جامعة الموصل
كلية الطب البيطري

تأثير اللتروزول وبذور الكتان والميرامية في الكفاءة التناسلية وفسلجة العظام لذكور الجرذان

هبة محمد جاسم

أطروحة دكتوراه فلسفة
الطب البيطري / الفسلجة البيطرية

بإشراف
الأستاذ الدكتورة
فدوى خالد توفيق

١٤٤١هـ ٢٠١٩م

تأثير اللتروزول وبذور الكتان والميرامية في الكفاءة التناسلية وفسلجة العظام لذكور الجرذان

أطروحة تقدمت بها
هبة محمد جاسم

إلى

مجلس كلية الطب البيطري في جامعة الموصل
وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الدكتوراه فلسفة
في اختصاص الطب البيطري / الفسلجة البيطرية

بإشراف
الأستاذ الدكتورة
فدوى خالد توفيق

١٤٤١هـ ٢٠١٩م

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ وَقُلِ ٱعۡمَلُواْ فَسَيَرَى ٱللَّهُ عَمَلَكُمۡ وَرَسُولُهُۥ وَٱلۡمُؤۡمِنُونَۖ ﴾

سورة التوبة

من الآية ١٠٥

إقرار المشرف

أشهدُ بأن أعداد هذه الأطروحة قد جرى بإشرافي في كلية الطب البيطري– جامعة الموصل وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الدكتوراه في الطب البيطري/ الفسلجة البيطرية

التوقيع:

المشرف: أ.د. فدوى خالد توفيق

التاريخ: ٦/١١ / ٢٠١٩

إقرار المقوم اللغوي

أشهدُ بأن هذه الأطروحة الموسومة **(تأثير اللتروزول وبذور الكتان والميرامية في الكفاءة التناسلية وفسلجة العظام لذكور الجرذان)** تمت مراجعتها من الناحية اللغوية، وتصحيح ماورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية، وبذلك أصبحت الأطروحة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الأسم: م.د. جرجيس عاكوب عبد الله

التاريخ: ٢٠/١١ / ٢٠١٩

إقرار رئيس فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأدوية

بناء على التوصيتين المقدمتين من المشرف والمقوم اللغوي أرشح هذه الأطروحة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: أ.م.د.نشأت غالب مصطفى

التاريخ: / / ٢٠١٩

إقرار رئيس لجنة الدراسات العليا

بناءاً على التوصيات المقدمة من قبل المشرف والمقوم اللغوي ورئيس فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأدوية أرشح هذه الأطروحة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: أ.د.ظافر محمد عزيز

التاريخ: / / ٢٠١٩

شكر وتقدير

أحمد الله (سبحانه وتعالى) حمداً يليق بجلال وجهه وعظيم سلطانه فله الحمد كله وإليه يعود الفضل كله، والصلاة والسلام على أشرف المرسلين سيدنا محمد ﷺ، ولا يسعني بعد أن وفقني الله (سبحانه وتعالى) في اتمام هذا العمل المتواضع إلا أن أخر ساجدة لله (عز وجل) اعترافاً بفضله علي وحامدة له نعمته ومغفرته وهدايته وتوفيقه.

أتقدم بالشكر الجزيل لعمادة كلية الطب البيطري / جامعة الموصل متمثلة بالسيد عميد الكلية ومعاون العميد العلمي ومعاون العميد الإداري لتقديم التسهيلات التي أبدوها لإتمام البحث.

ويسعدني أن أتقدم بشكري وتقديري للدكتورة فدوى خالد توفيق لتفضلها بأقتراح موضوع الدراسة وإشرافها المستمر. واتقدم بالشكر والعرفان إلى رئيس فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأدوية ومنتسبي فرع الفسلجة جميعاً وأخص بالذكر الأستاذ ناظم والدكتورة غادة، كما أتقدم بالشكر الجزيل إلى رئيس فرع الأنسجة والتشريح ورئيس فرع الأمراض لتوجيهاتهما السديدة التي أبدوها في قراءة الشرائح النسجية وتصويرها، وأشكر صديقاتي هديل وإيناس ومنى وسولاف وسهى وهيام على جهودهن الطيبة.

وأتقدم بحبي وامتناني لمن ربتني صغيرة واكرمتني كبيرة والدتي التي غمرتني بدعائها الذي بفضله سهل الله أمري لما احاطتني به من رعاية وسعة صدر ومساعدة وشجعتني على العلم، وأصدق دعاء بالرحمة والمغفرة لوالدي الحبيب الذي علمني كيف يكون العطاء والحب والإحترام، ويسرني أن أتقدم بشكري ومحبتي إلى خالتي هدى التي ربتني وساندتني في دراستي، وكلمة شكر وباقة حب دائمة إلى زوجي وابنتي منة وسارة الذين ساعدوني وعانوا وتحملوا انشغالي عنهم أثناء أعداد هذه الأطروحة وأختي وأخواني الذين ساندوني طيلة مدة الدراسة حفظهم الله جميعاً.

الباحثة

الخلاصة

صممت الدراسة الحالية لمعرفة دور مثبط الاروماتيز (اللتروزول) على وظيفة الجهاز التناسلي الذكري والخصوبة وأيض العظام في ذكور الجرذان البالغة من خلال تأثيره (اللتروزول) على هرمون الاستروجين، تضمنت الدراسة ثلاث تجارب، في التجربة الاولى قسمت الحيوانات الى ستة مجاميع تضمنت مجموعة سيطرة، ومجموعة معاملة باللتروزول بجرعة (1 ملغم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم، ومجموعة معاملة ببذور الكتان بجرعة (25 غم / 100 غم عليقة)، ومجموعة معاملة بمستخلص الميرامية (ا غم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم ومجموعة معاملة باللتروزول (1ملغم / كغم وزن الجسم) مع بذور الكتان (25 غم / 100 غم عليقة) ومجموعة معاملة باللتروزول (1 ملغم / كغم وزن الجسم) مع الميرامية بجرعة (1 غم /كغم وزن جسم)، أما التجربة الثانية تضمنت ذكور جرذان عوملت من عمر (21 يوم) وإلى عمر 90 يوم واشتملت نفس مجاميع التجربة الاولى وبنفس المعاملات والجرع، وتضمنت التجربة الثالثة ذكور جرذان بالغة وبنفس المجاميع والمعاملات والجرع للتجربتين الاولى والثانية.

سببت المعاملة باللتروزول أنخفاضاً معنوياً في وزن الخصى، البروستات، النسبة المئوية للنطف الحية، عدد النطف، تركيز هرمون الأستروجين، الهرمون اللوتيني والكلوتاثايون، قطر وسمك ظهارة النبيبات المنوية، النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية لعظم الفخذ وزيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف الميتة، المشوهة، وتركيز هرمون التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات، الأوستيوكالسين والمالوندايالديهايد، فضلاً عن اضطراب في السلوك الجنسي، وعدم حدوث حمل على الأناث (عدد المواليد صفر)، فيما كشف الفحص النسجي للخصى عدم انتظام أشكال وأحجام النبيبات المنوية وتوسع تجاويفها، تنكس ونخر خلايا سرتولي، تحطم الغشاء القاعدي للنبيبات مع عدم انتظام الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف، فضلاً عن خلو تجاويف بعض النبيبات المنوية من أرومات النطف، والنطف، وأظهر الفحص النسجي للعظام أنخفاض سمك الحويجزات العظمية وادى أعطاء بذور الكتان لذكور الجرذان بعمر البلوغ إلى أنخفاض معنوي في النسبة المئوية للنطف الحية، عدد النطف، عدد مرات الصعود والولوج والقذف، تركيز الأستروجين، قطر وسمك ظهارة النبيبات المنوية، النسبة المئوية للمساحة السطحية لعظم الفخذ، سمك الحويجزات العظمية، وزيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف الميتة وتركيز الأوستيوكالسين. أظهر الفحص النسجي عدم انتظام أشكال وأحجام النبيبات المنوية وتوسعها وخلوها من النطف، وعدم انتظام الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف، تنخر وتنكس خلايا سرتولي ونقص في سمك الحويجزات العظمية. أدت المعاملة بمستخلص الميرامية أنخفاض معنوي في عدد النطف، عدد مرات الصعود والولوج

والقذف، قطر النبيبات المنوية، سمك ظهارة النبيبات المنوية، النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات لعظم الفخذ وزيادة معنوية في المدة من بداية الخلط إلى أول صعود وأول ولوج وأول قذف مع حدوث تغيرات نسجية في نسيج الخصى والعظام مشابهة للتغيرات في المجموعة المعاملة ببذور الكتان. وأحدثت المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان أنخفاض معنوي في تركيز التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات، الأوستيوكالسين والمالوندايالديهايد وزيادة معنوية في تركيز الكلوتاثايون، النسبة المئوية للولادات للأناث المخلوطة مع الذكور المعاملة. وسببت المعاملة باللتروزول مع مستخلص الميرامية أنخفاض معنوي في النسبة المئوية للنطف الميتة، المشوهة، تركيز الهرمون المحفز للجريبات، الأوستيوبونتين والمالوندايالديهايد وزيادة معنوية في وزن الخصى، البروستات، النسبة المئوية للنطف الحية، عدد النطف، تركيز الكلوتاثايون، النسبة المئوية للولادات للأناث السليمة المخلوطة مع الذكور المعاملة. ولم تحدث المعاملة ببذور الكتان ومستخلص الميرامية مع اللتروزول تحسن في السلوك الجنسي للذكور البالغة. سبب أعطاء اللتروزول لذكور الجرذان من عمر الفطام (21 يوم) وإلى عمر البلوغ أنخفاض معنوي في وزن الجسم، الخصى، عدد النطف، تركيز الأستروجين، الهرمون اللوتيني، عدد خلايا لايدك، قطر وسمك ظهارة النبيبات المنوية، النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية وزيادة معنوية في تركيز الهرمون المحفز للجريبات، الأوستيوبونتين والمالوندايالديهايد وسببت المعاملة ببذور الكتان أنخفاض معنوي في وزن الجسم، البروستات، النسبة المئوية للنطف الحية، عدد النطف، تركيز الأوستيوكالسين، عدد خلايا لايدك، قطر النبيبات المنوية، سمك ظهارة النبيبات المنوية والنسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وزيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف الميتة وتركيز الهرمون اللوتيني، بينما سبب أعطاء مستخلص الميرامية أنخفاض معنوي في وزن الجسم، البروستات، عدد النطف، قطر النبيبات المنوية، النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية وزيادة معنوية في تركيز الأوستيوبونتين، الكلوتاثايون، أظهرت المعاملات الثلاثة تغيرات نسجية في الخصى والعظام مشابهة للتغيرات في الذكور البالغة، وسببت المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان أنخفاض معنوي في تركيز التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات والأوستيوكالسين وزيادة معنوية في عدد النطف (وجود النطف في شريحة عد الخلايا) ولم تسبب المعاملة تحسن في بقية المعايير المدروسة. سببت المعاملة باللتروزول مع مستخلص الميرامية أنخفاض معنوي في تركيز التستوستيرون والأوستيوكالسين وزيادة معنوية في عدد النطف (ظهور نطف في شريحة العد)، النسبة المئوية للنطف الحية وتركيز الأستروجين بينما لم تحدث تحسن في معايير الدراسة الأُخرى. نستنتج من الدراسة الحالية أن مثبط الاروماتيز أثر بشكل سلبي على وظيفة الجهاز التناسلي الذكري، والسلوك الجنسي، والخصوبة وفسلجة العظام لذكور الجرذان البالغة من خلال

تأثيره على تركيز هرمون الاستروجين، كما أثر بشكل سلبي على الجهاز التناسلي الذكري وفسلجة العظام عند المعامله فيه منذ الفطام حتى البلوغ، وأن المعاملة بمستخلص الميرامية سبب تحسن في بعض معايير الدراسة، بينما أظهرت المعاملة ببذور الكتان تأثير أقل ايجابية، ولم تحدث المعاملة ببذور الكتان ومستخلص الميرامية تأثيرات ايجابية على السلوك الجنسي وفسجة العظام لذكور الجرذان.

