الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية العلوم

قسم علم الحياة الحيوانية

# أثر الريسفيراترول في حماية خصى الجرذان من الإجهاد بالنيكوتين

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في قسم علم الحياة الحيوانية

إعداد الطالبة

**روان قسام**

إشراف

**أ.د .أميرة أومري**

2025-2024

## فهرس المحتويات :


| العنوان: | رقم الصفحة : |
|---|---|
| الملخص باللغة العربية والكلمات المفتاحية | 12 |
| الفصل الأول :المقدمة | 13 |
| 1-1.المقدمة | 14 |
| 1-2.أهمية البحث | 14 |
| 1-3.أهداف البحث | 15 |
| 1-4. تساؤلات البحث | 15 |
| 1-5. مبررات البحث | 15 |
| 1-6. منهج البحث | 15 |
| الفصل الثاني:الدراسة المرجعية | 16 |
| 2-1. الإنطاف | 17 |
| 2-1-2. الهرمونات المؤثرة | 17 |
| 2-2.تأثير بعض المواد السامة على خصوبة الذكور | 18 |
| 2-2-1.النيكوتين | 20 |
| 2-2-1-1. آليات تأثير النيكوتين على الخصية | 21 |
| 2-2-1-1-1. نماذج حيوانية معرضة للنيكوتين | 21 |
| 2-3. الريسفيراترول | 23 |
| 2-3-1.الحركية الدوائية للريسفيراترول | 25 |
| 2-3-2. مشتقات الريسفيراترول | 26 |
| 2- 3-3.الريسفيراترول كأستروجين نباتي (Phaytostrogen) | 27 |
| 2-3-4. دراسات تحسن من التوافر الحيوي لـ RSV عن طريق تحويله لأشكال نانوية | 27 |
| 2-3-4-1. اختبار الأشكال النانوية على حفظ النطاف باستعمال RSV (الأشكال المختلفة) | 28 |
| 2-3-5.أثر الريسفيراترول على خصوبة الذكور | 30 |
| 2-3-5-1.أثر RSV على بعض المواد الكيميائية المؤثرة على خصوبة الذكور | 31 |
| 2-3-5-2.أثر الريسفيراترول في تخفيف التأثيرات الجانبية لبعض الأدويةعلى خصوبة الذكور | 34 |

| | |
|---|---|
| 2-3-6. أثر الريسفيراترول في النطاف البشرية | 36 |
| 2-3-7. السيرتوينات SIRTs Sirtuins وجهاز التكاثر الذكري | 38 |
| الفصل الثالث : المواد والطرائق | 39 |
| 3-1.الأجهزة والمواد المستخدمة | 40 |
| 3-2.خطوات ومراحل العمل | 41 |
| 3-2-1 . حيوانات التجربة | 41 |
| 3-2-2 .حقن وتجريع الحيوانات | 41 |
| 3-3-3 . دراسة الهرمونات LH,FSH,Testosterone | 42 |
| 3-3-4. دراسة معايير النطاف | 43 |
| 3-3-5.الدراسة النسيجية | 44 |
| 3-3-6 .الدراسة الإحصائية | 44 |

| | |
|---|---|
| الفصل الرابع: النتائج | 45 |
| 4-1.وزن الخصى والدراسة الإحصائية One- Way ANOVA | 46 |
| 4-2. دراسة معايير النطاف والدراسة الإحصائية One- Way ANOVA | 48 |
| 4-3.دراسة الهرمونات والدراسة الإحصائية Two- Way ANOVA | 53 |
| 4-4.الدراسة النسيجية | 55 |
| الفصل الخامس: المناقشة | 61 |
| 5. المناقشة | 62 |
| الفصل السادس: الاستنتاجات والمقترحات | 69 |
| 5-1 .الاستنتاجات | 70 |
| 5-2. المقترحات | 70 |
| الفصل السادس :المراجع | 71 |
| الملخص باللغة الأجنبية | 79 |
| العنوان باللغة الأجنبية | 80 |

## فهرس الجداول :


| رقم الجدول | عنوان الجدول | رقم الصفحة |
|---|---|---|
| 1 | تأثير بعض المواد الكيميائية المسببة لاضطرابات الغدد الصماء وتأثيراتها المعروفة على التكاثر. | 18 |
| 2 | الآليات الأساسية التي من خلالها يمارس RSV آثاره البيولوجية | 24 |
| 3 | المواد والأجهزة المستخدمة | 40 |
| 4 | الدراسة الإحصائية لوزن الخصى | 47 |
| 5 | الدراسة الإحصائية لعدد النطاف | 49 |
| 6 | الدراسة الإحصائية لمورفولوجيا النطاف | 52 |
| 7 | قيم هرمونات الدم | 53 |
| 8 | الدراسة الإحصائية للهرمونات | 54 |

## فهرس الأشكال :


| رقم الشكل | عنوان الشكل | رقم الصفحة |
|---|---|---|
| الشكل1 | مراحل تشكل النطاف | 17 |
| الشكل 2 | البنية الكيميائية للنيكوتين | 20 |
| الشكل 3 | المماكبين المفروق والمقرون لRSV | 23 |
| الشكل4 | استقلاب الريسفيراترول في الكبد | 26 |
| الشكل 5 | أنظمة التوصيل RSV | 28 |
| الشكل 6 | أثر RSV على النطاف | 31 |
| الشكل 7 | دور SIRTs على وظائف الجهاز التكاثري | 38 |
| الشكل 8 | الأجهزة والمواد المستخدمة | 40 |
| الشكل9 | تشريح الجرذ والعبوات المستخدمة | 41 |
| الشكل10 | سحب عينات دم وتثفيلها | 42 |
| الشكل 11 | مراحل تحضير عينات النطاف | 43 |
| الشكل12 | تشوهات النطاف | 51 |
| الشكل13 | تأثيرRSV على هرمونات الدم | 55 |
| الشكل14 | مقاطع نسيجية عرضية لخصى جرذان شاهد | 56 |
| الشكل 15 | مقاطع عرضية نسيجية خصى مجرعة بالنيكوتين | 57 |
| الشكل 16 | مقاطع عرضية نسيجية لخصى جرذان مجرعة بالنيكوتين ومعالجة ب RSV تركيز 100mg\kg | 58 |
| الشكل 17 | مقاطع عرضية نسيجية لخصى جرذان مجرعة بالنيكوتين ومعالجة بRSV تركيز 150mg/kg | 59 |

| | | |
|---|---|---|
| الشكل 18 | مقاطع عرضية نسيجية لخصى جرذان مجرعة بالنيكوتين ومعالجة بالRSV تركيز 300mg/kg | 60 |

## List of abbreviatons: قائمة المصطلحات والاختصارات:

| المصطلح الأجنبي (الاختصار): | المصطلح العربي: |
|---|---|
| Atrazine | أترازين |
| Aflatoxi B1 (AFb1) | أفلاتوكسين ب1 |
| Adenosine monophosphate- activated protein kinase (AMPK) | أدينوزين أحادي الفوسفات منشط بروتين كيناز |
| ApolipoprotenB (ApoB) | البروتين الدهني B |
| Antioxidants | مضادات الأكسدة |
| Alpha lipoic acid | حمض ألفا ليبويك |
| Benzo-apyrene (Bap) | بنزوأبيرين |
| Busulfan (BUS) | بوسلفان |
| Bisphenol (BPA) | بيسفينول |
| Beclin | بيكلين |
| Benzoic phenyl acetic | فينيل أستيك البنزويك |
| 17beta-estradiol benzoate | 17بيتا-استراديول بنزوات |
| Cypermethrine | سايبرمثرين |
| Cafeteria Diet (CAF) | حمية الكافتريا |
| Cisplatin (Cis) | سيسبلاتين |
| Catalase ( CAT) | كاتالاز |
| Carboxymethcelluose | ميثيل السليولوزالكربوكسيلي |
| Cyclooxygenase 1(COX1) | سيكلوأكسجيناز1 |
| Cyclooxygenase 2(COX2) | سيكلوأكسجيناز2 |
| Clearing | الترويق |
| Doxorubicin (DOX) | دكسوروبيسين |
| Diethylstilbes estrol (DES) | ثنائي إيتيل ستيلبوستيرول |
| Dehydration | التجفيف |
| Endothelial nitric oxide synthase( eNOS) | أنزيم الصانع لأكسيد النتريك البطاني |

| | |
|---|---|
| Estrogen receptor | مستقبل الاستروجين |
| Embedding | الإدماج |
| Free Radicals | الجذور الحرة |
| Finasteride | فيناستريد |
| Follicle-Stimulating Hormone (FSH) | الهرمون المنبه للجريب |
| Fixation | التثبيت |
| Glyphosate (GLF) | غليوفوسات |
| Glutathione peroxidase ( GPx) | الجلوتاثيون بيروكسيديز |
| 2,5-hexanedione | 2,5- هيكسانيديون |
| Isoflurane | آيزوفلوران |
| Interleukin-6 (IL-6) | إنترلوكين 6 |
| Interleukin-1B (IL-1B) | إنترلوكين 1B |
| Kallmann | كالمان |
| Laurence-moon | لورنس مون |
| Lipid peroxidation (LPO) | بيروكسيد الليبيدات |
| Low –density lipoprotein(LDL) | البروتين الدهني منخفض الكثافة |
| Levofloxacin(LFX) | ليفوفلوكساسين |
| LipidNanocarriers or (Liposome) | حوامل الدهون النانوية |
| Luteinizing Hormone (LH) | هرمون ملوتن |
| Leukotriene | لوكوترايين |
| L-canitine (Lca) | إل- كارنيتين |
| Leukemia\Lymphoma Protein1 (TCL1) | لوكيميا/لمفوما بروتين 1 |
| Microtubule-associated protein1A\1B-3Light chan3 (LC3) | البروتين المرتبط بالأنابيب الدقيقة السلسلة الخفيفة3-1A\1B |
| Malondialdehyde (MDA) | مالونديالدهيد |
| Monosodium glutamate (MCG) | أحادي غلوتامات الصوديوم |
| Mitochondrial Membrane Potential (MMP) | إمكانات الغشاء الميتاكوندري |
| Malathion | ملاثيون |
| Maternal restraint stress (MRS) | ضغط ضبط النفس الأمومي |

| | |
|---|---|
| Methotrexate (MTX) | الميثوتريكسيت |
| Micelles | الميسيلات |
| Monogulcuronide dihydro-RSV | RSV- أحادي الغلوكورنيد ثنائي الهيدروجين |
| Monosultat dihydro-RSV | RSV- أحادي الكبريتات ثنائي الهيدروجين |
| 3-Monochloropane-1,2diol(3-MCPD) | 3-مونوكلوروبروبان-1،2 –ديول |
| Mammalian target of rapamycin (mTOR) | هدف الثدييات من الراباميسين |
| Nuclear factor kappaB ($NF\text{-}_KB$) | العامل النووي كابا B |
| Nitric oxide(NO) | أكسيد النتريك |
| Nanoemulsions | مستحلبات نانوية |
| Nicotine | نيكوتين |
| Nano crystals | بلورات نانوية |
| Oxidative Stress | الإجهاد التأكسدي |
| Poly-lactc-coglycolic acid(PLGA) | حمض البولي لاكتيك-كو-غليكوليك |
| Polyvinyl Chloride (PVC) | بولي فينيل كلورايد |
| Piceatannol gulucrondes | غلوكورونيدات البيسيتانول |
| Polymeric Nanoparticles | جسيمات نانوية بوليميرية |
| Piceatannol | بيسيتانول |
| Piceatannol sulfat | كبريتات البيسيتانول |
| Phaytostrogen | فيتوستروجين |
| Protamine1 | بروتامين1 |
| Protamine2 | بروتامين2 |
| Primary Spermatocytes | الخلايا النطفية الأولية |
| Prader-Willi | برادر ويلي |
| Reactive Oxygen Species (ROS) | أنواع الأكسجين النشطة |
| Resveratrol (RSV) | ريسفيراترول |
| RSV-4-O-glucuronide | غلوكورنيد-- RSV -4-O |
| RSV monosulfat | ريسفيراترول أحادي الكبريتات |
| RSV mono gulcuronide | RSV أحادي الغلوكورنيد |

| | |
|---|---|
| RSV-3-O-sulfat | كبريتات-RSV-3-O |
| Resveratrol -3-O-beta-glcoside | ريسفيراترول-3-O-بيتا- غلكوزايد |
| Sperm DNA fragmentation( SDF) | تشدف النطاف |
| Super oxide dismutase ( SOD) | سوبر أكسيد ديسموتاز |
| Sirtuins (SIRTs) | سيروتوينات |
| Solid Dispersions | المشتتات الصلبة |
| Steroidogenic acute regulatory protein ( STAR) | بروتين التنظيم الحاد الستيرويدي |
| Stilbene | ستيلبين |
| Spermatogonium | المنسليات النطفية |
| Spermatids | النطيفات |
| Sperms | النطاف |
| Secondry Spermatocytes | الخلايا النطفية الثانوية |
| Sertoli Cells | خلايا سيرتولي |
| Sectioning | التقطيع |
| Testosterone | التستوستيرون |
| Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) | رباعي كلورو ثنائي بنزو الديوكسين |
| Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) | عامل النخر الورمي إلفا |
| Tert-butyl hydroperoxide | هيدروبيروكسيد التيرت بوتيل |
| trans -3,5,2`,4`-tetrahydroxystilbene | ترانس -3,5,2`,4`- رباعي هيدروكسي ستيلبين |
| Thromboxan | ثرومبوكسان |
| 3,4,5,4`tetramethoxystilbene | 3,4,5,4`رباعي ميثوكسي ستيلبين |
| 3,4,5 trihydroxystilbene | 3,4,5 ثلاثي هيدروكسي ستيلبين |
| Valproicacil (VPA) | فالبروات |
| Vancomycin | فانكومايسين |

## الملخص :

يُعدُ النيكوتين من المركبات السامة التي تؤثر سلباً على جهاز التكاثر الذكري من خلال زيادة مستوى الإجهاد التأكسدي عن طريق زيادة مستوى الجذور الحرة Free Radicals وخفض فعالية الأنزيمات المضادة للأكسدة، يُعدُ الريسفيراترول Resveratrol (RSV) من مضادات الأكسدة الطبيعية وهو عديد فينول موجود في كثير من الفواكه كالعنب والتوت البري التي تحارب الإجهاد التأكسدي لذا هدف هذا البحث لاختبار فعالية الريسفيراترول (RSV) في إزالة الإجهاد التأكسدي المُحدث بالنيكوتين عن طريق إجراء تجارب على ذكور جرذان بالغة حيث تم تقسيمها لخمس مجموعات وتم حقنها بالنيتكوتين بتركيز 0.1mg/kg ثم تجريعها فموياً بالريسفيراترول بالتراكيز (100,150,300 mg/kg) RSV لمدة شهر، تم بعدها دراسة معايير النطاف وتم تقييم مستوى هرمونات الدم FSH, LH , التستستيرون بالإضافة لدراسة التغيرات النسيجية التي طرأت على الخصى، وأَظهرت النتائج أن إيتاء الRSV بالمزامنة مع النيكوتين أدى إلى الوقاية من الضرر المُحدث من خلال فعاليته كمضاد أكسدة في تخفيف الإجهاد التأكسدي الناتج عن زيادة مستوى ROS التي تسبب ضرراً في الخلايا بسبب مهاجمتها البروتينات و DNA في الخلية والليبيدات الغشائية، حيث أظهرت الدراسة الإحصائية وجود فروق معنوية بين المجموعات المتضررة والمعالجة $P<0.05$ بعد أن انخفضت قيم مستويات الهرمونات في المجموعات المتضررة وتحسنت في المجموعات المعالجة كذلك أظهرت معايير النطاف المدروسة من خلال تقييم مورفولجيا النطاف والعدد والحركية تحسناً عند المعالجة بالتراكيز المختلفة بعد أن انخفضت القيم في المجموعات المتضررة مع وجود تشوهات متنوعة أبرزها غياب رأس النطفة فيما أظهرت التغيرات النسيجية وجود تباعد بين الأنابيب المنوية وقلة في خلايا لايدغ وفي عدد المنسليات النطفية والخلايا النطفية من الدرجة الأولى والثانية فيما انخفضت التغيرات في المجموعات المعالجة.


**الكلمات المفتاحية**: نيكوتين، ريسفيراترول RSV، إجهاد تأكسدي ، ROS، مضاد أكسدة.

- ✓ الفصل الأول: المقدمة
- ✓ أهمية البحث .
- ✓ أهداف البحث.
- ✓ تساؤلات البحث.
- ✓ مبررات البحث.
- ✓ منهج البحث.

## المقدمة :

يؤثر العقم على حوالي 15% من الأزواج في الولايات المتحدة وعلى نحو ما لا يقل عن 180 مليون زوجين في العالم ويكون الذكر مسؤولاً عن 20% من الحالات ويساهم بحوالي 30% إلى 40% في حالات العقم الأخرى وهنالك العديد من الأسباب التي تؤدي إلى عقم الذكور بما فيها حالات قابلة للعكس و حالات غير قابلة للعكس وعوامل أخرى كالعمر والأدوية والتعرض للسموم والمشاكل الوراثية والغرض الرئيسي من تقييم عقم الذكور هو تحديد العوامل المساهمة وتقديم العلاج للأسباب قابلة للعكس والمشورة للأسباب غير القابلة للعكس، هناك أسباب متعددة للعقم عند الذكور والتي يمكن تصنيفها لإضطرابات الغدد الصماء (قصور الغدد التناسلية ) التي تقدي بنحو 2% لـ 5% من الحالات واضطرابات نقل النطاف (مثل استئصال الأسهر ) التي تقدر بنسبة 5% من الحالات وعيوب الخصية الأولية (تشمل معايير النطاف غير طبيعية ) بنسبة 65% لـ 80% من الحالات والعقم مجهول السبب ( حيث تكون جميع معايير السائل المنوي طبيعي ويبقى الذكر عقيماً) بنسبة 10% لـ 20% من الحالات وتعد هذه التقديرات عامة حيث لا تتوفر احصائيات دقيقة بسبب نقص الإبلاغ العام والعوامل الثقافية والاختلافات الإقليمية ومن بين هذه الأسباب أيضاً التشوهات الخلقية والمكتسبة في الجهاز البولي التناسلي والتعرض للسموم البيئية والمبيدات الحشرية والفطرية والتدخين والافراط في تناول الكحول ووجود أسباب مناعية والأورام الخبيثة وأثر بعض المتلازمات مثل :Laurence-moon ,Kallmann Prader-Willi. وعلى مدى العقود الأخيرة لوحظ انخفاض في معدل النطاف على مستوى العالم حيث كان المتوسط 113 مليون /مل في عام 1940 لكنه انخفض لـ 66 مليون /مل في التسعينيات حيث انخفض المتوسط في جميع أنحاء العالم بنسبة 51,16% بين عامي 1973و2018 وزاد معدل الانخفاض بعد عام 2000 بنسبة 1,6% سنوياً بعد عام 1972 إلى 2,64 سنوياً بعد عام2000 (Leslie et all.2024) .

ويعد التدخين من الأسباب الرئيسية لزيادة الإجهاد التأكسدي الذي يسبب ضرر على جهاز التكاثر الذكري ويعد الريسفيراترول Resveratrol (RSV) من أهم مضادات الأكسدة الطبيعية الموجود في كثير من الفواكه كالعنب والتوت وله تأثيرات صحية متعددة بما في ذلك خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهاب وعلى الأورام والفيروسات والشيخوخة وأظهرت الدراسات الحديثة أن الريسفيراترول يحمي الخصى من الإجهاد التأكسدي (Reddy et all .2016).

## أهمية البحث:

نظرا لأن التدخين يعد أحد أنواع الإدمان في العالم و أحد مسببات العقم بالإجهاد التأكسدي كان لا بد من اختبار فعالية مضادات الأكسدة ومنها الريسفيراترول Resveratrol (RSV) للتقليل من أثاره الضارة خاصة على جهاز التناسلي الذكري .

## أهداف البحث:

يهدف هذا البحث إلى اختبار فعالية الريسفيراترول Resveratrol (RSV) في تخفيف الاجهاد التأكسدي الناتج عن تأثير النيكوتين على خصى الجرذان.

## تساؤلات البحث :

يطرح البحث التساؤل الآتي : هل للريسفيراترول أثر في تخفيف الإجهاد التأكسدي المُحدث بالنيكوتين على جهاز التكاثر الذكري لدى الجرذان؟

## مبررات البحث :

تشير العديد من الدراسات التي أجريت على الحيوانات والبشر حول تأثير النيكوتين السلبي على الجهاز التناسلي الذكري وعلى جودة السائل المنوي من هنا تم اختيار الريسفيراترول الذي يعد من مضادات الأكسدة لاختبار فعاليته في تخفيف الإجهاد التأكسدي الناتج عن النيكوتين في خصى الجرذان وتحسين وظيفة الجهاز التناسلي الذكري و وجودة السائل المنوي .

**منهج البحث :**تجريبي واحصائي.

✓ الفصل الثاني: الدراسة المرجعية

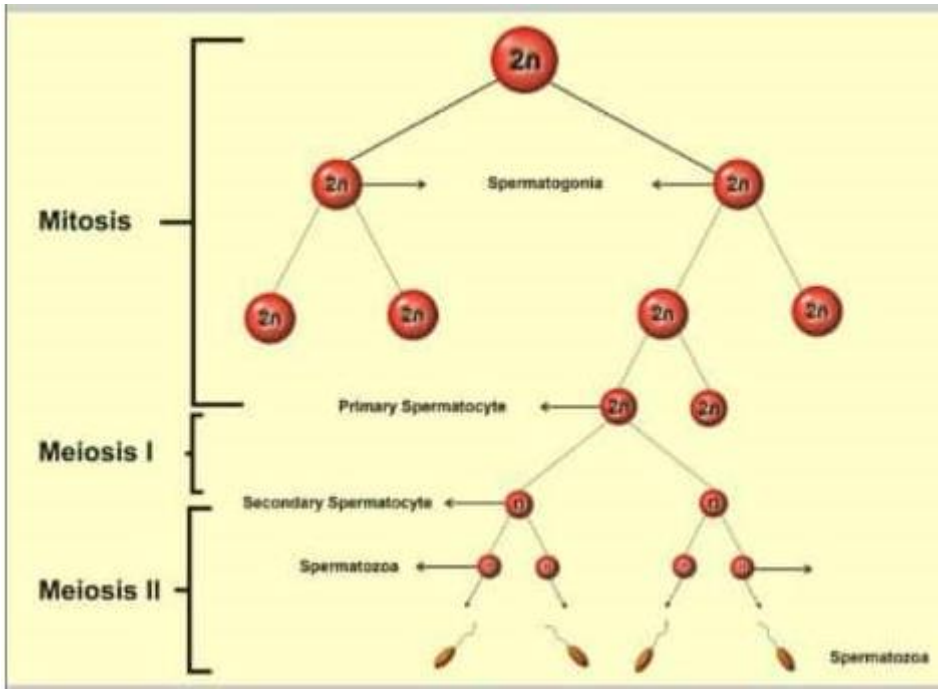
## الدراسة المرجعية:

### 2-1. الإنطاف Spermatogenesis:

تتشكل النطاف في الأنابيب المنوية Seminiferous tubules في الخصى ( الشكل رقم 1) حيث تتكاثر المنسليات النطفية Spermatogonium بعد البلوغ لتعطي الخلايا النطفة الأولية Spermatocytes Primary التي تنقسم الانقسام المنصف الأول لتعطي خلايا نطفية ثانوية Secondry Spermatocytes ثم تنقسم الانقسام المنصف الثاني لتعطي نطيفات Spermatids التي تتمايز إلى نطاف Sperms (Babakhanzadeh et all.2020).

