اظهرت مجموعة العقار تغيرات كبيرة في خلايا البربخ النسيجية، ويظهر المقطع ضموراً واضحاً في قنوات البربخ مع تحطم واضح في طبقة العضلات الملساء وتضرر النطف والطبقة الظهارية المبطننة مختزلة ومنفصلة عن الغشاء القاعدي كما موضح في الصورة (4-10). بينما اوضحت المجموعة الوقائية المجرعة بمستخلص النبات (600 ملغم/كغم ثم بالسيبيلاتين (7) ملغم/كغم إعادة النسيج تقريباً إلى مظهرها الطبيعي، إذ عادت الأنبوب البربخي تدريجياً إلى شكله الطبيعي إذ لوحظت غالبية التجاويف ممتلئة بالنطف وطبقات ظهارية طبيعية (4-12).



صورة (4-9) مقطع نسجي مستعرض في البربخ لجرذ من مجموعة السيطرة، يظهر نسيج طبيعي مع شكل النبيبات البربخية موزعة بشكل منتظم ومتماسكة مع بعضها، وطبقت ظهارية سليمة (يشار لها Ep) ومظهر الحيوانات المنوية الطبيعي (يشار لها S) مع وجود العضلات الملساء (يشار لها SM) (ملون H&E stain ، 40X).



صورة (4-10) مقطع نسجي مستعرض في البربخ لجرذ من مجموعة المستحثة بعقار السيبلاتين (7) ملغم/كغم يظهر انخفاض عدد الخلايا المنوية ذات الفجوات الكبيرة (يشار لها S) وخلل في تكوين أرومات النطف وتحطم الطبقة الظهارية ونزف النسيج البيني مع تنكس وتنتخر في بعض الخلايا العمودية وتشوه جدار الأنبوب المنوي للحيوانات المنوية الناضجة، والطبقة الظهارية المبطنة مختزلة ومنفصلة عن الغشاء القاعدي في بعض المناطق (يشار لها Ep) (ملون H&E stain ، 40X).



صورة (4-11) مقطع نسجي مستعرض في البربخ لجرذ من المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي (600) ملغم/كغم يظهر نسيج طبيعي مع شكل النبيتات البربخية موزعة بشكل منتظم ومتماسكة مع بعضها، وطبقت ظهارية سليمة (يشار لها Ep) والتجاويف ممتلئة بالحيوانات المنوية (يشار لها S) مع وجود العضلات الملساء (يشار لها SM) (ملون H&E stain ، 40X).



صورة (4-12) مقطع نسجي مستعرض في البربخ جرد من المجموعة الوقائية المعاملة بالمستخلص المائي (600) ملغم/كغم ثم بالسيسبلاتين (7) ملغم/كغم يظهر فيها تجاويف وجدران النبيتات البربخية عادت تقريباً إلى مظهرها الطبيعي (موزعة بشكل منتظم)، وطبقات ظهارية طبيعية تقريباً، وغالبية التجاويف ممتلئة بالنطف. (ملون H&E stain ، 40X).

بينت المقاطع النسجية لمجموعة الجرذان المعاملة بعقار السيبلاتين G 2 بنية نسيجية غير طبيعية للبربخ تتضمن نخر داخل الأنابيب البربخية، والطبقة الظهارة المبطنة مختزلة ومنفصلة عن الغشاء القاعدي (صورة 4- 10) مقارنة بمجاميع السيطرة وتتفق هذه النتائج مع ما توصل اليه (Mnati *et al.*, 2020; Kohsaka *et al.*, 2020; Yucel *et al.*, 2019; Jahan *et al.*, 2018; Adelakun *et al.*, 2021). تعزى التغيرات النسجية للبربخ لتأثير السيبلاتين على تضاعف واستنساخ الحامض النووي ويعمل على موت الخلايا من خلال العديد من الآليات بما في ذلك كسر شريطي الحامض النووي والتي غالباً ما تفشل إنزيمات الإصلاح النووي في معالجتها بشكل فعال، كذلك إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، مما تسبب في نخر داخل الأنابيب المنوية وتدمير الخلايا سيراتولي. واثبت دراسة Dasari and Tchounwou (2014) تكوين مختلف انواع الجذور الحرة وارتفاع ROS، التي تعمل على استنفاد نشاط نظام مضادات الأكسدة، وزيادة أكسدة الدهون، وتشويه البروتينات البنيوية، كما تسبب العلاجات الكيميائية العقم عن طريق إتلاف تكوين الحيوانات المنوية وجودتها وتضرر نسيج الخصية. كما اظهرت المقاطع النسجية للبربخ المحقونة بالسيبلاتين سمية النطف على مستوى البربخ، و تم تأكيد السمية من خلال زيادة المألون الديهايد (MDA) وارتفاع عدد الحيوانات المنوية الميتة والحيوانات المنوية غير الطبيعية، فضلاً عن انخفاض عدد الحيوانات المنوية وحركتها ؛ بسبب السمية الخلوية للدواء وانخفاض حركة الحيوانات المنوية وهو ما يتفق بشكل أساسي مع النتائج الدراسات السابقة (Saral *et al.*, 2016; Türk *et al.*, 2006)، وتعد الحيوانات المنوية معرضة بشكل خاص لتلف البيروكسيد ؛ نظرا للتراكم العالية من الأحماض الدهنية اذ تعمل مع بيروكسيد الدهون على ارتفاع المألون الديهايد للحيوانات المنوية بعد حقن السيبلاتين وانخفاض قدرة مضادات الأكسدة والتي حطمت الطبقة الدهنية في أغشية الحيوانات المنوية وتسببت في فقدان حركتها (Kohsaka *et al.*, 2020; Gavella and Lipovac, 2013). تشير دراسة اخرى أن تأثيرات السيبلاتين قد تنتج من تدخلها في التعبير عن مستقبلات LH، أو منع نقل الكوليسترول إلى انزيمات السيوكروم داخل الميتوكوندريا، أو تثبيط نشاط هذا الإنزيم، وكل ذلك قد يعرقل المراحل الأولية من تكوين هرمون التستوستيرون. يحفز LH عادةً خلايا Leydig لإنتاج هرمون التستوستيرون (Mossa *et al.*, 2024). يؤدي استنفاد هرمون التستوستيرون إلى زيادة إطلاق LH، الذي يرتبط بمستقبلات خلايا Leydig لتعزيز إنتاج هرمون التستوستيرون، وهي استجابة تعويضية ضمن آلية التغذية الراجعة السلبية لمحور تحت المهاد- الغدة النخامية. ومع ذلك، فإن CIS يلحق الضرر بمحور تحت المهاد- الغدة النخامية- الخصيتين (Tousson *et al.*, 2014)، مما يؤدي إلى انخفاض مستويات FSH و LH وهرمون التستوستيرون. قد ترتبط مستويات هرمون التستوستيرون المنخفضة أيضاً بانخفاض في عدد مستقبلات LH على خلايا لايدك. في هذه الدراسة، تشير مستويات LH المنخفضة في الجرذان المعاملة بـ CIS إلى قصور الغدة النخامية وانخفاض استجابة المحور تحت

المهاد- الغدة النخامية للتنظيم التغذوي بواسطة التستوستيرون وLH. وبالتالي، يوجد ارتباط سلبي بين الإجهاد التأكسدي والهرمونات المفرزة من الخصى (Darbandi *et al.*,2018).

بالمقابل أظهرت المجاميع المجرعة بمستخلص القراص ثم بالسيسبلاتين على استعادة سلامة الشكل النسيجي للبربخ بشكل كبير، كما هو موضح في الصورة (4-12)، إذ عاد الأنبوب المنوي تدريجيًا إلى شكله الطبيعي، وانخفض التأثير الضار للسيسبلاتين على الطبقات الظهارية. وتتفق هذه النتائج مع (Malakoutinia *et al.*,2024; Erfani Majd *et al.*,2017) اللذان ذكرا أن نبات القراص عمل على تحسين نسيجي كبير في بنية الخصية والبربخ ومؤشرات تكوين الحيوانات المنوية لدى ذكور فئران التجارب. ويعزى استعادة البربخ المتضرر إلى حالته الطبيعية إلى احتواء نبات القراص على العديد من المركبات الفعالة التي تعمل عبر عدة آليات متكاملة منها احتواء نبات القراص على الفلافونويدات والكاروتينات التي لها خصائص مضادة للأكسدة قوية تقلل من الإجهاد التأكسدي الناتج عن أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، مما يحمي الخلايا من التلف ويعزز إصلاحها، كذلك يمتاز نبات القراص بخصائص مضادة للالتهابات التي تعمل بدورها على تقليل الالتهاب الذي يفاقم الضرر النسيجي (Zhang *et al.*,2023; Cicero *et al.*,2019; Hajhashemi and Klooshani, 2013). إضافةً إلى ذلك، يساعد نبات القراص على تحفيز نمو الخلايا وإصلاح الأنسجة عبر تعزيز عوامل النمو الخلوية، ما يساهم في ترميم الطبقة الظهارية المبطننة وربطها بالغشاء القاعدي (Erfani Majd *et al.*,2017; Siouda *et al.*,2014; and Abdenmour,2015; Jalili *et al.*,2014). كما يدعم نبات القراص توازن الهرمونات الجنسية من خلال زيادة هرمون التستوستيرون والمحفز للخلايا البينية والمحفز للجريب، إذ أظهرت نتائجنا أن القراص ساهم في زيادتها، وعمل دورًا أساسيًا في استعادة وظيفة البربخ وتحسين حالة الأنابيب المنوية (Haghpahanah *et al.*,2024; Albogami, 2023; Du *et al.*, 2023; Wadhwa *et al.*,2021;) (Abarikwu *et al.*,2020). أظهرت نتائج Telo وجماعته (2017) أن مكونات مستخلص القراص قد يكون لها تأثيرات على بعض أنشطة إنزيم مضادات الأكسدة وبيروكسيد الدهون. في دراسة Aktas وجماعته (2017) تأثيرات مستخلص القراص على حامض Retinoic acid لقد وجدوا انخفاضًا في مستويات MDA وزيادة في أنشطة SOD وCAT وGlutathione peroxidase في مجموعة القراص مقارنة بمجموعة الريتونك، وخلصوا إلى أن التأثيرات الوقائية لمستخلص القراص من خلال تقليل الضرر النسيجي للخصى وموت الخلايا المبرمج والإجهاد التأكسدي وبيروكسيد الدهون.

من جهة أخرى، أظهرت نتائج دراسة (Sabriyah and Salma, 2025) أن تجريع برومات البوتاسيوم أدى إلى انخفاض في حركة الحيوانات المنوية في البربخ، بما في ذلك الحركة التقدمية وعدد الحيوانات المنوية، بالإضافة إلى زيادة نسبة الخلايا ذات الشكل الشاذ، مثل تشوّه الرأس (كروي الشكل)

والذيل (قصير، منشقق، أو منقسم). في المقابل، أدى تجريع مستخلص نبات القراص وحده إلى زيادة تركيز الحيوانات المنوية وجودتها، كما ساهم العلاج المشترك (القراص + برومات البوتاسيوم) في تقليل التأثيرات الضارة وتحسين جودة وشكل وعدد الحيوانات المنوية مقارنة بمجموعة العقار فقط. وقد دعمت هذه النتائج دراسة (El-Kholie *et al.*, 2024) التي أشارت إلى أن كلوريد الكاديوم ($CdCl_2$) يسبب انخفاضاً ملحوظاً في مستويات هرمونات التستوستيرون و FSH و LH نتيجة تأثيره السلبي على المحور تحت المهاد – الغدة النخامية. وأوضحت الدراسة أن المجموعة التي عولجت بجذور نبات القراص بتركيز 5% أظهرت أعلى مستويات للتستوستيرون، تلتها مجموعة 2.5%، ما يدل على تأثير القراص في دعم المحور الهرموني. كما أظهرت الفحوصات النسجية تحسناً في بنية الخصية والبرابخ ووظائف خلايا لايديك المسؤولة عن إنتاج التستوستيرون. (Morovvati *et al.*, 2013) فسلجياً، يؤدي انخفاض التستوستيرون إلى تحفيز إفراز LH و FSH من الغدة النخامية كاستجابة تنظيمية، حيث يتفاعل LH مع خلايا لايديك لزيادة عددها ونشاطها. وتُعزى هذه التأثيرات المحفزة لمستخلص القراص إلى احتوائه على مركبات فعالة مثل الستيرويدات النباتية، الفلافونويدات، والسكريات المتعددة، إلى جانب خصائصه المضادة للأكسدة وللاندروجينات، مما يجعله عاملاً فعالاً في استعادة التوازن الهرموني وحماية الجهاز التناسلي الذكري.

الفصل الرابع

الاستنتاجات والتوصيات

5. الاستنتاجات والتوصيات

1.5 الاستنتاجات

تلخص الدراسة اهم الاستنتاجات التي تمكن من استنباطها، في إطار تفسير ومناقشة النتائج في الفصل الرابع ومن اهمها الاتي:

1. يمكن استخدام مستخلص أوراق نبات القراص كمضاد طبيعي للأكسدة في الصناعات الغذائية والدوائية في التراكيز المدروسة (200، 400 ، 600) ملغم / كغم.
2. يمكن استخدام المستخلص المائي لنبات القراص كمحفز للتكاثر، والخصوبة، وتحسن تلف الخصية الناجم عن السيبلاتين، والمتمثل في تحسن معايير الحيوانات المنوية، والهرمونات الجنسية، وحالة الإجهاد التأكسدي نظرا لتأثيراته العالية على الهرمونات التناسلية.
3. تُظهر نتائج الدراسة التأثير الوقائي لمستخلص القراص على السيبلاتين ويقلل سميته على أنسجة خصى الجرذان، من خلال تداخله مع مسارات موت الخلايا المبرمج ووجود مضادات الأكسدة الطبيعية مثل البوليفينول التي تحمي من السمية التكاثرية الناجمة عن السيبلاتين عن طريق تقليل الإجهاد التأكسدي والالتهاب.
4. تعمل مضادات الأكسدة الطبيعية في النباتات كدور فعال للتخفيف من التأثيرات الضارة للإجهاد التأكسدي على الاعضاء التكاثرية. فمن خلال توفير مضادات الأكسدة، يُمكن التخلص من فائض أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، واستعادة توازن الأكسدة والاختزال، وحماية خلايا الحيوانات المنوية من التلف التأكسدي، فضلا عن تحسن في عدد الحيوانات المنوية، وحركتها، وشكلها، وسلامة الحامض النووي، وتعزيز الخصوبة .
5. أدى تناول مستخلص أوراق القراص إلى تحسين مؤشرات الحيوانات المنوية، وحالة مضادات الأكسدة في الخصيتين والبربخ، وتركيزات الهرمونات التناسلية الذكورية، وذلك عن طريق تخفيف الاضرار الناتجة عن السيبلاتين .
6. يؤثر الإجهاد التأكسدي الناتج عن السيبلاتين على الوظائف التكاثرية من خلال تأثيراته السمية على حركة، وعدد الحيوانات المنوية وخصوبتها.

7. تؤكد من خلال البحث العلمي الحالي بأن السيسبلاتين يؤدي الى خلل في توازن أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وآليات الدفاع المضادة للأكسدة، و تلف تأكسدي لخلايا الحيوانات المنوية وإضعاف حيويتها ووظيفتها.
8. للسيسبلاتين تأثير خطير على خصوبة الرجال، وقد يُسبب سمية في الخصيتين والغدد التناسلية نظرا لتأثيره السام للخلايا، وقد يكون هذا التأثير دائماً وغير قابل للرجوع حتى بعد إيقاف الدواء لهذا السبب يجب مراقبة المرضى وخاصةً الشباب أثناء العلاج بالسيسبلاتين لتجنب العقم الدائم.

2.5 التوصيات

1. تنصح الأشخاص الذين يتلقون العلاج الكيميائي باتباع نظام غذائي نباتي مثل نبات القراص للحد من مشاكل العقم عند الرجال.
2. نأمل أن تحقق الدراسات المستقبلية في آليات عمل مستخلصات نبات القراص وإمكاناتها كبديل للمضادات الحيوية التقليدية.
3. يمكن دراسة مستخلص القراص على أنواع أخرى من اناث الحيوانات، أو دمجها مع السيسبلاتين لتقليل سميته للجهاز التناسلي للمرضى الذين يعانون من أنواع مختلفة من الأورام الخبيثة.
4. دراسة تأثير نبات القراص على تلف أعضاء أخرى مرتبطة بالسيسبلاتين، مثل السمية الكلوية أو الكبدية أو القلبية أو العصبية وتطبيق جرعات أو مدة مختلفة للإعطاء.
5. دراسة التأثير الوقائي لنبات القراص على أنواع العلاجات الكيميائية الأخرى غير السيسبلاتين، أو على نماذج أخرى لتلف الخصية (مثل دوالي الخصية الجراحية الناتجة عن نقص التروية/إعادة التروية، أو نموذج العقم المرتبط بالسمنة).
6. دراسة مركبات الفينولات والفلافونويدات، مثل حامض الكافيين، والكينين، والكيرسيتين، وحامض الكلوروجينيك، والسيراميد في تعزيز الوظائف التكاثرية والأنشطة المضادة للأكسدة في أوراق القراص، فضلا عن تعزيز الصحة والوقاية من الأمراض.
7. دراسة تأثير نبات القراص على ضرر الحامض النووي (DNA) الناتج عن تأثير العلاج الكيميائي السيسبلاتين ، ودراسة التداخل بينهما .