ثبت المحتويات

التسلسل	الموضوع	الصفحة
الفصل الأول: المقدمة		**1**
الفصل الثاني: استعراض المراجع		**3-48**
2-1	الأستروجينEstrogen	3
2-2	مستقبلات الأستروجين Estrogen receptors	4
2-3	الوظيفة البايولوجية للأستروجين	5
2-4	دور الأستروجين كمضاد للأكسدة	7
2-5	دور الأستروجين في خصوبة الذكور	8
2-6	دور الأستروجين في السلوك الجنسي	11
2-7	المركبات المضادة للأستروجين	12
2-8	مثبطات الأروماتيز Aromatase Inhibitors	13
2-9	التأثيرات والاستخدامات البايولوجية لمثبطات الأروماتيز	15
2-10	تأثير الأستروجين في أيض العظام	21
2-11	الأستروجينات النباتية Phytoestrogens	26
2-12	بذور الكتان Flax seed	31
2-13	الميرامية *Salvia Officinalis* (Sage)	34
2-14	المالونداياالديهايد Malondialdehyde (MDA)	40
2-15	الكلوتاثايون Glutathione (GSH)	40
2-16	الهرمون المحفز للجريبات Follicle Stimulating Hormone	41
2-17	الهرمون اللوتيني Luteinizing Hormone(LH)	42
2-18	التستوستيرون Testosterone	42
2-19	الأوستيوكالسين Osteocalcin (OC)	43
2-20	الأوستيوبونتين Osteopontin (OPN)	45
2-21	الأوستيوبروتجرين Osteoprotegerin (OPG)	47
الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل		**49-67**
3-1	الاجهزة والعدد المستخدمة	49
3-2	المواد والمحاليل المستخدمة	50

التسلسل	الموضوع	الصفحة
3-3	حيوانات الدراسة	52
4-3	تصميم التجارب والطرائق الخاصة باجرائها	52
5-3	دراسة السلوك الجنسي	55
6-3	دراسة خصوبة الذكور المعاملة والمواليد	55
7-3	دراسة الوزن النسبي لبعض الاعضاء التناسلية وعدد النطف ونسب النطف الحية والميتة والمشوهة	56
1-7-3	الوزن النسبي للأعضاء التناسلية والغدد اللاحقة بها	56
2-7-3	حساب محتوى رأس البربخ من النطف	56
3-7-3	حساب نسب النطف الحية ونسب التشوهات النطفية	56
8-3	التحاليل الكيموحيوية وتقدير مستوى الهرمونات	57
1-8-3	تقدير تركيز الهرمون المحفز للجريبات في مصل الدم	57
2-8-3	تقدير تركيز الهرمون اللوتيني في مصل الدم	58
3-8-3	تقدير تركيز الأوستيوبروتجرين في مصل الدم	59
4-8-3	تقدير تركيز الأوستيوبونتين في مصل الدم	61
5-8-3	تقدير تركيز الأوستيوكالسين في مصل الدم	62
6-8-3	تقدير تركيز الكلوتاثايون في مصل الدم	63
7-8-3	تقدير تركيز هرمون الأستروجين في مصل الدم	64
8-8-3	تقدير تركيز هرمون التستوستيرون في مصل الدم	64
9-8-3	تقدير تركيز المالونداياالديهايد في مصل الدم	65
9-3	تحضير العينات النسجية وفحصها	66
10-3	التحليل الأحصائي	67
الفصل الرابع: النتائج		**123-68**
1-4	التجربة الأولى	68
1-1-4	وزن الجسم	68
2-1-4	وزن الخصى	68
3-1-4	وزن رأس، جسم وذيل البربخ	69
4-1-4	وزن البروستات	69
5-1-4	وزن الحويصلة المنوية	69

التسلسل	الموضوع	الصفحة
4-1-6	النسبة المئوية للنطف الحية	70
4-1-7	النسبة المئوية للنطف الميتة	71
4-1-8	النسبة المئوية للنطف المشوهة	71
4-1-9	عدد النطف	71
4-1-10	تركيز هرمون الأستروجين	72
4-1-11	تركيز هرمون التستوستيرون	73
4-1-12	تركيز الهرمون المحفز للجريبات	73
4-1-13	تركيز الهرمون اللوتيني	73
4-1-14	تركيز الأوستيوكالسين	74
4-1-15	تركيز الأوستيوبونتين	75
4-1-16	تركيز الأوستيوبروتجرين	75
4-1-17	تركيز المالونداياليديهايد	75
4-1-18	تركيز الكلوتاثايون	75
4-1-19	النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم	76
4-1-20	سمك الحويجزات العظمية	77
4-1-21	عدد خلايا لايدك	77
4-1-22	عدد خلايا سيرتولي	78
4-1-23	قطر النبيبات المنوية	78
4-1-24	سمك ظهارة النبيب المنوي	78
4-2	التجربة الثانية	79
4-2-1	وزن الجسم	80
4-2-2	وزن الخصى	80
4-2-3	وزن رأس البربخ	80
4-2-4	وزن البروستات	80
4-2-5	وزن الحويصلة المنوية	80
4-2-6	النسبة المئوية للنطف الحية	81
4-2-7	النسبة المئوية للنطف الميتة	82
4-2-8	النسبة المئوية للنطف المشوهة	82

التسلسل	الموضوع	الصفحة
4-2-9	عدد النطف	82
4-2-10	تركيز هرمون الأستروجين	83
4-2-11	تركيز هرمون التستوستيرون	84
4-2-12	تركيز الهرمون المحفز للجريبات	84
4-2-13	تركيز الهرمون اللوتيني	84
4-2-14	تركيز الأوستيوكالسين	85
4-2-15	تركيز الأوستيوبونتين	86
4-2-16	تركيز الأوستيوبروتجرين	86
4-2-17	تركيز المالونداياليديهايد	86
4-2-18	تركيز الكلوتاثايون	87
4-2-19	النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم	88
4-2-20	سمك الحويجزات العظمية	88
4-2-21	عدد خلايا لايدك	89
4-2-22	عدد خلايا سيرتولي	89
4-2-23	قطر النبيب المنوي	89
4-2-24	سمك ظهارة النبيب المنوي	89
4-3	التجربة الثالثة:	90
4-3-1	عدد مرات الصعود	91
4-3-2	عدد مرات الولوج	91
4-3-3	عدد مرات القذف	91
4-3-4	المدة من بداية الخلط إلى أول صعود	92
4-3-5	المدة من بداية الخلط إلى أول ولوج والمدة من بداية الخلط إلى أول قذف	92
4-3-6	المدة ما بين صعود وآخر وولوج وآخر وقذف وآخر	93
4-3-7	المدة من الخلط حتى الولادة	94
4-3-8	عدد المواليد	94
4-3-9	أوزان المواليد	95
4-3-10	النسبة المئوية للولادات	95

التسلسل	الموضوع	الصفحة
4-3-11	عدد الذكور وعدد الأناث والنسبة الجنسية	96
4-4	التغيرات النسجية المرضية لخصى الجرذان المعاملة بعمر البلوغ	97
4-4-1	مجموعة السيطرة	97
4-4-2	المجموعة المعاملة باللتروزول	98
4-4-3	المجموعة المعاملة ببذور الكتان	98
4-4-4	المجموعة المعاملة بمستخلص الميرامية	98
4-4-5	المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان	98
4-4-6	المجموعة المعاملة باللتروزول مع مستخلص المرامية	99
4-5	التغيرات النسجية لخصى ذكورالجرذان المعاملة من عمر الفطام	99
4-5-1	مجموعة السيطرة	99
4-5-2	المجموعة المعاملة باللتروزول	99
4-5-3	المجموعة المعاملة ببذور الكتان	99
4-5-4	المجموعة المعاملة بمستخلص الميرامية	100
4-5-5	المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان	100
4-5-6	المجموعة المعاملة باللتروزول مع مستخلص الميرامية	100
4-6	التغيرات النسجية لعظم الفخذ للجرذان المعاملة بعمر البلوغ	100
4-6-1	مجموعة السيطرة	100
4-6-2	المجموعة المعاملة باللتروزول	101
4-6-3	المجموعة المعاملة ببذور الكتان	101
4-6-4	المجموعة المعاملة بمستخلص الميرامية	101
4-6-5	المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان	102
4-6-6	المجموعة المعاملة باللتروزول مع مستخلص الميرامية	102
4-7	التغيرات النسجية لعظم الفخذ لذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام	102
4-7-1	مجموعة السيطرة	102
4-7-2	المجموعة المعاملة باللتروزول	102
4-7-3	المجموعة المعاملة ببذور الكتان	103
4-7-4	المجموعة المعاملة بمستخلص الميرامية	103

التسلسل	الموضوع	الصفحة
4-7-5	المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان	103
4-7-6	المجموعة المعاملة باللتروزول مع مستخلص الميرامية	103
الفصل الخامس: المناقشة		**163-125**
5-1	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على وزن الجسم والخصى ورأس وجسم وذيل البربخ والبروستات والحويصلة المنوية	125
5-2	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على النسبة المئوية للنطف الحية والميتة والمشوهة وعدد النطف	129
5-3	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على تركيز هرمون الأستروجين، التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني في الدم	135
5-4	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على تركيز الأوستيوكالسين، الأستيوبونتين والاسيتوبروتجرين في الدم	139
5-5	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على تركيز المالوندايالديهايد والكلوتاثايون	144
5-6	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية	146
5-7	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على عدد خلايا لايدك، خلايا سرتولي، قطر النبيب المنوي وسمك ظهارة النبيب المنوي	148
5-8	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على السلوك الجنسي	151
5-9	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على عدد المواليد، أوزان المواليد، النسبة المئوية للولادة، عدد الذكور، عدد الأناث والنسبة الجنسية	153
5-10	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على التغيرات المرضية النسجية لخصى ذكور الجرذان المعاملة	157
5-11	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على التغيرات النسجية لعظم الفخذ	161
الاستنتاجات والتوصيات		**165-164**
المصادر العربية والاجنبية		**213-166**

ثبت الأشكال

الشكل	الموضوع	الصفحة
.1	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة السيطرة تبين التركيب السوي للنبيبات المنوية	104
.2	صورة مجهرية لمقطع نسجي لخصية جرذ للمجموعة المعاملة باللتروزول (بعمر البلوغ)	104
.3	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول (عمر البلوغ)	105
.4	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة بذور الكتان (بعمر البلوغ)	105
.5	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة بذور الكتان (بعمر البلوغ)	106
.6	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة الميرامية (بعمر البلوغ)	106
.7	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول مع بذور الكتان (بعمر البلوغ)	107
.8	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول مع مستخلص الميرامية (بعمر البلوغ)	107
.9	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة السيطرة (معامل من عمر الفطام)	108
.10	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول (معامل من عمر الفطام)	108
.11	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول (معامل من عمر الفطام)	109
.12	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة بذور الكتان (معامل من عمر الفطام)	109
.13	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة الميرامية (معامل من عمر الفطام)	110
.14	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول مع	110

الشكل	الموضوع	الصفحة
	الميرامية (معامل من عمر الفطام)	
.15	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول مع الميرامية (معامل من عمر الفطام)	111
.16	صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول مع الميرامية (معامل من عمر الفطام)	111
.17	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة السيطرة (معامل بعمر البلوغ)	112
.18	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول (معامل بعمر البلوغ)	112
.19	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة بذور الكتان (معامل بعمر البلوغ)	113
.20	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة الميرامية (معامل بعمر البلوغ)	113
.21	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ جرذ لمجموعة اللتروزول وبذور الكتان (معامل بعمر البلوغ)	114
.22	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول مع الميرامية (معامل بعمر البلوغ)	114
.23	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول مع الميرامية (معامل بعمر البلوغ)	115
.24	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعة السيطرة (بعمر البلوغ)	115
.25	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعة اللتروزول (معامل بعمر البلوغ)	116
.26	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعة بذور الكتان (معامل بعمر البلوغ)	116
.27	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه مستخلص الميرامية (معامل بعمر البلوغ)	117
.28	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه اللتروزول مع بذور الكتان (معامل بعمر البلوغ)	117