### 2-1-2.الهرمونات المؤثرة :

يتم تنظيم هذه العملية عن طريق المحور الوطائي النخامي حيث يفرز الوطاء الهرمون الموجه للغدد التناسلية Gonadotropin- releasing hormone (GnRH) الذي يحرض الفص الأمامي للغدة النخامية على إفراز الهرمون المنبه للجريب Follicle-Stimulating Hormone ( FSH) الذي يرتبط بمستقبلات نوعية في خلايا سيرتولي، وهرمون ملوتن Luteinizing Hormone ( LH) الذي يحفز خلايا لايدغ على إفراز هرمون التستوستيرون وهو الهرمون الأساسي في عملية تشكل النطاف وظهور الصفات الجنسية الثانوية (Babakhanzadeh et all.2020).




الشكل1: مراحل تشكل النطاف (Babakhanzadeh et all.2020 ).

## 2-2.تأثير بعض المواد السامة على خصوبة الذكور:

تشكل التأثيرات السامة للمواد التي يتعرض لها البشر في شكل مواد كيميائية أو عقاقير أو إضافات غذائية خطراً على الصحة العامة ولها عواقب سلبية على خصوبة الفرد وصحة النسل (الجدول رقم 1 ) وتشكل تهديداً في ضوء ارتفاع معدلات العقم في العالم حيث أن 30% إلى 50% من حالات العقم تعود لعقم الذكور حيث أن التعرض غير الطوعي للعوامل السامة ونمط الحياة (تبغ، كحول، مخدرات ) يساهم في عيوب الخصوبة الذكرية (Miller et.2024).

الجدول1: تأثير بعض المواد الكيميائية المسببة لاضطرابات الغدد الصماء وتأثيراتها المعروفة على الخصوبة.

| | المادة المسببة لخلل في الغدة الصماء | الاستخدام المقصود وطريق التعرض | التأثيرات على الذكور | التأثيرات على الإناث |
|---|---|---|---|---|
| 1 | البيسفينول (BPA) | الأغذية الملوثة ، التغليف | انخفاض في جودة النطاف وحركتها وموت الخلايا المنشئة في الفئران | ازدياد خطر الإجهاض وانخفاض انتاج البويضات والإخصاب |
| 2 | 2-ايتيل هكسيل (k) | الأجهزة الطبية ومواد البناء والتنظيف | انخفاض انتاج النطاف وقابليتها للحياة وانخفاض في مستوى LH,FSH وضمور الأنابيب المنوية لدى الفئران | انخفاض معدل الحمل ومعدل المواليد الأحياء وانتاج البويضات |
| 3 | ميتيل البارابين (MeP) | مستحضرات التجميل وتجهيز الأغذية والألعاب والأدوية | بحاجة مزيد من البحث | انخفاض الخصوبة |
| 4 | جليفوسات | مبيد أعشاب | انخفاض عدد النطاف لدى الفئران | احتمالية وجود أمراض في الجهاز التناسلي بحاجة وجود دراسات أكثر |
| 5 | ثنائي كلورو ثنائي فينيل | المياه الملوثة والهواء والتربة والغذاء | تغير معدل الهرمونات الجنسية وعدد النطاف وحركيتها | ازدياد معدل الاجهاض وتغيرات الدورة الشهرية |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | كلورو الايتان (DDT) | الملوثين | وتركيزها | |
| 6 | فينفاليرت | مبيد حشري | انخفاض في مستوى هرمون التستستيرون وعدد النطاف وتدمير الخلايا المنشئة | يسبب تغيرات بنيوية في الأعضاء التناسلية الأنثوية ويوثر على الإباضة وضمور الغدد البطانية |
| 7 | ثنائي كلورو ثنائي فينيل كلورو ايتيلين (DDE) | المياه الملوثة والهواء والتربة والغذاء الملوثين | انخفاض في حركة وقدرة النطاف ووظيفة الميتوكندريا | معدل اخصاب و أجنة ذات جودة أقل |
| 8 | ثنائي الفينيل متعدد الكلور (PCB) | المواد الكيميائية الصناعية | تغيرات في الهرمونات الجنسية وانخفاض حركية النطاف واعتلال خصية في الجرذان | تغيرات في الدورة الشهرية |
| 9 | فينكلوزولين | مبيد فطريات | اعتلال خصية في الجرذان | يوثر على تعبير مستقبلات الاستروجين والبروجستيرون وتأثيرات ذكورية على الإناث |
| 10 | الديوكسينات | التبيض والمبيدات الحشرية وحرق البلاستيك الطبي والنفايات | | تغيرات في نمو الثدي وازدياد خطر الاصابة بسرطان الثدي واحتمالية الاصابة ببطانة الرحم المهاجرة |
| 11 | جينستين | منتجات مشتقة من | انخفاض مستوى هرمون | تغيرات في الدورة |

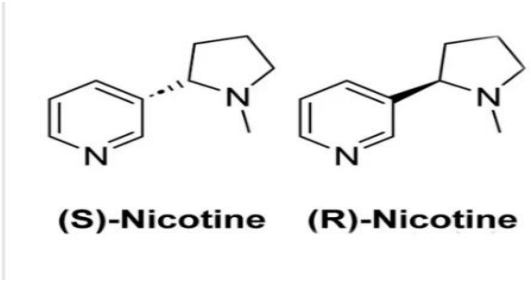
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | فول الصويا | التستيرون وهرمون LH وعدد النطاف | الشهرية وانخفاض في وظائف المبيض والخصوبة |
| 12 | النيكوتين | التدخين | انخفاض حركة وعدد النطاف وازدياد تشوهاتها في دراسة أُجريت على 5865 شخص أظهرت وجود ارتباط بين التدخين ومعايير السائل المنوي (Sharma et all.2021) | |

(Miller et.2024)

## 2-2-1.النيكوتين Nicotine:

قلويد كيرالي مركب عضوي يحتوي على النيتروجين ويوجد بشكل طبيعي في العديد من أنواع نباتات الفصيلة الباذنجانية وهو المكون الرئيسي لنبات التبغ حيث يتم استخراجه بشكل طبيعي واستخدامه في العديد من المنتجات مثل السجائر والسيجار وغيرها .

(S)-نيكوتين يوجد بكميات كبيرة في نبات التبغ ويعبتر مسبباً للإدمان بشكل رئيسي ،(R)-نيكوتين يوجد بكميات أقل في نبات التبغ ويعتبر أقل إدماناً (الشكل 2 ) ويتم أيضاً تصنيع النيكوتين كيميائياً حيث اكتسب أهمية كبيرة في العقود القليلة الماضية بسبب القيود البسيطة التي فرضتها إدارة الغذاء والدواء على النيكوتين الصناعي حيث يعتبر أقل ضرراً على البيئة ولسهولة تصنيعه وانخفاض التكلفة وعدم وجود شوائب سامة التي تتشكل أثناء الاصطناع من قلويدات سامة ومعادن ثقيلة ومركبات فينولية (Nisathar et all.2024).




الشكل2: البنية الكيميائية للنيكوتين (Nisathar et all.2024 )

## 2-2-1-1.آليات تأثير النيكوتين على الخصية :

يعد التدخين عادة شائعة لها آثار ضارة معروفة على الصحة العامة والصحة الإنجابية حيث تصل نسبة 37% من الأزواج الذين يرتادون لمراكزالخصوبة ، و يعد من أكثر المواد شيوعاً وضرراً لأنه يمكن امتصاصه بسرعة من خلال الأغشية المخاطية من الجهاز التنفسي والفموي ،وتم النشر على أن النيكوتين ومستقلباته يمكن أن تصل إلى الخصيتين وتمارس تأثيرات على تكوين النطاف وخصوبة الذكور من خلال آليات مختلفة منها الإجهاد التأكسدي واختلال التوازن الهرموني وموت الخلايا المبرمج . يعمل النيكوتين على مستقبلات الاستيل كولين النيكوتينية (nAchrs) التي تتألف من 5 تحت وحدات مرتبة حول ثقب مركزي والتي ترمز من قبل 17 جين مختلفة مما يؤدي لظهور أنواع فرعية مختلفة من المستقبلات ذات خصائص وظيفية مميزة مثل انتقائية الايونات والسلوك الحركي ، وبالإضافة لدورها في الجهاز العصبي تنتشرفي الأنسجة غير العصبية مثل الجهازالمناعي والخلايا الظهارية والأعضاء التناسلية ، وتم التأكيد على وجودها في الجهاز التكاثري الذكري ممايسمح بافتراض أنها تلعب أدواراً مهمة في وظائف الخصية ،ولقد تم الكشف في أنسجة الخصية أن أعلى مستويات تعبير mRNA لتحت وحدات α-7,α-4,α-5,α-9,β(1-3) (Barbagallo et all.2024).

## 2-2-1-1-1.نماذج حيوانية معرضة للنيكوتين :

يتأكسد النيكوتين داخل الجسم إلى مستقلبة الكوتينين والذي يتميز بنصف عمر ممتد ويمكن أن يؤثر على الجهاز التناسلي الذكري والخصوبة فقد ثبت أن التعرض للنيكوتين يسبب تغيرات نسيجية كبيرة في الخصية بما في ذلك انخفاض وزن الخصى و وقطر الأنابيب المنوية، وقد أظهرت الفئران التي أعطيت نيكوتين سماكة في الغلالة والتي ترجع على الأغلب لزيادة ألياف الكولاجين، وقد سبب التعرض للنيكوتين لدى الأجنة والرضع تغيرات مورفولوجية في الخصية تتميز بوجود عدد أكبر من الأنابيب المنحلة في الفئران التي يبلغ عمرها 7 أشهر مقارنةً مع الشاهد ، كذلك زيادة شدة الحماضات السيتوبلاسمية مما يشير أن موت الخلايا كان بسبب النخر كذلك سببت تغيرات أخرى مثل انفصال الظهارة المنوية عن الصفيحة القاعدية، و أظهرت القوارض اعتماداً على الجرعة وزمن التعرض أنابيب منوية أصغر مصحوبة بضمور وتنكس مع انخفاض في عدد خلايا لايدغ ، كذلك انخفض مستوى mRNA للجينات المفتاحية لتكوين الانزيمات الستيرويدية (CYP11A1,3βHSD1,CYP17A1,17β-HSD3,NR5A1) ويمكن تفسير الضرر الناجم عن النيكوتين من خلال :

1- التأثير المباشر على خلايا الخصية من خلال زيادة مستوى الإجهاد التأكسدي ، ضرر في DNA وزيادة الموت الخلوي المبرمج.

2-غير المباشر على المحور الوطائي النخامي مما يؤثر على إنتاج الهرمونات (Barbagallo et all.2024 ).

يعمل النيكوتين على توليد أنواع الأوكسجين النشطة Reactive Oxygen Species (ROS) التي تسبب ضرراً في DNA والبروتينات واللبيدات وتُعد زيادة علامة الاجهاد التأكسدي زيادة مستوى Malondialdehyde (MDA) وانخفاض الانزيمات مضادة للأكسدة مما يحفز موت الخلايا المبرمج حيث ارتفع تعبير البروتينات المعبر عنها من قبل جينات (P53,Bax,Cleaved Caspase3) وانخفض تعبير البروتينات المضادة للموت الخلوي المبرمج(Bcl2Like2-Bcl-2 L2) في الخصى المعرضة للنيكوتين ، كذلك يمكن أن يحث النيكوتين على استجابة التهابية في الخصيتين بزيادة التعبير عن السايتوكينات الالتهابية ممثل: Interleukin-1B (IL-1B), Tumor necrosis factor-alpha (TNFα) وتفعيل المسارات الالتهابية في الخصى المعرضة للنيكوتين وأظهرت الخلايا الجنسية والخلايا النطفية الأولية صبغة ايجابية لـ Cyclooxygenase 2(COX2) عندما تعرضت للنيكوتين وبينت دراسات أخرى نتائج مماثلة عندما تعرضت فئران مصابة بالسكري للنيكوتين حيث لوحظ زيادة تعبير: COX-2 Nuclear factor kappaB ($NF\text{-}_KB$) ,

Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) في الخصى المعزولة من الحيوانات ، يؤدي الالتهاب إلى مزيد من اتلاف أنسجة الخصية وإضعاف عملية تكوين النطاف (Barbagallo et all.2024).

أظهرت الدراسات أن التعرض للنيكوتين يعطل التوازن الهرموني اللازم لتكوين النطاف بشكل طبيعي لكن الإجماع على التغيرات الهرمونية غير مؤكد مثلاً أدى تعرض بعض المجموعات إلى النيكوتين لزيادة هرمون البرولاكتين و هرمون ملوتن Luteinizing Hormone (LH) ولانخفاض مستوى هرمون Follicle-Stimulating Hormone (FSH) الهرمون المنبه للجريب و لوحظ مستوى أعلى من هرمون البرولاكتين ومستوى أقل من هرمون LH في المجموعات المعالجة بالنيكوتين في دراسات أخرى وأكدت الدراسات أن التعرض غير المباشر أثناء الرضاعة يسبب تغيرات على المحور الوطائي النخامي الدرقي مما يؤدي لزيادة تركيز FSH,LH في بلازما الجرذان المعرضة للنيكوتين اتفقت معظم الدراسات أن النيكوتين يؤدي لانخفاض تركيز هرمون التستستيرون وذلك بسبب تحفيز الالتهام الذاتي في خلايا لايدغ حيث ازداد تعبير الجينات المرتبطة بعملية الالتهام الذاتي مثل LC3,Beclin وتم ضبط عملية الالتهام الذاتي في خلايا لايدغ من خلال فرط متيلة منطقة محضض الجين TCL1 والذي يقلل من تعبير البروتين (TCL1) Leukemia\Lymphoma Protein1 وبالتالي يعيق تفعيل المسار المضاد TCL1-mTOR للالتهام الذاتي وتبين أثر النيكوتين السلبي على خلايا لايدغ المزروعة من خلال تثبيط تعبير وفعالية الأنزيمات الستيرويدية مثل : بروتين التنظيم الحاد الستيرويدي Steroidogenic acute regulatory protein (STAR)، أنزيم القطع الجانبي ,3β هيدروكسيستيرويد ديهيدروجينيز، 17,1الفا هيدروكسيلاز، 17,20لياز ، وعامل الستيرويد1 (Barbagallo et all.2024).

## 3-2.الريسفيراترول Resveratrol (RSV):

الريسفيراترول (RSV) (3,4,5 trihydroxystilbene) مركب عديد فينول غير فلافونيددي طبيعي يتألف من حلقتين عطريتين ترتبطان ببعضهما بجسر ميتيلي يوجد في كثير من النباتات بشكل خاص العنب و التوت والفول السوداني وهو مركب جيد الامتصاص ويستقلب بسرعة ويتم طرحه عبر البول .

يشتق من الفينيل آلانين خلال تفعيل اصطناع أنزيم Stilbene , ويوجد بشكلين مماكبين Trans,Cis RSV (الشكل3) ويعد الشكل Trans أكثر ثباتاً وفعالية من الشكل الثاني والذي ينتج من الشكل Transبتأثير الأشعة فوق البنفسجية على جزيئة الريسفيراترول أثناء تخمير قشور العنب أو عند pHمرتفع .

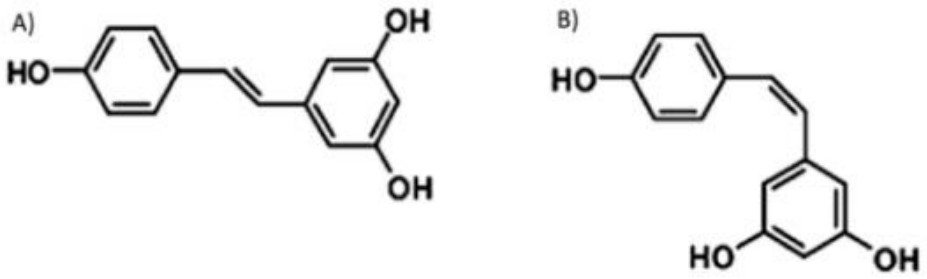



**Figure 1.** Chemical structures of (**A**) trans- and (**B**) cis- resveratrol.

الشكل3: المماكبين المفروق والمقرون (Chimento et all.2019)

وتعد وظيفة الريسفيراترول هي حماية النباتات من الفطريات و العوامل البيئية .

(Chimento et all.2019)

أظهرت الدراسات السريرية فوائد الريسفيراترول على الإنسان في بعض الأمراض كالزهايمر وأمراض القلب والسمنة وضغط الدم والسكري وبعض الأورام كسرطان القولون والثدي علاوة على ذلك فهو آمن في الجرعات المرتفعة (الجدول رقم 2) (Mongioi et all.2021).

من المعروف أن فعالية البولي فينولات كمضادات أكسدة تعود لوجود مجموعات الهيدروكسيل والتي تخفض أنواع الأوكسجين النشطة (ROS) والجذور الحرة وزيادة معدل اصطناع مضادات الأكسدة الداخلية وتعُود خصائصه كمضاد للأكسدة إلى قدرته على تقليل الأكسدة المحفزة بالنحاس وتثبيط أكسدة البروتينات الدسمة منخفضة الكثافة Low –density lipoprotein (LDL) وتشير دراسات عدة إلى أن RSV يخفض تركيز البروتين الدهني ApolipoprotenB (ApoB).

ومعدل إفراز الدهون الثلاثية واسترات الكوليسترول داخل الخلايا وهذا يحمي من تصلب الشرايين .

وتعود خصائصه كمضاد للالتهاب إلى تثبيط الأنزيم COX-1,COX2 (شكلان متماثلان لأنزيم السيكلوأكسجيناز وكلاهما يشارك في إنتاج البروستاغلاندين ) والفعالية التحفيزية لـ lipoxygenas -5 مما يليه من تثبيط للبروستاغلاندين و Thromboxaneو Leukotriene.

يثبط RSV تشكيل العوامل الكيميائية وتكتل الصفائح الدموية مما له فعالية في حماية القلب كما أنه يزيد من تعبير أنزيم الصانع لأكسيد النتريك البطاني Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) وهو( أنزيم أساسي لإنتاج nitric oxide أكسيد النيتريك (NO) لمعالجة خلل وظائف البطانة في الأوعية الدموية ) كما له دور واقي عصبي عن طريق زيادة مقاومة الاجهاد الخلوي و طول العمر عن طريق زيادة فعالية SIRT1 وهو من عائلة السيروتونينات Sirtuins (SIRTs) التي تضم بروتينات تمتلك فعالية إزالة الأستيل (بروتين مزيل للأستيل أي يزيل مجموعة الأستيل من البروتينات الأخرى) .

كما أنه يثبط تعبير الجين CYP1,CYP2 والسايكلوجينات والكينازات مثل بروتين كيناز C و$NF\text{-}_kB$ بالتالي يمتلك فعالية وقائية وعلاجية ضد بعض أنواع الأورام (Chimento et all.2019) .

الجدول2: يلخص الآليات الأساسية التي من خلالها يمارس RSV آثاره البيولوجية .

(Chimento et all.2019)

| الأثر البيولوجي | الآلية |
|---|---|
| مضاد أكسدة | • يقلل من ROS والجذور الحرة ويزيد من الاصطناع الحيوي لمضادات الأكسدة الداخلية .<br>• يقلل من الأكسدة المحفزة بالنحاس .<br>• يثبط من أكسدة البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة LDL.<br>• يثبط من أكسدة الليبيدات الغشائية.<br>• يخفض من تركيز الداخل الخلوي ل APOB ومعدل افراز الدهون الثلاثية واستيرات الكولستيرول . |
| مضاد للالتهاب | • يثبط COX1,COX2والنشاط التحفيزي لـ 5-Lipoxygenase.<br>• يثبط الهيستامين ,PAF,TNFα |
| واقي قلبي | • يثبط تشكل العوامل الكيميائية وتكدس الصفيحات الدموية .<br>• يزيد من تعبير eNOS واصطناع NO |
| واقي عصبي | • يزيد من فعالية STRT1 |

| | |
|---|---|
| | • يقلل من إنتاج السايتوكينات في الخلايا الدبقية الصغيرة المفعلة.<br>• منع ضرر الجذور الحرة من خلال تفعيل مسار STRT1.<br>• يبطئ التدهور في الزهايمر. |
| مضاد للسرطان | • عن طريق تثبيط :<br>• Cycloogenases,$NF_kB$,الكينازات مثل : بروتين كيناز C<br>• CYPA1,CYPB2.<br>• ويحث أيضاً على الموت الخلوي المبرمج ويثبط الانقسام في عديد من الأورام: الكولون، سرطان الجلد، المبيض، عنق الرحم، الكبد، البروستات، الثدي، البنكرياس، بطانة الرحم، سرطان الدم اللمفاوي |

(Chimento et all.2019)

## 2-3-1.الحركية الدوائية:

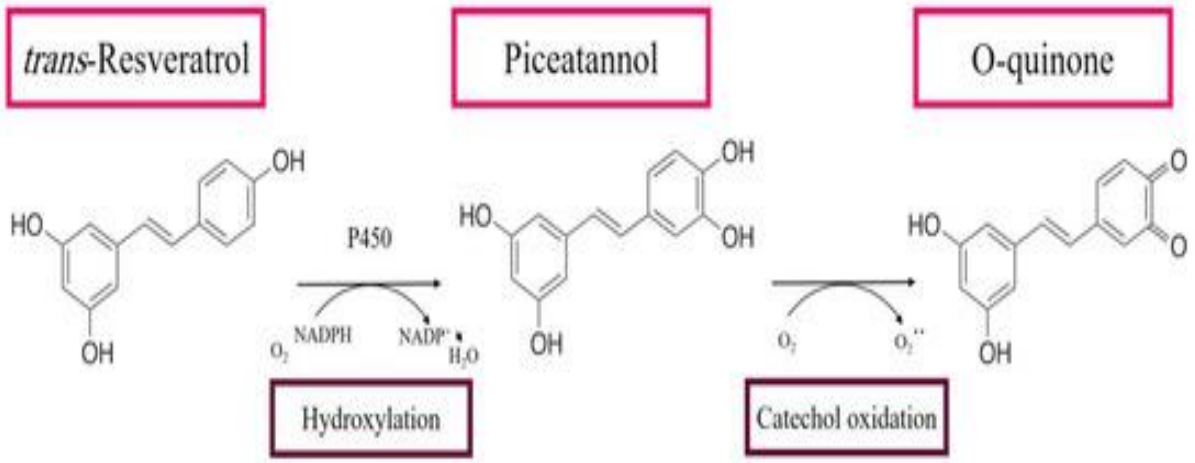
الاستخدام التجاري لـ RSV محدود بسبب التوافر الحيوي المنخفض و الاستقلاب السريع كذلك يمتلك انحلالية منخفضة (0.03g/L) ويتأثر ثباتية المركب وانحلاله بدرجة الحرارة و pH حيث كانت انحلالية 64µ /ml عند pH1.2 بينما أصبحت ml/61,50µ عند 7,4 , 6.8 pH. وأظهرت نفس الدراسة أنه تكون ثباتية المركب بدرجة حرارة الغرفة أو الجسم بالوسط الحمضي فقط ويكون أكثرا استقرارا في الشكل السائل في درجة حرارة و PH منخفضين وبعيدا عن الضوء والأوكسجين .

بعد الأخذ الفموي يمتص RSV بالانتشار السلبي أو عن طريق تشكيل معقدات مع نواقل مثل الانتغرينات وLow –density lipoprotein (LDL ) و الألبومين حيث بالوسط الحمضي بالمعدة يميل لأن يكون ثابت لكن يمكن أن يتحلمه لقسيمات فينولية أو أن يخضع للتحول الأيزوميري.