المصادر

المصادر

- Abarikwu, S. O., and Farombi, E. O. (2016).** Quercetin ameliorates atrazine-induced changes in the testicular function of rats. *Toxicology and Industrial Health*, 32(7), 1278-1285.
- Abarikwu, S. O., Onuah, C. L., and Singh, S. K. (2020).** Plants in the management of male infertility. *Andrologia*, 52(3), e13509.
- Abdelhamid, A. M., Youssef, M. E., Cavalu, S., Mostafa-Hedeab, G., Youssef, A., Elazab, S. T., ... and Saber, S. (2022).** Carbocysteine as a modulator of Nrf2/HO-1 and NFκB interplay in rats: new inspiration for the revival of an old drug for treating ulcerative colitis. *Frontiers in pharmacology*, 13, 887233.
- Abdelkader, N. F., Eitah, H. E., Maklad, Y. A., Gamaleldin, A. A., Badawi, M. A., and Kenawy, S. A. (2020).** New combination therapy of gliclazide and quercetin for protection against STZ-induced diabetic rats. *Life sciences*, 247, 117458.
- Abdel-Latif, R., Fathy, M., Anwar, H. A., Naseem, M., Dandekar, T., and Othman, E. M. (2022).** Cisplatin-induced reproductive toxicity and oxidative stress: ameliorative effect of kinetin. *Antioxidants*, 11(5), 863.
- Abdel-Wahab, B. A., Walbi, I. A., Albarqi, H. A., Ali, F. E., and Hassanein, E. H. (2021).** Roflumilast protects from cisplatin-induced testicular toxicity in male rats and enhances its cytotoxicity in prostate cancer cell line. Role of NF-κB-p65, cAMP/PKA and Nrf2/HO-1, NQO1 signaling. *Food and Chemical Toxicology*, 151, 112133.

- Abd-Nikfarjam, B., Abbasi, M., Memarzadeh, M., Farzam, S. A., Jamshidian, A., and Dolati-Somarin, A. (2022).** Therapeutic efficacy of *Urtica dioica* and evening primrose in patients with rheumatoid arthritis: A randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Herbal Medicine*, 32, 100556.
- Abilash, D., and Sridharan, T. B. (2024).** Impact of air pollution and heavy metal exposure on sperm quality: A clinical prospective research study. *Toxicology Reports*, 13, 101708.
- Aboubakr, H. A., Nisar, M., Nayak, G., Nagaraja, K. V., Collins, J., Bruggeman, P. J., and Goyal, S. M. (2020).** Bactericidal efficacy of a two-dimensional array of integrated, coaxial, microhollow, dielectric barrier discharge plasma against *Salmonella enterica* serovar Heidelberg. *Foodborne pathogens and disease*, 17(3), 157-165.
- Aboubakr, M. H. M. (2021).** The protective effect of L-carnitine against toxicity of liver, kidneys and testicles induced by cisplatin drug in rats (Doctoral dissertation, Faculty of Veterinary Medicine-Benha University For obtaining Master degree (Pharmacology) Under Supervision of Prof. Dr. Ashraf Abd El-Hakem Ahmed El-Komy Professor and Head of Pharmacology Department Faculty of Veterinary Medicine Benha University Dr. Mohamed Hafez Mohamed Aboubakr Assistant professor of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Benha University).
- Adams, A., Sriram, A., and Wayne Vogl, A. (2018).** Internalization of intact intercellular junctions in the testis by clathrin/actin- mediated endocytic structures: Tubulobulbar complexes. *The Anatomical Record*, 301(12), 2080-2085.

- Adejuwon, S. A., Femi- Akinlosotu, O. M., and Omirinde, J. O. (2015).** Cisplatin- induced testicular dysfunction and its amelioration by *L. auneae taraxacifolia* leaf extract. *Andrologia*, 47(5), 553-559.
- Adelakun, S. A., Ogunlade, B., Iteire, K. A., and Adedotun, O. A. (2021).** Ameliorating potential and fertility enhancing activities of nutritional dietary supplementation of D-Ribose–l-Cysteine in cisplatin induced oligoasthenoteratozoospermia and seminiferous epithelium degeneration in adult male Sprague-Dawley rats. *Metabolism Open*, 12, 100128.
- Adeogun, A. E., Ogunleye, O. D., Akhigbe, T. M., Oyedokun, P. A., Adegbola, C. A., Saka, W. A., ... and Akhigbe, R. E. (2024).** Impact of arsenic on male and female reproductive function: a review of the pathophysiology and potential therapeutic strategies. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1-15.
- Afsar, T., Razak, S., Khan, M. R., and Almajwal, A. (2017).** *Acacia hydasypica* ethyl acetate extract protects against cisplatin-induced DNA damage, oxidative stress and testicular injuries in adult male rats. *BMC cancer*, 17, 1-14.
- Agarwal, A., Baskaran, S., Parekh, N., Cho, C. L., Henkel, R., Vij, S., and Shah, R. (2021).** Male infertility. *The Lancet*, 397(10271), 319-333.
- Agbodjento, E., Klotoé, J. R., Sacramento, T. I., Dougnon, V., Tchabi, F. L., Déguénou, E., and Atègbo, J. M. (2021).** Ethnobotanical knowledge of medicinal plants used in the treatment of male infertility in southern Benin. *Advances in Traditional Medicine*, 21, 655-673.
- Ahmadi, S., Bashiri, R., Ghadiri-Anari, A., and Nadjarzadeh, A. (2016).** Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence-based

review. *International journal of reproductive biomedicine*, 14(12), 729.

Ahn, D., Kim, H., Lee, B., and Hahm, D. H. (2023). Psychological stress-induced pathogenesis of alopecia areata: autoimmune and apoptotic pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11711 .

Ait A, Said H, Sbai I et al (2015) .Highlights on nutritional and therapeutic value of Stinging nettle (*Urtica dioica*). *Int J Pharm Pharm Sci* 7:8–14

Aitken, R. J., and Drevet, J. R. (2020). The importance of oxidative stress in determining the functionality of mammalian spermatozoa: *a two-edged sword*. *Antioxidants*, 9(2), 111.

Akbarsha, M. A., Faisal, K., and Radha, A. (2015). The epididymis: structure and function. *Mammalian endocrinology and male reproductive biology*, p.117.

Aksu EH, Kandemir FM, Özkaraca M, Ömür AD, Küçükler S, et al. (2017) Rutin ameliorates cisplatininduced reproductive damage via suppression of oxidative stress and apoptosis in adult male rats. *Andrologia* 49 doi:10.1111/and.12593.

Aktas, C., Erboga, M., Fidanol Erboga, Z., Bozdemir Donmez, Y., Topcu, B., and Gurel, A. (2017). Protective effects of *Urtica dioica* L. on experimental testicular ischaemia reperfusion injury in rats. *Andrologia*, 49(4), e12636.

Al Jamal, A., and Al Yousef, M. (2018). Phytochemical analysis of some herbal medicines. *Medbiotech Journal*, 2(02), 82-84.

- Al-Akash, M. A., Rajab, H. A., and Al-Assaf, I. N. (2022).** Protective effect of *Urtica dioica* in liver and kidney damages induce by ethylene glycol in rabbits: a histopathological study.
- Albogami, S. (2023).** *Urtica Dioica* Leaf Extract Attenuates Oxidative Stress Induced by Environment Pollutant Benzo [a] Pyrene in Mouse Testicular Tissues. *The Open Biotechnology Journal*, 17(1); 1-14.
- Aldulaimi, A. M. A., Al Jumaily, A. A. I. H., and Husain, F. F. (2021).** The effect of aqueous *Urtica dioica* extract in male rats exposed to copper sulfate poisoning. In IOP Conference Series: *Earth and Environmental Science* (Vol. 735, No. 1, p. 012008). IOP Publishing.
- Alharbi, F. K., Ali, L. S., Salem, G. A., ElAshmouny, N., El-Kholy, S. S., Essawi, W. M., ... and Ghonimi, W. A. (2024).** Glycyrrhizin alleviated cisplatin-induced testicular injury by inhibiting the oxidative, apoptotic, hormonal, and histological alterations. *American Journal of Veterinary Research*, 1(aop), 1-13.
- Ali, R., Aouida, M., Alhaj Sulaiman, A., Madhusudan, S., and Ramotar, D. (2022).** Can cisplatin therapy be improved? Pathways that can be targeted. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(13), 7241.
- Almeer, R. S., and Abdel Moneim, A. E. (2018).** Evaluation of the protective effect of olive leaf extract on cisplatin- induced testicular damage in rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018(1), 8487248.
- Almuqati, A. F. (2025).** Cyclophosphamide-induced testicular injury is associated with inflammation, oxidative stress, and apoptosis in mice: Protective role of taxifolin. *Reproductive Biology*, 25(1), 100990.
- Al-Shahari, E. A., Alkhazendar, A. A., ElBealy, E. R., and Alm-Eldeen, A. A. (2021).** Quercetin Modulates Aging Induced-Testicular Damage

Via Increasing the Antioxidant Defense and the Immunolocalization of the Proliferating Cell Nuclear Antigen in Male Rats. *Pakistan Journal of Zoology*, 53(3).

Altındağ, F., and Meydan, İ. (2021). Evaluation of protective effects of gallic acid on cisplatin- induced testicular and epididymal damage. *Andrologia*, 53(10), e14189.

Altyar, A. E., Albadrani, G. M., Farouk, S. M., Alamoudi, M. K., Sayed, A. A., Mohammedsaleh, Z. M., and Abdel-Daim, M. M. (2024). The antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of sesamin against cisplatin-induced renal and testicular toxicity in rats. *Renal Failure*, 46(2), 2378212.

Aly HA (2019). Testicular toxicity of gentamicin in adult rats: ameliorative effect of lycopene. *Hum Exp Toxicol* 38: 1302–1313.

Aly, H. A., and Eid, B. G. (2020). Cisplatin induced testicular damage through mitochondria mediated apoptosis, inflammation and oxidative stress in rats: impact of resveratrol. *Endocrine journal*, 67(9), 969-980.

Amable, L. (2016). Cisplatin resistance and opportunities for precision medicine. *Pharmacological research*, 106, 27-36.

Amin, Y. A., Noseer, E. A., Fouad, S. S., Ali, R. A., and Mahmoud, H. Y. (2020). Changes of reproductive indices of the testis due to Trypanosoma evansi infection in dromedary bulls (Camelus dromedarius): semen picture, hormonal profile, histopathology, oxidative parameters, and hematobiochemical profile. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 7(3), 537.

Amiri Behzadi A, Kalalian-Moghaddam H, Ahmadi AH (2016). Effects of *Urtica dioica* supplementation on blood lipids, hepatic enzymes and

nitric oxide levels in type 2 diabetic patients: a double blind, randomized clinical trial. *Avicenna J Phytomed* 6:686–695.

Ammarellou A. (2022). Extraction of nettle (*Urtica dioica* L.) toxins under natural biting conditions. *Scientific reports*, 12(1), 5917.

Anand, J., Chiou, L., Sciandra, C., Zhang, X., Hong, J., Wu, D., and Vaziri, C. (2023). Roles of trans-lesion synthesis (TLS) DNA polymerases in tumorigenesis and cancer therapy. *NAR cancer*, 5(1), zcad005.

Angelopoulou, R., Plastira, K., and Msaouel, P. (2007). Spermatozoal sensitive biomarkers to defective protaminosis and fragmented DNA. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 5, 1-15.

Araki, N., Trencsényi, G., Krasznai, Z. T., Nizsalóczy, E., Sakamoto, A., Kawano, N., and Yoshida, M. (2015). Seminal vesicle secretion 2 acts as a protectant of sperm sterols and prevents ectopic sperm capacitation in mice. *Biology of reproduction*, 92(1), 8-1.

Arnesano, F., Losacco, M., and Natile, G. (2013). An updated view of cisplatin transport. *European journal of inorganic chemistry*, 2013(15), 2701-2711.

Asadi, N., Bahmani, M., Kheradmand, A., and Rafieian-Kopaei, M. (2017). The impact of oxidative stress on testicular function and the role of antioxidants in improving it: a review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(5), IE01.

Asadi, N., Bahmani, M., Kheradmand, A., and Rafieian-Kopaei, M. (2017). The impact of oxidative stress on testicular function and the role of antioxidants in improving it: a review. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(5), IE01.

- Asejeje, F. O., Akano, O. P., Ajiboye, E. O., Adeyemo, O. A., and Ogunro, O. B. (2024).** Antioxidant and anti-inflammatory effects of hesperetin in cisplatin-induced male reproductive toxicity in mice. *Comparative Clinical Pathology*, 33(5), 693-704.
- Asgarpanah, J., and Mohajerani, R. (2012).** Phytochemistry and pharmacologic properties of *Urtica dioica* L. *Journal of medicinal plants research*, 6(46), 5714-5719.
- Ashtari, A., Niazvand, F., Chamkouri, N., Mohammadi, A., and Karami, A. B. (2023).** The ameliorative effects of *Alpinia officinarum* rhizome hydroalcoholic extract on cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *JBRA assisted reproduction*, 27(1), 41–48.
- Assefa, E. M., and Abdu, S. M. (2025).** Histopathologic effects of mobile phone radiation exposure on the testes and sperm parameters: a systematic literature review of animal studies. *Frontiers in Reproductive Health*, 6, 1515166.
- Aubrey, B. J., Kelly, G. L., Janic, A., Herold, M. J., and Strasser, A. (2018).** How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression?. *Cell death and differentiation*, 25(1), 104-113.
- Avidor-Reiss, T., and Turner, K. (2019).** The evolution of centriole structure: heterochrony, neoteny, and hypermorphosis. *The Golgi Apparatus and Centriole: Functions, Interactions and Role in Disease*, 3-15.
- Axiner, E., Malqvist, M., Linda-Forsberg, C., and Rodriguez-Mertias, H. (1999).** Reginal histology of the duct epididymis in the domestic cats. *J. Report. Develop*, 45, 151–160

- Ayad, B., Omolaoye, T. S., Louw, N., Ramsunder, Y., Skosana, B. T., Oyeipo, P. I., and Du Plessis, S. S. (2022).** Oxidative stress and male infertility: evidence from a research perspective. *Frontiers in reproductive health*, 4, 822257.
- Ayobami, D. A. R. E., Olaniyan, O., Salihu, M., and Illesanmi, K. (2019).** L-ergothioneine supplement protect testicular functions in cisplatin-treated Wistar rats. *J. Pharm. Biol. Sci*, 14, 6-13.
- Azarbarz, N., Shafiei Seifabadi, Z., Moaiedi, M. Z., and Mansouri, E. (2020).** Assessment of the effect of sodium hydrogen sulfide (hydrogen sulfide donor) on cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 8119-8128.
- Azouz, R. A., and Hassanen, E. I. (2020).** Modulating effect of gum arabic on cisplatin-induced testicular damage in albino Wister rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30(1), 90-98.
- Babakhanzadeh, E., Nazari, M., Ghasemifar, S., and Khodadadian, A. (2020).** Some of the factors involved in male infertility: a prospective review. *International journal of general medicine*, 29-41.
- Bancroft, J., D. (2019).** Theory and Practice of Histological Techniques. *Elsevier Health Sciences*; p. 742.
- Baninameh, Z., Moloudizargari, M., Berenji, H. G., Rezaie-Chamani, S., Hassanzadeh, V., Ferrante, M., Azarbakra, S. and Khoei, H. H. (2016).** *Urtica dioica* attenuate effect of Doxorubicin- Induced changes on sperm parameters in the mice. *Health Sciences*, 5(11), 116-121.

- Bansal, A. K., and Bilaspuri, G. S. (2011).** Impacts of oxidative stress and antioxidants on semen functions. *Veterinary medicine international*, 2011(1), 686137.
- Barkabi-Zanjani, S., Ghorbanzadeh, V., Aslani, M., Ghalibafsabbaghi, A., and Chodari, L. (2020).** Diabetes mellitus and the impairment of male reproductive function: Possible signaling pathways. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), 1307-1314.
- Batinic-Haberle, I., Rajic, Z., Tovmasyan, A., Reboucas, J. S., Ye, X., Leong, K. W., and Spasojevic, I. (2011).** Diverse functions of cationic Mn (III) N-substituted pyridylporphyrins, recognized as SOD mimics. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(5), 1035-1053.
- Bayram, H., Donmez Cakil, Y., Sitar, M. E., Demirel, G., Selam, B., and Cincik, M. (2023).** The effects of glutathione on clinically essential fertility parameters in a bleomycin etoposide cisplatin chemotherapy model. *Life*, 13(3), 815.
- Begi, S. c, E. Horozi'c, H. Aliba'si'c, E. Bjeli'c, S. Seferovi'c, E.C. Kozarevi'c, M. Ibi'sevi'c, A. Zuki'c, E. Kari'c, and M. Softi'c. (2020).** Antioxidant capacity and total phenolic and flavonoid contents of methanolic extracts of *Urtica dioica* L. by different extraction techniques, *Int. Res. J. Pure Appl. Chem*, 21 (23); 207–214.
- Begić, S., Horozić, E., Alibašić, H., Bjelić, E., Seferović, S., Kozarević, E. C., ... and Softić, M. (2020).** Antioxidant capacity and total phenolic and flavonoid contents of methanolic extracts of *Urtica dioica* L. by different extraction techniques. *Int. Res. J. Pure Appl. Chem*, 21(23), 207-214.