الشكل	الموضوع	الصفحة
.29	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه اللتروزول مع الميرامية (معامل بعمر البلوغ)	118
.30	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة السيطرة (التجربة الثانية)	118
.31	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة التروزول (معامل من عمر الفطام)	119
.32	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة بذور الكتان (معامل من عمر الفطام)	119
.33	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة مستخلص الميرامية (معامل من عمر الفطام)	120
.34	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول مع بذور الكتان (معامل من عمر الفطام)	120
.35	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول مع الميرامية (معامل من عمر الفطام)	121
.36	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعة السيطرة (معامل من عمر الفطام)	121
.37	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعة اللتروزول (معامل من عمر الفطام)	122
.38	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه بذور الكتان (معامل من عمر الفطام)	122
.39	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه الميرامية (معامل من عمر الفطام)	123
.40	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه اللتروزول مع بذور الكتان (معامل من عمر الفطام)	123
.41	صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه اللتروزول مع الميرامية (معامل من عمر الفطام)	124

الجداول

الجدول	الموضوع	الصفحة
جدول (1)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في وزن الجسم، الخصى، رأس وجسم وذيل البربخ، البروستات والحويصلة المنوية في ذكور الجرذان البالغة.	70
جدول (2)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في النسبة المئوية للنطف الحية، النطف الميتة، النطف المشوهة وعدد النطف في ذكور الجرذان البالغة.	72
جدول (3)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في تركيز هرمون الأستروجين، التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني في مصل دم ذكور الجرذان البالغة.	74
جدول (4)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في تركيز هرمون الأوستيوكالسين، الأوستيوبونتين، الأوستيوبروتجرين، المالونداياالديهايد والكلوتاثايون في مصل دم ذكور الجرذان البالغة.	76
جدول (5)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ.	77
جدول (6)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في عدد خلايا لايدك، عدد خلايا سيرتولي، قطر النبيبات المنوية وسمك ظهارة النبيب المنوي في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ.	79
جدول (7)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في وزن الجسم، الخصى، رأس وجسم وذيل البربخ، البروستات والحويصلة المنوية في ذكور الجرذان البالغة المعاملة من عمر الفطام.	81

الجدول	الموضوع	الصفحة
جدول (8)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في النسبة المئوية للنطف الحية، النطف الميتة، النطف المشوهة وعدد النطف في ذكور الجرذان البالغة والمعاملة من عمر الفطام.	83
جدول (9)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في تركيز هرمون الأستروجين، التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني في مصل دم ذكور الجرذان البالغة والمعاملة من عمر الفطام.	85
جدول (10)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في تركيز هرمون الأوستيوكالسين، الأوستيوبونتين، الأوستيوبروتجرين، المالوندايالديهايد والكلوتاثايون في مصل دم ذكور الجرذان البالغة والمعاملة من عمر الفطام.	87
جدول (11)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام.	88
جدول (12)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في عدد خلايا لايدك، عدد خلايا سيرتولي، قطر النبيبات المنوية وسمك ظهارة النبيب المنوي في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام.	90
جدول (13)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في عدد مرات الصعود، الولوج والقذف في ذكور الجرذان البالغة.	92
جدول (14)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في المدة من بداية خلط الذكر مع الأُنثى إلى أول صعود، أول ولوج وأول قذف في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ.	93

الجدول	الموضوع	الصفحة
جدول (15)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في المدة ما بين صعود وآخر، ولوج وآخر وقذف وآخر في ذكور الجرذان البالغة.	94
جدول (16)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في المدة من الخلط حتى الولادة، عدد المواليد، أوزان المواليد والنسبة المئوية للولادات لأناث الجرذان السليمة التي خلطت مع الذكور المعاملة.	96
جدول (17)	تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في عدد الذكور، عدد الأناث والنسبة الجنسية للمواليد في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ.	97

الفصل الأول

المقدمة

أكدت الدراسات الحديثة وجود كل من هرمون الأستروجين وهرمون التستوستيرون في كل من الذكور والأناث (Hess, 2003). وقد أصبح جلياً في السنوات الخمسة عشر الأخيرة أن الأسترادايول الذي هو الشكل النشط من الأستروجين المسؤول عن عدد من التأثيرات في الذكور التي كانت تنسب إلى التستوستيرون ومنها التغذية الاسترجاعية للكونادوتروبينات (Basar and Tuglu, 2009). ترتبط زيادة مستوى الأسترادايول ونقصانه مع تغييرات مرضية حيث تقترن المستويات الطبيعية للأسترادايول مع بناء العظم ومع مستوى طبيعي للبروتينات الدهنية عالية الكثافة HDL ، فضلاً عن تأثيرات ايجابية على الجهاز القلبي الوعائي والمناعة والجهاز العصبي، يقترن نقص الأستروجين مع لين العظام وأنخفاض الرغبة الجنسية وإعاقة في تخليق النطف ونضجها، كما ويؤدي فرط الأسترادايول إلى فقدان الخصوبة (Vari *etal.*, 2017). للأستروجين دوراً مهماً في أيض العظام في الذكور والأناث (Khosla *etal.*, 2002)، حيث يسبب نقص الأستروجين لين العظام المبكر والمتأخر في النساء بعد سن اليأس، ويساهم في تطور لين العظام في الذكور المسنين (Ikeda *etal.*, 2001). لقد وجد بأن كل من الأستروجين والأندروجين يثبطان الموت المبرمج لبانيات العظم ويثبطان تطور وفعالية ناقضات العظم، فضلاً عن أن الأستروجين يحفز بصورة مباشرة الموت المبرمج لناقضات العظم (Khosla, 2002) osteoclasts. يخلق الأستروجين من التستوسستيرون والأندروجين، وذلك بواسطة أنزيم الأروماتيز سايتوكروم aromatase cytochrome p450 والذي يتواجد في العديد من الأنسجة وعلى وجه الخصوص الأعضاء التناسلية (Stocco, 2012).

تعد الزيادة في تحول التستوسستيرون إلى الأسترادايول والتغيرات في توازن النسبة مابين التستوستيرون والأستروجين testosterone/estrogen ratio من بين الأسباب أو العوامل المسببة لفقدان الخصوبة غير المعروفة السبب في الذكور (Basar and Tuglu, 2009). تعمل بعض المركبات الكيميائية على تثبيط تكوين الأستروجين من التستوسستيرون من خلال التثبيط التنافسي لأنزيم الأروماتيز وهذه المركبات تسمى مثبطات الأروماتيز aromatase inhibitors وقد يكون تثبيط الأروماتيز آلية عمل العديد من الملوثات البيئية ذات التأثيرات العكسية على التكاثر والتطور في الحيوانات والأنسان من خلال التحويرات في الجهاز الصمي (Heather, 2012).

تعد الأستروجينات النباتية phytoestrogens مركبات غير ستيرويدية مشتقة من النباتات، مثل المتوفرة في بذور الكتان والصويا ولها تركيب كيميائي يشابه تركيب الأستروجين الداخلي المنشأ ولها تأثيرات هرمونية وتشابه الأستروجين وظيفياً (Cardoz *etal.*, 2012). وتعد بذور الكتان أغنى مصدر معروف بالأستروجينات النباتية، إذ انه يحتوي على تركيز أكثر من 100–800 مرة من اللكنين الذي يعد أستروجين نباتي عنه في بقية الأغذية الأُخرى مثل القمح والفواكه والخضروات (Abdou and Newairy, 2006). تساعد الميرامية (من النباتات الغنية بالأستروجينات النباتية) في أنتاج هرمون الأستروجين، وتنظيم هرمونات الجسم، وبالتالي ينصح دائما بتناولها بالنسبة للفتيات اللآتي تعانين مشاكل في الهرمونات ومن عدم انتظام الدورة الشهرية أو وجود نزيف، وكذلك بالنسبة للحوامل والسيدات قرب سن انقطاع الدورة ومايصاحبه من مشاكل (Red *etal.*, 2016).

الهدف من الدراسة

1. تأثير معاملة ذكور الجرذان البالغة بمثبط الاروماتيز لمعرفة الدور الذي يؤديه الاستروجين في وظيفة الجهاز التناسلي الذكري، السلوك الجنسي، الخصوبة ونمو وفسلجة عظم الفخذ.
2. تأثير معاملة ذكور الجرذان منذ الفطام حتى البلوغ بمثبط الاروماتيز في وظيفة الجهاز التناسلي الذكري.
3. تأثير اعطاء بذور الكتان لوحده ومستخلص الميرامية لوحده لذكور الجرذان البالغة في وظيفة الجهاز التناسلي الذكري، السلوك الجنسي والخصوبة ونمو وفسلجة عظم الفخذ.
4. تأثير اعطاء بذور الكتان لوحده ومستخلص الميرامية لوحده لذكور الجرذان منذ الفطام في وظيفة الجهاز التناسلي الذكري.
5. التحري عن دور بذور الكتان ومستخلص الميرامية عند اعطائها مع مثبط الاروماتيز في المعايير قيد الدراسة.

الفصل الثاني

استعراض المراجع

2-1 الأستروجين

تؤدي الأستروجينات الدور الرئيسي في أدامة وظيفة التكاثر والخصوبة ولها دور مهم في العمليات الأمراضية لأنسجة جهاز التكاثر فضلاً عن مدى واسع من التأثيرات البايولوجية للجهاز القلبي الوعائي، العضلي الهيكلي، المناعة والجهاز العصبي المركزي (Ellem and Risbridg, 2009). والأستروجينات الطبيعية الرئيسية التي تفرز في جسم الأنسان هي الأسترادايول -17 بيتا Estradiol 17-β، والذي يعد الأكثر تأثيرا من أنواع الأستروجين المتولد في الجسم والأسترون Estrone والأستريول Estriol وهما متايضان للأستروجين Estrogen metabolites ويرتبطان مع مستقبلات الأستروجين بالفة عالية لكنهما شادان أضعف weaker agonists بالمقارنة مع الأسترادايول 17 بيتا (Carreau *etal.*, 2002). ويعد الأسترادايول 17 بيتا الشكل الشائع من الأستروجين الداخلي المنشأ في الثدييات فضلاً عن امتلاك العديد من متايضاته درجات مختلفة من الفعالية الأستروجينية (Gruber *etal.*, 2002). تشتق الأستروجينات في الذكور من الأندرومورثات الدائرة في الدم، وتعد عملية الأرمتة aromatization للكاربون C19 للأندروجين والتستوستيرون الخطوة الأولى first step لتكوين الأسترادايول والأسترون، وتكون هذه العملية تحت سيطرة أنزيم الأروماتيز (Stocco, 2012)، والأستروجين والتستوستيرون هرمونات جنسية ذكرية وأنثوية (Schulster *etal.*, 2016). إذ لم يعد التستوستيرون هرمون ذكري فقط ولا الأستروجين هرمون أنثوي فقط حيث أن كلا الهرمونان مهمان لكلا الجنسين (Hess, 2003). ويشير مصطلح الأستروجين إلى أي مادة طبيعية أو مصنعة قادرة على التداخل مع مستقبلات الأستروجين (Baker, 2013). يفرز الأسترادايول بشكل رئيسي من المبيض في الأناث فضلاً عن أفراز القليل من الأسترون ويتكون معظم الأسترون والاستريول في الكبد من الأسترادايول أو يتكون في بعض الأنسجة من الأندروستينديون Androstendione أو من بعض الأندرومورثات (Bertram, 2004).