ويتم ربطه بالسكر بواسطة البكتريا المعوية (Resveratrol -3-O-beta-glcoside) ثم يمتص بالأمعاء.

تطرأ تعديلات على الريسفيراترول في الأمعاء والكبد حيث تقوم البكتريا بتفكيكه إلى Benzoic ,propionic acids,phenyllacetic بيمنا الطور الثاني يتم في الكبد حيث يستقلب RSV منتجاً نواتج ميتيلية وكبريتية ومضافا لها الغلكورونيد والتي تمتاز بالنشاط الحيوي للمركب الأصلي .

في الكبد يستقلب إلى piceatannol الذي يمكن أن يتحرر في الدم ثم إلى piceatannol gulcuronides أو piceatannol sulfat التي يمكن أن تعود إلى الأمعاء وتبين أنه RSV يزيد من استقلابه عن طريق تعزيز فعالية أنزيمات نزع السمية في الطور الثاني في الكبد (الشكل رقم4) .




الشكل 4: استقلاب الريسفيراترول في الكبد

( Shiato et all .2020)

خمسة مستقلبات وجدت في البول : , RSV monosulfat, نظيران منRSVmono gulcuronide , monogulcuronide dihydro-RSV , monosultat dihydro-RSV
وتبين أن مستقلبات RSV الموجودة في البلاسما هي .RSV-4-O-glucuronide , RSV-3-O-sulfat .
(Chimento et all.2019)

## 2-3-2. مشتقات RSV:

أظهرت دراسات عدة اصطناع نظائر لل RSV أقوى منه وتمتلك فعالية بيولوجية وحركية دوائية أفضل منه حيث نفذت مناهج عدة لإنتاج مشتقات RSV مختلفة التركيب حيث امتلاك 3 مجوعات هيروكسيل حرة في هيكل ال RSV يجعله معرضاً بشكل كبير لتفاعلات الربط في الطور الثاني والذي يؤكد توافره الحيوي المنخفض حيث تلقت مشتقات ال RSV الهالوجينية والميتيلية والهيدروكسيلية اهتمام كبير لأنها تمتلك فعالية بيولوجية أفضل وحركية دوائية أفضل وزيادة في التوافر حيوي.
الميتوكسيل يزيد من استقرار الاستقلاب وزمن المتطلب للوصول إلى قمة تركيزه في السيتوبلاسما لذا إعطاء 3,4,5,4`tetramethoxystilbene للفئران أظهر حركية دوائية أفضل من RSV لوجوده في مستويات أعلى في مخاطية الكولون والدماغ و الأمعاء الدقيقة والتوافر الحيوي للمركبات الميتوكسيلية يعتمد على امتلاكها مجوعة الميتوكسيل .

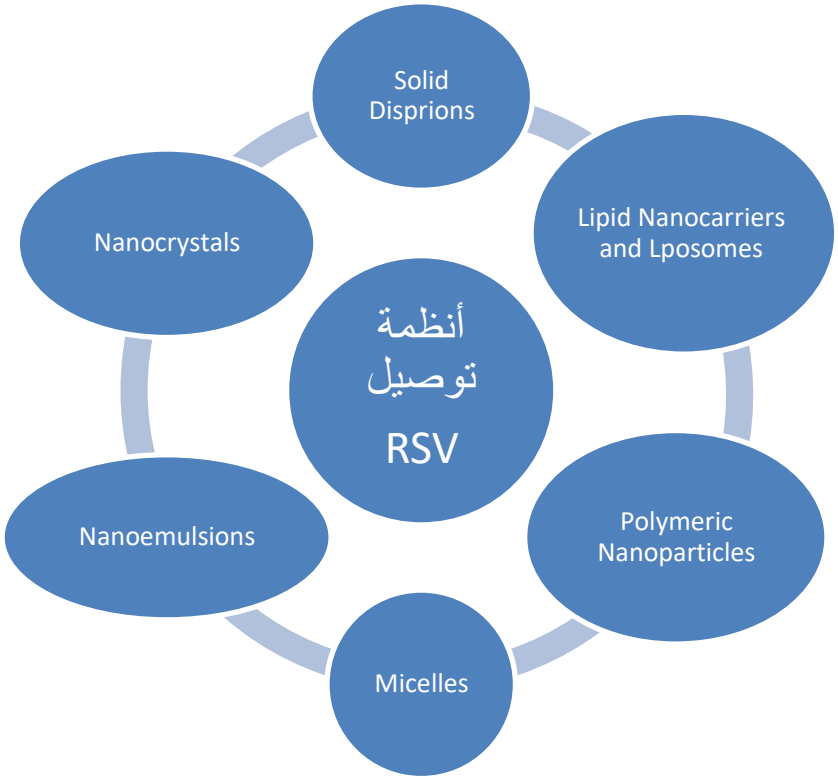
بشكل عام المشتقات متعددة الهيدروكسيل والتي تحمل أقل من 3 مجموعات هيدروكسيل تعرض توافر حيوي منخفض حيث أن أظهر trans -3,5,2`,4`-tetrahydroxystilbene
انحلالية أفضل بالتالي امتصاص أسرع لوجود مجموعة هيدروكسيل إضافية، وإضافة إلى ذلك وجود مجوعات الهالوجين يجعله محب للدهون ويحسن توافره الحيوي التطبيقات العلاجية لهذه المركبات
(Chimento et all.2019)

## 2- 3-3. الريسفيراترول كأستروجين نباتي (Phaytostrogen):

الاستروجينات النباتية مشتقة طبيعياً من النباتات ويشير من اسمها إلى التشابه مع الاستروجين وتنقسم الاستروجينات النباتية إلى 3 مجموعات :البولي فينول والفلافونوئيدات والأيزوفلافونوئيدات ،وبسبب التشابه البنيوي والوظيفي مع الاستروجين (17beta-estradiol benzoate) لذا تعد كمواد هامة في الصحة الانجابية البشرية، منذ أكثر من عشرين سنة تم النشر على أن RSV يرتبط بمستقبل الاستروجين (ER) ويفعل النسخ مع ذلك تعد الاستروجينات النباتية منبهات ضعيفة لمستقبل Estrogen receptor (ER) وقادرة على إحداث أثر في التراكيز المرتفعة ،أشارت دراسات سابقة لآلية ارتباط RSV التي تعتمد على مستقبل ألفا (ERα)لأن التشابه أكثر لـ RSV مع diethylstilbes estrol (DES) الذي يتمتع بألفة أعلى مع(ERα ) .
أشارت دراسات عدة أن الريسفيراترول والعديد من المركبات الكيميائية الأخرى من أصل نباتي كالجنيستين والكومستيرول تعمل على مستقبلات الاستروجين (ERs) حيث تحوي على حلقة أو حلقتين من ست ذرات كربون مع بدائل هيدروكسيلية تحاكي الاستراديول فتعمل كناهض agoniste لمستقبلات ألفا و بيتا (ERs) ( Novakovic et all.2022).

## 2-3-4.دراسات تحسن من التوافر الحيوي لـ RSV عن طريق تحويله لأشكال نانوية:

بسبب انحلاليته الضعيفة في المحاليل المائية فزيادة الانحلالية ممكن أن تزيد من معدل التوافر الحيوي لذلك طورت أنظمة عدة خلال عقود لتحسين التوافر الحيوي وتسهيل الامتصاص السريع لكميات كبيرة من RSV.
تحميل RSV ضمن جزيئات نانوية من poly-lactc-coglycolic acid(PLGA) زادت من التوافر الحيوي إلى نحو 335.7% مقارنةً ب RSV بمفرده لدى الجرذان، كذلك تعزز الجزيئات النانوية من الفعالية العلاجية لـ RSV خاصةً ضد بعض الأنماط السرطانية داخل الجسم ***In vivo*** حيث ازداد انتشار RSV وخفض من حجم الورم في الدماغ، المبيض والكولون والمستقيم .حيث تساعد أنظمة التوصيل (الشكل رقم 5 ) في تخفيف الآثار الجانبية للجرعات العالية لـ RSV ليس فقط في معالجة الأمراض بل أيضاً في الأمراض التي يمكن أن يكون فيها RSV فعال علاجياً (Chimento et all.2019).




الشكل5: أنظمة توصيل RSV (Chimento et all.2019)

### 2-3-4-1.اختبار الأشكال النانوية على حفظ النطاف باستعمال RSV (الأشكال المختلفة):

هدفت دراسة (Mohammadzadeh et all.2021) لدراسة أثر مضادات الأكسدة على العقم وضعف الخصوبة عن طريق أنظمة توصيل الأدوية المتطورة واستخدام جسيمات نانوية كحاملات قابلة للتحلل البيولوجي حيث تم استخدام عوامل هرمونية في هذه الدراسة ومضادات أكسدة داخل جسيمات نانوية لزيادة فعالية مضادات الأكسدة في وسط دراسة النطاف حيث جمعت 10 عينات لمرضى يعانون من ضعف النطاف وقسمت لـ 10مجموعات وحضنت النطاف مع أشكال حرة من الأدوية أو محمولة بنواقل نانوية تحتوي على RSV,Catalas,والتستستيرون RSV-Catalas لمدة 45 دقيقة، قيم DNA ومعايير النطاف وتعبيربعض الجينات قبل وبعد التجميد وأظهرت النتائج قبل التجميد جميع النواقل النانوية والتستسيرون الحر أظهرت حركة أعلى مقارنةً مع الأدوية الحرة بينما التستستيرون الحر و RSV-Catalas الحر كان لديهم ضرر أعلى لـ DNA مقارنةً مع النواقل النانوية ، والأوساط قبل التجميد كانت تعبير الجين HSP70 أقل في أوساط التستستيرون المنقول بالليبوزومات النانوية والليبوزومات الفارغة بينما بعد التجميد لوحظ انخفاض ملحوظ بحركية النطاف في مجموعة RSV-Catalas الحر وزيادة في عيوشية النطاف عند التستستيرون الحر والتستستيرون المنقول

باليبوزمات النانوية والفارغة ولخصت الدراسة أن النواقل يمكن أن تحسن DNA ومعايير النطاف قبل وبعد التجميد بزيادة فعالية مضادات الأكسدة لذا يمكن التوصية بها في مخابر الالقاح الصناعي .

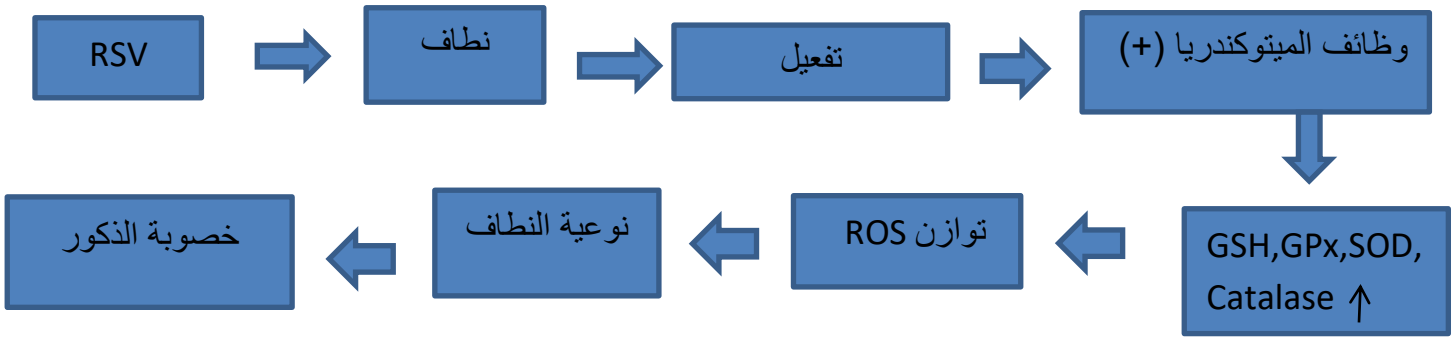
هدفت دراسة (Najafie et all.2019) إلى اختبار أثر RSV وRSV المحمول ببنى ليبيدية نانوية (NLC) على السائل المنوي المحفوظ بالتبريد للديك واختبرت التراكيز (RSV(0,20,40,60 µ mol و RSV_NLC(0,20,40,60 µ mol) وتم تقييم الحركية والعيوشية ووظائف الغشاء البلاسمي ومستوى Malondialdehyde (MDA) ومستوى الأنزيمات المضادة للأكسدة Super oxide dismutase (SOD), Glutathione peroxidase (GPx ) بعد الذوبان وأظهرت النتائج تحسن بالحركية عند التركيز 40µ mol بكلا التجربتين وكذلك القدرة الاخصابية والعيوشية ووظائف النطاف مقارنة بالشاهد وكانت نسبة الموت الخلوي عند التركيز40 µ mol أقل مقارنة بالتركيز 60µ والشاهد في كلا التجربتين وكذلك فعالية الميتوكندريا كانت أعلى عند التركيز40 µ mol بكلا التجربتين مقارنة بالتراكيزRSV( 20,60µ) و( 60µ )RSV-NLC والشاهد وعند التركيز40 µ mol انخفض مستوى MDA وتحسنت القدرة الكلية لمضادات الأكسدة لكن لم تتأثر المورفولوجيا ولا SOD وتشير النتائج أن تزويد الوسط بتركيز 40 µ RSV و 40 µ RSV-NLC يؤدي لنتائج أفضل على جودة النطاف المجمدة للديك.

هدفت دراسة (Zakietall et all.2024) لاختبار فعالية RSV المحمل على جزيئات أكسيد الزنك النانوية (ZNO) في تحسين الخلل الوظيفي في الخصية الناتج عن الإجهاد التأكسدي بالصاد الحيوي levofloxacin (LFX) في الجرذان حيث قسم 50 جرذ albino لـ 5 مجموعات منها الشاهد ،مجموعة عولجت ب (ZN-RSV) تركيز 20mg/kg بحله بالماء المقطر فموياً ،مجموعة أعطيت LFX بتركيز 40mg/kg فموياً بحله بالماء ،مجموعة أعطيت (ZNO ) بتركيز 20mg/kg بحله المقطر فموياً ،مجموعة ( ZN-RSV )حيث استمرت هذه الدراسة لمدة شهرين تم تقييم بعض المعايير LH,FSH,SOD,MDA,NO,CAT وكذلك حركية و عيوشية وتركيز النطاف حيث أظهرت النتائج أن المجموعات المعرضة لـ LFX أظهرت قيم منخفضة من هرمونات LH,FSH التستستيرون وأيضاً الانزيمات المضادة للأكسدة NO,SOD,CATونوعية النطاف والتفاعل المناعي BCL-2 ومستوى MDA أعلى مقارنةً مع الشاهد ومجموعة ZN-RSV بينما تحسنت الأثار الضارة لـ Levofloxacin في المجموعات المعالجة(ZNO+ RSV) ومقارنة بالمجموعات المعالجة ب (LFX+ZNO) حيث أظهر فعالية أفضل و تحسنات ملحوظة أكثر حيث يمكن أن يكون RSV المحمل على جزيئات نانوية من أوكسيد الزنك حل علاجي ممكن للإجهاد التأكسدي المسبب لمشاكل الخصوبة بسبب Levofloxacin.

## 2-3-5.أثر RSV على خصوبة الذكور:

تلعب قدرة RSV كمضاد أكسدة دور مهم في حفظ خصوبة الذكور حيث يتم الحفاظ على المستوى المقبول من الاجهاد التأكسدي عند تفعيل مسار نقل الإشارة Adenosine monophosphate- activated protein kinase (AMPK) (مستشعر طاقة خلوي ينظم عمليات الاستقلاب عن طريق تفعيل مسارات مولدة لأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP ). فتم الاقتراح أن هناك جزيئات بولي فينول مثل RSV تظهر فعّالية مضادة للأكسدة تؤثر على وظائف الميتوكندريا حيث تم التأكيد على وجود علاقة بين معايير وظائف الميتوكندريا (سلامة الغشاء ،فعالية معدل التنفس ،إنتاج ROS) ونوعية النطاف البشرية حيث تعد الميتوكندريا العضيات الأساسية لبقاء السائل المنوي والنضج ومثل هذه الفوائد تعود من خلال مسار AMPc المعتمد على بروتين كيناز وهو أهم المسارات التي يتوسط تفعيلها RSV إما من خلال تقليل إنتاج ROS في الميتوكندريا وتثبيط الأكسدة الليبيدية أو من خلال زيادة تعبير الأنزيمات المضادة للأكسدة الأساسية: Gps,Catalase,SOD وكل العوامل السابقة تؤثر على عملية تكوين النطاف وأظهرت الدراسات آثار تعرض الميتوكندريا لتراكيز مرتفعة من RSV حيث يؤثر بالتراكيز المختلفة على وظائف الميتوكندريا ،وعلى أي حال يحسن RSV نوعية السائل المنوي عند إضافته إلى وسط التجميد حيث يمنع ضرر الإجهاد التأكسدي الضار بالنطاف لكن لم يمنع فقدان الحركية ربما يعود ذلك لخصائصه مضادة للالتهاب بالأخذ بعين الاعتبار دور البروستاغلاندين في حركية النطاف ،وتبين أن أثر 30µ mol من RSV على خصوبة الرجال الذين يعانون من ضعف بالنطاف أظهرت تحسناً ملحوظاً للسائل المنوي (الحركية ،العيوشية ،التفاعل الأكروسومي) حيث تبين أثر RSV على خصوبة الذكور ليس فقط من خلال التغيرات الهرمونية بل التحسين المباشر لوظائف النطاف (Novakovic et all.2022 ) .

يفعل RSV مسار AMPK في النطاف هو كيناز رئيسي يشارك في تنظيم حالة الأكسدة والارجاع الخلوي بتفعيله للمسار الاستقلابي تحت ظروف الشدة وتوجد البروتينات على كامل السوط وفي المنطقة بعد خط الاستواء والذي يرتبط بوظيفة أعلى في الميتوكندريا وبالتالي فعالية عظمى لأنزيمات GPx. GSH, SOD, والتي تحارب ROS وبالتالي تحسين نوعية النطاف ثم الخصوبة (الشكل رقم 6)
.(Pasquariello.2020)




الشكل6: أثر RSV على النطاف (Pasquariello.2020 )

يعمل كمنظم في الجهاز التكاثري الذكري فهو يجتاز الحاجز الدموي الخصيوي ويمكن القول أنه يحسن نوعية النطاف ويزيد من تركيز هرمون التستستيرون وعدد النطاف في البربخ في البشر و الحيوانات المنزلية وذلك بسبب التحفيز للمحور الوطائي النخامي التناسلي بدون آثار جانبية على الخصى ، استخدم RSV في معالجة ضعف الخصوبة عند الرجال الذين يعانون من انعدام النطاف حيث حفز RSV تشكل النطاف عن طريق تحسين الأثر المستحث ب2,5hexanedione في هذه الدراسة نظم RSV تعبير الواسم البروتيني C-kit الموجود في أغيشة الخلايا النطفية (Pasquariello.2020 ).

## 2-3-5-1.أثر RSV على بعض المواد الكيميائية المؤثرة على خصوبة الذكور:

بينت دراسة (Liu et all.2018) أثر RSV كمضاد أكسدة قوي على الإجهاد التأكسدي المستحث بالنيكوتين على خلايا لايدغ كنموذج خلوي حيث يعد الإجهاد التأكسدي عامل رئيسي للعقم وضعف الخصوبة عند الذكور وقد أظهرت نتائج الدراسة أن المعالجة ب RSV حسنت عيوشية الخلايا وفعالية SOD والفعالية المضادة للموت الخلوي وترافق الأثر مع زيادة تنظيم لعملية الالتهام الذاتي في الخلايا المتضررة وعزز من فسفرة activated protein kinase (AMPK ) وخفض من فسفرةMammalian target of rapamycin (mTOR ) ولخصت الدراسة أن RSV يمكن أن يظهر آثار وقائية خلوية ضد الإجهاد التأكسدي بتفعيل مسار الالتهام الذاتي AMPK\Mtor.

عُرف أن التدخين والتلوث البيئي يؤثر سلباً على خصوبة الذكور لذلك بحثوا في دور RSV على ضرر النطاف المستحث بBenzo-apyrene(Bap) وهو مركب هيدروكربوني متعدد الحلقات عطري ينتج عن الاحتراق غير الكامل للوقود الاحفوري وتدخين التبغ وعوادم الديزل ، يسبب Bap زيادة انتاج ROS وبالتالي اجهاد تأكسدي ، فتمت دراسة أثر Bap, RSV على نطاف بشرية في الزجاج وذلك بتقيم الحركية الكلية والتقدمية للنطاف ووظائفها الحيوية ، ثبط مركب Bap كلاً من الحركية الكلية للنطاف والتقدمية اعتماداً على التركيز،

عند تركيز 15µ/ml عاكسRSV بشكل ملحوظ الأثر الضار ل Bap بالتالي يمكن اعتبار RSVخيار علاجي عند مرضى العقم مجهول لكن بحاجة لدراسات أكثر(Mongioi et all.2021) .

أظهرت دراسة (CWang et all.2024) إلى السمية الناتجة عن

3-Monochloropane-1,2diol (3-MCPD) وهو ملوث منقول بالغذاء منتشر على نطاق واسع يؤدي إلى ضعف الخصوبة لدى الذكور ولذلك هدفت الدراسة إلى تقليل السمية المحدثة ب 3-MCPD باستخدام RSV لمدة 7أسابيع على جرذان Sprague-Dawley كحيوانات تجربة أدى إعطاء 3-MCPD إلى انخفاض في أوزان الخصى والبربخ واضطرابات في تكوين النطاف وتغيرات نسيجية مرضية بينما المعالجة ب RSV خففت من الآثار الضارة ،أحدث 3-MCPD استجابة التهابية والتي عوكست بRSV مع انخفاض في مستوى السايتوكينات وتعديل في تعبير CD206 وهو واسم للخلايا البلعمية المفعلة وتقترح هذه الدراسة أن RSVحسن من الأثر السام لـ 3-MCPD المحدث لسمية تناسلية وأن يمكن استخدامه كعامل مساعد على الصحة التناسلية لدى الذكور.

بينت دراسة (Mitra et all.2022 ) الأثر المحسن لـ RSV ضد السمية المحدثة نتيجة التعرض شبه المزمن للمعادن الثقيلة ك الكادميوم والرصاص وهي معادن غير قابلة للتحلل البيولوجي واسعة الانتشار، حيث قسمت حيوانات التجربة لـ 4 مجموعات من الفئران تلقت كل مجموعتين تركيزين لكل معدن من اسيتات الرصاص وكلوريد الكادميوم (Pb(ch3coo)2) 3,6mg\kg) Cdcl2 (0.25,0.5mg\kg) وعولجت المجموعتين المجرعتين بتركيز 6,3mg\kg ب RSV تركيز RSV 20mg/kg لمدة 16 أسبوع فموياً، لوحظ اضطرابات في معايير النطاف مع تشوه شديد في بنية أنسجة الخصية واختلال التوازن في الأكسدة والارجاع الخلوي في الفئران المعرضة للمعادن وزيادة تعبير البروتينات الواسمة الورمية الخصيوية (GNIS) في مجموعات المعرضة Cdcl2 مقارنة بالمجموعات المعالجة ب RSV التي أظهرت تحسناً في كافة المعايير وأظهرت هذه الدراسة أن التعرض المزمن للمعادن الثقيلة تحدث سمية بالخصية وتطور أورام في الفئران،بينما استهلاك RSV أدى إلى إلغاء الاضطرابات الناجمة عن المعادن في تكوين النطاف ومورفولوجيا الخصية وتحسن في تنظيم البروتينات الواسمة الورمية ( Aktcascade,(GNIS التي يمكن أن تساهم في تطور سرطان خصيوي.