- Ben Abdallah, F., Zribi, N., and Ammar- Keskes, L. (2011).** Antioxidative potential of Quercetin against hydrogen peroxide induced oxidative stress in spermatozoa in vitro. *Andrologia*, 43(4), 261-265.
- Beytur, A., Ciftci, O., Oguz, F., Oguzturk, H., and Yilmaz, F. (2012).** Montelukast attenuates side effects of cisplatin including testicular, spermatological, and hormonal damage in male rats. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 69, 207-213.
- Bhandary, S. K., Bhat, V. S., and Bekal, M. P. (2012).** Preliminary phytochemical screening of various extracts of Punica granatum peel, whole fruit and seeds. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, 2(04), 34-38.
- Bhardwaj, D., Giri, A., Kumar, V., and Srivastava, V. C. (2024).** Nettle (*Urtica spp.*) phytotomy and applications: Crop variety selection and advanced product development for the manufacturing of natural fiber composites. *Industrial Crops and Products*, 210, 118180.
- Bhardwaj, J. K., Siwach, A., Sachdeva, D., and Sachdeva, S. N. (2024).** Revisiting cadmium-induced toxicity in the male reproductive system: an update. *Archives of Toxicology*, 98(11), 3619-3639.
- Bhusal KK, Magar SK, Thapa R et al (2022).** Nutritional and pharmacological importance of stinging nettle (*Urtica dioica* L.): a review. *Heliyon* 8: e09717.
- Bhusal, K. K., Magar, S. K., Thapa, R., Lamsal, A., Bhandari, S., Maharjan, R., and Shrestha, J. (2022).** Nutritional and pharmacological importance of stinging nettle (*Urtica dioica* L.): A review. *Heliyon*, 8(6).

- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., and Kalayci, O. (2012).** Oxidative stress and antioxidant defense. *World allergy organization journal*, 5, 9-19.
- Björndahl, L., Söderlund, I., and Kvist, U. (2003).** Evaluation of the one- step eosin- nigrosin staining technique for human sperm vitality assessment. *Human reproduction*, 18(4), 813-816.
- Borbélyová, V., Renczés, E., Chovanec, M., Mego, M., and Celec, P. (2020).** Transient effects of chemotherapy for testicular cancer on mouse behaviour. *Scientific reports*, 10(1), 10224.
- Breglio, A. M., Rusheen, A. E., Shide, E. D., Fernandez, K. A., Spielbauer, K. K., McLachlin, K. M., ... and Cunningham, L. L. (2017).** Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nature communications*, 8(1), 1654.
- Breining, E., Beorlegui, N. B., O’Flaherty, C. M., and Beconi, M. T. (2005).** Alpha-tocopherol improves biochemical and dynamic parameters in cryopreserved boar semen. *Theriogenology*, 63(8), 2126-2135.
- Bui, A. D., Sharma, R., Henkel, R., and Agarwal, A. (2018).** Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia*, 50(8), e13012.
- Callejo, A., Sedó-Cabezón, L., Domenech Juan, I., and Llorens, J. (2015).** Cisplatin-induced ototoxicity: effects, mechanisms and protection strategies. *Toxics*, 3(3), 268-293.
- Cargnelutti, F., Pallotti, F., Carlini, T., Faja, F., Vestri, A. R., Fegatelli, D. A., Paoli, D. (2023).** A decade of WHO 2010: total sperm number

temporal trend and role of lifestyle factors. *Asian Journal of Andrology*, 25(5), 572–577.

Catlin, N. R., Willson, C. J., Creasy, D. M., Rao, D. B., Kissling, G. E., McIntyre, B. S., and Wyde, M. (2018). Differentiating between testicular toxicity and sexual immaturity in ortho-phthalaldehyde inhalation toxicity studies in rats and mice. *Toxicologic pathology*, 46(7), 753-763.

Cavalu, S., Sharaf, H., Saber, S., Youssef, M. E., Abdelhamid, A. M., Mourad, A. A., and Mohammed, O. A. (2022). Ambroxol, a mucolytic agent, boosts HO- 1, suppresses NF- κB, and decreases the susceptibility of the inflamed rat colon to apoptosis: a new treatment option for treating ulcerative colitis. *The FASEB Journal*, 36(9), e22496.

Cegledi, E. (2023). Optimization of extraction and encapsulation techniques of bioactive molecules from nettle (*Urtica dioica* L.) (Doctoral dissertation, University of Zagreb. Faculty of Food Technology and Biotechnology. Department of Food Engineering. Laboratory for drying Technologies and monitoring of biologically active compounds).

Celik, G., Yöntem, M., Bilge, M., Cilo, M., and Ünaldi, M. (2011). The relationship between the antioxidant system and anaemia in haemodialysis patients. *Journal of International Medical Research*, 39(5), 1954-1960.

Chandra, A. K., Chatterjee, A., Ghosh, R., and Sarkar, M. (2010). Vitamin E-supplementation protect chromium (VI)-induced spermatogenic and steroidogenic disorders in testicular tissues of rats. *Food and chemical toxicology*, 48(3), 972-979.

- Chang, C. L., Yuan, K. S. P., and Wu, S. Y. (2017).** High- dose or low- dose cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Head and Neck*, 39(7), 1364-1370.
- Chang, S., Skakkebaek, A., Davis, S. M., and Gravholt, C. H. (2020, June).** Morbidity in Klinefelter syndrome and the effect of testosterone treatment. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*. Hoboken, USA: John Wiley and Sons, Inc; 184(2), 344-355.
- Chaudhuri, G. R., Das, A., Kesh, S. B., Bhattacharya, K., Dutta, S., Sengupta, P., & Syamal, A. K. (2022).** Obesity and male infertility: multifaceted reproductive disruption. *Middle East Fertility Society Journal*, 27(1), 8.
- Chauhan, N. S., Sharma, V., Thakur, M., Christine Helena Frankland Sawaya, A., and Dixit, V. K. (2013).** Pueraria tuberosa DC extract improves androgenesis and sexual behavior via FSH LH cascade. *The Scientific World Journal*, 2013(1), 780659.
- Chauhan, N. S., Sharma, V., Thakur, M., Christine Helena Frankland Sawaya, A., and Dixit, V. K. (2013).** Pueraria tuberosa DC extract improves androgenesis and sexual behavior via FSH LH cascade. *The Scientific World Journal*, 2013(1), 780659.
- Chehri, A., Yarani, R., Yousefi, Z., Novin Bahador, T., Shakouri, S. K., Ostadrahimi, A., Mobasser, M., Pociot, F., and Araj-Khodaei, M. (2022).** Anti-diabetic potential of Urtica Dioica: current knowledge and future direction. *Journal of diabetes and metabolic disorders*, 21(1), 931–940.

- Chen, L. Y., Willis, W. D., and Eddy, E. M. (2016).** Targeting the Gdnf Gene in peritubular myoid cells disrupts undifferentiated spermatogonial cell development. *Proceedings of the national academy of sciences*, 113(7), 1829-1834.
- Chen, W., Jia, Z., Pan, M. H., and Babu, P. V. A. (2016).** Natural products for the prevention of oxidative stress-related diseases: Mechanisms and strategies. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 4628502.
- Chirino, Y. I., and Pedraza-Chaverri, J. (2009).** Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 61(3), 223-242.
- Choudhury, J., Majumdar, S., Roy, S., and Chakraborty, U. (2017).** Antioxidant activity and phytochemical screening of two edible wetland pteridophytes *Diplazium esculentum* (Retz) Sw and *Marsilea minuta* L.-a comparative study. *World journal of pharmaceutical and medical research*, 3(9), 195-203.
- Cianciosi, D., Forbes-Hernández, T. Y., Afrin, S., Gasparrini, M., Reboledo-Rodríguez, P., Manna, P. P., Zhang, J., Quiles, J. L., Giampieri, F., Battino, M. (2018).** Phenolic compounds in honey and their associated health benefits: A review. *Molecules*, 23(9), 2322.
- Cicero, A. F., Allkanjari, O., Busetto, G. M., Cai, T., Larganà, G., Magri, V., ... and Vitalone, A. (2019).** Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, 91(3).
- Claiborne, A. J. F. C. P. (1985).** Handbook of methods for oxygen radical research. *Florida: CRC Press, Boca Raton*, 283-284.

- Cocuzza, M., Sikka, S. C., Athayde, K. S., and Agarwal, A. (2007).** Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence-based analysis. *International braz j urol*, 33, 603-621.
- Cocuzza, M., Sikka, S. C., Athayde, K. S., and Agarwal, A. (2007).** Clinical relevance of oxidative stress and sperm chromatin damage in male infertility: an evidence-based analysis. *International braz j urol*, 33, 603-621.
- Çöl, M., Gönenç, T., Şehirli, Ö., and Ercan, F. (2016).** Protective effects of *Urtica dioica* L. leaf extract against bisphenol A-induced liver toxicity in rats. *Toxicology and Industrial Health*, 32(7), 1218-1228.
- Conte, E., Bresciani, E., Rizzi, L., Cappellari, O., De Luca, A., Torsello, A., and Liantonio, A. (2020).** Cisplatin-induced skeletal muscle dysfunction: mechanisms and counteracting therapeutic strategies. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1242.
- Craig, J. R., Jenkins, T. G., Carrell, D. T., and Hotaling, J. M. (2017).** Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertility and sterility*, 107(4), 848-859.
- Cuinica, L. G., and Chissico, R. B. (2018).** Anti-inflammatory properties of extract and quercetin from *Urtica dioica* L. *Adv Anal Pharm Chem: AAPC-104*.
- Dacheux, J. L., Belleannée, C., Jones, R., Labas, V., Belghazi, M., Guyonnet, B., ... and Dacheux, F. (2009).** Mammalian epididymal proteome. *Molecular and cellular endocrinology*, 306(1-2), 45-50.
- Darbandi, M., Darbandi, S., Agarwal, A., Sengupta, P., Durairajanayagam, D., Henkel, R., and Sadeghi, M. R. (2018).** Reactive oxygen species

and male reproductive hormones. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), 1-14.

Dasari, S., and Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology*, 740, 364-378.

De Rooij, D. G., and Mizrak, S. C. (2008). Deriving multipotent stem cells from mouse spermatogonial stem cells: a new tool for developmental and clinical research.

De Silva, G. O., Abeyesundara, A. T., and Aponso, M. M. W. (2017). Extraction methods, qualitative and quantitative techniques for screening of phytochemicals from plants. *American Journal of Essential Oils and Natural Products*, 5(2), 29-32.

Debnath, B., Singh, W. S., Das, M., Goswami, S., Singh, M. K., Maiti, D., and Manna, K. (2018). Role of plant alkaloids on human health: A review of biological activities. *Materials today chemistry*, 9, 56-72.

Demir, M., and Altındağ, F. (2022). Sinapic acid ameliorates cisplatin-induced disruptions in testicular steroidogenesis and spermatogenesis by modulating androgen receptor, proliferating cell nuclear antigen and apoptosis in male rats. *Andrologia*, 54(4), e14369.

Demir, S., Mentese, A., Usta, Z. T., Alemdar, N. T., Demir, E. A., and Aliyazicioglu, Y. (2024). Alpha-pinene neutralizes cisplatin-induced reproductive toxicity in male rats through activation of Nrf2 pathway. *International Urology and Nephrology*, 56(2), 527-537.

Deng, F., Sharma, I., Dai, Y., Yang, M., and Kanwar, Y. S. (2019). Myo-inositol oxygenase expression profile modulates pathogenic

ferroptosis in the renal proximal tubule. *The Journal of clinical investigation*, 129(11), 5033-5049.

Devkota HP, Paudel KR, Khanal S et al (2022). Stinging nettle (*Urtica dioica* L.): nutritional composition, bioactive compounds, and food functional properties. *Molecules* 27:5219.

Devkota, H. P., Paudel, K. R., Khanal, S., Baral, A., Panth, N., Adhikari-Devkota, A., Jha, N. K., Das, N., Singh, S. K., Chellappan, D. K., Dua, K., and Hansbro, P. M. (2022). Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.): Nutritional Composition, Bioactive Compounds, and Food Functional Properties. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(16), 5219.

Dhouibi, R., Affes, H., Salem, M. B., Charfi, S., Marekchi, R., Hammami, S., ... and Ksouda, K. (2021). Protective effect of *Urtica dioica* in induced neurobehavioral changes, nephrotoxicity and hepatotoxicity after chronic exposure to potassium bromate in rats. *Environmental pollution*, 287, 117657.

Dhouibi, R., Moalla, D., Ksouda, K., Ben Salem, M., Hammami, S., Sahnoun, Z., Zeghal, K. M., Affes, H. (2018). Screening of analgesic activity of Tunisian *Urtica dioica* and analysis of its major bioactive compounds by GCMS. – *Archives of Physiology and Biochemistry* 124(4): 335-343.

Dogan, A., Dönmez, F., and Battal, A. (2022). *Urtica dioica* L. In Novel Drug Targets With Traditional Herbal Medicines: Scientific and Clinical Evidence (pp. 553-563). Cham: Springer International Publishing.

Dorostghoal, M., Kazeminejad, S. R., Shahbazian, N., Pourmehdi, M., and Jabbari, A. (2017). Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men. *Andrologia*, 49(10), e12762.

- Du, S., Wang, L., Wang, Y., Jin, Y., Wang, A., Lv, C., and Abedi-Firouzjah, R. (2023).** The modulator role of *Urtica dioica* on deleterious effects of retinoic acid high doses on histological parameters and fertilization of rats. *Heliyon*, 9(6).
- Duan, M., Ulibarri, J., Liu, K. J., and Mao, P. (2020).** Role of nucleotide excision repair in cisplatin resistance. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 9248.
- Durak, I., Canbolat, O., Kavutçu, M., Öztürk, H. S., and Yurtarslani, Z. (1996).** Activities of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*, 10(1), 17-20.
- Đurović, S., Kojić, I., Radić, D., Smyatskaya, Y. A., Bazarnova, J. G., Filip, S., and Tosti, T. (2024).** Chemical constituents of stinging nettle (*Urtica dioica* L.): A comprehensive review on phenolic and polyphenolic compounds and their bioactivity. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(6), 3430.
- Đurović, S., Micić, D., Šorgić, S., Popov, S., Gašić, U., Tosti, T., and Zeković, Z. (2023).** Recovery of polyphenolic compounds and vitamins from the stinging nettle leaves: thermal and behavior and biological activity of obtained extracts. *Molecules*, 28(5), 2278.
- 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.
- Eid, A. H., Abdelkader, N. F., Abd El-Raouf, O. M., Fawzy, H. M., and El-Denshary, E. E. D. S. (2016).** Carvedilol alleviates testicular and spermatological damage induced by cisplatin in rats via modulation of

oxidative stress and inflammation. *Archives of pharmacal research*, 39, 1693-1702.

Eisa, C. S., Mohammed, S. S., Abd El-Aziz, H. I., Farghaly, L. M., and Hosny, S. (2022). The effect of selenium nanoparticles versus royal jelly against cisplatin-induced testicular toxicity in adult male albino rats: a light and transmission electron microscopic study. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 10(4), 180-196.

Eise, N. (2020). Plants and Purinergics: A Study of Stinging Nettle Extract and the Male Rodent Urogenital System (Doctoral dissertation, Monash University).

El-Aswad, A. F., Aisu, J., and Khalifa, M. H. (2023). Biological activity of tannins extracts from processed *Camellia sinensis* (black and green tea), *Vicia faba* and *Urtica dioica* and *Allium cepa* essential oil on three economic insects. *Journal of Plant Diseases and Protection*, 130(3), 495-508.

El-Bawab, Fatma (2020). Invertebrate Embryology and Reproduction. Phylum Mollusca, 713–813. doi:10.1016/B978-0-12-814114-4.00011-4.

El-Haouari, M., Bnouham, M., Bendahou, M., Aziz, M., Ziyat, A., Legssyer, A., and Mekhfi, H. (2006). Inhibition of rat platelet aggregation by *Urtica dioica* leaves extracts. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 20(7), 568-572.

Eljack, N.D., Ma, H.-Y.M., Drucker, J., Shen, C., Hambley, T.W., New, E.J., Friedrich, T., Clarke, R.J., 2014. Mechanisms of cell uptake

and toxicity of the anticancer drug cisplatin. *Metallomics* 6, 2126–2133.

El-Kholie, E., Ragab, S., and El-Deba, E. (2024). Improvement of Male Rats Fertility and Immunity using Nettle Root. *Journal of Home Economics-Menofia University*, 34(1), 1-15.