تفرز الأستروجينات في الأناث خلال المرحلة الأولى من الدورة التناسلية reproductive cycle من الحويصلات المبيضية من خلايا القراب Theca cells والخلايا الحبيبية granulosa cells، بينما يتكون الأستروجين والبروجستيرون بعد الأباضة من الخلايا الحبيبية اللوتينية Luteinized Granulosa Cell وخلايا القراب للجسم الأصفر، أما في مرحلة الحمل فأن كميات كبيرة من الأستروجين تصنع في المشيمة الجنينية Fetoplacental Unit

المتكونة من طبقة الكظر الجنينية Fetal adrenal zone، التي تفرز الأندروجين والأستروجين، إذ يتحول الأندروجين إلى أستروجين بعملية تسمى الأرمتة، وهي تحويل المركب الكيميائي إلى الشكل الأروماتي (Bertram, 2004).

يعد الأسترادايول −17 بيتا الشكل الشائع من الأستروجين الداخلي المنشأ في الثدييات فضلاً عن امتلاك العديد من متايضاته درجات مختلفة من الفعالية الأستروجينية (Gruber *etal.*, 2002). يصنع الأستروجين من الأندرومورثات الدائرة في الدم بواسطة أنزيم الأروماتيز Aromatase Enzyme، وهو معقد أنزيمي مونواوكسيجنيز Mono-oxygenase p450 (Simpson *etal.*1994،)، والذي يوجد في الشبكة الأندوبلازمية الملساء للخلايا المولدة للأستروجين. أن أنزيم الأروماتيز الذي يدعى أيضاً أستروجين ساينثتيز estrogen synthetase أو سايتوكروم p450 (Cytochrome –p450) يشفر بواسطة الجين (cyp19) المتواجد في كروموسوم 15 في الأنسان. يحول الأروماتيز ذرة الكاربون 19 في الأندرومورثات، التستوستيرون والأندروستينديون لتكوين الأسترادايول والأسترون على التوالي وهذه العملية تسمى الأرمتة (Miller and Auchus, 2011). يعمل أنزيم الأروماتيز من خلال ثلاث تفاعلات هيدروكسيلية متعاقبة (لاضافة مجموعة هايدروكسيل) والتفاعل الأخير يكون أرمتة الحلقة A للأندرومورثات (Gruber *etal.*, 2002). يتكون معقد الأروماتيز من شكل شائع وغير متخصص سايتوكروم−p450 (Non specificCytochrome-p450)، وشكل منظم من السايتوكروم−p450 أروماتيز Regulated form of cytochrome p450 aromatase والمتخصص بصورة عالية للأندرومورثات (Lo *etal.*, 2013)، وتحدث عملية تحول الأندرومورثات بصورة عامة في الخصى والنسيج الدهني والعضلات وبأنسجة ذكرية أُخرى لكن بصورة أقل (Stocco, 2012).

2−2 مستقبلات الأستروجين

تظهر تأثيرات الأستروجين في جسم الأنسان والحيوان من خلال الأرتباط مع مستقبلات خاصة به، وقد أكدت الدراسات على وجود نوعين من المستقبلات للأستروجين (Lund *etal.*, 1999)

1− مستقبلات الأستروجين نوع الفا، وكذلك تسمى مستقبلات الأستروجين −1 Estrogen Receptor α(ERα).

2− مستقبلات الأستروجين نوع بيتا، وكذلك تسمى مستقبلات الأستروجين −2 Estrogen Receptor β (ERβ).

وتكون المستقبلات الأستروجينية ألفا وبيتا على درجة عالية من التماثل في التكوين فيما يخص محتوى الأحماض الأمينية وأن خصوصية الأرتباط لكلا النوعين من مستقبلات الأستروجين تكون متشابهة، لكن هناك اختلافات في التوزيع واختلافات في ألفة الأرتباط النسبية مع الأستروجين التي قد تساهم في الفعل الانتقائيselective actions كشاد agonists وضاد antagonists لمستقبلات الأستروجين في الأنسجة المختلفة (Kuiper *etal.*, 1997). تقع مستقبلات الأستروجين داخل الخلية، وهي تعود إلى عائلة مستقبلات الهرمونات الستيرويدية، وهي أيضاً تعود إلى عائلة المستقبلات النووية (لوجودها داخل نواة الخلية) (Lazari *etal.*, 2009). وعند أرتباط الأستروجين مع مستقبلاته تظهر تأثيراته التي تتضمن تنظيم النمو والتمايز ووظيفة النسيج الهدف، فضلاً عن ذلك فأن للأستروجين تأثيرات المورثات (على مستوى نواة الخلية)، وتتضمن عملية النسخ النووي وتخليق البروتينات وتكون هذه التأثيرات خلال دقائق أو ساعات، فضلاً عن ذلك فأن للأستروجين تأثيرات على مستوى أغشية الخلايا، وفي هذا النوع من الأستجابة الأستروجينية، إذ تتواجد مستقبلات الأستروجين على غشاء الخلية وهي تسبب تغييرات في أغشية الخلايا (تغييرات أيونية تنتقل خلال غشاء الخلية) تكون هذه التأثيرات سريعة جدا خلال ثواني أو دقائق (Gruber *etal.*, 2002).

2-3 الوظيفة البايولوجية للأستروجين:

يوجد هرمون الأستروجين في النساء والرجال وتكون نسبة الهرمون في أعلى مستوياته في النساء في سن الأنجاب، حيث يقوم الهرمون في ذلك الوقت بتعزيز وتطوير الخصائص الجنسية الثأنوية للأناث كظهور الثدي، ويشارك في سماكة بطانة الرحم endometrial thikness وغيرها من جوانب تنظيم الدورة الشهرية (Hill *etal.*, 2004). يعد الجهاز التناسلي في أناث الجرذان الهدف الرئيسي للأستروجين (Wang, 2000). ويؤدي كل من الأستروجين والبروجستيرون دوراً مهماً في تنظيم السلوك الجنسي للذكور في أناث الجرذان من خلال تنظيم تقبل الانثى للذكر (Sodersten, 1972). كما ويحدث الأستروجين تأثيرات بايولوجية واسعة في الجهاز القلبي الوعائي والجهاز العضلي الهيكلي والجهاز المناعي والجهاز العصبي المركزي (Nilsson *etal.*, 2001)، وتقلل المعاملة بالأستروجين من بيروكسدة دهون الأغشية الاشتباكية للخلايا العصبية في الأناث بعد سن اليأس وبالتالي يمنع حصول اضطرابات الأعصاب والأوعية الدموية (Zhao and Brinton, 2006)، وقد لوحظ في عدد كبير من الأمراض العصبية والنفسية مثل مرض باركنسون Parkinson´s والخرف Dementia وانفصام الشخصية Schizophrenia التي تحدث بسبب زيادة في أصناف الأوكسجين الفعالة، ولأعطاء الأستروجين في هذه الأمراض تأثير مهم ومفيد بسبب خصائصه المضادة للأكسدة

(Schmidt *etal.*, 2005). فضلاً عن ذلك فأن الأستروجين يزيد من مستويات الكلوتاثايون في خلايا الجهاز العصبي المركزي المختلفة كالخلايا العصبيةNeuronal cell والخلايا الدبقية Glial cells (Schmidt *etal.*, 2002)، وتوجد مستقبلات الأستروجين في مناطق الدماغ التي لها علاقة في السيطرة على السلوك الجنسي لذكور الجرذان حيث أن الخلايا العصبية الموجودة في الحاجز الوحشي lateral septum تكون فيها فعالية الأروماتيز واطئة تاخذ الأستروجين مباشرة من الدم، بينما الخلايا العصبية في مناطق الدماغ الأُخرى تكون فعالية الأروماتيز فيها عالية وتكون الأستروجين موضعيا من التستوستيرون بعملية الأرمتة (Clancy and Michael, 1994)، ويعد الأستروجين مثبط للموت المبرمج apoptosis للخلايا الظهارية المبطنة للأوعية الدموية وبالتالي يؤدي دور في منع حدوث تصلب الشرايين atherosclerosis (Spyridopoulos *etal.*, 1997). ويؤدي الأستروجين المبيضي دور مهم في تنظيم تناول السوائل في أناث الجرذان من خلال تقليل تناول الماء أو المحلول الملحي الفسلجي تحت ظروف متنوعة من قلة حجم السوائل في الجسم hypovolemic conditions وبالتالي له دور في المحافظة على الأتزان البدني لسوائل الجسم، وتنظيم ضغط الدم وأخراج السوائل والالكتروليتات (Santollo and Daniels, 2015). وتعتمد وظائف فسلجية أُخرى غير تناسلية على الأستروجين في الذكور وهي تتضمن نضج وتمعدن العظام Bone Maturation and mineralization فضلاً عن وظائف أيضية (Rochira *etal.*, 2016). ذكر Rochira *etal.* (2000) و Rochira *etal.* (2015) أن أعطاء الأستروجين كعلاج تعويضي يؤدي إلى نضج الهيكل العظمي SkeletalMaturation وزيادة في كثافة المعادن Bone Mineral Density (BMD) في عظام الذكور الذين لديهم نقص خلقي في أنزيم الأروماتيز congenital aromatase deficiency وبطريقة معتمدة على جرعة الأستروجين بينما التستوستيرون لم يكن له تأثير. أن المستويات الطبيعية لكل من الأستراديول والتستوستيرون خلال البلوغ تكون ضرورية للمحافظة على كثافة المعادن في عظام الذكور الذين لديهم نقص في أنزيم الأروماتيز (Zirilli *etal.*, 2009).فضلاً عن ذلك فللأستروجين تأثيرات على الأيض، فقد لوحظ في حالة حدوث زيادة في مستوى الأستروجين وأنخفاض في مستوى التستوستيرون وحصول اضطراب في النسبة مابين الأستروجين إلى التستوستيرون ظهور حالة مقاومة الأنسولين Insulin Resistance في الذكور (Rochira *etal.*, 2007). وقد وجد بأن نقص الأستروجين يقترن مع تغييرات في صورة الدهون في الدم (Rochira *etal.*, 2002) وغالبا ماتكون هذه التغييرات زيادة في مستويات الكولسترول الكلي والدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة، وأنخفاض في البروتينات الدهنية عالية الكثافة (Rochira and Carani, 2009).

2-4 دور الأستروجين كمضاد للأكسدة:

جزيئات الأوكسجين النشطة مثل بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen Peroxide (H_2O_2)، وجذر الهيدروكسيل Hydroxyl Radicals، وجذر السوبر أوكسيد Superoxide Anions التي تتولد خلال التفاعلات الأيضية الطبيعية إذا لم تعادل بشكل كافٍ فهي تشكل تهديد خطير للخلية (Clutton, 1997). ويعمل الأستراديول -17 بيتا بصورة مباشرة وبالتراكيز العالية ككاسح للأكسدة Oxidant Scavenger (Mooradian, 1993)، حيث أنه يثبط أكسدة البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (Santanam *etal.*, 1998). ويتم تثبيط أكسدة البروتينات الدهنية واطئة الكثافة من خلال ثلاث آليات:

1- التأثير المباشر على المورثات المتعلقة بأيض الدهون والبروتينات الدهنية مثل مستقبلات البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (Parini *etal.*, 1997).

2- للأستراديول تأثيرات على مورثات عديدة تمنع حدوث تصلب الشرايين Antiatherogenic Genes مثل المورثات المسؤولة عن بناء الأنزيم المصنع لأوكسيد النتريك Nitric Oxide Synthase (Hishikawa *etal.*, 1995)، وبالتالي يزيد من مستوى أوكسيد النتريك Nitric Oxide (NO)، والذي يعد مضاد أكسدة (Malo-Ranta *etal.*, 1994).

3- يمتلك الأستراديول -17 بيتا مجموعة هايدروكسيل فينولية Phenolic Hydroxyl group التي تمتلك فعل مضاد للأكسدة وتثبط بيروكسدة الدهون في أغشية الخلايا (Ruiz-Larrea *etal.*, 1994).