هدفت دراسة (Jalili et all.2019) إلى اختبار أثر RSV المحسن على Malathion المسبب لضرر على بعض معايير الجهاز التكاثري وذلك بزيادة الإجهاد التأكسدي و زيادة LPO في جرذان ويستر كمركب فوسفات عضوي قادر على إنتاج الجذور الحرة وحدوث اضرابات في الجهاز التكاثري لذلك تم تقسيم حيوانات التجربة 48 لـ 8 مجموعات منها الشاهد ،مجموعة أعطيت RSV التراكيز 2,8,20mg/kg، مجموعة جرعت ب Malathion تركيز 250mg\kg ،مجموعة RSV+Malation بالحقن في الصفاق والتجريع الفموي مدة 65 يوماً وقيمت بعض المعايير على النطاف والخصى ،مستوى MDA والإنزيمات المضادة للأكسدة ،حيث أظهرت

المجموعات المعالجة ب Malathon انخفاض في كافة المعايير السابقة وازياد في مستوى MDA مقارنةً مع الشاهد بينما تحسنت كافة المعايير وانخفض مستوى MDA في المجموعات المعالجة ب RSV في كافة التراكيز مقارنةً مع مجموعات Malathion لكن لا يوجد اختلاف بين مجموعات RSV والشاهد وخلصت الدراسة أن RSV يحسن من الآثار السامة لـ Malathion على بعض معايير الجهاز التكاثري .

هدفت دراسة (Avdatek et all.2018 ) إلى اختبار أُثر الريسفيراترول المحسن على خصى جرذان معرضة لـ glyphosate(GLF) لدى 28 جرذ ويستر مقسم لـ 4 مجموعات منا الشاهد ، مجموعة GLF بتركيز 357mg\kg ،مجموعة RSV بتركيز 20mg\kg مجموعة RSV+GLF وبناءً على المعايير التي انخفضت و تم تقيمها من حركية النطاف وسلامة الغشاء البلاسمي للنطفة ومستوى GHxو SOD في أنسجة الخصية حيث وجدت نطاف غير طبيعية ومستوى MDA مرتفع وضرر في DNA في مجموعات GLF ولخصت هذه الدراسة إلى دور RSV في الحماية من أثر GFL عن طريق خفض الأكسدة اليبيدية و تحسين الفعالية الدفاعية لمضادات الأكسدة وتجديد الأنسجة المتضررة.

هدفت دراسة (Taha et all.2024) أثر RSV على أحادي غلوتامات الصوديوم (MCG) التي هي من أحد المواد المضافة للأغذية ومعززات النكهة في اللحوم المصنعة والحساء والتي لها أثر سلبي على الخصية حيث قسمت حيوانات التجربة لـ 4 مجموعات في كل منا 10 جرذان منها الشاهد ومجموعة أعطيت RSV بتركيز 20mg\kg فموياً ومجموعة أعطيت MCGبتركيز 60mg\kg عبرأنبوب معدي ومجموعة RSV+MCG وأظهرت النتائج الآثار السلبية لـ MSG على الهرمونات الجنسية ومعايير النطاف وأظهر الفحص النسيجي تنكس ملحوظ في أنسجة الخصية ومن خلال تقييم مستوى الاجهاد التأكسدي لوحظ ارتفاع مستوى MDA والأكسدة الليبيدية وانخفاض في مستوى الأنزيمات مضادة للأكسدة CAT,SOD وحث MSG على الموت الخلوي وتعبير الجينات المرتبط بها وبشكل مثير للاهتمام أدى إعطاء RSV إلى عكس التأثيرات الضارة لـ MSG مفسراً تعديله المصحح على اضطراب المحور الوطائي التناسلي محسناً من معايير اضطراب النطاف والإجهاد التأكسدي وفعالية مضادة للموت الخلوي المبرمج .

## 2-3-5-2.أثر الريسفيراترول في تخفيف التأثيرات الجانبية لبعض العلاجات على خصوبة الذكور:

بينت بعض الدراسات أن إعطاء alpha lipoic acid,coenzymeQ1,RSV يقلل من الآثار الجانبية على ضرر النطاف والخصى المستحث بواسطة الأشعة حيث تعد الخصى من الأعضاء الحساسة للأشعة سواء للتشخيص أو العلاج وقد يؤدي إلى ضعف خصوبة مؤقت أو حتى عقم دائم لذا تم تقسيم 30 فأر بعمر6-8 أسابيع وبوزن تقريبي 30g لـ 6 مجموعات منها الشاهد ،مجموعة عرضت لأشعة الرنين المغناطيسي (NMIR)،مجموعة NMRI+RSV بتركيز 100mg\kg، مجموعة 200mg\kg alpha lipoic acid +NMRI ، مجموعة NMRI + RSV+ alpha lipoic acid، مجموعة NMRI+Q10 200mg\kgوأعطيت التراكيز السابقة يومياً لمدة يومين قبل التعرض للأشعة ب 30 دقيقة حيث عرضت لأشعة غاما $2GY^{60}$ لمدة 37 يوم وأظهرت النتائج أن العوامل السابقة قادرة على تخفيف بعض المعايير السامة كانخفاض كثافة النطاف في البربخ وكذلك رفعت من حرزجونسون لكن لم تحم من التوذم الناتج عن الإشعاع وضمور الأنابيب المنوية وفرط تنسج خلايا لايدغ توضح هذه الدراسة أن RSV يعمل مع مضادات الأكسدة الأخرى على تخفيف أثار الأشعة السامة على تكون النطاف لدى الفئران ولكن لم يحم خلايا Laydig كمصدر للتستوستيرون والأنابيب المنوية كموضع لنضج النطاف (Najafi et all.2019).

هدفت دراسة (Singh et all.2017) لتقييم أثر RSV ضد الآثار الجانبية للمعالجة بـ Cisplatin (Cis) حيث يعاني المرضى الذين يتعرضون للعلاج الكيميائي من آثار جانبية قد تكون غير قابلة للعكس حيث تم تقسيم ذكور فئران albino لـ 5 مجموعات وجرعت ب (Cis) بتركيز 7.5mg\kg لمدة 4 أسابيع و RSV بتركيز 1mg\kg وأظهرت نتائج المجموعات المعالجة ب(Cis) لزيادة مستويات بيروكسيد الدهون وزيادة فعالية اللكتات ديهيدروجيناز وانخفاض مستويات GHx وزيادة الغلوتاتيون المؤكسد وتغير حالة أنزيمات مضادة الأكسدة وزيادة تشدف DNA وأظهرالعلاج ب RSV نتائج واعدة في تخفيف احصائيات الضرر إلى قيم قريبة من الطبيعي لمعظم المعلمات التي تمت دراستها ولخصت الدراسة إلى وجود المزيد من الدراسات لتطوير بديل عن الاجراءات الحالية لعلاج العقم الذكري الناتج عن العلاج الكيميائي .

بينت دراسة (A shatie et all.2019) الأثر الوقائي لـ RSV ضد الضرر الناتج عن Cisplatin (Cis) على الخصية والمسبب لخلل في وظائف الجهاز التكاثري حيث تم اختبار فعالية RSV ،حيث قسمت الجرذان بعمر 8 أسابيع إلى 4 مجموعات وأعطيت RSV بتركيز 20mg\kg لمدة 45 يوماً وأعطيت المجموعة المتضررة Cis بتركيز 3mg\kg لمدة 3 أيام ثم استمرت بالمحلول الملحي ،وتلقت مجموعة (Cis+RSV) Cis لمدة 3 أيام ثم

أعطيت RSV لمدة 45 يوماً ، وأظهرت النتائج أن Cis خفض من عدد النطاف والحركية وزاد من نسبة النطاف بالتشوهات الشكلية وأظهرت الخصى المعالجة ب Cis انخفاض في مستوى الأنزيمات مضادة الأكسدة SOD,CAT,GPx,GSH بينما المعالجة ب RSV بعد Cis حسنت من معايير النطاف ومنعت الموت الخلوي المبرمج عن طريق تثبيط مسارات الموت الخلوي وعززت أيضاً من تركيز التستستيرون ,FSH,LH, مقارنةً مع الشاهد ومجموعة Cis ولخصت الدراسة أن RSV يحمي من ضرر Cis على الخصية وضعف وظائف الجهاز التكاثري عن طريق تحسين مستويات هرمون التستستيرون وزيادة عدد النطاف وخفض الموت الخلوي المبرمج بالخصية عبر تحسين فعالية مضادات الأكسدة .

بينت دراسة (Hafezi et all.2022) الأثر المحسن لـ L-Canitine , RSV على أنسجة الخصية و الهرمونات الجنسية على انعدام النطاف المستحث في جرذان بواسطة عقار Busulfan (Bus) الذي يستخدم في علاج بعض أنواع ابيضاضات الدم وتبين أن له آثار سامة على الخصى ،حيث قسمت 78 ذكور جرذان إلى 6 مجموعات تجريبية منها الشاهد ومجموعات , Lca+RSV ,Bus+Lca ,Bus+ RSV ,Bus+Lca+RSV أعطيت BUS داخل الصفاق بجرعة 10mg\kg عولجت المجموعات لمدة 48 يوماً RSV 20mg/kg ,200mg/kg L-ca وكلاهما مضاد أكسدة قوي بالتجريع الفموي وبنهاية التجربة تم تقييم مستويات Lh,FSH,Tetsteronوقيمت أنسجة الخصية وأظهرت نتائج الدراسةأن Lca, RSV أدت إلى ازدياد في وزن الجسم وكذلك حجم ووزن الأعضاء التناسلية والأنسجة الخلاليةوالظهارة المنشئة وقطر الأنابيب المنوية ومستوى هرمون التستستيرون، مزيج L-ca RSV انخفاض في تركيز LH,FSH مقارنةً بالمجموعات المعالجة ب Bus وخلصت هذه الدراسة أن L-ca,RSV خففت من آثار لـ Bus على الجهاز التكاثري الذكري واقترحت أن العلاج المشترك كان فعالاً أكثر من استخدام كل منهما بمفرده وقد يكون هكذا مزيج فعالاً في تخفيف الآثار الجانبية للأدوية المؤلكلة .

هدفت دراسة (Shalaby et all.2020) إلى اختبار أثر RSV المحسن على الأنابيب المنوية المتضررة ب Finasteride في ذكور جرذان بالغة حيث يستخدم هذا لمركب في علاج مرض الثعلبة وفرط تنسج البروستك الحميد حيث ثبت أثره الضار على النطاف وضعف الخصوبة وقد يؤدي للعقم لاحقاً حيث قسمت حيوانات التجربة لـ 4 مجموعات تضم كل مجموعة 10 جرذان منها الشاهد، مجموعة RSV تركيز RSV 20mg/kg ،مجموعة Finasteride تركيز 5mg\kg ،مجموعة RSV+Finasteride حيث تبين زيادة مستوى MDA وانخفاض مستوى هرمون التستستيرون وكذلك انخفض مستوى أنزيمات CAT,SOD,GHs في المجموعات المتضررة كذلك تم الكشف عن تغيرات نسيجية مرضية الخصى بحيث ظهرت بعض الأنابيب المنوية بظهارة متحللة أو منفصلة ولوحظ أيضاً وجود أوعية دموية غزيرة و وجود لمادة حمضية متجانسة بين الأنابيب لوحظ أيضاً زيادة في تعبير Bax،أظهرالفحص أيضاً وجود سيتوبلاسما مفرغة ونوى منكمشة ومساحات متوسعة حول

النواة في النطاف و الخلايا المنوية الأولية ، على العكس تغيرات قليلة لوحظت في المجموعات التي تلقت RSV وتشير هذه الدراسة للأثر المحسن لـ RSV ضد سمية Finasteride .

يستخدم مركب Methotrexate(MTX) في علاج كثير من الأمراض منها السرطان فهدفت دراسة (Sarman et all.2023) إلى اختبار فعالية RSV ضد الإجهاد التأكسدي والسمية المستحثة من قبل MTX على جرذان ويستر N=32 وقسمت لـ 4مجموعات حيث كانت حالة الأكسدة الكلية والإجهاد التأكسدي أعلى في مجموعات MTX ولوحظ أيضاً نطاف باللمعة قبل اكتمال نضجها وأيضاً انفصال وتدهور في الغلالة البيضاء واحتقان وتوذم في المنطقة الخلالية وتجويف الظهارة المنوية بينما فعالية مضادات الأكسدة كانت أعلى في المجموعات المعالجة ب RSV و لخصت الدراسة الأثر الفعال لـ RSV ضد الإجهاد التأكسدي والسمية MTX على الخصى .

تمت دراسة أثر RSV على الدواء المستخدم في علاج الصرع لدى الأطفال والبالغين Valproicacil(VPA) حيث نشرت دراسات عدة على أن التعرض طويل الأمد لـ VPA قد يؤدي إلى ضعف الوظائف التكاثرية للذكور ويعتقد أن الإجهاد التأكسدي يلعب دوراً رئيسياً في السمية المرتبطة بVPA حيث استخدمت في هذه الدراسة جرذان ويستر وعولجت ب VPA بتركيز 400mg\kg لمدة 28 يوم حيث أظهرت النتائج انخفاض في حركية النطاف و زيادة الضرر التأكسدي للبيدات والبروتينات وأيضاً أدى إعطاء VPA لنفاذ GHx وانخفاض إجمالي مضادات الأكسدة في الخصى والبربخ بينما أدى العلاج ب RSV بتركيز 10mg\kg إلى منع آثار VPA بشكل فعال ولخصت الدراسة أن RSV يمكن أن يحمي من ضررVPA وتشير الدراسة لاقتراح إعطاء RSV كاستراتيجية لتقليل الضرر في المرضى الذين يتعرضون لـ VPA كعلاج طويل الأمد

.(Orique et all.2016)

## 6-3-2.أثر الريسفيراترول في النطاف البشرية :

RSV في الجرعات المنخفضة يحسن عيوشية الخلايا وبالتراكيز العالية له أثر سام على الخلايا بالتالي يمكن الاستفادة منه في معالجة الأورام ولتوضيح تلك الخصائص قام باحثون بإجراء اختبارات في الزجاج على نطاف بشرية وقيموا الحركة السباحية للنطفة باستخدام تراكيز مختلفة من الريسفيراترول (6-100µ) ووجدوا أن الفعالية العظمى تراوحت بين (6-15mM) بينما عند التركيز 100mM تثبطت حركية النطاف بشكل تام مبيننناً الأثر السام عند التراكيز المرتفعة و توافقت هذه الدراسة مع دراسات أجريت لاحقاً أجراها الباحثون بحضن السائل المنوي مع تراكيز مختلفة من RSV (5,15,25µ) ووجدوا أن عند التركيز المرتفع

فقط ( 25 µ) انخفضت الحركية الكلية والتقدمية للنطاف حوالي (14%-% 11.5على التوالي ) بدون أثر على معايير الحركية المقيمة بواسطة الحاسوب ك السرعة والانحناء ومتوسط سرعة المسار و غيرها.اختبر الباحثون

دور RSV كمضاد أكسدة ضد الاجهاد التأكسدي المسبب لفقدان النطاف لوظائفها بسبب الضرر المؤكسد للغشاء الخلوي و تجزئة DNA وأكسدة البروتينات فاختبر الباحثون تراكيز من (6-15µ RSV) لتقيم أثره ضد الأكسدة الليبيدية المستحث بواسطة tert-butyl hydroperoxide في النطاف البشرية عند التركيز 6µ لم يظهر RSV أثر وقائي ضد Lipid peroxidation (LPO) بينما تبين أثره عند التركيز 15µ وتبين فعاليته في حفظ كروماتين النطاف وتبين أنه غير قادر حفظ الأكرسوم بشكل قامل فهو عضية قابلة للتحطم ،لذلك اقترحوا أنه قد يكون له دور في محاربة ROS التي تسبب الاجهاد التأكسدي خلال الحفظ بالتبريد أو الإلقاح الصناعي بالحقن المجهري (Mohammadzadeh et all.2020).

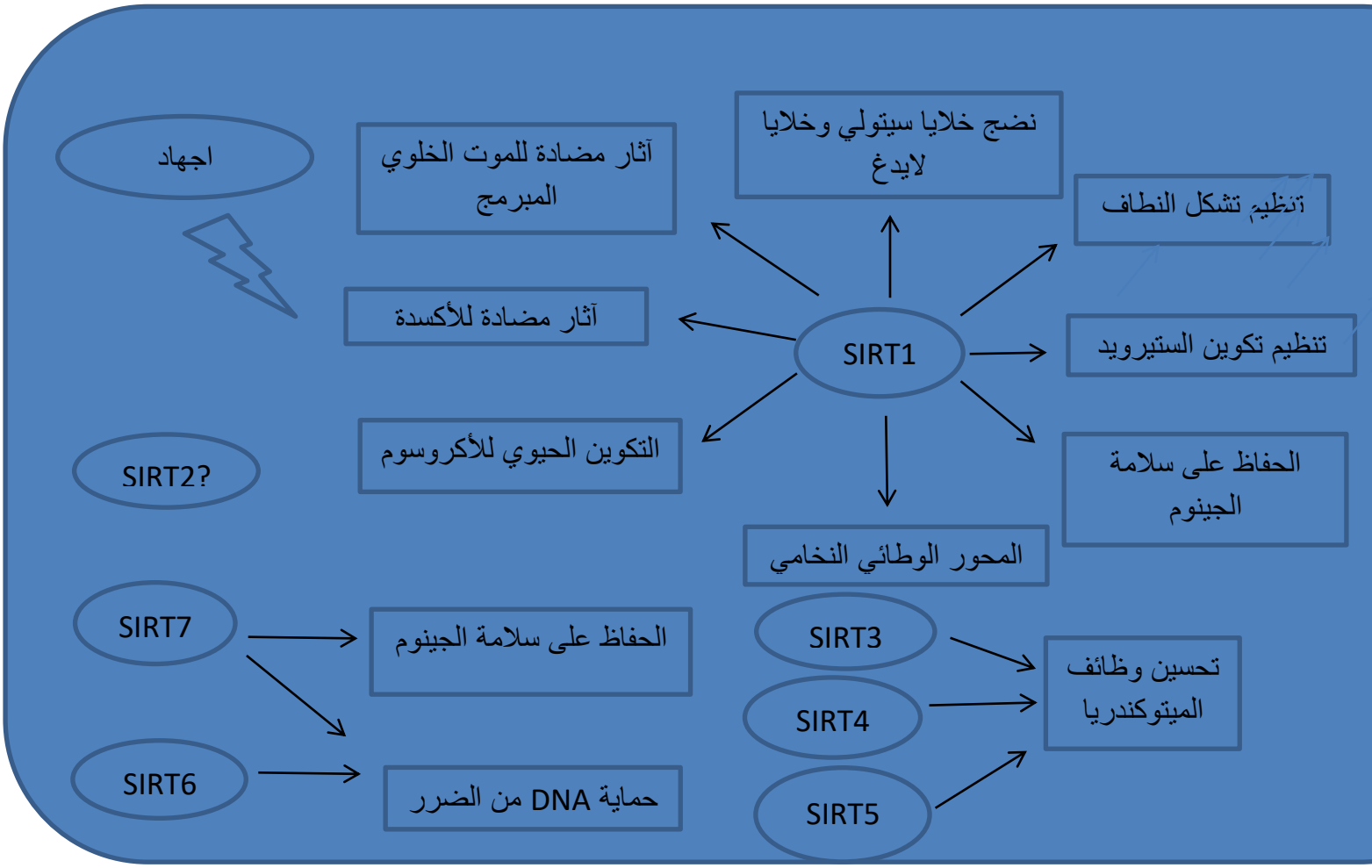
هدفت دراسة (Li et all.2018) لدراسة أثر RSV على نوعية النطاف البشرية ووظائفها بعد فك التجميد حيث جمعت عينات بشرية لـ 50 مريض يعاني من انخفاض في العدد و 50 عينة لأشخاص سليمين وتم حفظها بالتبريد مع أو بدون RSV بتركيز 30µ mol\L وأظهرت النتائج انخفاض في الحركية التقدمية والكلية للنطاف والعيوشية و قدرة الغشاء الميتوكندري mpp وزيادة تشدف DNA ومستوى ROSو MDA في كلا المجموعتين المدروستين بعد التجميد مقارنةً بالعينات غير المجمدة وبمقارنة العينات غير المعالجة ب RSV مع المعالجة التي تحسنت فيها المعايير السابقة بعد التجميد وتحسنت جودة ونوعية النطاف والحركية الكلية والعيوشية بعد التجميد وانخفاض مستويات ROS, MDA بعد فك التجميد، مع ذلك وعلى الرغم من الآثار الوقائية لـ RSV على عينات السائل المنوي لم يستطع أن يؤثر بشكل ملحوظ على معايير النطاف لدى مرضى النطاف المتوذمة والطبيعية .

هدفت دراسة (Greifova et all.2020) لدراسة أثر RSV على خلايا لايدغ TM3 المستحث فيها إجهاد تأكسدي عن طريق $H_2O_2$ حيث تصبح غير وظيفية مع التقدم بالعمر وتنخفض فعاليتها في إنتاج الأندروجين والذي يُعزى للإجهاد التأكسدي المتزايد بالعمر تمت زراعة خلايا لايدغ خلال 24 ساعة بوجود RSV بتراكيز (5,10,25,50,100 µ mol) مع أو بدون$H_2O_2$ بتراكيز (300,600 µ mol) لحث إجهاد تأكسدي ، وأظهرت النتائج أن RSV بمفرده حسن جميع المعايير المدرسة بالمقارنة مع الشاهد عند التركيزµ mol 10 وعند الضرر المستحث ب $H_2O_2$ بتركيزµ mol 300 أدى إعطاء RSV لزيادة الاستقلاب وتحسن لسلامة الغشاء البلاسمي عند التركيز µ mol 10 ومستوى الهرمونات المقاسة كان أعلى بتركيز µ mol 10 وانخفاض ملحوظ في مستوى إنتاج الجذور الحرة في كل المجموعات التجريبية بالمقارنة مع الشاهد أو $H_2O_2$ وأظهرت النتائج الآثار الإيجابية لـ RSV عند التراكيز µ mol 5,10 في الاصطناع الحيوي للاندروجينات وتم تقييم أعلى مستوى للتستستيرون عند التراكيزµ mol 25,50 بالمقارنة مع $H_2O_2$ ولخصت الدراسة إلى وجود دراسات أكثر تركز على اصطناع الاندروجين فيما يتعلق بالنشاط البيولوجي ل RSV في الجهاز التكاثري الذكري .

## 2-3-7.السيرتوينات SIRTs Sirtuins وجهاز التكاثر الذكري :

أشارت دراسات قلة لدور SIRTs على جهاز التكاثر وفي الواقع يتم التعبير عن SIRTs بشكل مرتفع في أنسجة الخصية لدى الثديات والتي تلعب دور مهم في الحفاظ على تشكل النطاف .

يلخص الشكل دور SIRTs على وظائف الجهاز التكاثري ، ويعد SIRT1 الأكثر دراسة والذي يلعب دور رئيسي في خصوبة الذكور عبر آليات عدة ،دور SIRT2 غير معروف بشكل تام وهناك دراسات قلة تربط بين السيرتوينات الباقية وتكاثر الذكور (الشكل رقم 7 ) (Barbagallo et all.2022).