Elmorsy, E. A., Saber, S., Hamad, R. S., Abdel-Reheim, M. A., El-Kott, A. F., AlShehri, M. A., and Youssef, M. E. (2024). Advances in understanding cisplatin-induced toxicity: Molecular mechanisms and protective strategies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 203, 106939.

El-Said, K., Mohamed, A. R. A. M., and Mohamed, A. E. S. (2023). *Urtica pilulifera* leaves exacerbate the cisplatin effect in Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice. *Journal of Bioscience and Applied Research*, 9(2), 82-93.

El-shafaei, A., Abdelmaksoud, R., Elshorbagy, A., Zahran, N., and Elabd, R. (2018). Protective effect of melatonin versus montelukast in cisplatin- induced seminiferous tubule damage in rats. *Andrologia*, 50(9), e13077.

El-Sherbiny, H. R., Abdelnaby, E. A., El-Shahat, K. H., Salem, N. Y., Ramadan, E. S., Yehia, S. G., and Fathi, M. (2022). Coenzyme Q10 Supplementation enhances testicular volume and hemodynamics, reproductive hormones, sperm quality, and seminal antioxidant capacity in goat bucks under summer hot humid conditions. *Veterinary Research Communications*, 46(4), 1245-1257.

Erdem, M., and Özasan, M. (2025). Cisplatin in Chemotherapy. *Zeugma Biological Science*, 6(1), 14-36.

- Eren, H., Mercantepe, T., Tumkaya, L., Mercantepe, F., Dil, E., Horsanali, M. O., and Yilmaz, A. (2020).** Evaluation of the protective effects of amifostine and melatonin against cisplatin induced testis injury via oxidative stress and apoptosis in rats. *Experimental and Molecular Pathology*, 112, 104324.
- Erfani Majd, N., Moradi, H. R., and Moftakhar, P. (2017).** The Effects of *Urtica Dioica* L. Root Extract on Rat Testis. *Anatomical Sciences Journal*, 14(2), 83-90.
- Esmail, R. A., Mohamed, A., and Shoreibah, E. (2019).** Effect of 5-fluorouracil versus Cisplatin in combination with clove oil in management of Head and Neck Squamous cell carcinoma cell lines. *Al-Azhar Dental Journal for Girls*, 6(4), 417-426.
- Esposito, S., Bianco, A., Russo, R., Di Maro, A., Isernia, C., and Pedone, P. V. (2019).** Therapeutic perspectives of molecules from *Urtica dioica* extracts for cancer treatment. *Molecules*, 24(15), 2753.
- Esteban-Fernández, D., Verdaguer, J. M., Ramirez-Camacho, R., Palacios, M. A., and Gómez-Gómez, M. M. (2008).** Accumulation, fractionation, and analysis of platinum in toxicologically affected tissues after cisplatin, oxaliplatin, and carboplatin administration. *Journal of analytical toxicology*, 32(2), 140-146.
- Esteves SC, Roque M, Bradley CK, Garrido N (2017).** Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril. Sep;108(3):456-467.e1*.

- Eyer, P., and Podhradský, D. (1986).** Evaluation of the micromethod for determination of glutathione using enzymatic cycling and Ellman's reagent. *Analytical biochemistry*, 153(1), 57-66.
- Fahmy, M. A., Hassan, E. E., Ibrahim, N. E., Hassan, E. M., Hassan, Z. M., and Omara, E. A. (2020).** Protective Role of ficus carica extract against hepato-testicular side effects and genotoxicity induced by cisplatin. *Pharmacognosy Journal*, 12(3).
- Fallahzadeh, A. R., Rezaei, Z., Rahimi, H. R., Barmak, M. J., Sadeghi, H., Mehrabi, S., and Mahmoudi, R. (2017).** Evaluation of the effect of pentoxifylline on cisplatin-induced testicular toxicity in rats. *Toxicological research*, 33, 255-263.
- Famurewa, A. C., Ekeleme- Egedigwe, C. A., Onwe, C. S., Egedigwe, U. O., Okoro, C. O., Egedigwe, U. J., and Asogwa, N. T. (2020).** Ginger juice prevents cisplatin- induced oxidative stress, endocrine imbalance and NO/iNOS/NF- κ B signalling via modulating testicular redox- inflammatory mechanism in rats. *Andrologia*, 52(10), e13786.
- Fan, S., Zhang, Z., Wang, H., Luo, L., and Xu, B. (2024).** Associations between tobacco inhalation and semen parameters in men with primary and secondary infertility: a cross-sectional study. *Frontiers in Endocrinology*, 15, 1396793.
- Fang, C. Y., Lou, D. Y., Zhou, L. Q., Wang, J. C., Yang, B., He, Q. J., ... and Weng, Q. J. (2021).** Natural products: potential treatments for cisplatin-induced nephrotoxicity. *Acta Pharmacologica Sinica*, 42(12), 1951-1969.
- Fattorusso, E., and Taglialatela-Scafati, O. (Eds.). (2007).** Modern alkaloids: structure, isolation, synthesis, and biology. John Wiley and Sons.

- Feng, J., He, H., Wang, Y., Zhang, X., Zhang, X., Zhang, T., ... and Zhang, Y. (2022).** The efficacy and mechanism of acupuncture in the treatment of male infertility: A literature review. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1009537.
- Filipski, K. K., Mathijssen, R. H., Mikkelsen, T. S., Schinkel, A. H., and Sparreboom, A. (2009).** Contribution of organic cation transporter 2 (OCT2) to cisplatin- induced nephrotoxicity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 86(4), 396-402.
- Florea, A. M., and Büsselberg, D. (2011).** Cisplatin as an anti-tumor drug: cellular mechanisms of activity, drug resistance and induced side effects. *Cancers*, 3(1), 1351-1371.
- Forgie, B. N., Prakash, R., and Telleria, C. M. (2022).** Revisiting the anti-cancer toxicity of clinically approved platinating derivatives. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 15410.
- Gad, F. A., Abdelghaffar Emam, M., Eldeeb, A. A., Abdelhameed, A. A., Soliman, M. M., Alotaibi, K. S., ... and Abughrien, B. (2024).** Mitigative Effects of l-Arginine and N-Acetyl Cysteine against Cisplatin-Induced Testicular Dysfunction and Toxicity through the Regulation of Antioxidant, Anti-inflammatory, and Antiapoptotic Markers: Role of miR-155 and miR-34c Expression. *ACS omega*, 9(25), 27680-27691.
- Gao, B., Jeong, W. I., and Tian, Z. (2008).** Liver: an organ with predominant innate immunity. *Hepatology*, 47(2), 729-736.
- García, M. M. S., Acquier, A., Suarez, G., Gomez, N. V., Gorostizaga, A., Mendez, C. F., and Paz, C. (2012).** Cisplatin inhibits testosterone synthesis by a mechanism that includes the action of reactive oxygen

species (ROS) at the level of P450scc. *Chemico-biological interactions*, 199(3), 185-191.

Gaskins, A. J., Afeiche, M. C., Hauser, R., Williams, P. L., Gillman, M. W., Tanrikut, C., ... Chavarro, J. E. (2014). Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center. *Human Reproduction*, 29(11), 2575–2582.

Gavella, M., and Lipovac, V. (2013). Protective effects of exogenous gangliosides on ROS-induced changes in human spermatozoa. *Asian journal of andrology*, 15(3), 375.

Ge, R. S., Dong, Q., Sottas, C. M., Papadopoulos, V., Zirkin, B. R., and Hardy, M. P. (2006). In search of rat stem Leydig cells: identification, isolation, and lineage-specific development. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(8), 2719-2724.

Gevrek, F., and Erdemir, F. (2018). Investigation of the effects of curcumin, vitamin E and their combination in cisplatin-induced testicular apoptosis using immunohistochemical technique. *Turkish journal of urology*, 44(1), 16.

Ghafari, S., Balajadeh, B. K., and Golalipour, M. J. (2011). Effect of *Urtica dioica* L. (Urticaceae) on testicular tissue in STZ-induced diabetic rats. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 14(16), 798.

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.

- Ghanbarzadeh, R., Ghapanchi, A. H., Blumenstein, M., and Talaei-Khoei, A. (2014).** A decade of research on the use of three-dimensional virtual worlds in health care: a systematic literature review. *Journal of medical Internet research*, 16(2), e47.
- Gheth, E. M., Eldurssi, I. S., Hamad, M. A., Algassi, A. A., Abdalla, G. M., Aregeb, S. A., and Bolhaj, A. M. (2021).** The Effect of Potassium Bromate on Testosterone Hormone in Rat's and Protective Role of Ruta chalepensis Oil Extract. *International Journal of Multidisciplinary Sciences and Advanced Technology, Special Issue*, 1(2020), 299-305.
- Gholami Jourabi, F., Yari, S., Amiri, P., Heidarianpour, A., and Hashemi, H. (2021).** The ameliorative effects of methylene blue on testicular damage induced by cisplatin in rats. *Andrologia*, 53(1), e13850.
- Ghosh, S. (2019).** Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic chemistry*, 88, 102925.
- Gökçe Kütük S, Gökçe G, Kütük M, Gürses Cila HE, Nazıroğlu M (2019)** Curcumin enhances cisplatin-induced human laryngeal squamous cancer cell death through activation of TRPM2 channel and mitochondrial oxidative stress. *Sci Rep* 9: 17784.
- Golalipour, M. J., Balajadeh, B. K., Ghafari, S., Azarhosh, R., and Khor, V. (2011).** Protective effect of *Urtica dioica* L.(Urticaceae) on morphometric and morphologic alterations of seminiferous tubules in STZ diabetic rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 14(5), 472.
- Gothai, S., Muniandy, K., Gnanaraj, C., Ibrahim, I. A. A., Shahzad, N., Al-Ghamdi, S. S., ... and Arulselvan, P. (2018).** Pharmacological

insights into antioxidants against colorectal cancer: A detailed review of the possible mechanisms. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 107, 1514-1522.

Goya, L., Sánchez-Medina, A., Redondo-Puente, M., Dupak, R., Bravo, L., and Sarriá, B. (2023). Main colonic metabolites from coffee chlorogenic acid may counteract tumor necrosis factor- α -induced inflammation and oxidative stress in 3T3-L1 cells. *Molecules*, 29(1), 88.

Grauso, L., de Falco, B., Lanzotti, V., and Motti, R. (2020). Stinging nettle, *Urtica dioica* L.: Botanical, phytochemical and pharmacological overview. *Phytochemistry Reviews*, 19, 1341-1377.

Gribbins, K. M., Happ, C. S., and Sever, D. M. (2005). Ultrastructure of the reproductive system of the black swamp snake (*Seminatrix pygaea*). V. The temporal germ cell development strategy of the testis. *Acta Zoologica*, 86(4), 223-230.

Gulcin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of toxicology*, 94(3), 651-715.

Gülçin, İ., and Topal, F. (2011). The antioxidant properties of *Urtica dioica* L. (Stinging nettle). *Turkish Journal of Biology*, 35(2).

Güler, E. (2011). Investigation of chemopreventive properties of *Urtica dioica* L., in MCF-7 and MDA231 breast cancer cell lines (Doctoral dissertation, Middle East Technical University (Turkey)).

Guohui, S., Lijiao, Z., and Rugang, Z. (2016). The induction and repair of DNA interstrand crosslinks and implications in cancer chemotherapy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 16(2), 221-246.

- Haam, J., and Yakel, J. L. (2017).** Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *Journal of neurochemistry*, 142, 111-121.
- Hadwan, M. H., and kadhun Ali, S. (2018).** New spectrophotometric assay for assessments of catalase activity in biological samples. *Analytical biochemistry*, 542, 29-33.
- Haghpanah, T., Afarinesh, M. R., Mirzaie, V., and Nematollahi-Mahani, S. N. (2024).** The Effects of *Urtica Dioica* Root and Rosa Damascena Mill Petal Extracts on Andropause symptoms and Reproductive Characteristics of Middle-age Male Rats. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3984159/v1>.
- Haghpanah, T., Afarinesh, M. R., Mirzaie, V., and Nematollahi-Mahani, S. N. (2024).** The Effects of *Urtica Dioica* Root and Rosa Damascena Mill Petal Extracts on Andropause symptoms and Reproductive Characteristics of Middle-age Male Rats.
- Hajhashemi, V., and Klooshani, V. (2013).** Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Urtica dioica* leaf extract in animal models. *Avicenna journal of phytomedicine*, 3(2), 193–200.
- Hajhashemi, S., Ahmadi, M., Chehrei, A., and Ghanbari, F. (2020).** Ameliorative effect of cotreatment with the methanolic leaf extract of *Urtica dioica* on acute kidney injury induced by gentamicin in rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 10(3), 273.
- Halime T., Y., Kübra T., K., Numan ZB, G., ÖC, M., OKUR, E., and GÖ, Ö. (2024).** Exosome Therapy on Cisplatin-Induced Testicular Tissue Toxicity, *Research Square*, Version 1.

- Halliwell, B. (2024).** Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(1), 13-33.
- Halvaei, I., Roodsari, H. R. S., and Harat, Z. N. (2012).** Acute effects of *Ruta graveolens* L. on sperm parameters and DNA integrity in rats. *Journal of reproduction and infertility*, 13(1), 33.
- Halvorsen, P. S. (2021).** Establishment of a new quantitative method for in situ detection of DNA breaks in human spermatozoa (Master's thesis, OsloMet-Storbyuniversitetet). p.1-2.
- Hamaya, S., Oura, K., Morishita, A., and Masaki, T. (2023).** Cisplatin in liver cancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10858.
- Hamim, F. M., Durairajanayagam, D., Daud, S. B., and Singh, H. J. (2025).** Physical activity and male reproductive function. *Reproduction, Fertility and Development*, 37(4).
- Han, J. H., Lee, H. J., Cho, M. R., Chang, N., Kim, Y., Oh, S. Y., and Kang, M. H. (2014).** Total antioxidant capacity of the Korean diet. *Nutrition Research and Practice*, 8(2), 183-191.
- Hassanin, A. M., Ahmed, H. H., and Kaddah, A. N. (2018).** A global view of the pathophysiology of varicocele. *Andrology*, 6(5), 654-661.
- Hassanzadeh-Taheri, M., and Hosseini, M. (2020).** Comments on" The improvement Effects of *Gordonia bronchialis* on Male Fertility of Rats with Diabetes Mellitus Induced by Streptozotocin". *Pharmaceutical Sciences*, 26(1), 93-95.
- Hassen, M. T., Mohamed, H. K., Montaser, M. M., El-Sharnouby, M. E., Awad, N., and Ebiya, R. A. (2021).** Molecular, immunomodulatory,

and histopathological role of mesenchymal stem cells and beetroot extract on cisplatin induced testicular damage in albino rats. *Animals*, 11(4), 1142.

He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., and Ma, X. (2017). Antioxidants maintain cellular redox homeostasis by elimination of reactive oxygen species. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 44(2), 532-553.

Hekmat, S., Sharifzadeh, M., Toliyat, T., Kouzehkonan, R. S., Ardestani, M. M., Tabarraei, M., and Lamardi, S. N. S. (2024). *Urtica pilulifera* L. seed extract promotes folliculogenesis and alleviates the diminished ovarian reserve in the Balb/c mice model: An experimental study. *International journal of reproductive biomedicine*, 22(2), 111.

Hinting, A. (1989). Methods of semen analysis in: assessment of human sperm fertilizing ability. Ph. D. thesis by Hinting, A., University of Michigan state.

Hirose, M., Honda, A., Fulka, H., Tamura-Nakano, M., Matoba, S., Tomishima, T., ... and Ogura, A. (2020). Acrosin is essential for sperm penetration through the zona pellucida in hamsters. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(5), 2513-2518.

Hodroj, M. H., Al Bast, N. A. H., Taleb, R. I., Borjac, J., and Rizk, S. (2020). Nettle tea inhibits growth of acute myeloid leukemia cells in vitro by promoting apoptosis. *Nutrients*, 12(9), 2629.

Hofmann, M. C., and McBeath, E. (2022). Sertoli cell-germ cell interactions within the niche: paracrine and juxtacrine molecular communications. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 897062.

- Holley, A. K., Bakthavatchalu, V., Velez-Roman, J. M., and St. Clair, D. K. (2011).** Manganese superoxide dismutase: guardian of the powerhouse. *International journal of molecular sciences*, 12(10), 7114-7162.
- Hosen, M. B., Islam, M. R., Begum, F., Kabir, Y., and Howlader, M. Z. H. (2015).** Oxidative stress induced sperm DNA damage, a possible reason for male infertility. *Iranian journal of reproductive medicine*, 13(9), 525.
- Hossain, M. S., Johannisson, A., Wallgren, M., Nagy, S., Siqueira, A. P., and Rodriguez-Martinez, H. (2011).** Flow cytometry for the assessment of animal sperm integrity and functionality: state of the art. *Asian journal of andrology*, 13(3), 406.
- Hosseiniabadi, F., Faraji, T., and Malmir, M. (2021).** Impact of Quercetin on Sperm Parameters, Testicular Tissue and Sex Hormone: A Systematic Review. *Jorjani Biomedicine Journal*, 9(4), 33-54.
- Huang, H., Zhang, P., Chen, Y., Ji, L., and Chao, H. (2015).** Labile ruthenium (II) complexes with extended phenyl-substituted terpyridyl ligands: synthesis, aquation and anticancer evaluation. *Dalton Transactions*, 44(35), 15602-15610.
- Huang, Y., Zhu, Z., Sun, M., Wang, J., Guo, R., Shen, L., and Wu, W. (2010).** Critical role of aquaporin-3 in the human epidermal growth factor-induced migration and proliferation in the human gastric adenocarcinoma cells. *Cancer biology and therapy*, 9(12), 1000-1007.
- Hussein, S., and Kamel, G. A. M. (2023).** Pioglitazone ameliorates cisplatin-induced testicular toxicity by attenuating oxidative stress and

inflammation via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 80, 127287.