ذكر Henderson (1997) أن الأستراديول -17 بيتا يحمي الخلايا العصبية من الإجهاد التأكسدي والموت وبالتالي فهو يمتلك فوائد علاجية في حالات الخرف المقترن مع سن مابعد اليأس ومرض الزهايمر. كما وذكر Lund *etal.* (1999) بأن التثبيط الحاد لأنتاج الأستراديول في مدة ما قبل الشبق للنعاج بواسطة مثبط الأروماتيز (Armidex) اقترن مع حدوث بيروكسدة الدهون في الجريبات المبيضية وتجمع التستوستيرون ونقص في الخلايا الحبيبية وأن الأستراديول وفر حماية هذه الخلايا من الإجهاد التأكسدي المسبب للموت المبرمج للخلايا.

تعد المتقدرات (بيوت الطاقة) مصدر وهدف للاذى والتحطم بفعل الجذور الحرة بسبب فعاليتها العالية ولتولدها داخل المتقدرات (Vina *etal.*, 2006). تعيش أناث العديد من الأنواع وبضمنها الأنسان عمرا اطول من الذكور، ويعود ذلك لتعرض المتقدرات للاذى والتحطم بتأثير الجذور الحرة ذات الفعالية العالية لأنها تتولد داخلها، حيث أن المتقدرات مصدرا وهدفا للتحطم بفعل هذه الجذور وقد وجد بأن المؤكسدات تنتج في متقدرات الذكور أكثر بكثير عنه في الأناث

(Borras *etal.*, 2003). كذلك يزيد الأستروجين التعبير الوراثي وأنتاج الأنزيمات المضادة للأكسدة (Vina *etal.*, 2006). وقد أكدت الدراسات بوجود مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا في المتقدرات وهذا يعلل أن عمر الأناث أطول من الذكور (Chen *etal.*, 2004).

وتسبب المتقدرات بدء الموت المبرمج للخلايا Apoptosis حيث أن الخطوة الأولى للموت المبرمج للخلايا هو تحرر السايتوكروم C (Cytochrome-C) من العضيوات، ويؤدي ذلك إلى زيادة مستواه في السايتوسول (سائل الخلية)، والذي يؤدي بالمحصلة إلى تحفيز caspases، ومن ثم قلة السايتوكروم C في أغشية المتقدرات، والذي يؤدي إلى إعاقة في السلسلة التنفسية للمتقدرات (Andrabi *etal.*, 2004)، وقد وجد أن الأسترادايول يمنع تحرر السايتوكروم من المتقدرات، وبذلك يزيد من كفاءة السلسلة التنفسية، وبهذا يزداد جهد غشاء المتقدرات Mitochondrial membrane potential ويقل أنتاج البيروكسيد، ويمكن تفسير ذلك على المستوى الجزيئي بأن الأسترادايول يمنع أنتاج الموكسدات من المتقدرات بمنعه تحرر السايتوكروم C من أغشيتها وربما يكون ذلك عن طريق السيطرة على فتحات الأنتقال في المتقدرات mitochondrial transition pores التي تؤدي دوراً في تحرر السايتوكروم (Andrabi *etal.*, 2004)، وهناك رأي أو إعتقاد بأن الأسترادايول يمنع الإجهاد التأكسدي الناتج عن المتقدرات ليس عن طريق مسارات الاشارات في السوائل الخلوية cytosolic signaling pathways لكن عن طريق مباشر، وقد تم افتراض آلية لعمل الأسترادايول بأن الأسترادايول يرتبط مع مستقبلات الأستروجين في المتقدرات ويثبط فتح فتحات الأنتقال فيها ويمنع تحرر السايتوكروم –C وبالتالي بقاء السايتوكروم -C في موقعه الطبيعي داخل الغشاء الداخلي للمتقدرات ويسمح بالجريان الطبيعي خلال السلسلة التنفسية ويمنع حدوث الأكسدة (Andrabi *etal.*, 2004).

2-5 دور الأستروجين في خصوبة الذكور:

عرف الأستروجين في الثدييات منذ وقت طويل كهرمون متخصص بالأناث، إلى أن سجل Zondek (1934)، وجود هرمون الأستروجين في بول الحصان (Zondek, 1934). أكدت دراسة مستقبلات الأستروجين في الفئران بأن الأستروجين يؤدي دوراً مهماً في الأنتاج الطبيعي للنطف (Eddy *etal.*, 1996). وأن تثبيط مستقبلات الأستروجين – ألفا في ذكور الجرذان جعل عملية تكوين النطف spermstogenesis غير سوية عند البلوغ مؤديا إلى تكوين نطف بعدد أقل مع قابلية أخصاب أقل، وبالتالي فقدان الخصوبة، مع حدوث إعاقة في إعادة امتصاص السوائل وتحطم في عملية تكوين النطف (Hess *etal.*, 1997a)، عرف بعد ذلك بأن للأستروجين دور فسلجي مهم في الذكور (Rochira *etal.*, 2005). ويعد التوازن مابين

الأندروجين والأستروجين androgen- estrogen balance ضروري للتطور الجنسي الطبيعي والتكاثر في الثدييات، وتتم المحافظة على هذا التوازن من خلال عوامل صمية Endocrine وجنيب صمية Paracrine وهو أيضاً يرتبط مع فعالية أنزيم الأروماتيز (Carreau *etal.*, 2003). ذكر Rochira *etal* (2016) أن خصوبة الذكور تكون تحت تأثير الأستروجين خصوصا في القوارض وان فقدان وظيفة مستقبلات الأستروجين –ألفا أو أنزيم الأروماتيز يسبب فقدان الخصوبة، ويتولد الأستروجين في الخصى والدماغ ويوجد بتركيز عالٍ في السائل المنوي لأنواع عديدة من الحيوانات (Claus *etal.*, 1992). وسجلت دراسات سابقة بأن خلايا سرتولي المصدر الأساسي للأستروجين في الذكور غير البالغين (Vandermolen *etal.*, 1981). أما في خصى الذكور البالغين فأن خلايا لايدك تخلق وتصنع الأروماتيز بفعالية وبمعدل أكبر عما في خلايا سرتولي، ويخلق الأستروجين في الخلايا الجرثومية التي تكون كمصدر أساسي لهذا الستيرويد في القناة التناسلية الذكرية للأنسان، يوجد أنزيم الأروماتيز في جهاز كولجي لأرومات النطف الدائرية round spermatid وفي سايتوبلازم أرومات النطف الطوليةelongated spermatid وأرومات النطف المتأخر late spermatid (Carreau *etal.*, 2003). وقد اكتشف Carreau *etal* (2002) أن تخليق الأروماتيز يتم في خلايا لايدك، خلايا سرتولي، الخلايا الجرثومية البدائية spermatogonia، الخلايا النطفية spermatocytes، أرومات النطف الطولية والنطف spermatozoaفي الجرذان والفئران البالغة وفي خلايا سرتولي، خلايا لايدك، الخلايا النطفية، أرومات النطف والنطف في الأنسان (Garreau *etal.*, 2008). فضلاً عن ذلك يتمركز الأروماتيز مناعياً immunolocalized في الخلايا الظهارية للقنيوات الصادرة وفي رأس البربخ في الجرذان (Carpino *etal.*, 2004).

يعبر عن مستقبلات الأستروجين –ألفا في خلايا لايدك لكلا الجرذان والفئران البالغة، لكن ليس في خلايا سرتولي وغالبا يعبر عنها في الطرف القريب من الشبكة الخصوية أكثر منه في الطرف البعيد والقنيوات الصادرة ورأس وذيل البربخ والأسهر من القناة التناسلية (O'Donnell *etal.*, 2001). تتمركز مستقبلات الأستروجين –ألفا مناعيا في أنوية الخلايا الهدبية وغير الهدبية لظهارة البربخ في الجرذان البالغة (Hess *etal.*, 1997b). ويفسر هذا التوزيع تأثيرات الأستروجين العديدة والمهمة في الجزء القريب من القناة التناسلية وخصوصا في القنيوات الصادرة من جهة أُخرى يعبر عن مستقبلات الأستروجين – بيتا في خلايا لايدك وسرتولي في الجرذان البالغة والخلايا الجرثومية للجرذان والقردة (Hess *etal.*, 2011). فضلاً عن الخلايا الظهارية والخلايا ماقبل النبيبية pretubular cells للقنوات الصادرة (Hess *etal.*, 1997b) ، تشترك مستقبلات الأستروجين –بيتا في تنظيم

تضاعف خلايا القند gonocyte multiplication والذي يكون تحت تأثير عوامل النمو growth factors والأسترادايول (Couse and Korach, 1999).

ويمتلك الأستروجين في الخصى النامية فعالية معنوية في بدء وظيفة خلايا سرتولي (O'Donnell *etal.*, 2001) وأيضا يسبب بدء التصاق الخلايا الجرثومية مع خلايا سرتولي (Mac Calman *etal.*, 1997)، ويعد الأسترادايول ضروري لحياة أورمات النطف الدائرية ، وان نقص الأستروجين يزيد من حدوث الموت المبرمج لأورمات النطف الدائرية قبل أن تتمايز إلى أورمات نطف طولية (Aquila *etal.*, 2004). وتتواجد مستقبلات الأستروجين بشكل شائع في الخصى والقنيوات الصادرة والبربخ لمعظم أنواع الحيوانات فضلاً عن تواجدها في ظهارة القنيوات الصادرة وتكون وظيفتها الأساسية تنظيم التعبير الوراثي وتخليق البروتينات المسؤولة عن إعادة امتصاص السوائل، حيث يؤدي الأستروجين دوراً مهماً في تنظيم قابلية القنيوات الصادرة على إعادة امتصاص السوائل الخصوية والتأثير على مكونات السائل المنوي، وأن نقص مستقبلات الأستروجين –1 يعيق الوظيفة الامتصاصية للقنيوات الصادرة مسببة تجمع السوائل وتوسع تجاويفها (Oliveria *etal.*, 2001). وقد لاحظ Hess (2003) أن إعاقة عمل مستقبل الأستروجين – ألفا من خلال المعاملة بمضادات الأستروجين النقية Pure antiestrogen أدى إلى تخفيف النطف في ذيل البربخ مع خلل في أشكالها وتثبيط في نقل الصوديوم عبر الأغشية وتثبيط في إعادة امتصاص الماء وزيادة في أفراز أيونات الكلور وبالتالي أنخفاض في الخصوبة وتعد القنيوات الصادرة الموقع الرئيس لامتصاص السوائل من الشبكة الخصوية، وأن هذا الامتصاص ضروري لتركيز النطف قبل دخولها تجويف البربخ (Hess and Carnes, 2004). وان الآليات المشتركة في هذا الامتصاص، وفي حركة السوائل في القنيوات هي نقل الماء Water Transport والنقل الفعال للأيونات (Oliveira *etal.*, 2005)، حيث أظهرت الدراسات بأن (50 – 96)% من السوائل التي تفرزها النبيبات المنوية يعاد امتصاصها من قبل الخلايا الظهارية للقنيوات الصادرة (Garreau *etal.*, 2008). كذلك فأن بعض البروتينات قد تشترك في عملية إعادة امتصاص السوائل مثل مضخة الصوديوم – بوتاسيوم Na-K-ATPase والثقوب المائية Aquaporins (Oliveira *etal.*, 2005). تمتص النبيبات الصادرة أيضاً حوالي (50–90)% من البروتينات الكلية وتحدث هذه العملية بواسطة البلعمة التي تتوسطها المستقبلات Receptor-Mediated Endocytosis (Veeramachaneni and Amann, 1991). وينظم الأستروجين مستويات الحامض النووي الرايبوزي الناقل mRNA لعدة بروتينات مشتركة في نقل الأيونات ونقل الماء (Lee *etal.*, 2001). وعلى الرغم من كون الخصى هي المصدر الرئيسي للأستروجين، فقد وجد الباحثون Carreau *etal.* (2002) بأن البربخ أيضاً قادر على التخليق الحيوي

للأستروجين حيث سجل وجود أنزيم الأروماتيز –p450 في رأس وذيل البربخ في الجرذان. حيث يحصل نضج النطف في البربخ، وهذه الوظيفة مسيطر عليها بواسطة هرمونات وعوامل نمو، ويعد التستوستيرون الحافز الأول لتطور البربخ ونضج النطف (Johnston *etal.*, 2005). وقد وجد بأن أنخفاض الأستروجين الداخلي من خلال المعاملة بمثبط الأروماتيز يؤخر تطور البربخ في الثيران (Pearl *etal.*, 2007). ذكر Hess *etal* . (2001) أن معاملة الفئران بمضاد الأستروجين فلفسترانت fulvestrant قلل تركيز النطف في ذيل البربخ وخفض حركة النطف والخصوبة. كما ويؤدي الأستروجين دور في عملية القذف حيث ينظم الفعالية التقلصية في بربخ الأرانب (Vignozzi *etal.*, 2008)، فضلاً عن ذلك فأن الأندرومورثات تنظم نمو وتمايز غدة البروستات وخصوصا خلال مراحل التطور (Mcpherson *etal.*, 2001). للأستروجين تأثير مباشر على البروستات وهو يعمل من خلال مستقبلات الأستروجين 1 و2 (Prins and Korach, 2008)، وهو يؤدي دور في المسببات للعديد من أمراض البروستات، مثل التهاب البروستات المزمن وفرط تنسج البروستات الحميد Benign Prostatic Hyperplasia وأورام وسرطان البروستات (Ellem and Risbridge, 2009). وقد لوحظ في الفئران التي تعاني من نقص في أنزيم الأروماتيز ظهور حالة فرط تنسج البروستات، وذلك بسبب فرط وزيادة مستوى الأندرومورثات في الدورة الدموية وظهر فرط تنسج في الخلايا الظهارية والخلايا الخلالية للبروستات (Mcpherson *etal.*, 2001).