الشكل7: دور SIRTs على وظائف الجهاز التكاثري (Barbagallo et all.2022)

✓ الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل

## المواد والأجهزة المستخدمة:

الجدول3 : المواد والأجهزة المستخدمة

| المواد المستخدمة : | الأجهزة المستخدمة : |
|---|---|
| Resveratrol من شركة ALFA | مجهر ضوئي |
| Nicotine من شركة التكنولوجيا المعاصرة. | مثفلة |
| كحولات بتراكيز مختلفة | حاضنة $CO_2$ |
| ملون EosinY الخاص بتلوين النطاف | ميكروتوم |
| ملونات التلوين العام الهيماتكسولين والإيوزين | أنابيب وأطباق بتري وإبر حقن |
| جرذان سلالسة Wistar | EliSA kite , من شركةcusbaio. |



1-حاضنة $CO_2$



2-مجهر



3- ميكروتوم




Resveratrol-4



Nicotine-5

الشكل8: المواد والأجهزة المستخدمة

## مراحل العمل :

### 1- حيوانات التجربة :

تم الحصول على 25 من ذكور الجرذان البالغة بعمر 4-3 أشهر و بوزن 250g من سلالة Wistar من هيئة الطاقة الذرية ووضعت في أقفاص بلاستيكية في المختبر، وبفترة إضاءة 12ساعة ضوء / 12 ساعة ظلام و ثم تم تقسيمها عشوائياً إلى 5 مجموعات تضم كل مجموعة 5 جرذان وبقيت لمدة أسبوعية لأقلمتها قبل إجراء التجارب مع جو المختبر تم إعطائها العلف وماء الشرب تم حقن4 مجموعات بالنيكوتين وتجريعها فموياً بتراكيز مختلفة من RSV لمدة 30 يوماً كما تم مراقبة سلوكها خلال هذه الفترة والمظهر العام وطريقة الحركة .

### 2- حقن وتجريع الحيوانات :

المجموعة الأولى: شاهد تم حقنها داخل البيرتوان بمحلول ملحي طبيعي يومياً .

المجموعة الثانية: تم حقنها داخل البيرتوان بالنيكوتين فقط 0,1 mg لكل 1kg يومياً (Mohammadghasemi et all.2018).

المجموعة الثالثة: تم تجريعها بال RSV فمويا 100mg لكل 1kgيومياً.

المجموعةالرابعة: تم تجريعها ب RSV فمويا 150mgلكل 1kgيومياً.

المجوعة الخامسة: تم تجريعها ب RSV فمويا 300mg لكل 1kg يومياً.

ثم وزن الحيوانات و وزنت الخصى قبل التضحية بها عن طريق خنقها بغاز $CO_2$.





الشكل 9: تشريح الجرذ، عبوات Nicotine,Resveratrol

## 3- دراسة الهرمونات LH,FSH,Testosterone:

بعد التضحية بالحيوانات تم سحب عينات دموية من وريد محجر العين للجرذان باستخدام أنابيب شعرية ثم حضنها بدرجة حرارة 37مئوية لمدة ساعة بعد ذلك تم تثفيلها للحصول على المصل بسرعة 3000 دورة / 15 دقيقة وتم حفظه بدرجة حرارة 21- لحين إجراء الفحوص الهرمونية.

حيث تم تقييم مستويات الهرم وانات التالية Testosterone,FSH,LH باستخدام تقانة المقايسة المناعية المرتبطة بالأنزيم Enzyme - Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) حيث تم تطبيق تعليمات الشركة الصانعة باتباع الخطوات التالية: تم إضافة 50 ميكروليتر من العينة والمحلول القياسي إلى صفيحة تحوي 96 بئر، ثم تم إضافة 50 ميكرو ليتر من Enzyme Conjucation Solution تم رجها لمدة 20 ثانية ثم تم تغطيتها لمدة 60 دقيقة بدرجة حرارة 37 مئوية ثم غُسلت محتويات الطبق 5 مرات بإضافة 350 ميكرو ليتر من محلول الغسيل Wash solution لإزالة كل شيء لم يرتبط ثم تم إضافة 100 ميكرو ليتر من Substrate Solution تم تغطية الطبق لمدة 20 دقيقة ، ثُم أُوقف التفاعل الأنزيمي بإضافة 50 ميكرو ليتر من Stop Solution ثم تم قياس الامتصاصية عند المجال 630-460 نانومتر.





الشكل 10: مثفلة تحوي عينات دموية، سحب دم من عين الجرذ.

## 4- دراسة النطاف:

تم تقطيع ذيل البربخ بعد إزالته مباشرةً من جسم الجرذ إلى أجزاء صغيرة ووضعه في طبق بتري يحتوي محلول هانكز (Hank's balanced) ووضع في حاضنة $CO_2$ مدة 10-5دقائق بدرجة حرارة 37مئوية وذلك لدراسة حركية النطاف بعد 5 دقائق ثم تم بعد ذلك دراسة مورفولوجيا النطاف وعددها.



الشكل 11: مراحل تحضير عينات النطاف

حيث تم أخذ 10ميكروليتر من محلول النطاف على صفيحة وغطيت بساترة ودرست الحركية مباشرةً تحت المجهر، فيما بعد تم ملئ أنبوب إبندوف وأضيف له 3 قطرات من الفورمول 10% ودرس العدد على المجهرالضوئي باستخدام عدادة نيوبار.

ولدراسة مورفولوجيا النطاف تم إضافة 3 قطرات من ملون آيوزين Y 1% لأنبوب الإبندوف ودرست مورفولوجيا النطاف على المجهر بقوة تكبير 40X.

تم حساب عدد النطاف النهائي بتطبيق العلاقة :

عامل التمديد=حجم محلول النطاف ×حجم المحلول في أنبوب الإختبار ÷حجم العينة المنقول ×عدد المربعات ×حجم المربع الثانوي

العدد الكلي =متوسط عدد 3 قطرات ×عامل التمديد

## 5-الدراسة النسيجية :

تم إزالة الخصى وتقطيها لقطع صغيرة (لتسهيل نفوذ المثبت ) وتمريرها بالمرحلة الأولى من مراحل تحضير العينات النسيجية وهي التثبيت Fixation لتجنب هضم الأنسجة بأنزيمات الخلية والمحافظة على تركيب الخلية حيث ثُبتت بالفورمول 10%، ثم تم سحب الماء من العينات عبر تمريرها في سلسلة متدرجة من خليط الإيثانول والماء بعملية تدعى التجفيف dehydration ، ثم تم استبدال الإيثانول بمذيب مثل Xylene قابل للامتزاج مع وسط الإدماج بعملية تدعى الترويق clearing ، انتهاءً بعمليتي الإدماج والتقطيع Embedding &Sectioning لتكتسب قوام صلب يسهل تقطيعها باستخدام الميكروتوم حيث تم دمجها في وسط صلب (برافين)، يتشرب النسيج البرافين المُذاب عند درجة حرارة 58 مئوية ثم توضع القطع النسيجية في قوالب صغيرة تحوي برافين مذاب وتترك لكي تتصلب ثم تُشذب القوالب لإظهار النسيج للتقطيع بسماكة 7 ميكرون ثم تم تلوينها وفقاً لمراحل التلوين العام هيمتاكسيلين –آيوزين .

تم اختيار الأنابيب المنوية المستديرة وشبه المستديرة ودرست العينات نسيجياً تحت المجهرالضوئي بقوة تكبير 10X/40X .

## 6-الدراسة الاحصائية :

استخدم برنامج SPSS25 لمعالجة البيانات إحصائياً وتحليلها. كما اعتُمد اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه One- Way ANOVA واختبار تحليل التباين ثنائي الاتجاه Two- Way ANOVA لحساب قيمة (P-value).

✓ الفصل الرابع: النتائج

## النتائج :

## وزن الخصى:

وجد اختلاف في وزن الخصى للمجموعات المدروسة وكان متوسط الأوزان :

| المجموعات | Contol | Nicotine | RSV100 | RSV150 | RSV300 |
|---|---|---|---|---|---|
| متوسط الأوزان g | 1.78g | 0.68g | 1.6g | 1.45g | 1.36g |

أُجريت الدراسة الإحصائية بأخذ خمس مكررات للتجربة الواحدة، واستُعمل برنامج SPSS 25 لمعالجة البيانات إحصائياً وتحليلها. كما اعتُمد اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه One Way ANOVA وذلك لدراسة تأثير الريسفيراترول RSV عند التراكيز(300,150,100) إضافة إلى النيكوتين مقارنةً بالشاهد على أوزان خصى الجرذان لإزالة الإجهاد التأكسدي المحدث بالنيكوتين.

وبناءً على العينة المتوفرة أكدت نتائج الدراسة الإحصائية وجود فروق معنوية بين التراكيز الثلاثة إضافة إلى النيكوتين والشاهد على أوزان خصى الجرذان وبخطأ مقداره 0.05% ، مما يدعم بأن الخصية حدث لها ضرراً كبيراً نتيجة التجرع.

ولمعرفة المتوسطات المختلفة تم حساب اختبار أقل فرق معنوي LSD بين المتوسطات فكانت جميع الفروق بالنسبة لأوزان الخصى كالتالي:

(الجدول رقم 4):

الجدول 4: الدراسة الإحصائية لوزن الخصى.

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable:

LSD

| (I) التراكيز | (J) التراكيز | Mean Difference (I-J) | Std. Error | غيرمعنوي/معنوي | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Control | Nicotine | 1.017000* | .169277 | معنوي | .000 | .66270 | 1.37130 |
| | RSV\100 | .321000 | .169277 | غيرمعنوي | .073 | -.03330- | .67530 |
| | RSV\150 | .343000 | .169277 | غيرمعنوي | .057 | -.01130- | .69730 |
| | RSV\300 | .297000 | .169277 | غيرمعنوي | .095 | -.05730- | .65130 |
| Nicotine | Control | -1.017000-* | .169277 | معنوي | .000 | -1.37130- | -.66270- |
| | RSV\100 | -.696000-* | .159596 | معنوي | .000 | -1.03004- | -.36196- |
| | RSV\150 | -.674000-* | .159596 | معنوي | .000 | -1.00804- | -.33996- |
| | RSV\300 | -.720000-* | .159596 | معنوي | .000 | -1.05404- | -.38596- |
| RSV\100 | Control | -.321000- | .169277 | غيرمعنوي | .073 | -.67530- | .03330 |
| | Nicotine | .696000* | .159596 | معنوي | .000 | .36196 | 1.03004 |
| | RSV\150 | .022000 | .159596 | غيرمعنوي | .892 | -.31204- | .35604 |
| | RSV\300 | -.024000- | .159596 | غيرمعنوي | .882 | -.35804- | .31004 |
| RSV\150 | Control | -.343000- | .169277 | غيرمعنوي | .057 | -.69730- | .01130 |
| | Nicotine | .674000* | .159596 | معنوي | .000 | .33996 | 1.00804 |
| | RSV\100 | -.022000- | .159596 | غيرمعنوي | .892 | -.35604- | .31204 |
| | RSV\300 | -.046000- | .159596 | غيرمعنوي | .776 | -.38004- | .28804 |
| RSV\300 | Control | -.297000- | .169277 | غيرمعنوي | .095 | -.65130- | .05730 |
| | Nicotine | .720000* | .159596 | معنوي | .000 | .38596 | 1.05404 |
| | RSV\100 | .024000 | .159596 | غيرمعنوي | .882 | -.31004- | .35804 |
| | RSV\150 | .046000 | .159596 | غيرمعنوي | .776 | -.28804- | .38004 |

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

## دراسة معاييرالنطافSperm parameters analysis:

### حركية النطاف :

انخفضت نسبة النطاف المتحركة إلى نحو 2%-6% في المجموعات المتضررة بالنيكوتين مقارنةً بالشاهد كانت نسبة النطاف المتحركة في المجموعات الشاهدة نحو 50% بحركة تقدمية مستقية غير دائرية أو ملتفة بينما كانت بالمجموعات المعالجة بRSV نحو 8%-16% بحركة تقدمية مستقيمة غيردائرية أو ملتفة.

### عدد النطاف :

وجد اختلاف في متوسط عدد النطاف للمجموعات المدروسة وكانت النتائج:

| المجموعات المدروسة | Control | Nicotine | RSV100 | RSV150 | RSV300 |
|---|---|---|---|---|---|
| متوسط عدد النطاف/ ml | $10^6 \times 130$ | $62 \times 10^6$ | $10^6 \times 114$ | $10^6 \times 122$ | $10^6 \times 120$ |

أُجريت الدراسة الإحصائية بأخذ خمس مكررات للتجربة الواحدة، واستُعمل برنامج SPSS 25 لمعالجة البيانات إحصائياً وتحليلها. كما اعتُمد اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه One Way ANOVA وذلك لدراسة تأثير الريسفيراترول RSV عند التراكيز(300,150,100) إضافة إلى النيكوتين والشاهد على عدد نطاف الجرذان لإزالة الإجهاد التأكسدي المحدث بالنيكوتين.

وبناءً على العينة المتوفرة أكدت نتائج الدراسة الإحصائية وجود فروق معنوية بين التراكيز الثلاثة إضافة إلى النيكوتين والشاهد على عدد نطاف الجرذان وبخطأ مقداره 0.05%.

ولمعرفة المتوسطات المختلفة تم حساب اختبار أقل فرق معنوي LSD بين المتوسطات فكانت جميع الفروق بالنسبة لعدد نطاف الجرذان كالتالي ( الجدول رقم 5):

الجدول5: الدراسة الإحصائية لعدد النطاف

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable

LSD

| (I) التراكيز | (J) التراكيز | Mean Difference (I-J) | Std. Error | غيرمعنوي/معنوي | Sig. | 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Control | Nicotine | 77200000.000* | 3569873.947 | معنوي | .000 | 69753373.43 | 84646626.57 |
| | RSV\100 | 5400000.000 | 3569873.947 | غيرمعنوي | .146 | -2046626.57- | 12846626.57 |
| | RSV\150 | 6600000.000 | 3569873.947 | غيرمعنوي | .079 | -846626.57- | 14046626.57 |
| | RSV\300 | 2000000.000 | 3569873.947 | غيرمعنوي | .582 | -5446626.57- | 9446626.57 |
| Nicotine | control | -77200000.000-* | 3569873.947 | معنوي | .000 | -84646626.57- | -69753373.43- |
| | RSV\100 | -71800000.000-* | 3569873.947 | معنوي | .000 | -79246626.57- | -64353373.43- |
| | RSV\150 | -70600000.000-* | 3569873.947 | معنوي | .000 | -78046626.57- | -63153373.43- |
| | RSV\300 | -75200000.000-* | 3569873.947 | معنوي | .000 | -82646626.57- | -67753373.43- |
| RSV\100 | control | -5400000.000- | 3569873.947 | غيرمعنوي | .146 | -12846626.57- | 2046626.57 |
| | Nicotine | 71800000.000* | 3569873.947 | معنوي | .000 | 64353373.43 | 79246626.57 |
| | RSV\150 | 1200000.000 | 3569873.947 | غيرمعنوي | .740 | -6246626.57- | 8646626.57 |
| | RSV\300 | -3400000.000- | 3569873.947 | غيرمعنوي | .352 | -10846626.57- | 4046626.57 |
| RSV\150 | control | -6600000.000- | 3569873.947 | غيرمعنوي | .079 | -14046626.57- | 846626.57 |
| | Nicotine | 70600000.000* | 3569873.947 | معنوي | .000 | 63153373.43 | 78046626.57 |
| | RSV\100 | -1200000.000- | 3569873.947 | غيرمعنوي | .740 | -8646626.57- | 6246626.57 |
| | RSV\300 | -4600000.000- | 3569873.947 | غيرمعنوي | .212 | -12046626.57- | 2846626.57 |
| RSV\300 | control | -2000000.000- | 3569873.947 | غيرمعنوي | .582 | -9446626.57- | 5446626.57 |
| | Nicotine | 75200000.000* | 3569873.947 | معنوي | .000 | 67753373.43 | 82646626.57 |
| | RSV\100 | 3400000.000 | 3569873.947 | غيرمعنوي | .352 | -4046626.57- | 10846626.57 |
| | RSV\150 | 4600000.000 | 3569873.947 | غيرمعنوي | .212 | -2846626.57- | 12046626.57 |

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

## مورفولوجيا النطاف :

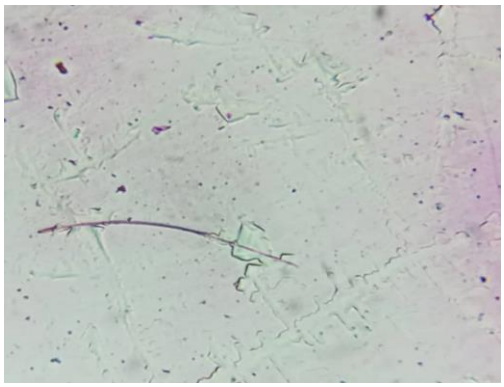
لوحظ في المجموعات المتضررة بالنيكوتين تشوهات متنوعة للنطاف المدروسة وكان نمط عديم الرأس هو النمط السائد مقارنةً بالتشوهات الأخرى مثل كسر الذيل حيث انخفضت النسبة المئوية للنطاف الطبيعية إلى 64% فيما انخفضت نسبة التشوهات بالمجموعات المعالجة ب RSV تركيز 100mg\kg وارتفعت النسبة المئوية للنطاف الطبيعية إلى 70% و72% عند تركيز 150mg\kgوأعلى ارتفاع لها عند تركيز RSV300mg\kg حيث بلغت 78% وهي قريبة جداً من الشاهد الذي كان 80%.

(الشكل رقم 12 ) يبين أشكال النطاف المشوهة (C,B,D) مقارنةً مع نطاف الشاهد السليمة (A)

| المجموعات المدروسة | Control | Nicotine | RSV100 | RSV150 | RSV300 |
|---|---|---|---|---|---|
| النسبة المئوية للنطاف الطبيعية | 80% | 64% | 70% | 72% | 78% |



(A) نطفة سليمة



(B) نطفة عديمة الرأس



(C) نطفة بكسر في الذيل



(D) تشوهات في ذيول النطاف

الشكل12: يوضح بعض تشوهات النطاف مدروسة بقوة تكبير 40X

(A)نطفة سليمة ،( D, B, C) نطاف مشوهة

أُجريت الدراسة الإحصائية لمورفولوجيا النطاف بأخذ خمس مكررات للتجربة الواحدة، واستُعمل برنامج SPSS 25 لمعالجة البيانات إحصائياً وتحليلها. كما اعتُمد اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه One Way ANOVA وذلك لدراسة تأثير الريسفيراترول RSV عند التراكيز(300,150,100) إضافة إلى النيكوتين والشاهد على مورفولوجيا النطاف لإزالة الإجهاد التأكسدي المحدث بالنيكوتين.

وبناءً على العينة المتوفرة أكدت نتائج الدراسة الإحصائية وجود فروق معنوية بين التراكيز الثلاثة إضافة إلى النيكوتين والشاهد على أوزان خصى الجرذان. وبخطأ مقداره 0.05%.

ولمعرفة المتوسطات المختلفة تم حساب اختبار أقل فرق معنوي LSD بين المتوسطات فكانت جميع الفروق بالنسبة لمورفولوجيا الجرذان كالتالي (الجدول رقم6):

الجدول6: الدراسة الإحصائية لمورفولوجيا النطاف

**Multiple Comparisons**

Dependent Variable:

LSD

| (I) التراكيز | (J) التراكيز | Mean Difference (I-J) | Std. Error | معنوي /غير معنوي | Sig. | 95% Confidence Interval Lower Bound | 95% Confidence Interval Upper Bound |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Control | Nicotine | .148000* | .038158 | معنوي | .001 | .06840 | .22760 |
| | RSV\100 | .068000 | .038158 | غير معنوي | .090 | -.01160- | .14760 |
| | RSV\150 | .086000 | .038158 | غيرمعنوي | . 36 | .00640 | .16560 |
| | RSV\300 | .040000 | .038158 | غير معنوي | .307 | -.03960- | .11960 |
| Nicotine | Control | -.148000-* | .038158 | معنوي | .001 | -.22760- | -.06840- |
| | RSV\100 | -.080000-* | .038158 | معنوي | .049 | -.15960- | -.00040- |
| | RSV\150 | -.062000-* | .038158 | معنوي | .012 | -.14160- | .01760 |
| | RSV\300 | -.108000-* | .038158 | معنوي | .010 | -.18760- | -.02840- |
| RSV\100 | Control | -.068000- | .038158 | غير معنوي | .090 | -.14760- | .01160 |
| | Nicotine | .080000* | .038158 | معنوي | .049 | .00040 | .15960 |
| | RSV\150 | .018000 | .038158 | غير معنوي | .642 | -.06160- | .09760 |
| | RSV\300 | -.028000- | .038158 | غير معنوي | .472 | -.10760- | .05160 |
| RSV\150 | Control | -.086000- | . 038158 | غير معنوي | . 36 | -.16560- | -.00640- |
| | Nicotine | .062000-* | .038158 | معنوي | .012 | -.01760- | .14160 |
| | RSV\100 | -.018000- | .038158 | غير معنوي | .642 | -.09760- | .06160 |
| | RSV\300 | -.046000- | .038158 | غير معنوي | .242 | -.12560- | .03360 |
| RSV\300 | Control | -.040000- | .038158 | غير معنوي | .307 | -.11960- | .03960 |
| | Nicotine | .108000* | .038158 | معنوي | .010 | .02840 | .18760 |
| | RSV\100 | .028000 | .038158 | غير معنوي | .472 | -.05160- | .10760 |
| | RSV\150 | .046000 | .038158 | غير معنوي | .242 | -.03360- | .12560 |

*. The mean difference is significant at the 0.05 level

## دراسة الهرمونات :

انخفضت قيم هرمون التستستيرون وكذلك قيم LH,FSH في المجموعات المتضررة مقارنةً بالشاهد (الجدول7) وأظهرت تحسناً عند المعالجة ب RSV 100,RSV150 حيث وجد فروق معنوية P<0.05 بينما لم يكن هناك فروق معنوية بين هرموني LH/FSH إلا أن هرمون LH أظهر تحسن بسيط مقارنةً ب FSH عند المعالجة بالتركيز 100 (الشكل رقم 13) أُجريت الدراسة الإحصائية بأخذ ثلاث مكررات للتجربة الواحدة، واستُعمل برنامج SPSS25 لمعالجة البيانات إحصائياً وتحليلها. كما اعتُمد اختبار تحليل التباين ثنائي الاتجاه Two Way Anova وذلك لدراسة تأثير الريسفيراترول RSV عند التراكيز (300,150,100) إضافة إلى النيكوتين على خصى الجرذان وبعض الهرمونات (FSH, LH, TESTOSTERONE) لإزالة الإجهاد التأكسدي المحدث بالنيكوتين.

وبناءً على العينة المتوفرة أكدت نتائج الدراسة الإحصائية وجود فروق معنوية بين التراكيز الثلاثة إضافة إلى النيكوتين وبعض الهرمونات (FSH, LH, TESTOSTERONE) على نسبة إزالة الإجهاد التأكسدي المحدث بالنيكوتين على خصى الجرذان، وبخطأ مقداره 0.05%.