Hussein, S., Ben Bacha, A., Alonazi, M., Alwaili, M. A., Mobasher, M. A., Alburae, N. A., and El-Said, K. S. (2024). *Urtica pilulifera* leaves extract mitigates cadmium induced hepatotoxicity via modulation of antioxidants, inflammatory markers and Nrf-2 signaling in mice. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 11, 1365440.

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., Ashraf, A., Ahmed, A., Ismail, H., Muzzamil, S., Samad, A., and Mahboob, S. (2020). Remedial effects of casticin as an antioxidant on cisplatin induced oxidative damage in rat liver. *Journal of King Saud University-Science*, 32(1), 1100-1105.

Ijaz, M. U., Tahir, A., Ahmed, H., Ashraf, A., Ahmedah, H. T., Muntean, L., and Irimie, M. (2022). Chemoprotective effect of vitexin against cisplatin-induced biochemical, spermatological, steroidogenic, hormonal, apoptotic and histopathological damages in the testes of Sprague-Dawley rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 30(5), 519-526.

Inić, S., and Kujundžić, N. (2012). The original Croatian pharmacopoeia from 1901. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 67(7), 652-657.

Ismail, H. Y., Shaker, N. A., Hussein, S., Tohamy, A., Fathi, M., Rizk, H., and Wally, Y. R. (2023). Cisplatin-induced azoospermia and

testicular damage ameliorated by adipose-derived mesenchymal stem cells. *Biological Research*, 56(1), 2.

Ismail, H. Y., Shaker, N. A., Hussein, S., Tohamy, A., Fathi, M., Rizk, H., and Wally, Y. R. (2023). Cisplatin-induced azoospermia and testicular damage ameliorated by adipose-derived mesenchymal stem cells. *Biological Research*, 56(1), 2.

Jaf, K., Omar, C., and Vaziry, A. (2023). Exceptional Antioxidant Effect of *Urtica Dioica* Extract on Motility and Some Other Post Thawed Goat Semen Characteristics. *Applied Ecology and Environmental Research*, 21(5).

Jafari, Z., Samani, S. A., and Jafari, M. (2020). Insights into the bioactive compounds and physico-chemical characteristics of the extracted oils from *Urtica dioica* and *Urtica pilulifera*. *SN Applied Sciences*, 2(3), 416.

Jahan, S., Munawar, A., Razak, S., Anam, S., Ain, Q. U., Ullah, H., and Almajwal, A. (2018). Ameliorative effects of rutin against cisplatin-induced reproductive toxicity in male rats. *BMC urology*, 18, 1-11.

Jahnukainen, K., Ehmcke, J., Hou, M., and Schlatt, S.(2011). Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism*, 25(2), 287–302.

Jaiswal, V., and Lee, H. J. (2022). Antioxidant activity of *Urtica dioica*: An important property contributing to multiple biological activities. *Antioxidants*, 11(12), 2494.

- Jakubik-Uljasz, J., Gill, K., Rosiak-Gill, A., and Piasecka, M. (2020).** Relationship between sperm morphology and sperm DNA dispersion. *Translational Andrology and Urology*, 9(2), 405.
- Jalili, C., Salahshoor, M. R., and Naseri, A. (2014).** Protective effect of *Urtica dioica* L against nicotine-induced damage on sperm parameters, testosterone and testis tissue in mice. *Iranian journal of reproductive medicine*, 12(6), 401–408.
- Jan, K. N., Zarafshan, K., and Singh, S. (2017).** Stinging nettle (*Urtica dioica* L.): a reservoir of nutrition and bioactive components with great functional potential. *Journal of food measurement and Characterization*, 11(2), 423-433.
- Jangid, P., Rai, U., and Singh, R. (2024).** Radio frequency electromagnetic radiations interfere with the Leydig cell functions in-vitro. *Plos One*, 19(5), e0299017.
- Jasim, S. M. A. (2024).** Testicular Tissue Injury and Sperms Abnormalities Induced by Potassium Bromate and the Ameliorative Effect of Sesame Oil in Male Rats. In IOP Conference Series: *Earth and Environmental Science*. IOP Publishing, (Vol. 1371, No. 5, p. 052059).
- Javadi, B., Sahebkar, A., Emami, S. A., and Mohammadpour, A. H. (2017).** Medicinal plants for the treatment of rheumatoid arthritis: A review. In Current drug targets. *Bentham Science Publishers*, 18(13); 1525-1537.
- Johnsen, S. G. (1970).** Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormone Research in Paediatrics*, 1(1), 2-25.

- Jomova, K., Alomar, S. Y., Alwasel, S. H., Nepovimova, E., Kuca, K., and Valko, M. (2024).** Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: Antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Archives of Toxicology*, 98(5), 1323-1367.
- Joshi, B. C., Prakash, A., and Kalia, A. N. (2015).** Hepatoprotective potential of antioxidant potent fraction from *Urtica dioica* Linn. (Whole plant) in CCl₄ challenged rats. *Toxicology reports*, 2, 1101-1110.
- Kaltsas, A., Zikopoulos, A., Kojovic, V., Dimitriadis, F., Sofikitis, N., Chrisofos, M., and Zachariou, A. (2024).** Paternal Contributions to Recurrent Pregnancy Loss: Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Approaches. *Medicina*, 60(12), 1920.
- Karimi, S., Hosseinimehr, S. J., Mohammadi, H. R., Khalatbary, A. R., and Amiri, F. T. (2018).** Zataria multiflora ameliorates cisplatin-induced testicular damage via suppression of oxidative stress and apoptosis in a mice model. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 21(6), 607.
- Kashyap, D., Garg, V. K., and Goel, N. (2021).** Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 125, 73-120.
- Kata, F. S. (2013).** Effect of Cisplatin drug on sperm characterizes, spermatogenesis and sex hormones levels of male mice *Mus musculus* L. *J Basrah Res (Sciences)*, 39(2A), 112-24.
- Kataki, M. S., Murugamani, V., Rajkumari, A., Mehra, P. S., Awasthi, D., and Yadav, R. S. (2012).** Antioxidant, hepatoprotective, and anthelmintic activities of methanol extract of *Urtica dioica* L. leaves. *Pharmaceutical Crops*, 3(1), 38-46.

- Katanić Stanković, J. S., Selaković, D., and Rosić, G. (2023).** Oxidative damage as a fundament of systemic toxicities induced by cisplatin—the crucial limitation or potential therapeutic target?. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14574.
- Kawano, N., Araki, N., Yoshida, K., Hibino, T., Ohnami, N., Makino, M., and Umezawa, A. (2014).** Seminal vesicle protein SVS2 is required for sperm survival in the uterus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(11), 4145-4150.
- Kaya, K., Ciftci, O., Cetin, A. S. L. I., Doğan, H., and Başak, N. (2015).** Hesperidin protects testicular and spermatological damages induced by cisplatin in rats. *Andrologia*, 47(7), 793-800.
- Kelland, L. (2007).** The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 573-584.
- Kerckhove, N., Collin, A., Condé, S., Chaletteix, C., Pezet, D., and Balayssac, D. (2017).** Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Frontiers in pharmacology*, 8, 86.
- Ketema, A., and Worku, A. (2020).** Antibacterial finishing of cotton fabric using stinging nettle (*Urtica dioica* L.) plant leaf extract. *Journal of Chemistry*, 2020(1), 4049273.
- Khalaji, N., Namyari, M., Rasmi, Y., Pourjabali, M., and Chodari, L. (2018).** Protective effect of curcumin on fertility of rats after exposure to compact fluorescent lamps: An experimental study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 16(7), 447.

- Khoei, H. H. (2016).** *Urtica dioica* attenuate effect of Doxorubicin- Induced changes on sperm parameters in the mice. *Health Sciences*, 5(11), 116-121.
- Khudhair, N. (2016).** Biochemical and histopathological study of moringa oleifera extract on the fertility in male mic. College of Science. Iraq, Baghdad: Al-Nahrain University.
- Koczkodaj, S., Przybył, J. L., Kosakowska, O., Węglarz, Z., and Bączek, K. B. (2023).** Intraspecific variability of stinging nettle (*Urtica dioica* L.). *Molecules*, 28(3), 1505.
- Kohsaka, T., Minagawa, I., Morimoto, M., Yoshida, T., Sasanami, T., Yoneda, Y. A., and Sasada, H. (2020).** Efficacy of relaxin for cisplatin-induced testicular dysfunction and epididymal spermatotoxicity. *Basic and Clinical Andrology*, 30, 1-13.
- Kolahdooz, M., Nasri, S., Modarres, S. Z., Kianbakht, S., and Huseini, H. F. (2014).** Effects of *Nigella sativa* L. seed oil on abnormal semen quality in infertile men: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine*, 21(6), 901-905.
- Korhonen, M., Jahnukainen, K., and Koskela, M. (2025).** Longitudinal trends in testicular volume z scores from puberty to adulthood, sperm quality, and paternity outcomes after childhood cancer. *Cancer*, 131(1), e35623.
- Köroğlu, K. M., Çevik, Ö., Şener, G., and Ercan, F. (2019).** Apocynin alleviates cisplatin-induced testicular cytotoxicity by regulating oxidative stress and apoptosis in rats. *Andrologia*, 51(4), e13227.
- Kosolapov, V. M., Cherniavskih, V. I., Zarudny, V. A., Mazur, K., Konieczna, A., Tseiko, L., and Dumachev, D. V. (2021).**

Observations on the productivity of breeding specimens of *Urtica dioica* L. from European Russian ecotopes in comparison with the breeding variety under field crop conditions. *Agronomy*, 12(1), 76.

Kowalczyk, A. (2022). The role of the natural anti oxidant mechanism in sperm cells. *Reproductive sciences*, 29(5), 1387-1394.

Kregiel, D., Pawlikowska, E., and Antolak, H. (2018). *Urtica spp.*: Ordinary plants with extraordinary properties. *Molecules*, 23(7), 1664.

Kurt, N., Türkeri, Ö. N., Suleyman, B., and Bakan, N. (2021). The effect of taxifolin on high-dose-cisplatin-induced oxidative liver injury in rats. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 30(10), 1025-1030.

Laface, C., Laforgia, M., Molinari, P., Ugenti, I., Gadaleta, C. D., Porta, C., and Ranieri, G. (2021). Hepatic arterial infusion of chemotherapy for advanced hepatobiliary cancers: state of the art. *Cancers*, 13(12), 3091.

Lara, N. L., Costa, G. M., Avelar, G. F., Lacerda, S. M. S. N. N., Hess, R. A., and França, L. R. D. (2018). Testis physiology-overview and histology. *Pags.* 105-116.

Law, N. C., Oatley, M. J., and Oatley, J. M. (2019). Developmental kinetics and transcriptome dynamics of stem cell specification in the spermatogenic lineage. *Nature communications*, 10(1), 2787.

Lesjak, M., Beara, I., Simin, N., Pintać, D., Majkić, T., Bekvalac, K., and Mimica-Dukić, N. (2018). Antioxidant and anti-inflammatory activities of quercetin and its derivatives. *Journal of Functional Foods*, 40, 68-75.

- Levy, A., Sivanesan, D., Murugan, R., Jornadal, J., Quinonez, Y., Jaffe, M., and Rathinavelu, A. (2014).** *Urtica dioica* Induces cytotoxicity in human prostate carcinoma LNCaP Cells: involvement of oxidative stress, mitochondrial depolarization and apoptosis. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13(5), 711-717.
- Li, G. Y., Xie, P., Li, H. Y., Hao, L., Xiong, Q., and Qiu, T. (2011).** Involment of p53, Bax, and Bcl- 2 pathway in microcystins- induced apoptosis in rat testis. *Environmental toxicology*, 26(2), 111-117.
- Li, L., Lin, W., Wang, Z., Huang, R., Xia, H., Li, Z., and Yang, Y. (2024).** Hormone regulation in testicular development and function. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(11), 5805.
- Li, Z., Tan, S., Li, S., Shen, Q., and Wang, K. (2017).** Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives. *Oncology reports*, 38(2), 611-624.
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., and Abete, P. (2018).** Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 757-772.
- Linn, E., Ghanem, L., Bhakta, H., Greer, C., and Avella, M. (2021).** Genes regulating spermatogenesis and sperm function associated with rare disorders. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 634536.
- 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.
- Lokka, E., Lintukorpi, L., Cisneros-Montalvo, S., Mäkelä, J. A., Tyystjärvi, S., Ojasalo, V., and Salmi, M. (2020).** Generation, localization and

functions of macrophages during the development of testis. *Nature communications*, 11(1), 4375.

Lucignani, G., Jannello, L. M. I., Fulgheri, I., Silvani, C., Turetti, M., Gadda, F., and Boeri, L. (2022). Coenzyme Q10 and melatonin for the treatment of male infertility: A narrative review. *Nutrients*, 14(21), 4585.

Mahmoud, S. A., El-Ghareeb, A. E. W., and Abd El-Rahman, H. A. (2025). Chlorantraniliprole (Coragen® 20% SC) exposure induced reproductive toxicity mediated by oxidative stress, apoptosis, and sperm quality deficient in male Wistar rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1-18.

Maietti, A., Tedeschi, P., Catani, M., Stevanin, C., Pasti, L., Cavazzini, A., and Marchetti, N. (2021). Nutrient composition and antioxidant performances of bread-making products enriched with stinging nettle (*Urtica dioica*) leaves. *Foods*, 10(5), 938.

Mäkelä J-A, and Toppari J. (2017). Spermatogenesis. In: Simoni M, Huhtaniemi TI, editors. *Endocrinology of the Testis and Male Reproduction*. Cham: Springer. p. 417-56

Makhaik, M. S., Shakya, A. K., and Kale, R. (2021). Dietary Phytochemicals: As. Antioxidants: Benefits, Sources, Mechanisms of Action, 421.

Makled, M. N., and Said, E. (2021). Tranilast abrogates cisplatin- induced testicular and epididymal injuries: An insight into its modulatory impact on apoptosis/proliferation. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 35(8), e22817.

Malakoutinia, F., Rahmati, M., Mirnasouri, R., and Zarei, L. (2024). The effect of *Urtica dioica* in combination with endurance training on

testicular spermatogenic factors in streptozotocin-induced diabetic rats. *Daneshvar Medicine*, 31(5), 1-11.

Mannucci, A., Argento, F. R., Fini, E., Coccia, M. E., Taddei, N., Becatti, M., and Fiorillo, C. (2022). The impact of oxidative stress in male infertility. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 799294.

Mao, B., Bu, T., Mruk, D., Li, C., Sun, F., and Cheng, C. Y. (2020). Modulating the blood–testis barrier towards increasing drug delivery. *Trends in Pharmacological Sciences*, 41(10), 690-700.

Marieb E. N., and Hoehn K. (2018). The Reproductive System - Chapter 27, Human Anatomy and Physiology. *Eleventh Edition. Hoboken: Pearson*, p. 1041-90.

Martinho, N., Santos, T. C., Florindo, H. F., and Silva, L. C. (2019). Cisplatin-membrane interactions and their influence on platinum complexes activity and toxicity. *Frontiers in physiology*, 9, 1898.

Masłowski, M., Aleksieiev, A., Miedzianowska, J., Efenberger-Szmechtyk, M., and Strzelec, K. (2022). Antioxidant and anti–aging activity of freeze–dried alcohol–water extracts from common nettle (*Urtica dioica* L.) and peppermint (*Mentha piperita* L.) in elastomer vulcanizates. *Polymers*, 14(7), 1460.

Mathew, B. B., Jatawa, S. K., and Tiwari, A. (2012). Phytochemical analysis of Citrus limonum pulp and peel. *Int J Pharm Pharm Sci*, 4(2), 369-71.

McManus, L. M., and Mitchell, R. N. (2014). Pathobiology of human disease: a dynamic encyclopedia of disease mechanisms. *Elsevier*. p. 2464-2475.