2-6 دور الأستروجين في السلوك الجنسي:

يعتقد أن مناطق الدماغ التي تسيطر على السلوك الجنسي Sexual Behavior في الثدييات بأنها تؤدي ذلك من خلال الفرمونات Pheromones (عوامل كيميائية تحرك الأستجابة الاجتماعية social response في أعضاء النوع نفسه) (Kleerebezem and Quadri, 2001) التي تحدث تأثيرات جنسية على الجهاز العصبي اللاارادي متضمنة تغيرات في المزاج Mood والإثارة الجنسية Sexual Arousal، تسبب الفرمونات زيادة الفعالية والنشاط في المنطقة الأنسية ماقبل البصرية medial preoptic area والجزء الأمامي من تحت المهاد (Savic *etal.*, 2005). وتحتوي المنطقة ماقبل البصرية والجزء الأمامي من تحت المهاد على أعلى مستوى من أنزيم الأروماتيز ومستقبلات الأستروجين في ذكور القوارض (Gillies and Mc arthur, 2010). وأن الأستراديول في الذكور مهم في تنظيم الشهوة Libido والوظيفة الانتصابية Erectyl Function وعملية تكوين النطف، وتكون مستقبلات الأستروجين فضلاً عن الأروماتيز شائعة في الدماغ والقضيب والخصى التي هي الأعضاء الضرورية للوظيفة الجنسية، ويزداد تخليق الأستراديول في الدماغ في المناطق

المرتبطة مع الإثارة الجنسية، كذلك أظهرت الدراسات وجود مستقبلات الأستروجين في منطقة الجسم الكهفي Corpus Cavernosum مع تراكيز عالية حول الحزم العصبية الوعائية Neurovascular Bundels (Schulster *etal.*, 2016). يتحول التستوستيرون إلى أستروجين بواسطة أنزيم الأروماتيز في كل من الخلايا العصبية التي هي أكثر خلايا ناقلة للمعلومات الكهربائية في الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي المحيطي فضلاً عن الخلايا النجمية Astrocytes والخلايا الدبقية النجمية الشكل Star – Shaped Glial Cells ويعمل الأستروجين خلال الحياة الجنينية على الجهاز العصبي المركزي من خلال تطوير بعض مناطق الدماغ التي تكون مسؤولة عن السيطرة على السلوك الجنسي للذكور وتطور التوجهات الجنسية Sexual Orientation(Rochira *etal.*, 2016). وقد وجد أن إعاقة مسار الأستروجين أو عند أعطاء الأدوية التي تسبب نقص الأستروجين فأن ذلك يسبب إعاقة شديدة في السلوك الجنسي في الحيوانات المختبرية (O'Donnell *etal.*, 2001).

2-7 المركبات المضادة للأستروجين

هناك عدد من المركبات تنتمي إلى البيئة يمكن أن تغير وتحول فعالية الهرمونات داخل الجسم تسمى المركبات المعيقة للجهاز الصمي endocrine disrupting compounds (Mclachlan and Arnold, 1996). أن مثل هذه المواد تحدث تأثيرات سلبيه متنوعه على كل من الأنسان والحيوان، من ضمنها حدوث السرطان المعتمد على الهرمونات، اضطرابات القناه التناسلية وتقليل في الكفاءة التناسلية (Zacharewski, 1997). ترتبط المركبات المضادة للأستروجين antiestrogenic compounds بصوره تنافسيه مع مستقبلات الأستروجين وهي أما تظهر تأثير مشابه للأستروجين أو تأثيرات مضادة للأستروجين بمعنى أما تعمل كشاد أو كضاد هذه المركبات الغريبة العديدة يمكن أن تؤثر على الجهاز الصمي من خلال آليات عديده ومختلفة، أما من خلال تغيير وظيفه مستقبلات الستيرويدات ومن خلال تغيير نسبه الأستروجين إلى الأندروجين أو التغيير في تراكيز الهرمون في أنسجة متخصصة (Miksicek, 1993; Makela *etal.*, 1995). تعمل المركبات المضادة للأستروجين من خلال آليات متنوعه وهي قد لا تكون بالضرورة متعلقة بالأرتباط بمستقبلات الأستروجين وتنشيطها، فمثلا التاموكسفينtamoxifen يرتبط تنافسيا مع مستقبلات الأستروجين وبالتالي يزيح الأستروجين ويمنع أو يقلل تأثير الأستروجين (Bondy and Zacharewski, 1993). بينما هناك أنواع أُخرى تسبب تقليل عدد مستقبلات الأستروجين down-regulation (Zacharewski, 1997). قسم من هذه المركبات مثل اماينوكلوتاثيميد aminoglutethimide تمنع تحول التستوستيرون إلى أستروجين، وهي تستخدم في علاج

سرطان الثدي المعتمد على الأستروجين (Farooqi and Aboul-enein, 1994). أنواع أُخرى من مضادات الأستروجين تقلل التعبير الوراثي وتخليق البروتينات المعتمدة على الأستروجين من خلال زيادة وتسريع التحويل الأنزيمي للأستروجين إلى الشكل الكامن latent estrogen وبذلك تحدث أستجابة مضادة للأستروجينanti-estrogenic response (Spink *etal.*, 1994).

تحتوي بعض المواد الكيميائية النباتيةphytochemicals كالأستروجينات النباتية على مركبات غير ستيرويدية مشتقة من النباتات مثل الفلافونويداتflavonoids واللكنانlignans لها فعالية بيولوجية مشابهة للأستروجين تعمل كمضادات الأستروجين أو أستروجينات ضعيفة من خلال التنافس مع الأستروجين للأرتباط مع مستقبلاته وتعرف بكونها مثبطات تنافسيه للأروماتيز حيث تسبب أنخفاض في مستوى الأستروجين (Hong and Chen, 2006). لذلك يقترن تناول المصادر الغذائية مثل خضراوات حامل الصليب cruciferous vegetables والصويا soybean وطحين الشيلم rye flour والأعناب grapes والفطر mushrooms مع أنخفاض خطر الإصابة بسرطان الثدي breast cancer (Kijima, 2006) حيث أن مكونات هذه الأطعمة النشطة بيولوجيا تظهر فعاليات متنوعه تمنع سرطان الثدي المعتمد على مستقبلات الأستروجين (Hong and Chen, 2006).

2-8 مثبطات الأروماتيز

مركبات تستخدم لمنع الأندرومورثات من التحول إلى أستروجين، وبذلك فهي تخفض كمية الأستروجين في الجسم وهي تعمل كماده أساس خاطئة false substrates لأنزيم الأروماتيز من خلال الأرتباط التنافسي مع مجموعة الهيم heme moiety في أنزيم الأروماتيز (Mitwally *etal.*, 2005). يتنظم مستوى الهرمونات الستيرويدية من خلال تثبيط أنزيم الأروماتيز الذي يسرع المرحلة الأخيرة للتخليق الحيوي للستيرويدات الجنسية وتحول الأندرومورثات إلى أستروجينات (Smith and Elbrecht, 1992). تعمل مثبطات الأروماتيز من خلال تثبيط فعالية أنزيم الأروماتيز الذي يحول الأندرومورثات إلى أستروجينات بعمليه الأرمتة (Simpson, 2003). تتضمن مثبطات الأروماتيز في تركيبها أندرومورثات تمتلك حلقة A– تختلف عن الأندرومورثات والتستوستيرون الطبيعية والداخلية المنشأ (Ghosh *etal.*, 2012).

تصنف مثبطات الأروماتيز الى:

1. مثبطات الأروماتيز الستيرويدية غير العكسية irreversible Steroidal aromatase inhibitors وهي أيضاً تسمى المثبطات الانتحارية suicide inhibitors التي تكون آصرة دائمية غير منشطة مع الأنزيم وتسمى أيضاً مثبطات النوع الأول type–I inhibitors (Mitwally *etal.*, 2005). وتعمل

المثبطات الستيرويدية مثل الفورمستان formestane والأكزمستان exemestane على تثبيط فعالية الأروماتيز من خلال مشابهتها للمادة الأساس، وهي الأندروستينديون والتستوستيرون حيث تتنافس مع المادة الأساس على الموقع النشط من الأنزيم وتتحول إلى أنواع نشطة alkylating reactive species بوساطه الأنزيم وعندها تكون آصرة تساهمية covalent bond بالقرب من أو عند الموقع النشط، وبذلك فهي تثبط الأنزيم بصوره غير عكسية (Santen, 1990). ويمتلك هذا النوع من المثبطات خصوصيه للأنزيم وقد تظهر تأثيرات تبقى لمدة طويلة، وذلك لأن الأنزيم المتاثر يبقى غير نشط حتى عند غياب وجود المثبط الحر (O'Neal and Metcalf, 1984).

2. مثبطات الأروماتيز غير الستيرويدية الانعكاسية Reversible non – steroidal aromatase inhibitors وتسمى أيضاً مثبطات النوع الثاني Type – II inhibitors أو المثبطات التنافسيةcompetitive inhibitors (Mitwally and Casper, 2003) مثل الأنستروزول anastrozole (Arimidx) واللتروزول letrozole (Femara) وهي تثبط فعالية الأنزيم من خلال الأرتباط مع حديد الهيم heme iron للأنزيم (Thurlimann *etal.*, 2005). وهي تثبط تصنيع الأستروجين من خلال التنافس العكسي للأرتباط مع أنزيم الأروماتيز (Mokbel, 2002). ويرتبط هذا النوع من المثبطات بصورة عكسية مع الموقع الفعال من الأنزيم ويمنع تكوين الناتج لطالما المثبط يملئ الشكل النشط من الأنزيم، وليس لهذا النوع من المثبطات خصوصية حيث أنها تسبب إعاقه العديد من أنزيمات السايتوكروم P–450 التي تعمل على إضافة مجموعة الهيدروكسيل (Santen, 1991).

تم تطوير ثلاثة أجيال من مثبطات الأروماتيز لتحسين صوره الأمان ولزيادة القدرة عند الأرتباط بالأروماتيز (Santen, 1981).

1. مثبطات الجيل الأول First – Generation Inhibitors: مثل الأماينوكلوتاثيمايد تكون ضعيفة نسبياً وغير متخصصة، تثبط الأنزيمات المصنعة للستيرويدات الضرورية لصنع ستيرويدات الكظر، حيث تثبط أنزيمات السايتوكروم P–450 الأُخرى التي يتطلبها التخليق الحيوي للكورتيزول والألدوستيرون، وهذا قاد إلى سحبه من الاستخدام السريري (Santen, 1981).