ولمعرفة المتوسطات المختلفة تم حساب اختبار أقل فرق معنوي LSD بين المتوسطات فكانت جميع الفروق بالنسبة للتراكيز كالتالي (الجدول8):

الجدول7: قيم هرمونات التستستيرون ,LH,FSH في المجموعات المدروسة

| الهرمونات | FSH | LH | Testosterone |
|---|---|---|---|
| مجموعة متضررة بالنيكوتين | O,444 | 0,133 | 109,7 |
| مجموعة متضررة بالنيكوتين ومعالجة بRSV تركيز 100mg\kg | 0,741 | 0,821 | 237 |
| مجموعة متضررة بالنيكوتين ومعالجة ب RSVتركيز150mg\kg | 0,621 | 0,734 | 331,8 |
| مجموعة متضررة بالنيكوتين ومعالجة ب RSVتركيز300mg\kg | 0,521 | 0,618 | 250,5 |
| مجموعات الشاهد | 0,75 mlu\ml | 0,81 mlu\ml | 340 U\L |

الجدول8: الدراسة الإحصائية للهرمونات

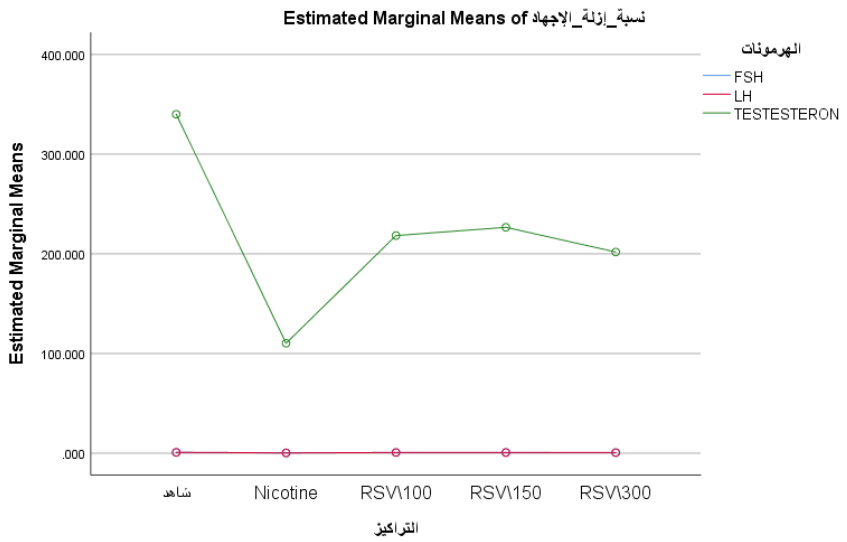
**Multiple Comparisons**

Dependent Variable: الإجهاد_إزلة_نسبة

LSD

| التراكيز (I) | التراكيز (J) | Mean Difference (I-J) | Std. Error | Sig. | معنوي \ غيرمعنوي | 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| شاهد | Nicotine | 76.86267* | 21.399212 | .001 | معنوي | 32.69686 | 121.02847 |
| | RSV\100 | 40.62022 | 21.399212 | .070 | غير معنوي | -3.54558- | 84.78602 |
| | RSV\150 | 37.87211 | 21.399212 | .089 | غير معنوي | -6.29369- | 82.03791 |
| | RSV\300 | 46.20056 | 21.399212 | .054 | غير معنوي | 2.03475 | 90.36636 |
| Nicotine | شاهد | -76.86267-* | 21.399212 | .001 | معنوي | -121.02847- | -32.69686- |
| | RSV\100 | -36.24244-* | 15.131528 | .025 | معنوي | -67.47238- | -5.01251- |
| | RSV\150 | -38.99056-* | 15.131528 | .017 | معنوي | -70.22049- | -7.76062- |
| | RSV\300 | -30.66211- | 15.131528 | .054 | غير معنوي | -61.89205- | .56783 |
| RSV\100 | شاهد | -40.62022- | 21.399212 | .070 | غير معنوي | -84.78602- | 3.54558 |
| | Nicotine | 36.24244* | 15.131528 | .025 | معنوي | 5.01251 | 67.47238 |
| | RSV\150 | -2.74811- | 15.131528 | .857 | غير معنوي | -33.97805- | 28.48183 |
| | RSV\300 | 5.58033 | 15.131528 | .716 | غير معنوي | -25.64961- | 36.81027 |
| RSV\150 | شاهد | -37.87211- | 21.399212 | .089 | غير معنوي | -82.03791- | 6.29369 |
| | Nicotine | 38.99056* | 15.131528 | .017 | معنوي | 7.76062 | 70.22049 |
| | RSV\100 | 2.74811 | 15.131528 | .857 | غير معنوي | -28.48183- | 33.97805 |
| | RSV\300 | 8.32844 | 15.131528 | .587 | غير معنوي | -22.90149- | 39.55838 |
| RSV\300 | شاهد | -46.20056- | 21.399212 | .054 | غير معنوي | -90.36636- | -2.03475- |
| | Nicotine | 30.66211 | 15.131528 | .054 | غير معنوي | -.56783- | 61.89205 |
| | RSV\100 | -5.58033- | 15.131528 | .716 | غير معنوي | -36.81027- | 25.64961 |
| | RSV\150 | -8.32844- | 15.131528 | .587 | غير معنوي | -39.55838- | 22.90149 |

ولمعرفة المتوسطات المختلفة تم حساب اختبار أقل فرق معنوي LSD بين المتوسطات فكانت جميع الفروق بالنسبة للهرمونات كالتالي:




الشكل 13: تأثير RSV على قيم الهرمونات

## الدراسة النسيجية :

1- المجموعة الشاهدة :

الصورالمجهرية الضوئية لمقاطع في خصى الجرذان توضح البنية السليمة لتكون النطاف بدءاً من المنسليات النطفية Spermatogonium المستديرة عند الغشاء القاعدي الرقيق والخلايا النطفية الأولية Primary Spermatocytes والخلايا النطفية الثانوية Secondry Spermatocytes والنطيفات Spermatids وانتهاءً بالنطاف Sperms بالإضافة لوجود خلايا سيرتولي Sertoli Cells التي تمتد من الغشاء القاعدي وحتى اللمعة كما توجد خلايا لايدغ بين الأنابيب المنوية (الشكل رقم 14).

2-المجموعة الثانية المجرعة بالنيكوتين فقط :

تم ملاحظة الغشاء القاعدي للمجموعات المتضررة بالنيكوتين الملونة بالهيماتكوسلين أيوزين ونلاحظ تباعد واضح بين الأنابيب المنوية وقلة خلايا لايدغ، ظهور انثناءات في الغشاء القاعدي الرقيق وعدم انتظام بعض المنسليات النطفية وظهور مساحات فراغية بين الخلايا النطفية مما يدل على فقدان معظم الخلايا النطفية كما يتضح عدم وجود اتصال خلوي بين الخلايا النطفية الموجودة ضمن الأنبويب المنوي بالإضافة إلى عدم وجود نطيفات وهناك قلة في عدد المنسليات النطفية والخلايا النطفية من الدرجة الأولى والثانية وحدوث تخريب وتشوه في الأنبوب المنوي وتباعد بين الأنابيب المنوية مما يدل على أن هناك غياب لبعض خلايا النسيج بين الأنابيب المنوية (الشكل رقم15)

3- المجموعة الثالثة مجرعة بالنيكوتين ومعالجة ب RSV تركيز 100mg\kg:

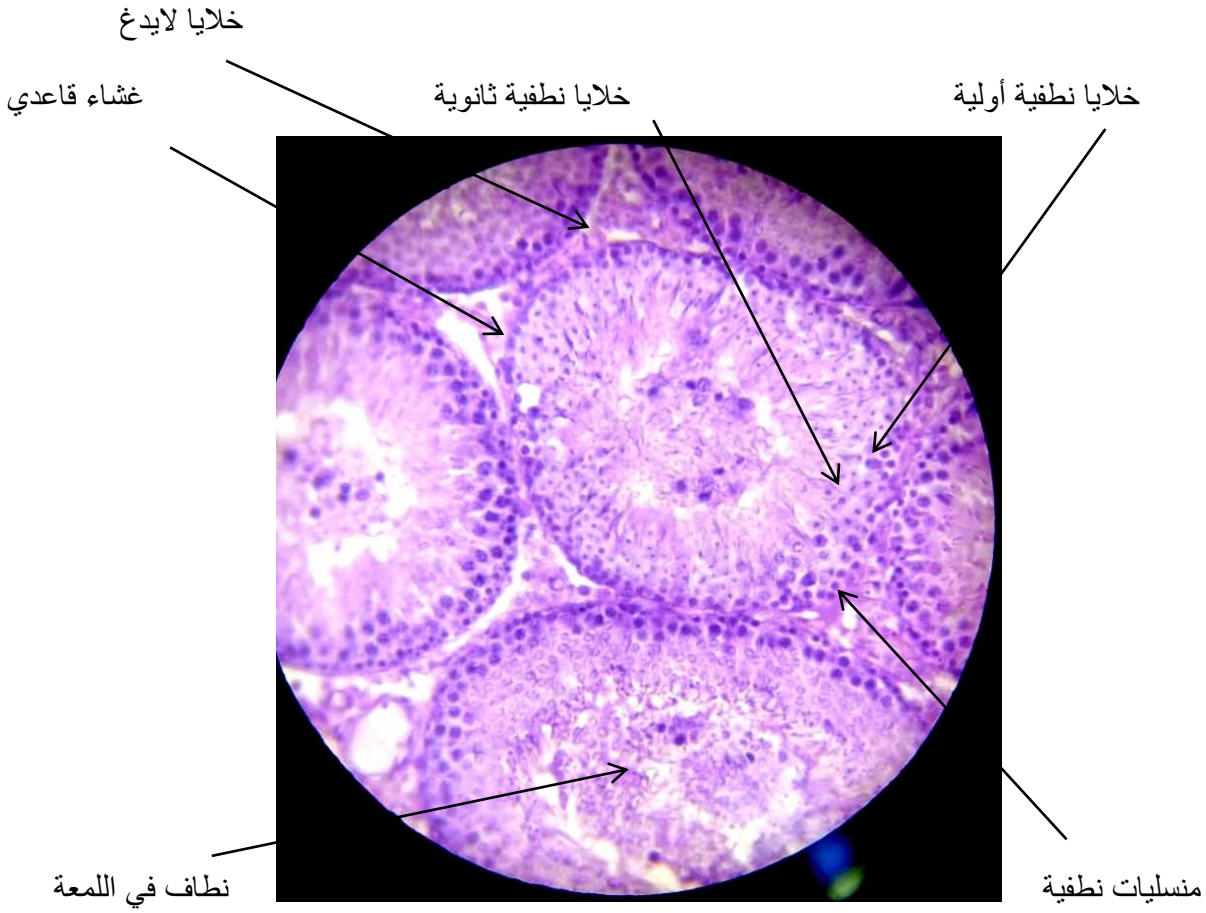
نلاحظ تحسن في بنية الخصية وتقارب بين الأنابيب المنوية مع وجود المنسليات النطفية على الغشاء القاعدي الرقيق والخلايا النطفية الأولية والثانوية والنطيفات والنطاف ضمن اللمعة كما في الحالة الطبيعية مع وجود بعض المسافات الفارغة في بعض الأنابيب المنوية مما يدل على وجود تحسن في بعض الأنابيب المنوية وعدم تحسن البعض الآخر كذلك لوحظ تحسن بالغشاء القاعدي حيث اختفت مظاهر انثنائها التي كانت موجودة عند المجموعات المجرعة بالنيكوتين (الشكل رقم 16).

4-المجموعة الرابعة مجرعة بالنيكوتين ومعالجة ب RSV تركيز 150mg\kg:

لوحظ أيضاً تحسن واضح في كثير من الأنابيب المنوية مع عدم وجود تحسن في بعض الأنابيب المنوية الأخرى ذلك لوجود بعض المسافات الفارغة بين الخلايا النطفية وفقدان بعض الخلايا النطفية ضمنها بالإضافة إلى قلة خلايا لايدغ بين الأنابيب المنوية (الشكل رقم 17).

5- المجموعة الخامسة مجرعة بالنيكوتين ومعالجة ب RSV تركيز 300mg\kg:

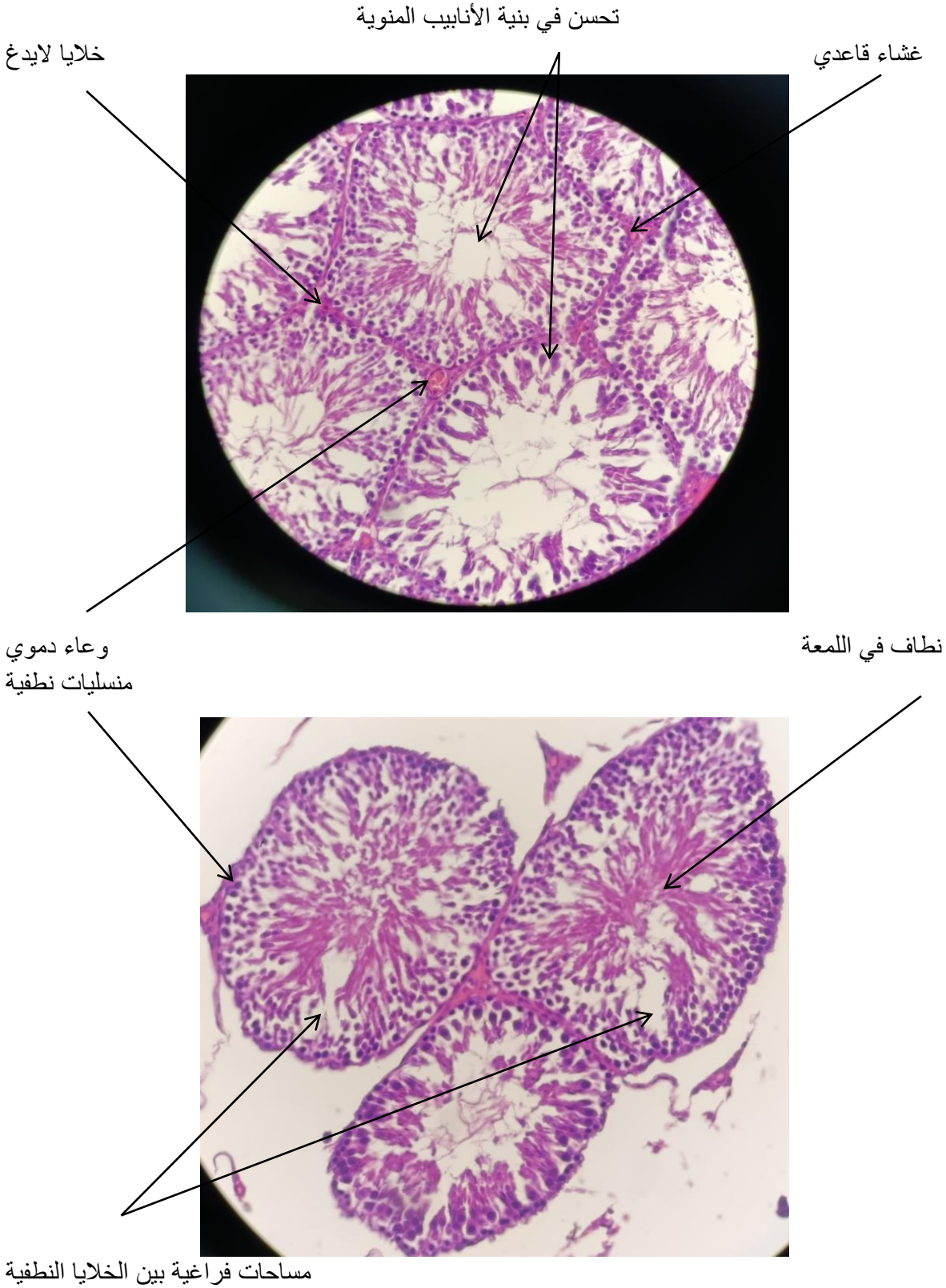
لوحظ تقارب واضح بين الأنابيب المنوية مع وجود خلايا لايدغ بين الأنابيب المنوية حيث تحسنت الغالبية العظمى من الأنابيب المنوية مع تحسن واضح للغشاء القاعدي الرقيق بدون وجود الانثناءات الموجودة في المجموعات المتضررة بالنيكوتين (الشكل رقم 18)




الشكل 14:مقاطع نسيجية عرضية لخصى جرذان شاهد

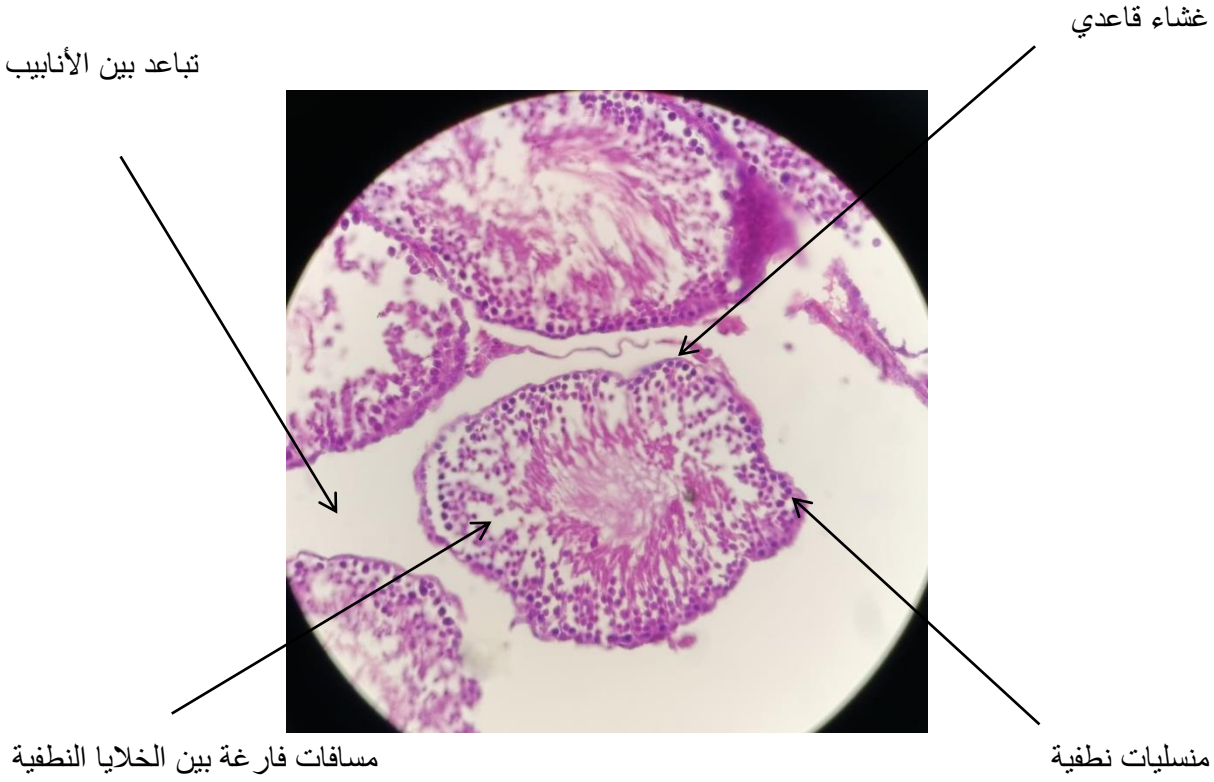


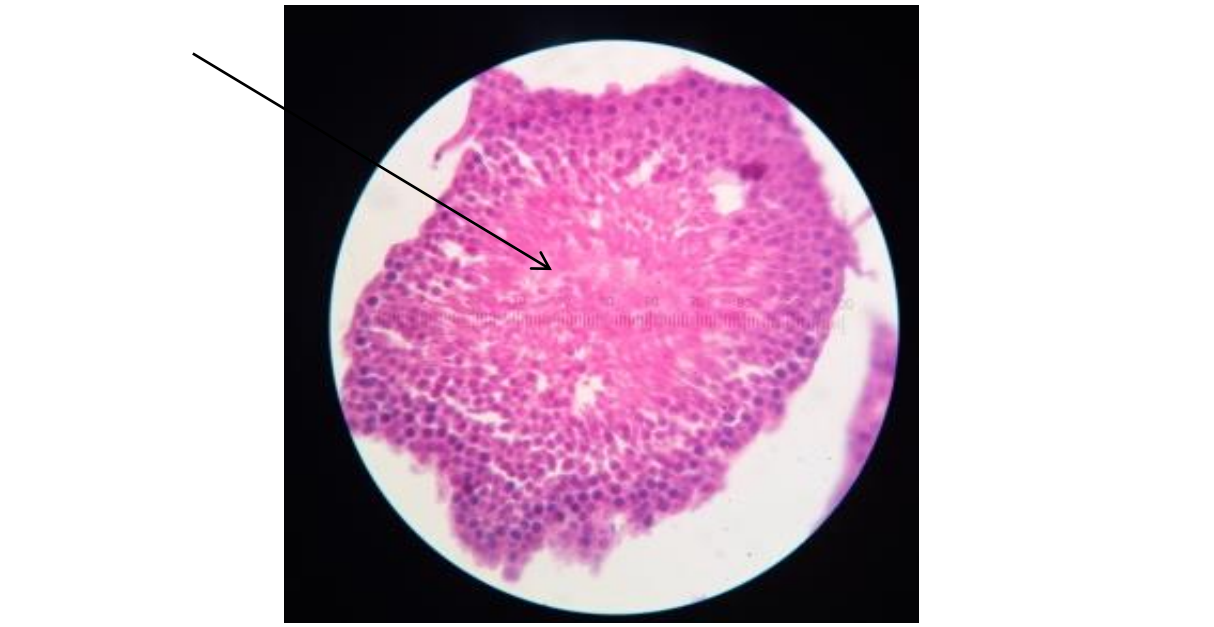

الشكل15: مقاطع نسيجية عرضية في خصى مجرعة بالنيكوتين بتركيز 0.1mg\Kg



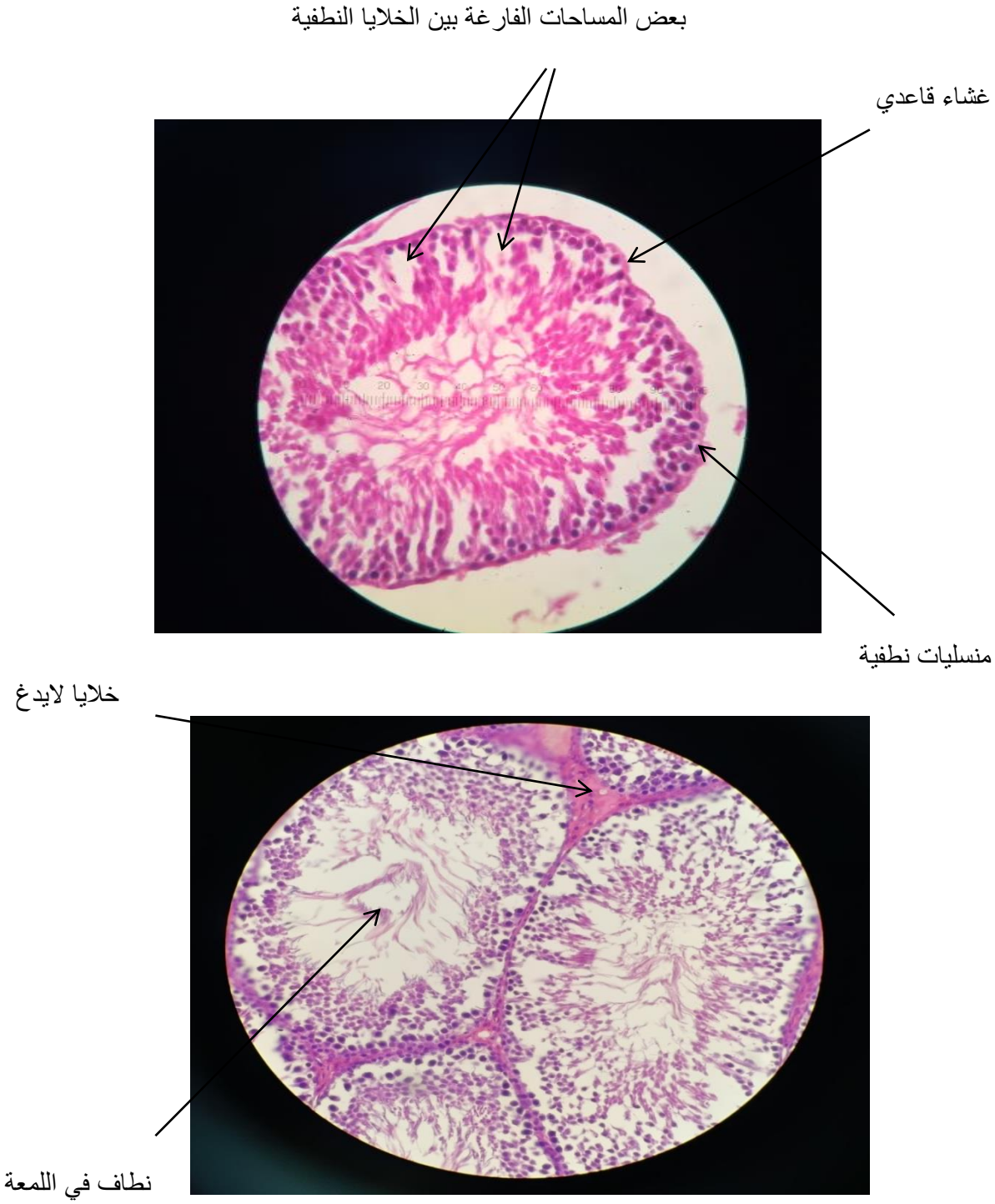

الشكل 16: مقاطع عرضية لخصى جرذان مجرعة بالنيكوتين ومعالجة ب RSV

تركيز 100mg\kg




الشكل 17: مقاطع عرضية لخصى جرذان مجرعة بالنيكوتين ومعالجة بRSV تركيز 150mg/kg




الشكل 18: مقاطع عرضية لخصى جرذان مجرعة بالنيكوتين ومعالجة بالRSV

تركيز 300mg/kg

✓ الفصل الخامس: المناقشة

## المناقشة:

التعرض للنيكوتين بتركيز 0.1mg\Kg BW لمدة 30 يوم يسبب بأضرار على الجهاز التناسلي الذكري.