- Meligy, F. Y., Abo Elgheed, A. T., and Alghareeb, S. M. (2019).** Therapeutic effect of adipose-derived mesenchymal stem cells on Cisplatin induced testicular damage in adult male albino rat. *Ultrastructural Pathology*, 43(1), 28-55.
- Meng, H., Fu, G., Shen, J., Shen, K., Xu, Z., Wang, Y., ... and Pan, H. (2017).** Ameliorative effect of daidzein on cisplatin- induced nephrotoxicity in mice via modulation of inflammation, oxidative stress, and cell death. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017(1), 3140680.
- Mercantepe, T., Unal, D., Tümkaya, L., and Yazici, Z. A. (2018).** Protective effects of amifostine, curcumin and caffeic acid phenethyl ester against cisplatin-induced testis tissue damage in rats. *Experimental and therapeutic medicine*, 15(4), 3404-3412.
- Mesbahzadeh, B., Hassanzadeh-Taheri, M., Aliparast, M. S., Baniasadi, P., and Hosseini, M. (2021).** The protective effect of crocin on cisplatin-induced testicular impairment in rats. *Bmc Urology*, 21, 1-9.
- Messaoudi, I., Banni, M., Saïd, L., Saïd, K., and Kerkeni, A. (2010).** Involvement of selenoprotein P and GPx4 gene expression in cadmium-induced testicular pathophysiology in rat. *Chemico-biological interactions*, 188(1), 94-101.
- Mezencev, R., 2014.** Interactions of cisplatin with non-DNA targets and their influence on anticancer activity and drug toxicity: the complex world of the platinum complex. *Curr. Cancer Drug Targets* 14, 794–816.
- Miao, M., and Xiang, L. (2020).** Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. *Advances in pharmacology*, 87, 71-88.

- Mnati, M. A. A., Mshimesh, B. A. R., and Mohammed, N. H. (2020).** The Testicular Protection Effect of Thiamine Pyrophosphate Against Cisplatin-treated Male Rats. *Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(4), 147-155.
- Mobasher, M. A., Germoush, M. O., Galal El-Tantawi, H., and El-Said, K. S. (2021).** Metformin improves biochemical and pathophysiological changes in hepatocellular carcinoma with pre-existed diabetes mellitus rats. *Pathogens* 10 (1), 1–15.
- Modgil, V., Rai, S., Ralph, D. J., and Muneer, A. (2016).** An update on the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. *Nature Reviews Urology*, 13(1), 13-20.
- Mohamed, O. A., and Abdulkareem, T. A. (2020).** Some post-cryopreserved semen characteristics of Holstein bulls as influenced by adding aqueous extract of *Urtica dioica* and date palm pollen powder to Tris extender. *Plant Archives* (09725210), 20(1).
- Mohamed, S. S., Zeima, N. M., and El-Melmoslemany, A. M. (2023).** The Effect of Tribulus terrestris fruits and *Urtica dioica* leaves extracts on renal calculus induced by sodium oxalate in experimental rats. *Bulletin of the National Nutrition Institute of the Arab Republic of Egypt*, 61(1), 100-137.
- Mohammadi, A., Mansoori, B., Aghapour, M., and Baradaran, B. (2016).** *Urtica dioica* dichloromethane extract induce apoptosis from intrinsic pathway on human prostate cancer cells (PC3). *Cellular and Molecular Biology*, 62(3), 78-83.
- Mohammadi, F., Nikzad, H., Taghizadeh, M., Taherian, A., Azami- Tameh, A., Hosseini, S. M., and Moravveji, A. (2014).** Protective effect of

Zingiber officinale extract on rat testis after cyclophosphamide treatment. *Andrologia*, 46(6), 680-686.

Mohammed, O. A., Abdel-Reheim, M. A., Saleh, L. A., Alamri, M. M. S., Alfaifi, J., Adam, M. I., and Saber, S. (2023). Alvespimycin exhibits potential anti-TGF- β signaling in the setting of a proteasome activator in rats with bleomycin-induced pulmonary fibrosis: a promising novel approach. *Pharmaceuticals*, 16(8), 1123.

Mohanty, S. K., and Singh, R. (2017). Overview of the male reproductive system. *Male Infertility: Understanding, Causes and Treatment*, 3-12.

Moradi, M., Goodarzi, N., Faramarzi, A., Cheraghi, H., Hashemian, A. H., and Jalili, C. (2021). Melatonin protects rats testes against bleomycin, etoposide, and cisplatin-induced toxicity via mitigating nitro-oxidative stress and apoptosis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 138, 111481.

Moradi, M., Hashemian, M. A., Fathi, M., Peysokhan, M., Hashemian, A. H., Moradi, B., and Faramarzi, A. (2024). Utility of vitamin C in ameliorating citalopram- induced testicular toxicity via modulating nitro- oxidative stress and apoptosis in mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 38(1), e23543.

Moradi, M., Karimi, I., Ahmadi, S., and Mohammed, L. J. (2020). The necessity of antioxidant inclusion in caprine and ovine semen extenders: A systematic review complemented with computational insight. *Reproduction in Domestic Animals*, 55(9), 1027-1043.

Moreira, S. A., Silva, S., Costa, E. M., Saraiva, J. A., and Pintado, M. (2020). Effect of high hydrostatic pressure extraction on biological

activities of stinging nettle extracts. *Food and function*, 11(1), 921-931.

Moreira, S., Martins, A. D., Alves, M. G., Pastor, L. M., Seco-Rovira, V., Oliveira, P. F., and Pereira, M. D. L. (2024). Aminocarb Exposure Induces Cytotoxicity and Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis in Mouse Sustentacular Sertoli Cells: Implications for Male Infertility and Environmental Health. *Biology*, 13(9), 721.

Morovvati, H., Najafzadeh, H., and Rashidi, K. (2013). Effect of *Urtica dioica* extract on histological and histometrical changes of testis of hamster after testosterone administration. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 15(11).

Morton D. A., and Crawley J. L. (2018). Male Reproductive System- Chapter 19. Discovering Anatomy: A Guided Examination of the Cadaver. Englewood: *Morton Publishing Company*, p. 359-70.

Mossa, F. B., Bakry, N., and El-Sawi, M. R. (2024). Potential ameliorative effects of bilberry (*Vaccinium myrtillus L.*) fruit extract on cisplatin-induced reproductive damage in adult male albino rats. *Korean Journal of Fertility and Sterility*.

Mruk, D. D., and Cheng, C. Y. (2015). The mammalian blood-testis barrier: its biology and regulation. *Endocrine reviews*, 36(5), 564-591.

Mushtaq, H., Alam, S., and Khan, M. A. (2013). Histopathological patterns of testicular biopsies in male infertility. *J Islamabad Med Dent Coll (JIMDC)*, 2(4), 81-6.

Naderi, N., Tavalae, M., and Nasr-Esfahani, M. H. (2025). The epigenetic approach of varicocele: a focus on sperm DNA and m6A-RNA methylation. *Human Reproduction Update*, 31(2), 81-101.

- Nahata, A., and Dixit, V. K. (2012).** Ameliorative effects of stinging nettle (*Urtica dioica*) on testosterone- induced prostatic hyperplasia in rats. *Andrologia*, 44, 396-409.
- Nair, R., Kalariya, T., and Chanda, S. (2005).** Antibacterial activity of some selected Indian medicinal flora. *Turkish Journal of biology*, 29(1), 41-47.
- Nasr, M., Cavalu, S., Saber, S., Youssef, M. E., Abdelhamid, A. M., Elagamy, H. I., ... and Mohammed, O. A. (2022).** Canagliflozin-loaded chitosan-hyaluronic acid microspheres modulate AMPK/NF- κ B/NLRP3 axis: A new paradigm in the rectal therapy of ulcerative colitis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 153, 113409.
- Naz, L., and Mahboob, T. (2015).** The renoprotective effects of *Urtica dioica* L. Against carbon tetra chloride induced toxicity in rats. *Int. J. Biol. Biotech*, 12(2), 237-242.
- Negm, W. A., El-Kadem, A. H., Hussein, I. A., and Alqahtani, M. J. (2022).** The mechanistic perspective of bilobetin protective effects against cisplatin-induced testicular toxicity: Role of Nrf-2/Keap-1 signaling, inflammation, and apoptosis. *Biomedicines*, 10(5), 1134.
- Nematgorgani, S., Agah, S., Shidfar, F., Janani, L., Faghihi, A., and Hosseini, S. (2020).** The effect of *Urtica Dioica* leaf extract intake on serum TNF- α , stool calprotectin and erythrocyte sedimentation rate in patients with inflammatory bowel disease: A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 13(1), 75-87.
- Nguyen, H. T., Couture, R., Touaibia, M., and Martin, L. J. (2021).** Transcriptome modulation following administration of luteolin to

bleomycin- etoposide- cisplatin chemotherapy on rat LC540 tumor Leydig cells. *Andrologia*, 53(2), e13960.

Niaz, M., Qayyum, H., Abrar, H., Jadoon, R., Ashfaq, S., e Baseerat, N., and Bibi, B. (2023). Qualitative phytochemical analysis of rhizomes and roots extracts of *Bergenia ciliate*. *Phytopharmacology Research Journal*, 2(3), 22-27.

Nna, V. U., Ujah, G. A., Suleiman, J. B., Mohamed, M., Nwokocha, C., Akpan, T. J., and Osim, E. E. (2020). Tert-butylhydroquinone preserve testicular steroidogenesis and spermatogenesis in cisplatin-intoxicated rats by targeting oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Toxicology*, 441, 152528.

Nowicka-Bauer, K., and Nixon, B. (2020). Molecular changes induced by oxidative stress that impair human sperm motility. *Antioxidants*, 9(2), 134.

Obukohwo, O. M., Kingsley, N. E., Rume, R. A., and Victor, E. (2021). The concept of male reproductive anatomy. *Male Reproductive anatomy*.

O'Donnell, L., Stanton, P., and de Kretser, D. M. (2017). Endocrinology of the male reproductive system and spermatogenesis. *MDText.com, Inc*.

Ohkawa, H., Ohishi, N., and Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.

Ojima, T., Nakamura, M., Nakamori, M., Katsuda, M., Hayata, K., Maruoka, S., ... and Yamaue, H. (2018). Phase I/II trial of chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 for unresectable advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *Oncology*, 95(2), 116-120.

- Ojo, O. A., Nwafor-Ezeh, P. I., Rotimi, D. E., Iyobhebhe, M., Ogunlakin, A. D., and Ojo, A. B. (2023).** Apoptosis, inflammation, and oxidative stress in infertility: A mini review. *Toxicology Reports*, 10, 448-462.
- Okada, A., Fukushima, K., Fujita, M., Nakanishi, M., Hamori, M., Nishimura, A., ... and Sugioka, N. (2017).** Alterations in cisplatin pharmacokinetics and its acute/sub-chronic kidney injury over multiple cycles of cisplatin treatment in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(11), 1948-1955.
- Okada, K., and Fujisawa, M. (2019).** Recovery of spermatogenesis following cancer treatment with cytotoxic chemotherapy and radiotherapy. *The world journal of men's health*, 37(2), 166-174.
- Othman, G. Q., Mustafa, T. A., Ismael, H. D., Ali, S. S., Abdullah, H. H., and Abdullah, B. U. (2023).** A comparative investigation applying testicular fine needle aspiration cytology and open testicular biopsy histology for the diagnosis of azoospermia and severe oligospermia. *Archives of Razi Institute*, 78(4), 1343.
- Ouarda, M. A. N. S. O. U. R. I., and Abdenmour, C. (2011).** Evaluation of the therapeutic efficiency of raw garlic on reproduction of domestic rabbits under lead induced toxicity. *Ann Biol Res*, 2(3), 389-393.
- Özkol, H., Musa, D., Tuluçe, Y., and Koyuncu, I. (2012).** Ameliorative influence of *Urtica dioica* L against cisplatin-induced toxicity in mice bearing Ehrlich ascites carcinoma. *Drug and chemical toxicology*, 35(3), 251-257.
- Öztaş, E., Yılmaz, T. E., Güzel, E., Sezer, Z., Okyar, A., and Özhan, G. (2019).** Gliclazide alone or in combination with atorvastatin

ameliorated reproductive damage in streptozotocin-induced type 2 diabetic male rats. *Saudi pharmaceutical journal*, 27(3), 422-431.

Pabla, N., Murphy, R. F., Liu, K., and Dong, Z. (2009). The copper transporter Ctr1 contributes to cisplatin uptake by renal tubular cells during cisplatin nephrotoxicity. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 296(3), F505-F511.

Pandir, D., and Kara, O. (2014). Chemopreventive effect of bilberry (*Vaccinium myrtillus*) against cisplatin-induced oxidative stress and DNA damage as shown by the comet assay in peripheral blood of rats. *Biologia*, 69(6), 811-816.

Pandir, D., Kara, O., and Kara, M. (2014). Protective effect of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) on cisplatin induced ovarian damage in rat. *Cytotechnology*, 66, 677-685.

Parente, R., Paiva-Santos, A. C., Cabral, C., and Costa, G. (2024). Comprehensive review of *Urtica dioica* L.(Urticaceae) phytochemistry and anti-inflammatory properties. *Phytochemistry Reviews*, 1-38.

Park, J. J., Lim, K. H., and Baek, K. H. (2015). Annexin-1 regulated by HAUSP is essential for UV-induced damage response. *Cell death and disease*, 6(2), e1654-e1654.

Paulauskienė, A., Tarasevičienė, Ž., and Laukagalis, V. (2021). Influence of harvesting time on the chemical composition of wild stinging nettle (*Urtica dioica* L.). *Plants*, 10(4), 686.

Pavlíková, N. (2022). Caffeic acid and diseases—Mechanisms of action. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 588.

- Pérez Gutiérrez, R. M., Muñiz-Ramirez, A., Garcia-Campoy, A. H., and Mota Flores, J. M. (2021).** Evaluation of the Antidiabetic Potential of Extracts of *Urtica dioica*, *Apium graveolens*, and *Zingiber officinale* in Mice, Zebrafish, and Pancreatic β -Cell. *Plants*, 10(7), 1438.
- Périco, L. L., Heredia-Vieira, S. C., Beserra, F. P., Dos Santos, R. D. C., Weiss, M. B., Resende, F. A., ... and Hiruma-Lima, C. A. (2015).** Does the gastroprotective action of a medicinal plant ensure healing effects? An integrative study of the biological effects of *Serjania marginata* Casar. (Sapindaceae) in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 172, 312-324.
- Perše, M. (2021).** Cisplatin mouse models: treatment, toxicity and translatability. *Biomedicines*, 9(10), 1406.
- Petersen, P. M., Pakkenberg, B., and Giwercman, A. (1996).** The human testis studied using stereological methods. *Acta stereologica*.:181-5.
- Poorvu, P. D., Frazier, A. L., Feraco, A. M., Manley, P. E., Ginsburg, E. S., Laufer, M. R., LaCasce, A. S., Diller, L. R., and Partridge, A. H. (2019).** Cancer Treatment-Related Infertility: A Critical Review of the Evidence. *JNCI cancer spectrum*, 3(1), pkz008. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkz008>
- Prihatno, S. A., Padeta, I., Larasati, A. D., Sundari, B., Hidayati, A., Fibrianto, Y. H., and Budipitojo, T. (2018).** Effects of secretome on cisplatin-induced testicular dysfunction in rats. *Veterinary world*, 11(9), 1349.
- Ralph, C. R., Lehman, M. N., Goodman, R. L., and Tilbrook, A. J. (2016).** Impact of psychosocial stress on gonadotrophins and sexual behaviour in females: role for cortisol, *Reproduction*, 152(1):1-14.

- Rancoule, C., Guy, J. B., Vallard, A., Mrad, M. B., Rehailia, A., and Magné, N. (2017).** Les 50 ans du cisplatine. *Bulletin du cancer*, 104(2), 167-176.
- Rani, Sheetal and Bhatia, Deepika and Yogeeta, (2021).** A Literature Review on *Urtica dioica*: An Ordinary Creature with Extraordinary Features. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33 (54A). pp. 175-190. ISSN 2456-9119
- Rashki Ghaleno, L., Alizadeh, A., Drevet, J. R., Shahverdi, A., and Valojerdi, M. R. (2021).** Oxidation of sperm DNA and male infertility. *Antioxidants*, 10(1), 97.
- Rattan, S., Zhou, C., Chiang, C., Mahalingam, S., Brehm, E., and Flaws, J. A. (2017).** Exposure to endocrine disruptors during adulthood: consequences for female fertility. *Journal of Endocrinology*, 233(3), R109-R129.
- Rehman, M. U., and Rather, I. A. (2019).** Myricetin abrogates cisplatin-induced oxidative stress, inflammatory response, and goblet cell disintegration in colon of wistar rats. *Plants*, 9(1), 28.
- Ren, H., and Hu, K. (2017).** Inflammatory and oxidative stress-associated factors in chronic intermittent hypoxia in Chinese patients, rats, lymphocytes and endotheliocytes. *Molecular Medicine Reports*, 16(6), 8092-8102.
- Repajić, M., Cegledi, E., Kruk, V., Pedisić, S., Çınar, F., Bursać Kovačević, D., ... and Dragović-Uzelac, V. (2020).** Accelerated solvent extraction as a green tool for the recovery of polyphenols and pigments from wild nettle leaves. *Processes*, 8(7), 803.