2. مثبطات الجيل الثاني Second–Generation Inhibitors: أشتملت مشتقات الأميدازول imidazole derivatives وهي الفدرازول fadrazole ونظير الفورمستان الستيرويدي. الفدرازول أكثر انتقائية وقوة من الامينوكلوتاثيمايد، لكنه أيضاً يمتلك تأثيرات مثبطة للتخليق

الحيوي للألدوستيرون والبروجستيرون والكورتيكوستيرون.وانتقي الفورمستان كأول مثبط أروماتيز فعال لكن تطلب إعطائه عن طريق العضلة مما حدد استخدامه وقلله (Dowsett, 1989; Brodie, 1994).

3. مثبطات الجيل الثالث Third – Generation Inhibitors: تضمنت اثنان من مشتقات التريازول triazole derivatives وهما الأنستروزول anastrozole (Armidex) (Plourde, 1995) واللتروزول letrozole (femara) (Lipton, 1995) والأكزمستان exemestane (Aromasin) وهو نظير ستيرويدي، تستخدم بشكل واسع كأدوية الخط الأول في العلاج الصمي لسرطان الثدي المعتمد على الهرمونات في النساء بعد سن اليأس، وتكون مثبطات هذا النوع قوية ولا تثبط الأنزيمات المتعلقة بتصنيع الستيرويدات داخل الجسم (Thurlimann *etal.*, 2005). تمتلك مثبطات الجيل الثالث خصوصية أعلى بالمقارنة مع الجيل الثاني والأول. واللتروزول مثبط أروماتيز غير ستيرويدي، من مثبطات الجيل الثالث، قوي ويحدث تثبيط في التخليق الحيوي للأستروجين بنسبة 99%، وقد ثبت سنة 1997 بأنه الخط العلاجي الأول للمستقبلات الهرمونية لحالات سرطان الثدي في النساء بعد سن اليأس (Haynes *etal.*, 2003). يشتق اللتروزول من الترايازول triazole، يتداخل مع مجموعة الهيم في أنزيم الأروماتيز وهو يعمل كمثبط تنافسي حيث يتنافس مع الأندروجين للأرتباط مع الأنزيم (Hong and Chen, 2006). يمتص اللتروزول بشكل كامل بعد أعطاءه عن طريق الفم وتكون الإزالة البايولوجية له أي عمر النصف 48 ساعة (Mitwally *etal.*, 2005). وتسبب الجرعة الفموية المنخفضة 0.25 ملغم باليوم أعلى تثبيط للأستروجين بالبلازما في النساء السليمة والمصابة بسرطان الرحم، حيث ينخفض الأستروجين في الدورة الدموية بنسبة 98% (1999, Santen and Harvey). التأثيرات الجانبية المسجلة للتروزول نادرة لكنها تتضمن اضطرابات المعدة والأمعاء وهبات حرارية hot fashes والم في الرأس وفي الظهر والوهن asthenia (Mitwally *etal.*, 2005).

2-9 التأثيرات والاستخدامات البايولوجية لمثبطات الأروماتيز

على العكس من النساء قبل سن اليأس التي يكون مصدر معظم الأستروجين، من المبايض، يتكون الأستروجين في النساء بعد سن اليأس postmenopausal غالبا في الأنسجة المحيطية في الجسم، ولأن بعض سرطانات الثدي تستجيب للأستروجين فأن خفض أنتاج الأستروجين في موقع السرطان (النسيج الدهني للثدي) بواسطة مثبطات الأروماتيز تكون فعالة في علاج سرطان الثدي الحساس للهرمونات، ولاتستخدم مثبطات الأروماتيز عادة في علاج سرطان الثدي في النساء قبل سن اليأس، وذلك لأن خفض الأستروجين بواسطة هذه المثبطات

ينشط محور تحت المهاد والغدة النخامية لزيادة أفراز الكونادوتروبينات التي بدورها تحفز المبايض لزيادة أنتاج الأندروجين، وأن المستويات العالية من الكونادوتروبين أيضاً تزيد أنتاج أنزيم الأروماتيز في أستجابة لزيادة المادة الأساس (الأندروجين) (Howell *etal.*, 2005).

في سرطان الثدي المعتمد على الأستروجين يحدث الأستروجين تعبير لعوامل النمو المسؤولة عن تكاثر الخلايا السرطانية تؤدي مثبطات الأروماتيز دور في منع وعلاج سرطان الثدي من خلال تثبيط التخليق الحيوي للأستروجين، ويؤدي فرط التعبير الوراثي للأروماتيز في أنسجة الثدي دوراً مهماً في تطور سرطان الثدي، لذلك فأن تثبيط الأروماتيز استراتيجية جديدة لتقليل تأثيرات الأستروجين المحفزة للنمو في سرطان الثدي من خلال تقليل مستويات الأستروجين في الدورة الدموية (Esteban, 1992).

تستخدم مركبات الأزول azoles في علاج سرطان الثدي المتقدم والمستجيب للأستروجين في النساء بعد سن اليأس (Murray, 2001)، ويقل مستوى الأستروجين لدى هؤلاء النسوة بسبب قلة تكوينه في المبايض وفي هذه الحالة يصبح النسيج الدهني الموقع الرئيسي لأنتاج الأستروجين ويحدث التعبير الوراثي للأروماتيز، وبالتالي تولد الأستروجين في الورم والأنسجة المحيطة في النساء المصابات بسرطان (Santner *etal.*, 1997)، ويمكن أن يدعم الأنتاج الموضعي هذا في نمو الورم المستجيب للأستروجين وان العلاج بمركبات الأزول اللتروزول والأنسترازول والفوروزول والفدرازول تثبط أنتاج الأستروجين في المريضات، وتعيق لاحقا نمو الورم (Bhatnagar *etal.*, 2001). وذكر Goss and Gwyn (1994) أن مثبطات الأروماتيز تقلل الأستروجين في الدورة الدموية من خلال تثبيط تصنيعه، وبالتالي تستخدم في علاج سرطان الثدي.

تستخدم مثبطات الأروماتيز لعلاج حالات تثدي الرجال gynecomastia ولزيادة أفراز الكونادوتروبين، وبالتالي تحفيز وظيفة خلايا لايدك وخلايا سرتولي (Shozu *etal.*, 2003). يعد التاموكسيفين من مثبطات الأروماتيز الأكثر فعالية في منع حدوث تثدي الرجال (Saltzstein *etal.*, 2005). لقد ذكر Shulman *etal* . (2008) أن مثبط الأروماتيز التستولاكتون يستخدم في علاج تثدي الرجال في الأطفال والبالغين.

الأنسترازول فعال في علاج حالات التهاب بطانة الرحم المعتمد على الأستروجين estrogen dependent endometritis (Takayama, 1998). أعطاء اللتروزول لأناث الجرذان البالغة سبب حدوث عالي لتكيس المبايض تحت المحفظة وتثخن في المحفظة وأنخفاض في وزن الرحم وأنخفاض في مستويات الأستراديول والبروجستيرون مع زيادة في مستويات هرمونات التستوستيرون واللوتيني والمحفز للجريبات في مصل الدم

(Kafali *etal.*, 2004). كما ويحدث اللتروزول تأثيرات سامة قوية على الأجنة في الجرذان عند إعطائه بجرع أقل من الجرع اليومية الموصى بها للأنسان، كما وجد عند معاملة أناث الجرذان الحوامل إلى اللتروزول بجرعة 0.003 ملغم / كغم وزن الجسم حدوث زيادة في هلاكات الأجنة داخل الرحم وزيادة في التشوهات الخلقية للأجنة ومنها فقدان حليمة الكلية renal papilla وتوسع الحالب وخزب وتعظم غير كامل للجزء الأمامي من الجمجمة (Tiboni *etal.*, 2008). تؤدي مثبطات الأروماتيز دوراً في تحفيز المبايض حيث يعد اللتروزول واحد من العلاجات المستخدمة في حالة فقدان الخصوبة غير المفسر أو غير معروف السبب في الأناث (Diamond *etal.*, 2015). يؤثر كل من اللتروزول والفدروزول على تحديد الجنس sex determination في الدجاج والديك الرومي (Burke and Henry, 1999)، يمتلك الأروماتيز دور معنوي في تمايز الجنس sex differentiation في أجنة الدجاج وبذلك فأن مضادات الأروماتيز قد توثر على فعالية الأروماتيز في تحديد الجنس في الطيور (Valizadeh and Seratinouri, 2013). يمتلك الكروموسوم Y في الثدييات دورٍ في تطور الخصى من القند غير المتمايزة، ويعتمد تطور الخصى والتمايز الجنسي على الهرمون المضاد لقناتي موليريان Anti–Mullerian ducts Hormone (AMH) والأندرومورثات التي تفرز من الخصى (Shimada and Saito, 2000). ويفرز الهرمون المضاد لقناتي موليريان من خلايا سرتولي ويمنع تطور قناة مولر ولاحقا الجهاز التناسلي الأنثوي (Wibbels, 1992).

تستخدم الشركات المنتجة للاضافات الغذائية مثبطات الأروماتيز كبدائل للستيرويدات البنائية التي من المفترض أن تثبط مستويات الأستروجين، وبالتالي تزيد مستويات التستوستيرون الحر الداخلي المنشأ وتزيد النسبة مابين التستوستيرون الحر إلى الأستروجين مؤدية إلى زيادة وتضخم كتلة العضلات الخالية من الدهون (Wilborn *etal.*, 2010).

تمتلك مثبطات الأروماتيز تأثيرات على الجهاز العصبي، حيث أنها تسبب تأثيرات على الجانب النفسي تتراوح من الاكتئاب إلى الجنون (Rocha–Cadman, 2012). يوجد الأروماتيز في الأنسجة التي يصنع فيها الأستروجين ويعمل موضعيا مثل الثدي والمنطقة ما قبل البصرية من الدماغ، وهي المنطقة التي يعمل فيها التستوستيرون على تحفيز السلوك الجنسي للذكور وخصوصاً الصعود mounting ويمتلك الأستروجين المتكون في هذه المنطقة على الأقل بعض التأثيرات المشابهه للتستوستيرون، حيث أن الأستروجين يسرع من الصعود وتثبط هذه التأثيرات بواسطة مثبطات الأروماتيز في ذكور القردة والجرذان وطائر السمان (Bonsall *etal.*, 1992; Foidart *etal.*, 1995; Vagell and Mc, 1997). وقد وجد بأن معاملة ذكور الجرذان البالغة بنوعين من مثبطات الأروماتيز الفدرازول و 6 ,4 ,1

androstatriene – 3, 17 – dione ATD ثبط قابليتها على التزاوج (Yahr, 2015). سببت المعاملة الحادة باللتروزول تأثيرات مضادة للاكتئاب في أناث الجرذان السليمة في اختبار السباحة (Kokras *etal.*, 2014).