إن ضعف الخصوبة الناتج عن التعرض للنيكوين يحدث بسبب التأثير على معايير النطاف ووظائفها عن طريق انخفاض الحركية والعدد والعيوشية ونسبة النطاف الطبيعية .

بالنسبة لمعايير النطاف المدروسة فقد انخفض فيها العدد والحركية والنسبة المئوية للنطاف الطبيعية في المجموعات المتضررة بالنيكوتين مقارنةً مع الشاهد وأظهرت المجموعات المعالجة بالتراكيز المختلفة من RSV تحسناً بشكل ملحوظ لمعاير النطاف حيث تحوي أغشية النطاف نسبة مرتفعة من الحموض الدسمة غير المشبعة التي تهاجمها ROS والتي تُؤدي إلى حدوث أضرار مختلفة، كما أن عملية تشكل النطاف عملية منظمة عن طريق الهرمونات بشكل أساسي التستستيرون و FSH,LH وأظهرت نتائج دراسة الهرمونات انخفاض ملحوظ في مستوى الهرمونات في المصل في المجموعات المتضررة بالنيكوتين حيث أن التستستيرون هو الهرمون الرئيسي في البدء في عملية تشكل النطاف والمحافظة عليها ،LH يفرز من الغدة النخامية ويؤثر على خلايا لايدغ لإفراز هرمون التستستيرون ولذلك فإن انخفاض قيم هرمون LH يقلل من مستويات التستستيرون وهي متوافقة مع نتائج دراسة (Mohammadghasemi et all.2018).

توافقت مع نتائج (Ikwuka et all.2021) التي اختبرت أثر النيكوتين (1ml\day) على جرذان Wistar لمدة 28 يوماً، وأظهرت النتائج أن التعرض للنيكوتين أدى إلى انخفاض في عدد وحركية النطاف والحث على الموت الخلوي لخلايا لايدغ.

توافقت مع نتائج (khan et all.2024) التي اختبرت أثر النيكوتين على جرذان Sprague-Dawley حيث جُرعت فموياً لمدة 30 يوماً بتركيز0,6 mg \kg مما أثر سلباً على معايير النطاف المدروسة ووزن الخصى.

توافقت مع نتائج (Budin et all .2017) حيث أدى تعرض الجرذان للنيكوتين إلى انخفاض في عدد وحركية والنطاف مع وجود تشوهات مختلفة في النطاف وتغيرات نسيجية، ترافق ذلك مع ارتفاع مستوى MDA وانخفاض مستوى الأنزيمات المضادة للأكسدة.

توافقت مع نتائج (Mohammadghasemi et all.2021) التي اختبرت أثر النيكوتين على ذكور فئران بالغة، حيث أدى التعرض للنيكوتين بتركيز 1 mg \ kg لمدة 35 يوماً إلى انخفاض قيم هرمونات ,LH التستسوستيرون كذلك أثرت سلباً على معايير النطاف المدروسة وزيادة مستوى MDA.

من حيث وزن الخصى انخفضت أوزان الخصى في المجموعات المُجرعة بالنيكوتين مقارنةً بالشاهد ولوحظ تحسن ملحوظ عند المعالجة بالتراكيز المختلفة من RSV تخالفت نتائج هذه الدراسة مع دراسة (Fransisco et all.2022) حيث لم تظهر نتائج دراستهم وجود اختلاف في القياسات الحيوية وفي وزن الخصى قد يعود ذلك لاختلاف ظروف التجربة وتركيز النيكوتين المستخدم حيث تعرضت أجنة الذكور بشكل غير مباشر للنيكوتين في مرحلتي الحمل والإرضاع، إلا أنها توافقت مع باقي المعايير المدروسة حيث هدفت

هذه الدراسة إلى عكس الأثر الضار للنيكوتين على ذكور جرذان تعرضت لها أثناء الرضاعة الطبيعية وفي الرحم حيث تم إنشاء 4 مجموعات تجريبية من ذكور جرذان لأمهات تعرضت أو لم تتعرض للنيكوتين خلال الحمل والارضاع متضمنة الشاهد ، مجموعة عوجت ب Nicotine+RSV مجموعة عولجت ب RSV حيث عرضت للنيكوتين بتركيز 2mg\kg تحت الجلد تلقت الذكور الناتجة عن أمهات مجرعة بالنيكوتين جرعة RSV 300mg/kg لمدة 63 يوماً بدءً من سن البلوغ حيث لم يؤثر النيكوتين على وزن الجسم والقياسات الحيوية للخصى لكن تدهورت جميع المعايير الحيوية للنطاف المدروسة، و المعالجة اليومية ب RSV من البلوغ وحتى سن النضج حسنت من المعايير المدوسة وجعلتها قريبة من الشاهد، وقد خلصت هذه الدراسة إلى أن RSV نجح في عكس الضرر الناتج عن النيكوتين حيث يعبر النيكوتين المشيمة وجد في حليب الأمهات و RSV نجح في استعادة المعايير التناسلية المتغيرة لدى ذكور البالغين الذين تعرضوا للنيكوتين أثناء الحمل والإرضاع حيث يعتبر مادة واعدة مساعدة في علاج عقم الذكور.

يعد الإجهاد التأكسدي أحد أسباب ضعف الخصوبة بسبب زيادة مستوى ROS التي تسبب ضرر في الخلايا بسبب مهاجمتها للبروتينات والDNA في الخلية والليبيدات الغشائية ويعد RSV من مضادات الأكسدة الطبيعية التي تحارب الإجهاد التأكسدي .

أظهرت نتائج دراستنا أن معالجة المجموعات المتضررة بالنيكوتين ب RSV أدت لتحسن في مستويات هرمونات المصل من التستستيرون ,LH,FSH, وبالتالي التأثير على معايير النطاف والتغيرات النسيجية، حيث أن انخفاض عدد الأنابيب المنوية يعود لفقدان الخلايا الجنسية بسبب الموت الخلوي المرتفع مما ينعكس سلباً على إنتاج النطاف كما ينعكس سلباً على الخصوبة وجد الأثر الأفضل من RSV عند تركيز 100mg,150mg وأظهر LH تحسناً أفضل من FSH عند التركيزين السابقين توافقت نتائج الدراسة مع نتائج دراسة (Ahmad et all.2022 ) التي هدفت إلى إلى اختبار أثر RSV ضد أكسيد الزنك النانوي-$Fe_2$-$O_3$ (NFs) المسبب لإجهاد تأكسدي وخلل في الجينات المرتبطة بتكوين الستيرويد في الجرذان البالغة حيث تعد من أكثر المواد النانوية الهندسية واسعة الانتشار فهدفت الدراسة لاختبار فعالية RSV بتركيز 20mg/kg فموياً لتحسين أثر ضرر النطاف والخصى الناتجة عن التعرض لـ$Fe_2$-$O_3$-NFs بتركيز 3.5mg\kg أو 7mg\kg بالحقن بالبيرتوان مرة كل أسبوع حيث استمرت الدراسة لمدة 8 أسابيع وأظهرت النتائج أن RSV قلل من عيوب النطاف المسببة ب$Fe_2$-$O_3$-NFs بالإضافة إلى ذلك ثبط Fe2-O3-NFs حركية النطاف وعيوشيتها التي عوكست بالمعالجة ب RSV وكذلك أعاد بشكل ملحوظ مستويات LH,FSH والتستيستيرون وأنزيمات مضادات الأكسدة إلى الحدود الطبيعية وخفض محتوى MDA، لخصت هذه الدراسة أن RSV يمكن أن يحد من أثر

Fe2-O3_NFs على انخفاض نوعية النطاف وإصابة الخصية عبر فعالية مضادات الأكسدة وتعديل على تعبير الجينات المرتبطة بتكوين الستيرويدات وهي متوافقة مع نتائج دراستنا.

بالنسبة للدراسة النسيجية تم ملاحظة الغشاء القاعدي للمجموعات المتضررة بالنيكوتين الملونة بالهيماتكوسلين أيوزين وهناك عدم ارتباط بين الخلايا النطفية الموجودة ضمن الأنبوب المنوي وظهور فراغات بينها بالإضافة إلى عدم وجود نطيفات وهناك قلة في عدد المنسليات النطفية والخلايا النطفية من الدرجة الأولى والثانية وحدوث تخريب وتشوه في الأنبوب المنوي ووجود تباعد بين الأنابيب المنوية مما يدل على أن هناك انعدام لبعض خلايا النسيج بين الأنابيب المنوية، وذلك بسبب الإجهاد التأكسدي المُحدث بسبب النيكوتين حيث المستويات المرتفعة من ROS تهاجم الحموض الدسمة غير المشبعة الموجودة في الأغشية البلاسمية للخصى مما ينعكس سلباً على مورفولوجيا الخصية ووظائفها، وأظهر الفحص النسيجي للمحضرات النسيجة المجموعات المعالجة بالتراكيز المختلفة من RSV وجود أنابيب منوية طبيعية وكانت عملية النضج ضمن الحدود الطبيعية بدءاً من المنسليات النطفية وانتهاءً بالنطاف التي لوحظت ضمن تجويف الأنابيب كذلك لم يلاحظ وجود توزم في الأوعية الدموية في أي مجموعة من المجموعات المدروسة.

توافقت نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسة (Hassanin et all.2024) التي اختبرت أثر المبيدات الحشرية مثل atrazine والموجودة والمنتشرة بشكل متكرر في بيئات الإنسان وتؤدي إلى ضعف الخصوبة، قيمت هذه الدراسة أثر atrazine على المعايير النسيجية والكيميائية الحيوية على الخصى في جرذان albino وفيما اذا كانت المعالجة المشتركة بين RSV+atrazine تعكس هذه الآثار ، قسم 40 جرذاً لـ 4 مجموعات منها مجموعة الشاهد، ومجموعة تلقت RSV عن طريق التغذية الأنبوبية بتركيز 20mg\kg ، مجموعة تلقت atrazine بتركيز 50mg\kg ،المجموعة الاخيرة تلقت RSV+atrazine لمدة شهرين ، وأظهرت النتائج أن المجموعات المعرضة لـ atrazine أدت إلى انخفاض ملحوظ في مستويات هرمون التستوستيرون ، ووجدت أنابيب منوية مدمرة مع عدد قليل من النطاف في اللمعة وتراكم ألياف الكولاجين في النسيج الخلالي والغلالة البيضاء ووجدت أشكال غير طبيعة لبعض النطاف والعديد من الفجوات ، بينما المعالجة المشتركة لـ RSV قد تحسن من هذه الآثار ولخصت هذه الدراسة أن التعرض لـ atrazine سام للخصيتين ويضعف الخصوبة الذكرية في الفئران البالغة والمعالجة المشتركة تحمي من هذه السمية.

هدفت دراسة (Aslanko et all.2018 ) لاختبار لأثر المحسن لـ RSV على ضرر الخصى المستحث بالمجال الكهربائي لدى الجرذان حيث إن التعرض طويل الأمد للمجال الكهربائي يسبب تغيرات شكلية وفيزيولوجية في أنسجة الخصى لدى الجرذان حيث قسم 30جرذ ويستر لـ 4 مجموعات منها الشاهد والمعرضة للمجال الكهربائي (EF) ,RSV, RSV+EF وأظهرت النتائج الاحصائية أن التعرض للمجال الكهربائي زاد من مستوى MDA وتضرر DNA ووزن الجسم وانخفاض ملحوظ في حركية وعدد النطاف وأظهرت الدراسة النسيجية انخفاض في ظهارة الأنبوب المنوي مع توذم واحتقان وعائي في الأنسجة الخلالية واظهر الفحص المناعي الكيميائي ازدياد في عدد الخلايا الميتة بينما حسن RSV جزئياً من المعايير السابقة لوحظت في مجموعة EF+RSV وتشير هذه الدراسة أن RSV يحسن من الضرر الناتج عن EFوهي متوافقة مع نتائج دراستنا .

بينت دراسة (Bordbar et all.2023) إلى اختبار RSV كمركب مضاد للأكسدة ضد Bisphenol (BPA) المركب الكيميائي الأكثر استخداماً حيث يؤثر على الجهاز التكاثري والغدد التناسلية من خلال خصائصه الاستروجينية ومضادة للأندروجين حيث قسم 48 جرذ ذكر لـ 8 مجموعات متضمنة الشاهد ومجموعات أعطيت زيت زيتون بتركيز 0,5ml/day ومجموعة أعطيت RSV 100mg/kg,

Carboxymethlcelluose (1ml of 10g/l) ومجموعة أعطيت جرعة منخفضة من BPA 25mg/kg ومجموعة أعطيت جرعة مرتفعة من BPA 50mg/kg وعولجت المجموعتين ب RSV 100mg/kg لمدة 56 يوماً ، أظهرت النتائج انخفاض في معايير النطاف في الجرعات المنخفضة والمرتفعة من BPA مقارنةً بالشاهد كذلك انخفض حجم الخصية وقطر الأنبوب المنوي بشكل ملحوظ بمعدل

( 11-64% ) وعدد الخلايا في الخصية انخفض بمعدل (34-67%) في كلا الجرعتين وأظهر تركيز الهرمونات LH,FSH,Testosterone انخفاض ملحوظ بينما خفف RSV كافة المعايير السابقة والتغيرات في كلا الجرعتين من مركب BPA ،ولخصت الدراسة أن RSV قد يمنع ضرر الخصية المحدث ب BPA وتغيرات الخصية البنيوية ونوعية النطاف عبر تحسين مستويات هرمونات الغدد التناسلية والتستستيرون وهي متوافقة مع نتائج دراستنا.

بينت دراسة (DArchanatahh et all.2018) الأثر المحسن لـ RSV على السمية المُستحثة بواسطة Polyvinyl chloride (PVC) على ذكور جرذان بوزن 210-240g حيث قسمت لمجموعات وجرعت ب PVC بتركيزين 100,500mg\kg، مجموعة أعطيت RSVبتركيز 20mg\kg ومجموعة أعطيت PVC+RSV حيث جرعت فموياً لمدة 60 يوماً حيث أظهرت نتائج الدراسة انخفاض ملحوظ في أوزان الأعضاء التناسلية المُجهدة وكذلك عدد نطاف البربخ الحية والمتحركة وأيضا مستوى هرمون التستستيرون والأنزيمات المضادة للأكسدة وزادت نسبة الأكسدة الليبيدية بشكل ملحوظ في المجموعات المعرضة لـ PVC كذلك انخفض سمك ظهارة وقطر الأنبوب المنوي مقارنة بالمجموعات المعالجة ولكن لا يوجد تغيرات على الجهاز التناسلي للمجموعات المعالجة ب RSV فقط ولخصت الدراسة إلى أن معالجة أثر PVCالسام ب RSV أظهر تحسن ملحوظ في تكوين الستيرويد وتكوين النطاف وتخفيف الإجهاد التأكسدي على الفئران المعرضة لـ PVC وهي متوافقة مع نتائج دراستنا.

تخالفت نتائج هذه الدراسة مع دراسة (Erthal et all.2018) حيث أن العلاج المشترك TCDD +RSV أدى لحدوث سمية مضاعفة وقد يعود ذلك لاختلاف تركيز RSV المستخدم والمادة السامة . حيث أظهرت الدراسة دور RSV في تخفيف ضرر الخصية في ذكور الجرذان حديثي الولادة والبالغة والمعرضة لـ 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) والتي تعتبر من مركبات الديوكسين شديدة السمية حيث قسمت إناث جرذان Sprague Dawley المعرضة لـ TCDD أثناء الحمل لـ 4 مجموعات منها الشاهد ، مجموعة أعطيت TCDD بتركيز 1µ gram باليوم 15 من الحمل ،مجموعة أعطيت RSV بتركيز

20micro gramباليوم 21-10 من الحمل، مجموعة أعطيت TCDD+RSV تم جمع الخصى للجرذان حديثة الولادة وبعد 3 أشهر قتلت الجرذان البالغة لتقييم عدد النطاف وتبين أثر RSV الوقائي على خلايا سيرتولي في الذكور البالغة وحديثي الولادة وكذلك ضد الآثار السلبية على الأنابيب المنوية غير الطبيعية في الذكور البالغين المعالجة ب TCDD بينما العلاج المشترك أدى إلى تعديل في حركية تشكل النطاف ونسبة حجرات الخصية لحديثي الولادة مقارنة بالشاهد و كذلك خفض قطر الأنبوب المنوي في الذكور البالغة مقارنةً بالشاهد وخلصت هذه الدراسة أن RSV يمكن أن يحمي ضد السمية المُحدثة ب TCDD لكن في هذه الدراسة بناءً على المعايير المدروسة تبين أن المعالجة المشتركة أدت لسمية مضاعفة مقارنة عند استخدام كل عقار بمفرده.

بينت دراسة (Mohammadi et all .2023 ) أثر RSVكمادة مضادة للأكسدة ضد السمية المستحثة ب Isoflurane على الخصى والنطاف في الفئران حيث قسمت ذكور الفئران سلالة C57BL/6 لـ 6 مجموعات وعرضت ل Isoflurane 1.5% وعولجت ب RSV تركيز 100mg/kg و 50mm/kg لمدة 35يوماً (المدة الازمة لاكتمال تطور النطاف) ، بينت النتائج أن المعالجة ب Isoflurane أدت إلى انخفاض في وزن الخصى والحجم و معايير النطاف كذلك ازدادت نسبة MDA وانخفاض في قدرة مضادات الأكسدة الكلية بالمقارنة مع الشاهد بينما المعالجة ب RSV حسن كافة المعايير المدروسة في المجموعات المعالجة لكن لم يصل إلى مستوى الشاهد وقد بينت هذه الدراسة أن RSV مضاد أكسدة بخصائص فعالة حيث قللت من السمية المستحثة ب Isoflurane مثبطاً الجذور الحرة ومحسناً من قدرة مضادات الأكسدة في أنسجة الخصية وهي متوافقة مع نتائج دراستنا .

هدفت دراسة (Turedi et all.2015) لتقييم أثر RSV على Doxorubicin(DOX) المسبب لسمية في الخصى حيث قسمت الجرذان لـ 5 مجموعات وبنهاية التجربة تم التضحية بها وتقييم معايير النطاف في البربخ وهرمون التستستيرون والإجهاد التأكسدي والموت الخلوي حيث أظهرت النتائج ارتفاع مستوى MDA في مجموعة DOX بينما انخفضت عند المعالجة ب RSV وأيضاً عرضت مجموعة DOXانخفاض ملحوظ في تركيز التستستيرون وتركيز النطاف والحركية وازدياد نسبة النطاف المشوهة بينما أدت المعالجة بRSV لعكس النتائج أيضاً لوحظ تحسن في التغيرات التنكس على الظهارة بعد المعالجة ب RSV ولخصت الدراسة أن RSV يساهم بشكل إيجابي في الخصوبة بفعالية مضادة للأكسدة والموت الخلوي المستحث ب DOX وهي متوافقة مع نتائج دراستنا .

هدفت دراسة (Sharma et all.2014) لتقييم الأثر الوقائي لـ RSV على السمية المستحثة ب Cypermethrine في جرذان ويستر حيث عرضت لتركيز 3,83mg\kg لمدة 14 يوماً وعولجت ب RSV بتركيز 20mg\kg لمدة 14 يوم ، وأظهرت النتائج أن التعرض لـ Cypermethrine أدى إلى انخفاض وزن الأعضاء التناسلية والبربخ وعدد النطاف والحركية وزيادة نسبة التشوهات الشكلية للنطاف وأيضاً انخفض قيم هرمونات التستستيرون LH,FSH ومضادات الأكسدة CAT,SOD,GSH وكذلك ازادت نسبة الأكسدة الليبيدية

بينما المعالجة ب RSV أدت لتحسن المعايير السابقة وكذلك فعالية مضادات الأكسدة في الخصية ولخصت الدراسة أن RSV يحسن الضرر المستحث بCypermethrine من خلال تقليل الإجهاد التأكسدي وتعزيز مستوى الهرمونات الجنسية وهي متوافقة مع نتائج دراستنا.

بينت دراسة (Guo et all.2024) أثر RSV على النطاف والآلية التي تحفز من خلالها تكوين النطاف لدى الخنازير برية مرباة بتغذية طبيعية أو مضاف لها RSV بتركيز 20mg\kg لمدة 14 يوماً وأظهرت معايير السائل المنوي والنطاف والهرمونات الجنسية وفعالية SOD كانت أعلى من المجموعات الشاهدة وكان مستوى MDA,TNF-α,IL-6 أقل بشكل ملحوظ في المجموعات المعالجة وبناءً على النتائج السابقة RSV حفز تشكل النطاف ، وأظهرت دراسة البروتينات ازدياد التعبير عن 3 بروتينات مختلفة وانخفاض التعبير عن12 بروتين مرتبطة بتكوين النطاف والمسار الاستقلابي الرئيسي اصطناع الهرمونات وهي متوافقة مع نتائج دراستنا .