- Ribas-Maynou, J., and Yeste, M. (2020).** Oxidative stress in male infertility: causes, effects in assisted reproductive techniques, and protective support of antioxidants. *Biology*, 9(4), 77.
- Riddell, I. A., and Lippard, S. J. (2018).** Cisplatin and oxaliplatin: our current understanding of their actions. *Met. Ions Life Sci*, 18, 1-42.
- Romani, A. M. (2022).** Cisplatin in cancer treatment. *Biochemical pharmacology*, 206, 115323.
- Roschek Jr, B., Fink, R. C., McMichael, M., and Alberte, R. S. (2009).** Nettle extract (*Urtica dioica*) affects key receptors and enzymes associated with allergic rhinitis. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 23(7), 920-926.
- Rosenberg, B., Van Camp, L., and Krigas, T. (1965).** Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 205(4972), 698-699.
- Ross, A. S., Saulnier, G. J., Newell, J. C., and Isaacson, D. (2003).** Current source design for electrical impedance tomography. *Physiological measurement*, 24(2), 509.
- Ruplin, A. T., Spengler, A. M., Montgomery, R. B., and Wright, J. L. (2020).** Downstaging of muscle-invasive bladder cancer using neoadjuvant gemcitabine and cisplatin or dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin as single regimens or as switch therapy modalities. *Clinical Genitourinary Cancer*, 18(5), e557-e562.
- Russell, L. D., and de França, L. R. (1995).** Building a testis. *Tissue and Cell*, 27(2), 129-147.

- Rybak, L. P., Mukherjea, D., and Ramkumar, V. (2019).** Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. In *Seminars in hearing*. Thieme Medical Publishers, 40(2), 197-204.
- Saalu, L. C., Udeh, R., Oluyemi, K. A., Jewo, P. I., and Fadeyibi, L. O. (2008).** The ameliorating effects of grape fruit seed extract on testicular morphology and function of varicocelized rats. *Int J Morphol*, 26(4), 1059-1064.
- Saber, S., Yahya, G., Gobba, N. A., Sharaf, H., Alshaman, R., Alattar, A., ... and Youssef, M. E. (2021).** The supportive role of NSC328382, a P2X7R antagonist, in enhancing the inhibitory effect of CRID3 on NLRP3 inflammasome activation in rats with dextran sodium sulfate-induced colitis. *Journal of Inflammation Research*, 3443-3463.
- Sabriyah, F. A., and Salma, M. A. (2025).** Effect of stinging nettle extract and potassium bromate on histological and physiological changes of male rabbit reproductive organs. *International Journal of Environment, Agriculture and Biotechnology*, 10(1), 593131.
- Saher, F., Ijaz, M. U., Hamza, A., Ain, Q. U., Hayat, M. F., Afsar, T., ... and Razak, S. (2023).** Mitigative potential of rhoifolin against cisplatin prompted testicular toxicity: biochemical, spermatogenic and histological based analysis. *Toxicology Research*, 12(5), 814-823.
- Said, R. S., Mohamed, H. A., and Kassem, D. H. (2020).** Alpha-lipoic acid effectively attenuates ionizing radiation-mediated testicular dysfunction in rats: Crosstalk of NF- κ B, TGF- β , and PPAR- γ pathways. *Toxicology*, 442, 152536.
- Salari -Moghaddam, A., Keshtkar, A., Semnani, S., and Pourahmad, R. (2016).** The effect of phytosterols on the inflammatory markers in

rheumatoid arthritis patients: A randomized controlled trial. *Journal of Research in Medical Sciences*, 21, 94.

Samakar, B., Mehri, S., and Hosseinzadeh, H. (2022). A review of the effects of *Urtica dioica* (nettle) in metabolic syndrome. *Iranian journal of basic medical sciences*, 25(5), 543.

Samodelov, S. L., Kullak-Ublick, G. A., Gai, Z., and Visentin, M. (2020). Organic cation transporters in human physiology, pharmacology, and toxicology. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 7890.

Santhi, K., and Sengottuvel, R. (2016). Qualitative and quantitative phytochemical analysis of *Moringa concanensis* Nimmo. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 5(1), 633-640.

Saral, S., Ozcelik, E., Cetin, A. S. L. I., Saral, O., Basak, N. E. Ş. E., Aydın, M., and Ciftci, O. (2016). Protective role of diospyros lotus on cisplatin- induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in rats. *Andrologia*, 48(3), 308-317.

SAS. (2018). Statistical Analysis System, User, s Guide. Statistical. Version 9.1th ed. SAS. *Institute Incorporated Cary. N.C. USA*.

Sears, C. R., and Turchi, J. J. (2012). Complex cisplatin-double strand break (DSB) lesions directly impair cellular non-homologous end-joining (NHEJ) independent of downstream damage response (DDR) pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 287(29), 24263-24272.

Seevagan, T., Hulligan, S., Phull, J., and Aboumarzouk, O. M. (2019). Testes structure and function. *Blandy's Urology*, 729-739.

Serki, E., Vazifeshenas Darmiyan, K., Ezi, S., Bayat, J., Shahamat, F., Ghiravani, Z., and Hosseini, M. (2016). Effects of colostrum on

sperm parameters, sex hormones and testes histopathological changes in diabetic rats. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*, 26(141), 83-94.

Shaaban, A. A., Abdelhamid, A. M., Shaker, M. E., Cavalu, S., Maghiar, A. M., Alsayegh, A. A., ... and Saber, S. (2022). Combining the HSP90 inhibitor TAS-116 with metformin effectively degrades the NLRP3 and attenuates inflammasome activation in rats: a new management paradigm for ulcerative colitis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 153, 113247.

Shabir, S., Yousuf, S., Singh, S. K., Vamanu, E., and Singh, M. P. (2022). Ethnopharmacological effects of *Urtica dioica*, *Matricaria chamomilla*, and *Murraya koenigii* on rotenone-exposed *D. melanogaster*: An attenuation of cellular, biochemical, and organismal markers. *Antioxidants*, 11(8), 1623.

Shah, W., Khan, R., Shah, B., Khan, A., Dil, S., Liu, W., and Jiang, X. (2021). The molecular mechanism of sex hormones on Sertoli cell development and proliferation. *Frontiers in endocrinology*, 12, 648141.

Shahat, A. M., Rizzoto, G., and Kastelic, J. P. (2020). Amelioration of heat stress-induced damage to testes and sperm quality. *Theriogenology*, 158, 84-96.

Shahid, F., Farooqui, Z., and Khan, F. (2018). Cisplatin-induced gastrointestinal toxicity: An update on possible mechanisms and on available gastroprotective strategies. *European Journal of Pharmacology*, 827, 49-57.

- Shahid, F., Farooqui, Z., Khan, A. A., and Khan, F. (2018).** Oral Nigella sativa oil and thymoquinone administration ameliorates the effect of long-term cisplatin treatment on the enzymes of carbohydrate metabolism, brush border membrane, and antioxidant defense in rat intestine. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 391, 145-157.
- Shakibaei, M., Allaway, D., Nebrich, S., and Mobasheri, A. (2012).** Botanical extracts from Rosehip (*Rosa canina*), Willow Bark (*Salix alba*), and Nettle Leaf (*Urtica dioica*) suppress IL-1 β -induced NF- κ B activation in canine articular chondrocytes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012(1), 509383.
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., and Sharifi-Rad, J. (2020).** Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in physiology*, 11, 552535.
- Sharma, K., Kaur, R., Kumar, S., Saini, R. K., Sharma, S., Pawde, S. V., and Kumar, V. (2023).** Saponins: A concise review on food related aspects, applications and health implications. *Food Chemistry Advances*, 2, 100191.
- Shati, A. A. (2019).** Resveratrol improves sperm parameter and testicular apoptosis in cisplatin-treated rats: Effects on ERK1/2, JNK, and Akt pathways. *Systems biology in reproductive medicine*, 65(3), 236-249.
- Sherif, I. O., and Sarhan, O. M. (2019).** Candesartan in a rat model of testicular toxicity: New insight on its protective mechanism. *Experimental Biology and Medicine*, 244(7), 593-601.

- Sifakis, S., Androutsopoulos, V. P., Tsatsakis, A. M., and Spandidos, D. A. (2017).** Human exposure to endocrine disrupting chemicals: effects on the male and female reproductive systems. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 51, 56-70.
- Silva, R., Carrageta, D. F., Alves, M. G., Silva, B. M., and Oliveira, P. F. (2022).** Antioxidants and male infertility. *Antioxidants*, 11(6), 1152.
- Simón, L., and Mariotti-Celis, M. S. (2024).** Bioactive compounds as potential alternative treatments to prevent cancer therapy-induced male infertility. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1293780.
- Simson, D. K., Vashistha, A., and Sethi, J. S. (2024).** Invisible Waves, Visible Consequences: Environmental Radiation's Role in Human Fertility. *Integrative Medicine (Encinitas, Calif.)*, 23(6), 10–13.
- Singh, I., Goyal, Y., and Ranawat, P. (2017).** Potential chemoprotective role of resveratrol against cisplatin induced testicular damage in mice. *Chemico-biological interactions*, 273, 200-211.
- Singh, S. K. (Ed.). (2015).** Mammalian endocrinology and male reproductive biology. *Crc Press*.
- Siouda, W., and Abdenmour, C. (2015).** Can *Urtica dioica* supplementation attenuate mercury intoxication in Wistar rats?. *Veterinary world*, 8(12), 1458–1465. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2015.1458-1465>.
- Skinner, M. K. (2018).** Encyclopedia of reproduction. *Academic Press*. p. 344-345.
- Somkuwar, D. O., and Kamble, V. A. (2013).** Phytochemical screening of ethanolic extracts of stem, leaves, flower and seed kernel of *Mangifera*

indica L. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 4(2), 383-389.

Soni, A., and Sosa, S. (2013). Phytochemical analysis and free radical scavenging potential of herbal and medicinal plant extracts. *Journal of Pharmacognosy and phytochemistry*, 2(4), 22-29.

Soni, K. K., Kim, H. K., Choi, B. R., Karna, K. K., You, J. H., Cha, J. S., and Park, J. K. (2016). Dose-dependent effects of cisplatin on the severity of testicular injury in Sprague Dawley rats: reactive oxygen species and endoplasmic reticulum stress. *Drug Design, Development and Therapy*, 3959-3968.

Sönmez, M., Yüce, A., and Türk, G. (2007). The protective effects of melatonin and vitamin E on antioxidant enzyme activities and epididymal sperm characteristics of homocysteine treated male rats. *Reproductive Toxicology*, 23(2), 226-231.

Stanton, P. G. (2016, November). Regulation of the blood-testis barrier. In *Seminars in cell and developmental biology (Vol. 59, pp. 166-173)*. Academic Press, 59; 166-173

Stark, T., and Hartmann, T. (2013). Historical and modern medicinal uses of stinging nettle. *Journal of Ethnopharmacology*, 144(3), 695–711.

Starobova, H., and Vetter, I. (2017). Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Frontiers in molecular neuroscience*, 10, 174.

Su, S., Chen, Y., Zhang, P., Ma, R., Zhang, W., Liu, J., ... and Ma, J. (2022). The role of Platinum (IV)-based antitumor drugs and the anticancer immune response in medicinal inorganic chemistry. A systematic

review from 2017 to 2022. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 243, 114680.

Subba, S., and Pradhan, K. (2022). A comprehensive review on common plants with remarkable medicinal properties: *Urtica dioica*. *J. Med. Plants Stud*, 10, 87-91.

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.

Syed, A. L., Shah, G. M., Ashfaq, S., Abrar, H., e Baseerat, N., Khan, N., and Ullah, K. (2023). GC-MS analysis, antimicrobial, antioxidant, phytochemical, and phytotoxic activities of *Elaeagnus angustifolia* L. using different extracts. *Phytopharmacology Research Journal*, 2(3), 1-12.

Taheri, Y., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Sharifi-Rad, J., Ezzat, S. M., Merghany, R. M., ... and Cho, W. C. (2022). *Urtica dioica*- derived phytochemicals for pharmacological and therapeutic applications. Evidence- based Complementary and Alternative Medicine, 2022(1), 4024331.

Takeda, H., Nakagawa, K., Okubo, N., Nishimura, M., Muto, S., Ohnishi, S., and Asaka, M. (2013). Pathophysiologic basis of anorexia: focus on the interaction between ghrelin dynamics and the serotonergic system. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 36(9), 1401-1405.

Tanabe, Y., Shukuya, T., Nagata, Y., Watanabe, T., Seto, K., Takahashi, R., and Takahashi, K. (2022). Successful restart of chemotherapy in a patient with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumor after COVID- 19 infection. *Thoracic Cancer*, 13(18), 2654-2658.

- Tarasevičienė, Ž., Vitkauskaitė, M., Paulauskienė, A., and Černiauskienė, J. (2023).** Wild stinging nettle (*Urtica dioica* L.) leaves and roots chemical composition and phenols extraction. *Plants*, 12(2), 309.
- Tekin, V., Kozgus Guldu, O., Medine, E. I., and Biber Muftuler, F. Z. (2021).** Examination of the association between 3, 4-Divanillyltetrahydrofuran Lignan (*Urtica dioica* Origin) and prostate cancer cells by ¹³¹I radiolabeling. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 36(4), 326-332.
- Telo, S., Halifeoglu, I., and Ozercan, I. H. (2017).** Effects of stinging nettle (*Urtica Dioica* L.,) on antioxidant enzyme activities in Rat Model of mammary gland cancer. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 16(Suppl), 164.
- Tiwana, M. S., and Leslie, S. W. (2023).** StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Apr 15, 2023. *Anatomy, Abdomen and Pelvis: Testes*.
- Tousson, E., Hafez, E., Masoud, A., Hassan, A. A. (2014).** Abrogation by curcumin on testicular toxicity induced by Cisplatin in rats. *J Cancer Res Treat* 2(3): 64-68.
- Trbojević, I., Ognjanovic, B., Đorđević, N., Marković, S., Štajn, A., Gavric, J., and SAICIC, Z. (2010).** Effects of cisplatin on lipid peroxidation and the glutathione redox status in the liver of male rats: the protective role of selenium.
- Tuna, Z., Kara, H. A. K. İ., Şahin, M. A. H. M. U. T., Güngör, H. Ü. S. E. Y. İ. N., and Kumru, A. S. (2022).** Investigation of the Protective Effects of Dexpanthenol and Boldine in Cisplatin-Induced

Experimental Testis Injury Model in Rats. *Firat Universitesi Saglik Bilimleri Veteriner Dergisi*, 36(2).

Türk, G., Ateşşahin, A., Sönmez, M., Çeribaşı, A. O., and Yüce, A. (2008).

Improvement of cisplatin-induced injuries to sperm quality, the oxidant-antioxidant system, and the histologic structure of the rat testis by ellagic acid. *Fertility and sterility*, 89(5), 1474-1481.

Ujah, G. A., Nna, V. U., Agah, M. I., Omue, L. O., Leku, C. B., and Osim, E. E. (2018).

Effect of quercetin on cadmium chloride- induced impairments in sexual behaviour and steroidogenesis in male Wistar rats. *Andrologia*, 50(2), e12866.

Uyar, A. H. M. E. T., Yener, Z., and Dogan, A. (2016).

Protective effects of *Urtica dioica* seed extract in aflatoxicosis: histopathological and biochemical findings. *British poultry science*, 57(2), 235-245.

Uyar, A., Doğan, A., Yaman, T., Keleş, Ö. F., Yener, Z., Çelik, İ., and Alkan, E. E. (2022).

The protective role of *Urtica dioica* seed extract against azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Nutrition and Cancer*, 74(1), 306-319.

Uyar, A., Yaman, T., Dogan, A., Uslu, S., Keles, Ö. F., Yener, Z., and Celik, I. (2018).

Is methotrexate-induced testicular damage preventable using nettle seed extract: a histopathological, immunohistochemical, biochemical and spermatological examination. *Fresenius Environmental Bulletin*, 27(4), 2320-2331.

Vakalopoulos, I., Dimou, P., Anagnostou, I., and Zeginiadou, T. (2015).

Impact of cancer and cancer treatment on male fertility. *Hormones*, 14(4), 579-589.

- Velavan, S. (2015).** *Phytochemical techniques-a review. World journal of Science and Research, 1(2), 80-91.*
- Velez, D., and Ohlander, S. (2021).** Medical therapies causing iatrogenic male infertility. *Fertility and Sterility, 116(3), 618-624.*
- Volarevic, V., Djokovic, B., Jankovic, M. G., Harrell, C. R., Fellabaum, C., Djonov, V., and Arsenijevic, N. (2019).** Molecular mechanisms of cisplatin-induced nephrotoxicity: a balance on the knife edge between renoprotection and tumor toxicity. *Journal of biomedical science, 26, 1-14.*
- Wadhwa, N., Ganguli, N., and Majumdar, S. S. (2021).** Generating transgenic animal models: recent technological advancements. In *Essentials of Laboratory Animal Science: Principles and Practices. Singapore: Springer Singapore. pp. 709-724.*
- Wafa, S., Hanan, S. N., Kheira, S., Abderrezzak, K., and Cherif, A. (2022).** Total phenolic, flavonoid and tannin contents and antioxidant activities of extracts of *Urtica dioica* L. by different extraction techniques, *13(1); 113-128.*
- Wagner, H., Cheng, J. W., and Ko, E. Y. (2018).** Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab journal of urology, 16(1), 35-43.*
- Walke, G., Gaurkar, S. S., Prasad, R., Lohakare, T., and Wanjari, M. (2023).** The impact of oxidative stress on male reproductive function: exploring the role of antioxidant supplementation. *Cureus, 15(7).*
- Wambui, J., Ikedi, R. I., Macharia, R. W., Kama-Kama, F., and Nyaboga, E. N. (2024).** Phytoconstituents of Kenyan stinging nettle (*Urtica species*) and their molecular docking interactions revealed anti-

inflammatory potential as cyclooxygenase-2 inhibitors. *Scientific African*, 23, e02088.

Wang, C., Xie, Y., Liu, J., Xie, Q., Kang, Y., Dong, X., and Huang, D. (2024). Recent advances in the study of the structure and function of the epididymis. *Exploration of Immunology*, 4, 309-324.

Wang, D., Zhu, G., Huang, X., Lippard, S.J., 2010. X-ray structure and mechanism of RNA polymerase II stalled at an antineoplastic monofunctional platinum-DNA adduct. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 9584–9589.

Wang, L., Pan, X., Jiang, L., Chu, Y., Gao, S., Jiang, X., and Peng, C. (2022). The biological activity mechanism of chlorogenic acid and its applications in food industry: A review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 943911.

Wang, L., Zhao, X., Fu, J., Xu, W., and Yuan, J. (2021). The role of tumour metabolism in cisplatin resistance. *Frontiers in molecular biosciences*, 8, 691795.

Wang, M., Xu, J., Zhao, Z., Gong, L., Su, Y., Fang, Z., and Xu, F. (2023). Triphenyl phosphate induced apoptosis of mice testicular Leydig cells and TM3 cells through ROS-mediated mitochondrial fusion inhibition. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 256, 114876.

Wang, M., Yang, Y., Cansever, D., Wang, Y., Kantores, C., Messiaen, S., and Bhushan, S. (2021). Two populations of self-maintaining monocyte-independent macrophages exist in adult epididymis and testis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(1), e2013686117.

- Wang, Q. E., Milum, K., Han, C., Huang, Y. W., Wani, G., Thomale, J., and Wani, A. A. (2011).** Differential contributory roles of nucleotide excision and homologous recombination repair for enhancing cisplatin sensitivity in human ovarian cancer cells. *Molecular cancer*, 10(1), 24.
- Wang, X., Qiu, Y., Wang, M., Zhang, C., Zhang, T., Zhou, H., Zhao, W., Zhao, W., Xia, G., Shao, R., 2020.** Endocytosis and organelle targeting of nanomedicines in cancer therapy. *Int. J. Nanomedicine* 9447–9467.
- Weiss, D. B., Rodriguez-Rigau, L., Smith, K. D., Chowdhury, A., and Steinberger, E. (1978).** Quantitation of Leydig cells in testicular biopsies of oligospermic men with varicocele. *Fertility and sterility*, 30(3), 305-312.
- Wing, T. Y., and Christensen, A. K. (1982).** Morphometric studies on rat seminiferous tubules. *American Journal of Anatomy*, 165(1), 13-25.
- Wisdom, G. B. (1976).** Enzyme-immunoassay. *Clinical chemistry*, 22(8), 1243-1255.
- Woods, D., and Turchi, J. J. (2013).** Chemotherapy induced DNA damage response: convergence of drugs and pathways. *Cancer biology and therapy*, 14(5), 379-389.
- Wouters, M. D., Bruens, S. T., Slaats, G. G., Derks, K., Hoeijmakers, J. H., Wiemer, E. A., and Pothof, J. (2014).** DNA damage-induced microRNA Let-7 influences both cancer and aging-associated processes. *MicroRNAs, the DNA Damage Response and Cancer*, 125.

- Wu, S., Yan, M., Ge, R., and Cheng, C. Y. (2020).** Crosstalk between Sertoli and germ cells in male fertility. *Trends in molecular medicine*, 26(2), 215-231.
- Xu, W. Q., Yuan, Y., Chen, Y., Luo, T., and Chen, H. Y. (2022).** Birth of a boy after intracytoplasmic sperm injection using ejaculated spermatozoa from a nonmosaic klinefelter syndrome man with normal sperm motility: A case report. *Frontiers in Genetics*, 13, 989701.
- Yalçın, T., Kaya, S., Yiğın, A., Ağca, C. A., Özdemir, D., Kuloğlu, T., and Boydak, M. (2024).** The Effect of Thymoquinone on the TNF- α /OTULIN/NF- κ B Axis Against Cisplatin-Induced Testicular Tissue Damage. *Reproductive Sciences*, 31(8), 2433-2446.
- Yaman, O., and Topcu-Tarlacalisir, Y. (2018).** L-carnitine counteracts prepubertal exposure to cisplatin induced impaired sperm in adult rats by preventing germ cell apoptosis. *Biotechnic and Histochemistry*, 93(3), 157-167.
- Ye, L., Li, X., Li, L., Chen, H., and Ge, R. S. (2017).** Insights into the development of the adult Leydig cell lineage from stem Leydig cells. *Frontiers in physiology*, 8, 430.
- Ye, R. J., Yang, J. M., Hai, D. M., Liu, N., Ma, L., Lan, X. B., and Yu, J. Q. (2020).** Interplay between male reproductive system dysfunction and the therapeutic effect of flavonoids. *Fitoterapia*, 147, 104756.
- Yıldızhan, K., Demirtaş, Ö. C., Uyar, A., Huyut, Z., Çakır, T., Keleş, Ö. F., and Yener, Z. (2020).** Protective effects of *Urtica dioica* L. seed extract on liver tissue injury and antioxidant capacity in irradiated rats. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56, e18354.

- Yousuf, S., Shabir, S., Kauts, S., Minocha, T., Obaid, A. A., Khan, A. A., and Singh, M. P. (2022).** Appraisal of the antioxidant activity, polyphenolic content, and characterization of selected himalayan herbs: Anti-proliferative potential in HepG2 cells. *Molecules*, 27(23), 8629.
- Yu, W., Chen, Y., Dubrulle, J., Stossi, F., Putluri, V., Sreekumar, A., ... and Sandulache, V. C. (2018).** Cisplatin generates oxidative stress which is accompanied by rapid shifts in central carbon metabolism. *Scientific reports*, 8(1), 4306.
- Yucel, C., Arslan, F. D., Ekmekci, S., Ulker, V., Kisa, E., Yucel, E. E., ... and Kozacioglu, Z. (2019).** Protective effect of all-trans retinoic acid in cisplatin-induced testicular damage in rats. *The world journal of men's health*, 37(2), 249.
- Yumura, Y., Takeshima, T., Komeya, M., Karibe, J., Kuroda, S., and Saito, T. (2023).** Long-term fertility function sequelae in young male cancer survivors. *The World Journal of Men's Health*, 41(2), 255.
- Zajączkowska, R., Kocot-Kępska, M., Leppert, W., Wrzosek, A., Mika, J., and Wordliczek, J. (2019).** Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *International journal of molecular sciences*, 20(6), 1451.
- Zappavigna, S., Cossu, A. M., Grimaldi, A., Bocchetti, M., Ferraro, G. A., Nicoletti, G. F., ... and Caraglia, M. (2020).** Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2605.
- Zavattaro, M., Lanfranco, F., Salvagno, F., Motta, G., Sestero, M., Marinelli, L., and Revelli, A. (2021).** Gonadal failure and infertility

in cancer survivors: Clinical management and strategies for prevention. *Endocrine and Metabolic Late Effects in Cancer Survivors*, 54, 58-68.

Zehraw, H. M., Taleb, Z. M. M., Mukhlif, B., and Al-Jabbar, S. A. (2019). Extraction and evaluation the activity of *Urtica dioica* as bleeding stop material. *Iraqi journal of biotechnology*, 18(2); 77-78.

Zeković, Z., Cvetanović, A., Švarc-Gajić, J., Gorjanović, S., Sužnjević, D., Mašković, P., ... and Đurović, S. (2017). Chemical and biological screening of stinging nettle leaves extracts obtained by modern extraction techniques. *Industrial Crops and Products*, 108, 423-430.

Zemmouri, H., Sekiou, O., Ammar, S., El Feki, A., Bouaziz, M., Messarah, M., and Boumendjel, A. (2017). *Urtica dioica* attenuates ovalbumin-induced inflammation and lipid peroxidation of lung tissues in rat asthma model. *Pharmaceutical biology*, 55(1), 1561-1568.

Zhaku, V., Beadini, S., Beadini, N., and Xhaferi, V. (2020). Role of antioxidants in the diminution of oxidative stress and amelioration of semen parameters in idiopathic male infertility. *Acta Medica Balkanica*, 5(9-10), 69-80.

Zhang, J., Fang, Y., Tang, D., Xu, X., Zhu, X., Wu, S., ... and Cao, Y. (2022). Activation of MT1/MT2 to protect testes and leydig cells against cisplatin-induced oxidative stress through the SIRT1/Nrf2 signaling pathway. *Cells*, 11(10), 1690.

Zhang, K., Weng, H., Yang, J., and Wu, C. (2020). Protective effect of Liuwei Dihuang Pill on cisplatin-induced reproductive toxicity and genotoxicity in male mice. *Journal of ethnopharmacology*, 247, 112269.

- Zhang, S., Zhu, J., Ju, Y., Lv, M., Yang, R., Li, Y., ... and Wang, Y. (2023).** Drosophila model and network pharmacology to explore novel targets and novel active components of Chinese traditional medications for treating kidney stones. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 6, 100220.
- Zheng, S., Huang, K., and Tong, T. (2021).** Efficacy and mechanisms of oleuropein in mitigating diabetes and diabetes complications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(22), 6145-6155.
- Zhou, G., Gu, Y., Zhu, Z., Zhang, H., Liu, W., Xu, B., Zhou, F., Zhang, M., Hua, K., Wu, L., Ding, J., (2022).** Exosome Mediated Cytosolic Cisplatin Delivery Through Clathrin- Independent Endocytosis and Enhanced Anti-cancer Effect via Avoiding Endosome Trapping in Cisplatin-Resistant Ovarian Cancer. *Front. Med. (Lausanne)* 9.
- Zohny, M. H., Cavalu, S., Youssef, M. E., Kaddah, M. M., Mourad, A. A., Gaafar, A. G. A., and Saber, S. (2022).** Coomassie brilliant blue G-250 dye attenuates bleomycin-induced lung fibrosis by regulating the NF- κ B and NLRP3 crosstalk: A novel approach for filling an unmet medical need. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 148, 112723.
- Zouari Bouassida, K., Bardaa, S., Khimiri, M., Rebaii, T., Tounsi, S., Jlaiel, L., and Trigui, M. (2017).** Exploring the *Urtica dioica* Leaves Hemostatic and Wound- Healing Potential. *BioMed research international*, 2017(1), 1047523.

Abstract

The present study aimed to evaluate the protective effect of the aqueous extract of *Urtica dioica* (Ud) leaves and to investigate its role against potential damage in some testicular and epididymal tissues of male albino rats induced with the chemotherapeutic drug Cisplatin (Cis). This goal was achieved through the assessment of certain physiological parameters, oxidants and antioxidants, and histological changes in the testes and epididymis. The experiment was conducted at the Postgraduate Laboratory, Department of Biology, College of Education for Pure Sciences, University of Karbala, during the period from February to May 2024. The chemical composition of the aqueous extract of *Urtica dioica* leaves was analyzed, and its protective role against cisplatin-induced reproductive toxicity was examined.

The study included 60 rats and was carried out in two experiments. The first experiment aimed to determine the most effective concentration among three safe doses of the extract. It involved 28 adult male rats, aged 11–15 weeks and weighing 200–320 g, obtained from the Animal House, College of Pharmacy, University of Karbala. They were randomly divided into four groups (seven rats each). The first group served as the negative control, while the other three groups were orally administered the aqueous extract at doses of 200, 400, and 600 mg/kg, respectively, followed by intraperitoneal injection of cisplatin (7 mg/kg) after one hour. This protective regimen continued for 30 days, with cisplatin injections repeated twice per month. Blood samples were collected to estimate the activity of superoxide dismutase (SOD), which was adopted as the main criterion for selecting the most effective extract concentration, found to be 600 mg/kg.

The second experiment was designed to evaluate the protective role of the extract at the selected concentration. It included 32 adult male rats, randomly

distributed into four groups (eight rats each) for two months. The first group served as the negative control, while the second group received intraperitoneal cisplatin injections (7 mg/kg, twice per month). The third group was orally administered the aqueous extract (600 mg/kg), while the fourth group was treated orally with the extract followed by intraperitoneal cisplatin injection (7 mg/kg, twice per month), considered as the protective group. Rats were weighed at the beginning and end of the experiment. At the end, animals were anaesthetised, and blood samples were collected 24 hours after the last dose. Serum samples were analyzed for reproductive hormones [Testosterone (T), Interstitial Cell Stimulating Hormone (ICSH), and Follicle Stimulating Hormone (FSH)], the oxidative stress marker Malondialdehyde (MDA), and the antioxidant markers Glutathione (GSH), Catalase (CAT), and SOD. The testes and epididymis were excised, cleaned, and weighed. Semen samples were collected from the left epididymis for sperm parameters (motility, viability, and percentage of normal morphology). The left testes were used to measure seminiferous tubule diameters, germinal layer thickness, spermatogonia, primary and secondary spermatocytes, spermatids, Sertoli cells, and Leydig cells. The epididymis was examined for duct diameters, cavity size, and epithelial thickness. Histopathological examination of the right testis and epididymis was also performed.

Phytochemical screening of the aqueous extract revealed the presence of tannins, carbohydrates, glycosides, phenols, resins, flavonoids, saponins, alkaloids, and coumarins. The results indicated that cisplatin caused significant reproductive organ toxicity, evidenced by a marked decrease ($P \leq 0.05$) in testicular and epididymal weights, sperm parameters, reproductive hormones (T, ICSH, FSH), antioxidant enzymes (SOD, GSH, CAT), seminiferous tubule diameters, germinal layer thickness, spermatogonia, spermatocytes, spermatids, Sertoli cells, Leydig cells, and epididymal epithelial thickness, alongside a

significant increase ($P \leq 0.05$) in MDA levels, seminiferous tubule luminal diameters, and epididymal cavity diameters, compared with the negative control. Body weight gain, however, showed no significant difference ($P > 0.05$).

On the other hand, the results showed a significant increase ($P \leq 0.05$) in the rate of body weight gain, the absolute weight of the testes and epididymis, histological parameters and sperm parameters (motility, vitality, and percentage of normal shapes), T hormones, ICSH, FSH, SOD, GSH, CAT levels, the average diameter of the seminiferous tubules, the thickness of the germinal layer, spermatogonia, primary spermatocytes, secondary spermatocytes, spermatoblasts, Sertoli cells, Leydig cells, the diameters of the epididymis and the thickness of the epididymal layer, and a significant decrease ($P \leq 0.05$) in the level of MDA, the average diameters of the lumen of the seminiferous tubules, and the diameters of the lumen of the epididymis in animals of the extract-only group and the preventive group (third and fourth) respectively compared to the positive control group. No significant difference ($P > 0.05$) was observed in the amount of gain. Body weight gain was significantly different between the two groups. While the combined protective effect of nettle leaves could significantly improve the above parameters at the studied doses when compared to cisplatin alone, histological sections of the reproductive organs revealed pathological changes in the testicular and epididymal tissues of the cisplatin-treated animals compared to the control group. Cisplatin caused shrinkage of the testicular tissue, disruption of spermatogenesis, disintegration of the germinal layer, and a decrease in the diameter of the epithelial layer. It also caused a decrease in the number of sperm in some seminiferous tubules and a decrease in their quantity in the lumen of others. It also resulted in a significant decrease in the diameters of spermatocytes and Sertoli cells. There was also a significant decrease in spermatogenesis, spermatocytes, secondary spermatocytes, and spermatids, along with spermatids. Cisplatin also caused dilation of the tubular lumen and

interstitial tissue, indicating a distorted testicular tissue structure. Regarding the epididymal tissue, the examination results for the cisplatin-only group showed interstices between the epididymal tubules, reduced epididymal diameters, thickened epithelial layer, degeneration of some smooth muscle cells surrounding the tubule, and widening of the epididymal cavities. In contrast, the histological sections of the extract-only and preventive groups showed significant improvement in histological changes, which were close to those of normal tissue, compared to those observed in the cisplatin-treated group.

In conclusion, the aqueous extract of *Urtica dioica* leaves at 600 mg/kg demonstrated a protective effect by alleviating the adverse effects of cisplatin through improving reproductive hormone levels, enhancing sperm motility and viability, and maintaining testicular integrity via boosting antioxidant enzymes and reducing free radical production.



University of Kerbala
College of Education for Pure Sciences
Department of Biology

**Evaluation of the Protective Role of the Aqueous Extract of
Urtica dioica Leaves on Some Physiological and Histological
Parameters in Male Albino Rats Induced with the
Chemotherapeutic Agent Cisplatin**

A Dissertation

submitted to the Council of the College of Education for Pure Sciences /
University of Kerbala as part of the requirements for obtaining a Doctor of
Philosophy Degree in Biology-Zoology

Written by
Mohammed Abbas Yousif Jasim Al-Zumaili

Supervised by
Prof. Dr. Rasha Abdul Amir Jawad

Second Supervised
Prof. Dr. Muhammed Wissam Haidar

2025 A.D.

1447 A.H.