هدفت دراسة (Alshehri et all.2023) إلى اختبار الأثر المحسن لـ RSV على السمية المستحثة ب Vancomycin المسبب لسمية في الخصية وهو مضاد حيوي يستخدم في معالجة سلالات مقاومة من المكورات العنقودية حيث اقترحت عدة دراسات سابقة أنه يسبب سمية في الخصية حيث قسمت جرذان التجربة لمجموعات وعولجت ب RSV تركيز 20mg/kg وVancomycinبتركيز 200mg/kg فموياً لمدة أسبوع تم تقييم بعض المعايير وأظهرت النتائج أن المجموعات المعالجة ب Vancomycin انخفضت فيهاعدد النطاف وحركيتها وتركيز هرمون التستستيرون بشكل ملحوظ بينما أعاد RSV المعايير السابقة لطبيعتها فوجود RSV حسن من آثار Vancomycin وأعاد قيم هرمونات LH,FSH لطبيعتها وكذلك تبين وجود تدمير في أنسجة الخصية مقارنةً بالمجموعات المعالجة ب RSV التي حسنت من القيم السابقة حيث بوجود RSV انخفض الأثر السمي لـ Vancomycin وعلى أي حال إعطاء Vancomycin مع RSV منع الأثر السام على أنسجة الخصية وخلصت الدراسة إلى الأثر الفعال الوقائي المحتمل لـ RSV ضد Vancomycin على الخصى في جرذان ويستروهي متوافقة مع نتائج دراستنا .

هدفت دراسة (Oliveria et all.2019) لاختبار أثر RSV على الأنظمة الغنية بالدهون (Cafeteria diet) CAF يحفز ارتفاع سكر الدم إضافة إلى أنه يؤثر على الوظائف الجنسية للذكور لذا تم تقييم أثر RSV لفترات طويلة على الاستقلاب والنطاف ووظائف الخصية قائمة على النظام الغذائي CAF وقسمت لمجموعات منها الشاهد، مجموعة CAF (N=16) و بعد 3 أشهر تم إعطاء نصفهم RSV (CAF =10,CAF+RSV =8) بتركيز 30mg\kg لمدة شهرين وقتلت الحيوانات بعمر 5 أشهر وأظهرت النتائج الاحصائية بعد تقييم معايير النطاف والخصى وسكر الدم أن المجموعات المعتمدة على CAF ارتفع فيها مستوى سكر الدم والمعالجة بRSV عكست الحالة ومجموعات CAF انخفض فيها عيوشية وحركية النطاف بينما RSV حسن تلك المعايير وأظهرت الدراسة النسيجية انخفاض في ارتفاع ظهارة الأنبوب المنوي في النظام CAF كما انخفض انقسام الخلايا المنوية مقارنة مع الشاهد وأظهرت مجموعة CAF+RSV ازدياد في معدل انقسام الخلايا مقارنةً مع غير المعالجة ولخصت

الدراسة أن استهلاك النظام الغذائي CAF عزز من ارتفاع سكر الدم وله آثار سلبية على مورفولوجيا الخصية ونطاف غير طبيعية واقترحت هذه الدراسة الأثر الوقائي لـ RSV كمضاد أكسدة على تكوين النطاف وهي متوافقة مع نتائج دراستنا .

هدفت دراسة (Gue et all.2019) إلى اختبار فعالية RSV ضد الأثر المجهد للتمارين الرياضية عالية الشدة high-intensity exercise ( IE) التي تؤدي إلى خلل في وظائف الغدة التناسلية وتكوين النطاف حيث قسمت جرذان ويستر لـ 3 مجموعات منها الشاهد، مجموعة تعرضت لتمارين عالية الشدة، ومجموعة عولجت ب RSV لمدة 9 أسابيع بعدها تم تقييم معايير النطاف وتركيز الهرمونات وقيم مضادات الأكسدة وإنتاج السايتوكينات الإلتهابية و المعايير النسيجية والتحليل البروتيني لكل مجموعة، لوحظ أنه عند المجموعات المجهدة انخفاض ملحوظ في متوسط كثافة النطاف وتركيزهرمون التستستيرون إضافةً إلى ارتفاع مستوى السايتوكينات الإلتهابية في الخصىTNF-α,IL-6 وأيضاً انخفاض في فعالية (SOD) وزيادة أيضاً MDA بينما في المجموعات المعالجة ب RSV انخفض تركيز MDA وازدياد في فعالية SOD, وازاد متوسط كثافة النطاف وقيم هرمونات التستستيرون ,FSH وأظهرالتحليل النسيجي أن عدد الخلايا الظهارية المنوية كان أعلى مقارنةً بمجموعات (IE) كذلك أيضاً اختلفت البروتينات المنظمة لتشكل النطاف التي تم تحديدها في كلا المجموعتين والتي تشارك في مسارات مختلفة، لخصت الدراسة الحالية أن تمارين عالية الشدة تزيد من سلسلة الأحداث الالتهابية في الخصية مع انخفاض المقاومة للأكسدة واضطرابات في تشكل النطاف بينما يعمل RSV على تحسين الوظائف عن طريق زيادة هرمون التستستيرون ومخففاً من الاستجابة الالتهابية ومحسناً في فعالية مضادات الأكسدة ومؤثراً على تعبير البروتينات المنظمة لتشكل النطاف ومعززاً مسار نقل الإشارة لتكوين النطاف وهي متوافقة مع نتائج دراستنا .

هدفت دراسة (Omur et all.2019) إلى اختبار أثر RSV ضد سمية aflatoxinB1 على جرذان Sprague Dawley بعمر 3 أشهر حيث قسمت لـ 4 مجموعات في كل مجموعة 7 جزذان وأعطيت aflatoxin بتركيز (200g/ 7.5µ ) ، RSVبتركيز 60mg/kg لمدة 16 يوم وأظهرت النتائج أن RSV له دلالة احصائية على معايير النطاف من حيث الحركة والعيوشية مقارنة مع مجموعة aflatoxinB1 مشيرةً لدوره الوقائي على معايير النطاف وأظهرت نتائج الدراسة النسيجية أن الأنابيب المنوية متحللة ومتنخرة مقارنةً مع مجموعة AFb1+RSV حيث انخفضت التغيرات التنخرية مقارنةً مع مجموعة aflatoxinB1 وكذلك ازاد تعبير Caspas3 في مجموعةaflatoxinB1 فيما انخفض تعبيره في مجموعة AFb1+RSV ،ثبط RSV الآثار السامة لـ Afb1 من خلال فعالية مضادات الأكسدة ولخصت الدراسة أن RSV يمنع بشكل فعال الضرر الذي يلحق بالخصيتين بسبب aflatoxin والأكسدة اليبيدية كما بين أثر RSV الوقائي على حركية النطاف وعيوشيتها وهي متوافقة مع نتائج دراستنا .

✓ الفصل السادس: الاستنتاجات والمقترحات

## الاستنتاجات :

أدى تعرض الجرذان للنيكوتين كمادة سامة إلى تغيرات نسيجية في الخصية و في قيم هرمونات الدم كذلك تسبب بأضرار في معايير النطاف المدروسة من خلال تقييم الحركة والعدد والمورفولوجيا بسبب الإجهاد التأكسدي المُحدث وأن إيتاء الRSV بالمزامنة مع النيكوتين أدى إلى الوقاية من الضرر المُحدث من خلال فعاليته كمضاد أكسدة في تخفيف الإجهاد التأكسدي الناتج عن زيادة مستوى ROS التي تسبب ضرراً في الخلايا بسبب مهاجمتها البروتينات و DNA في الخلية والليبيدات الغشائية.

## المقترحات :

1-اختبار تراكيز عدة من RSV لتحديد درجة السمية واختبار فعاليته على مواد سامة أُخرى .

2- اختبار فعالية RSV على النطاف في الزجاج وفي أوساط الإلقاح الصناعي .

3- دراسة مستقبلات SIRTs التي يعمل من خلالها RSV.

4-دراسة الاختلاف البروتيني بين المجموعات المتضررة والمعالجة وتعبيرالجينات التي لها علاقة بالموت الخلوي .

6- دراسة واسمات الإجهاد التأكسدي كقياس مستوى MDA و فعالية الأنزيمات مضادة للأكسدة GHx,Catalase,SOD,CAT.

✓ الفصل السابع: المصادر والمراجع

## المراجع (References):

1-Ahmed, M. M., Hussein, M. M. A., Saber, T., & Abd-Elhakim, Y. M. (2022). Palliative Effect of Resveratrol against Nanosized Iron Oxide-Induced Oxidative Stress and Steroidogenesis-Related Genes Dysregulation in Testicular Tissue of Adult Male Rats. International journal of environmcental research and public health, 19(13), 8171.

2-Alshehri F. S. (2023). Resveratrol Ameliorates Vancomycin-Induced Testicular Dysfunction in Male Rats. Medicina (Kaunas, Lithuania), 59(3), 486.

3-Archana, D., Supriya, C., Girish, B. P., Kishori, B., & Reddy, P. S. (2018). Alleviative effect of resveratrol on polyvinyl chloride-induced reproductive toxicity in male Wistar rats. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association, 116(Pt B), 173–181.

4-Aslankoc, R., Gumral, N., Saygin, M., Senol, N., Asci, H., Cankara, F. N., & Comlekci, S. (2018). The impact of electric fields on testis physiopathology, sperm parameters and DNA integrity-The role of resveratrol. Andrologia, 10.1111/and.12971. Advance online publication.

5-Avdatek, F., Birdane, Y. O., Türkmen, R., & Demirel, H. H. (2018). Ameliorative effect of resveratrol on testicular oxidative stress, xspermatological parameters and DNA damage in glyphosate-based herbicide-exposed rats. Andrologia, 50(7), e13036.

6-Babakhanzadeh,E.,Nazari,M.,Ghasemifar,S.,& khodadaian,A.(2020). Some of the Factors Involved in Male Infertility: A Prospective Review. *International journal of general mediine,13,29-41.*

7-Barbagallo, F., Assenza, M. R., Torrisi, F., Buonacquisto, A., & Pallotti, F. (2024). The Smoky Impact of Nicotinic Acetylcholine Receptors on Testicular Function. Journal of clinical medicine, 13(17), 5097. https://doi.org/10.3390/jcm13175097

8-Barbagallo, F., La Vignera, S., Cannarella, R., Mongioì, L. M., Garofalo, V., Leanza, C., Marino, M., Calogero, A. E., & Condorelli, R. A. (2022). Obesity and Male Reproduction: Do Sirtuins Play a Role?. *International journal of molecular sciences*, *23*(2), 973.

9-Bordbar, H., Yahyavi, S. S., Noorafshan, A., Aliabadi, E., & Naseh, M. (2023). Resveratrol ameliorates bisphenol A-induced testicular toxicity in adult male rats: a stereological and functional study. *Basic and clinical andrology*, *33*(1), 1.

10-Budin,S.B.,Kho,J.H.,Lee,J.H.,Ramalingam,A.,Jubaidi,F.,F.,Latf,E.S.,Zainalabidin, S.,Taib,I.S.,&Mohamed,J.(2017).Low-dose Nicotine Exposure Induced the Oxidative Damage of Reproductive Organs and Altered the Sperm Characteristics of Adolescent Male Rats. *The Malaysian journal of medical sciences :MJMS,24(6),50-57.*

11-CCWang, K. L., Chiang, Y. F., Huang, K. C., Chen, H. Y., Ali, M., & Hsia, S. M. (2024). Alleviating 3-MCPD-induced male reproductive toxicity: Mechanistic insights and resveratrol intervention. Ecotoxicology and environmental safety, 271, 115978.

12-Chimento, A., De Amicis, F., Sirianni, R., Sinicropi, M. S., Puoci, F., Casaburi, I., Saturnino, C., & Pezzi, V. (2019). Progress to Improve Oral Bioavailability and Beneficial Effects of Resveratrol. International journal of molecular sciences, 20(6), 1381.

13-De Oliveira, F. A., Costa, W. S., B Sampaio, F. J., & Gregorio, B. M. (2019). Resveratrol attenuates metabolic, sperm, and testicular changes in adult Wistar rats fed a diet rich in lipids and simple carbohydrates. Asian journal of andrology, 21(2), 201–207.

14-Erthal, R. P., Siervo, G. E. M. L., Silveira, L. T. R., Scarano, W. R., & Fernandes, G. S. A. (2018). Can resveratrol attenuate testicular damage in neonatal and adult rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin during gestation?. *Reproduction, fertility, and development*, *30*(3), 442–450.

15-Francisco, C. M., Fischer, L. W., Vendramini, V., de Oliva, S. U., Paccola, C. C., & Miraglia, S. M. (2022). Resveratrol reverses male reproductive damage in rats exposed to nicotine during the intrauterine phase and breastfeeding. Andrology, 10(5), 951–972.

16-Greifová, H., Jambor, T., Tokárová, K., Spevákova, I., Knížatová, N., & Lukáč, N (2020). Resveratrol attenuates hydrogen peroxide-induced oxidative stress in TM3 Leydig cells in vitro. Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering, 55(5), 585–595.

17-Guo, S., Liu, C., Wang, Y., Chen, F., Zhu, J., Li, S., & Li, E. (2024). Effect of resveratrol on spermatogenesis in breeding boars and the proteomic analysis for testes. Reproductive biology, 24(4), 100930. Advance online publication.

18-Guo, Y., Wang, A., Liu, X., & Li, E. (2019). Effects of resveratrol on reducing spermatogenic dysfunction caused by high-intensity exercise. Reproductive biology and endocrinology : RB&E, 17(1), 42.

19-Hafezi, H., Vahdati, A., Forouzanfar, M., & Shariatic, M. (2022). Ameliorate effects of resveratrol and l-carnitine on the testicular tissue and sex hormones level in busulfan induced azoospermia rats. Theriogenology, 191, 47–53.

20-Hassanin, H. M., Kamal, A. A., & Ismail, O. I. (2024). Resveratrol ameliorates atrazine-induced caspase-dependent apoptosis and fibrosis in the testis of adult albino rats. Scientific reports, 14(1), 17743.

21-Ikwuka,D.C., Anyaehie, B.U.,Nwobodo,E.,Umegbolu,E.I.,& Nworgu,C.C.(2021). Ameliorative effects of African walnut on nicotine-induced reproductive toxicity in rat model. *International journalof health sciences,15(1),3-8.*

22-Jalili, C., Roshankhah, S., Salahshoor, M. R., & Mohammadi, M. M. (2019). Resveratrol Attenuates Malathion Induced Damage in Some Reproductive Parameters by Decreasing Oxidative Stress and Lipid Peroxidation in Male Rats. Journal of .family & reproductive health, 13(2), 70–79

23-Khan,M.B.,Rathi,B.J.,&Thakur,S.K.(2024). Evaluation of Spermatogenic Activity of Polyherbal Compound *Musalyadi Churna* and its Protective Effect Against Nicotine-Induced Testicular Degeneration in Sprague-Dawley Rats .*Journal of pharmacy& bioallied sciences,16(1),8-15*

24 -Leslie, S. W., Soon-Sutton, T. L., & Khan, M. A. B. (2024). Male Infertility

25-Li, S. J., Su, W. D., Qiu, L. J., Wang, X., & Liu, J. (2018). Zhonghua nan ke xue = .National journal of andrology, 24(6), 499–503.

26-Liu, S., Sun, Y., & Li, Z. (2018). Resveratrol protects Leydig cells from nicotine-induced oxidative damage through enhanced autophagy. Clinical and experimental pharmacology & physiology, 45(6), 573–580.

27-Miller, L. B., Feuz, M. B., Meyer, R. G., & Meyer-Ficca, M. L. (2024). Reproductive toxicology: keeping up with our changing world. Frontiers in toxicology, 6, 1456687.

28-Mitra, S., Patra, T., Saha, D., Ghosh, P., Mustafi, S. M., Varghese, A. C., & Murmu, N. (2022). Sub-chronic cadmium and lead compound exposure induces reproductive toxicity and development of testicular germ cell neoplasia in situ in murine model: Attenuative effects of resveratrol. Journal of biochemical and molecular toxicology, 36(7), e23058.

29-Mohammadghasemi,F.,& Jahromi,S.k.(2018) Melatonin ameliorates testicular damages induced by nicotine in mice Iranian journal of basic medical sciences ,21(6),639-644.

30-Mohammadghasemi,F.,Khanaki,K.,Moravati,H.,&Faghani,M.(2021).the amelioration of nicotine-induced reproductive impairment in male mouse by *Sambucus ebbulus* L.Fruit extract..*Anatomy& Cell Biology*,54(2),232-240.

31-Mohammadi, Z., Alaee, S., Namavar, M. R., Khodabandeh, Z., Ahmadi, C., Rashidipour, N., & Karami-Mohajeri, S. (2023). The antioxidant properties of resveratrol on sperm parameters, testicular tissue, antioxidant capacity, and lipid peroxidation in isoflurane-induced toxicity in mice. Human & experimental toxicology, 42, 9603271231215036.. In StatPearls. StatPearls Publishing

32-Mohammadzadeh, M., Hamishehkar, H., Vatanparast, M., Akhavan Sales, Z., Nabi, A., Mazaheri, F., Mohseni, F., & Talebi, A. R. (2021). The effect of testosterone and antioxidants nanoliposomes on gene expressions and sperm parameters in asthenospermic individuals. Drug development and industrial pharmacy, 47(11), 1733–1743.

33-Mongioì, L. M., Perelli, S., Condorelli, R. A., Barbagallo, F., Crafa, and., Cannarella, R., La Vignera, S., & Calogero, A. E. (2021). The Role of Resveratrol in Human Male Fertility. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *26*(9), 2495.

34-Najafi, A., Daghigh Kia, H., Hamishehkar, H., Moghaddam, G., & Alijani, S. (2019). Effect of resveratrol-loaded nanostructured lipid carriers supplementation in cryopreservation medium on post-thawed sperm quality and fertility of roosters. Animal reproduction science, 201, 32–40.

35-Najafi, M., Cheki, M., Amini, P., Javadi, A., Shabeeb, D., & Eleojo Musa, A. (2019). Evaluating the protective effect of resveratrol, Q10, and alpha-lipoic acid on radiation-induced mice spermatogenesis injury: A histopathological study. International journal of reproductive biomedicine, 17(12), 907–914.
36-Nisathar, A., Chen, H., Lei, X., Zeng, Z., & Chen, J. (2024). Comparison of genotoxic impurities in extracted nicotine vs. synthetic nicotine. Frontiers in chemistry, 12, 1483868.
37-Novakovic, R., Rajkovic, J., Gostimirovic, M., Gojkovic-Bukarica, L., & Radunovic, N. (2022). Resveratrol and Reproductive Health. Life (Basel, Switzerland), 12(2), 294.
38-Omur, A. D., Yildirim, B., Saglam, Y. S., Comakli, S., & Ozkaraca, M. (2019). Activity of resveratrol on the influence of aflatoxin B1 on the testes of Sprague dawley rats. Polish journal of veterinary sciences, 22(2), 313–320.
39-Ourique, G. M., Pês, T. S., Saccol, E. M., Finamor, I. A., Glanzner, W. G., Baldisserotto, B., Pavanato, M. A., Gonçalves, P. B., & Barreto, K. P. (2016). Resveratrol prevents oxidative damage and loss of sperm motility induced by long-term treatment with valproic acid in Wistar rats. Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie, 68(8), 435–443.
40-Pasquariello, R., Verdile, N., Brevini, T. A. L., Gandolfi, F., Boiti, C., Zerani, M., & Maranesi, M. (2020). The Role of Resveratrol in Mammalian Reproduction. Molecules
(Basel, Switzerland), 25(19), 4554.
41-Reddy,K.P.,Madhu,P.,&Reddy,P.S.(2016).Protective effects of resveratrol against cisplatin-induced testicular and epididymal toxicity in rats.*Food and chemical toxicology:an international journal published for the British industrial Biological Research Association ,91,*65-72.
42-Sarman, E., Gulle, K., & Ilhan, I. (2023). Histochemical, Immunohistochemical, and Biochemical Investigation of the Effect of Resveratrol on Testicular Damage Caused by Methotrexate (MTX). Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.), 30(11), 3315–3324.

43-Shaito, A., Posadino, A. M., Younes, N., Hasan, H., Halabi, S., Alhababi, D., Al-Mohannadi, A., Abdel-Rahman, W. M., Eid, A. H., Nasrallah, G. K., & Pintus, G. (2020). Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. International journal of molecular sciences, 21(6), 2084.

44-Shalaby, A. M., Alabiad, M. A., & El Shaer, D. F. (2020). Resveratrol Ameliorates the Seminiferous Tubules Damages Induced by Finasteride in Adult Male Rats. Microscopy and microanalysis : the official journal of Microscopy Society of America, Microbeam Analysis Society, Microscopical Society of Canada, 26(6), 1176–1186.

45- Sharma,A.,Minhas,S.,Dhillo,W.S.,& Jayassena, C.N.(2021). Male infertility due to testicular disorders. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism,106(2),e442-e459.*

46-Sharma, P., Huq, A. U., & Singh, R. (2014). Cypermethrin-induced reproductive toxicity in the rat is prevented by resveratrol. Journal of human reproductive sciences, 7(2), 99–106.

47-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.

48-Singh, I., Goyal, Y., & Ranawat, P. (2017). Potential chemoprotective role of resveratrol against cisplatin induced testicular damage in mice. Chemico-biological interactions, 273, 200–211.

49-Taha, M., Ali, L. S., El-Nablaway, M., Ibrahim, M. M., Badawy, A. M., Farage, A. E., Ibrahim, H. S. A., Zaghloul, R. A., & Hussin, E. (2024). Multifaceted Impacts of Monosodium Glutamate on Testicular Health: Insights into Pyroptosis and Therapeutic Potential of Resveratrol. Folia morphologica, 10.5603/fm.99434. Advance online publication.

50-Türedi, S., Yuluğ, E., Alver, A., Kutlu, Ö., & Kahraman, C. (2015). Effects of resveratrol on doxorubicin induced testicular damage in rats. Experimental and toxicologic pathology : official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie, 67(3), 229–235.

51-Zaki, N. F., Orabi, S. H., Abdel-Bar, H. M., Elbaz, H. T., Korany, R. M. S., Ismail, A. K., Daoush, W. M., Abduljabbar, M. H., Alosaimi, M. E., Alnemari, R. M., Mahboub, H. H., & Ahmed, M. M. (2024). Zinc oxide resveratrol nanoparticles ameliorate testicular dysfunction due to levofloxacin-induced oxidative stress in rats. Scientific reports, 14(1), 2752.

## Abstract:

Nicotine is a toxic compound which capable to produce free radicals and induce disturbance on some of male reproductive parameter, Resveratrol is an herbal polyphenol and it has been beneficial antioxidant effects during short-term administration. This study was designed to evaluate the effects of Resveratrol against damage induced by Nicotine to the reproductive parameter of male rats .in this experimental study 25 male rats were randomly assigned to 5 groups: normal control (saline) and Nicotine control (0,1mg\kg) and Resveratrol+Nicotine (100,150,300mg\kg) .Treatments were administered intraperitoneally and gavage daily for 30 days. sperm parameters ,LH,FSH,Testosterone levels, histological changes of the testes were evaluated and Statistically analyzed. The results displayed that the values of all parameters reduced significantly in the nicotine control group compared to the Normal control group ($P<0,05$) .The Resveratrol +Nicotine treatments at all doses increased significantly all parameters compared to the Nicotine group ($P<0,05$).

**Conclusion:** Resveratrol attenuates toxic effect of nicotine on some of male reproductive parameters.

**Syrian Arab Republic**
**Damascus University**
**Faculty of Sciences**
**Department of Animal Science**

# The Effect Of Resveratrol On Protecting The Rats Testes From Nicotine Stress.

**A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Animal Biology**

**By**

Rawan kassam

**Superviser**

Dr.Amira Aumari

**2025-2024**