ويقترن غالباً الخلل الشديد في أنتاج النطف في بعض الذكور مع فرط فعالية أنزيم الأروماتيز ومستوى منخفض للتستوستيرون في المصل وزيادة في مستويات الأستراديول وتزيد مثبطات الأروماتيز من أنتاج التستوستيرون الداخلي وبالتالي تزيد مستويات التستوستيرون في الدم، لذلك تقترن معاملة الذكور العقيمة بمثبطات الأروماتيز التستولاكتون والأنسترازول واللتروزول مع زيادة في أنتاج النطف، (Schlegel, 2012). يتسرع تحويل الأندروجين إلى أستروجين مع زيادة كتلة الجسم، وبذلك سجلت زيادة في مستوى الأستراديول وأنخفاض في مستويات التستوستيرون في بلازما دم الرجال البدناء (Strain *etal.*, 1988)، وسبب أعطاء اللتروزول أو التستولاكتون للرجال المصابين بالسمنة تثبيط للمستويات المرتفعة للأستروجين مع مستويات طبيعية للتستوستيرون في بلازما الدم (Loves *etal.*, 2008). على الرغم من كون تحرر الهرمون المحفز للجريبات يكون تحت سيطرة الانهبين inhibin، يؤدي الأستراديول دور في مستوى الهرمون المحفز للجريبات في الرجال وتسبب مثبطات الأروماتيز زيادة ثلاث مرات في مستوى الهرمون المحفز للجريبات في الذكور السويين الأعضاء التناسلية eugonadal وهو قد يحفز ويحسن أنتاج النطف (Raven *etal.*, 2006). ذكر Basar and Tuglu (2009) أن أعطاء الأنسترازول للرجال العقيمين سبب زيادة في تراكيز التستوستيرون في الدم والبلازما المنوية مع زيادة غير معنوية في حجم القذفة وزيادة معنوية في عدد النطف، والنسبة المئوية للحركة والنطف الحية وأنخفاض معنوي في مستوى الأستراديول زيادة معنوية في النسبة ما بين التستوستيرون والأستروجين، وقد وجد أن فقدان للتوازن الهرموني ما بين التستوستيرون والأستراديول والهرمون اللوتيني يظهر في المرضى الذين يصنفون كعقيمين لأسباب غير معروفة (Sigman and Jarow, 2002). تمت دراسة تأثير مضادات الأستروجين مثل التاموكسيفين والكلومفين على فقدان الخصوبة في الذكور، حيث تحفز هذه المضادات أفراز الكونادوتروبين عند مستوى تحت المهاد وبالتالي نضج الخلايا الجرثومية وأنتاج التستوستيرون (Gill-Sharma *etal.*, 2001). مثبطات الأروماتيز توقف وتعيق تحول التستوستيرون إلى أستروجين في الأنسجة المحيطية، فهي تثبط تركيز الأستروجين في القرود بنسبة 50% (Dukes *etal.*, 1996). ذكر. Pavlovich *etal* (2001) بأن مثبطات الأروماتيز فعالة في علاج الرجال غير الخصبين، والذين لديهم أنخفاض في مستوى التستوستيرون في الدم بالمقارنة مع الأستروجين، حيث أن أعطاء التستولاكتون للرجال العقيمين سبب زيادة في عدد النطف

وحركتها. تستخدم مثبطات الأروماتيز في علاج حالات فقدان الخصوبة بسبب نقص في تراكيز الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني في الرجال السليمين الذين يكون فيهم محور تحت المهاد – الغدة النخامية – الخصية سليم فضلاً عن الذكور المصابين بالسمنة الشديدة بعد سوء استخدام الأندروجين androgen abuse، حيث أن مثبطات الأروماتيز تنظم الأفراز الداخلي للتستوستيرون من خلال التغذية الاسترجاعية التي يسيطر عليها الأستروجين (Loves *etal.*, 2008).

تسبب كل من الزيادة والنقص في مستوى الأستروجين خلل وتغيرات أمراضية وفقدان في الخصوبة وأنخفاض في الشهوة الجنسية وتخلخل العظام osteoporosis (Toke *etal.*, 2014; Vari *etal.*, 2016). ولوحظ في الجرذان أن أعطاء مثبطات الأروماتيز قللت الخصوبة مع زيادة في مستوى الهرمون اللوتيني وقللت العدائية aggression ضد النوع نفسه وقللت سلوك التزاوج من خلال تقليل الرغبة الجنسية (Vari *etal.*, 2017)، إعاقة فعل الأستروجين في القوارض بواسطة استخدام مثبطات الأروماتيز أو من خلالِ إعاقة مستقبلات الأستروجين سبب إعاقة عامة في الخصوبة (Eddy *etal.*, 1996). وهناك مؤشرات لحدوث إعاقة في وظيفة الخصى مثل ضمور الخلايا الخلالية في الجرذان والكلاب (Walker and Nogues, 1994) وإعاقة في وظيفة الظهارة المنوية في الجرذان والفئران (Eddy *etal.*, 1996) وقلة في عدد النطف والفعالية الجنسية في الفئران بعد إعاقة وظيفة الأستروجين (Clancy *etal.*, 1995). سبب نقص الأستروجين في ذكور القردة نضج غير سوي وضعيف للنطف عند العبور خلال البربخ وقد يكون السبب في ذلك فرط التكثيف للنطف hypercondensation (Shetty *etal.*, 1998).

الأستروجين ضروري لنضج مشاش epiphysis العظم في الذكور وإن استخدام مثبطات الأروماتيز كعلاج له تأثيرات جانبية تتضمن زيادة خطورة تطور تخلخل العظام واضطرابات المفاصل مثل التهاب المفاصل وفصال العظم arthrosis والآم المفاصل وتنخر عظام الفك وأنخفاض في معدل نضج العظام والنمو وفقدان الخصوبة وفقدان كفاءة الغدة الكظرية وعجز الكلى وفقدان الشعر (Lehrer, 2007). وتسرع الأدوية المخفضة للأستروجين من تخلخل العظام أو تقلل كثافة العظام وبالتالي تزيد من خطورة كسر العظام (Ruenitz *etal.*, 1998). وسجلت تأثيرات مفيدة لمثبطات الأروماتيز على النمو عند تأخر النمو والبلوغ وقصر القامة غير معروف السبب ونقص هرمون النمو في الأولاد (Wickman *etal.*, 2001; Mauras *etal.*, 2008). مثبطات الأروماتيز التي تستخدم لخفض مستويات الأستراديول تبطئ نضج مشاش العظم، ويكون الأولاد المصابين بتأخر البلوغ عادة صغار بالنسبة إلى أعمارهم والطول النهائي للبالغين

يكون عادة ضمن المدى الطبيعي المنخفض ويتم علاجهم بالأندروجين لأحداث البلوغ، على الرغم من كون التستوستيرون يحدث سرعة في النمو الا أن الأستروجين المتكون من التستوستيرون سوف يسرع نضج مشاش العظم وبذلك يقل الأرتفاع الاضافي للبالغين، ولذلك فأن كل من التستوستيرون واللتروزول يستخدمان في علاج النضج والبلوغ المتأخر في الذكور حيث انهما يزيدان في سرعة النمو، ولكن نضج مشاش العظم يكون أبطأ مؤديا إلى زيادة معنوية في الطول (Hero *etal.*, 2006). وقد ذكر De ronde and De jong (2011) أن مثبطات الأروماتيز تؤخر نضج مشاش العظم في الأولاد وتحسن مستويات التستوستيرون في الرجال البالغين، لذلك فأن مثبطات الأروماتيز قد تستخدم لزيادة طول البالغين في الأولاد قصيري القامة لأسباب غير معروفة idiopathic short stature والمتأخرين في البلوغ. فضلاً عن ذلك فأن المعالجة طويلة الأمد بمثبطات الأروماتيز القوية للنساء بعد سن اليأس والمصابات بسرطان الثدي يقلل مستوى الأستراديول في الدورة الدموية بنسبة 88% مع التأثير الضار على العظام (Geisler *etal.*, 2002; Perez *etal.*, 2006). سببت معاملة ذكور الجرذان بمثبط الأروماتيز اللتروزول (1 ملغم/ كغم وزن الجسم) لمدة 60 يوم قبل البلوغ وإلى مرحلة البلوغ أنخفاض في قوة العظام bone strength وتغيير في هندسة الهيكل العظمي geometry وأنخفاض في مستوى عامل النمو المشابه للأنسولين وتثبيط في النمو موديا إلى أنخفاض معنوي في أوزان واطوال الجرذان المعاملة مع تطور فرط تنسج البروستات (Bajpai *etal.*, 2010).

ونتج عن معاملة الذكور بمثبطات الأروماتيز تأثيرات عكسية معنوية على كثافة العظام (Wickman *etal.* 2003) ومكونات الجسم (Hero *etal.*, 2006) وعملية تكوين النطف (Mauras *etal.*, 2005). وسبب نقص أنزيم الأروماتيز تأثيرات عكسية في الهيكل العظمي والخصى في ذكور الجرذان البالغة والمعاملة بمثبطات الأروماتيز (Vanderschueren *etal.*, 1997; Turner *etal.*, 2000; Bajpai *etal.*, 2010)، وقد ذكر Manneras *etal.* (2007) أن معاملة أناث الجرذان باللتروزول سبب زيادة في أوزان الجسم وانخفضت كمية تكوين العظم التي قدرت من خلال محتوى العظام من المعادن على الوزن مما يدل على التأثير المباشر للتروزول في إعاقة كتلة العظم وتدهوره في أناث الجرذان. سببت إعاقة الأروماتيز في الفئران تأثيرات عكسية على العظام من خلال تقليل صلابة العظم (Ozo *etal.*, 2000). وأحدثت معاملة ذكور الجرذان البالغة بمثبط الأروماتيز الفوروزول تأثيرات سلبية على العظام وقلل من صلابة العظام (Vanderschueren *etal.*, 1997).

2-10 تأثير الأستروجين في أيض العظام:

للستيرويدات الجنسية دور مهم في فسلجة العظام، حيث أنها تساهم في بناء الهيكل العظمي لكلا الجنسين، وتؤدي دور في المحافظة على الأتزان البدني للمعادن خلال التكاثر وهي ضرورية للمحافظة على توازن العظام في البالغين، أن المستويات غير الكافية من الستيرويدات الجنسية تسبب فقدان العظم وكسور بسبب تخلخل العظم (Turner *etal.*, 1994).

يعد الأستروجين الستيرويد الجنسي الأكثر أهمية في منع تخلخل العظام في النساء (Krassas and Papadopoulou, 2001). في البداية كان الاعتقاد السائد أن التستوستيرون يؤدي الدور الأعظم في سرعة النمو في عمر البلوغ في الذكور (Hochberg *etal.*, 1985)، حيث يعد التستوستيرون الأندروجين الأكثر أهمية للرجال والذي يفرز 95% منه من الخصى، فضلاً عن كمية كبيرة من الأندرومورثات ضعيفة الفعالية تفرز من قشرة الكظر، يعمل التستوستيرون بصورة مباشرة من خلال مستقبلات الأندروجين أو يعمل بعد تحوله إلى تستوستيرون ثنائي الهيدروجين بواسطة أنزيم 5 – ألفا ريدكتيز ، فضلاً عن تحوله إلى 17 – بيتا أستراديول بواسطة أنزيم الأروماتيز –P450 ولاحقا يمكن أن يحدث تأثيراته من خلال مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا (Compston, 2001). وتسبب زيادة مستويات الأندروجين في الأشخاص قبل سن البلوغ نمو متسارع ونضج في مشاش العظم، لكن لم يكن معروفاً إذا ما كانت هذه التأثيرات مباشرة من خلال مستقبلات الأندروجين أو بسبب أرمتة الأندروجين إلى أستروجين، ومن خلال مستقبلات الأستروجين، لكن الدراسات الاخرى بينت أن الأستروجين أيضاً يؤدي دوراً مهماً في سرعة نمو الذكور عند البلوغ (Laue *etal.*, 1989). وتاكد هذا من خلال دراسة حالة لمريض يحمل طفرة وراثية تثبط مستقبلات الأستروجين – ألفا حيث ظهرت حالة تخلخل شديد في العظام، وظهرت عظامه كعظام عمر 14 سنة والمريض بعمر 28 سنة ولم تلتحم وتتعظم منطقة مشاش العظم، ولم يتوقف نموه على الرغم من أن المريض بالغ (Smith *etal.*, 1994). وتأكد دور الأستروجين في العظام من خلال دراسات لحالات مرضى يحملون طفرات تثبط أنزيم الأروماتيز، حيث أن هذه الطفرات تمنع تحول التستوستيرون إلى أستروجين وتجعل مستويات الأستروجين في الدم منخفضة جداً والمرضى يمتلكون طبق نمو مفتوح open growth plate، وتكون عظام هؤلاء المرضى غير ناضجة مع عدم تعظم مشاش العظم، وبالتالي عدم اكتمال نمو العظم وقلة تدفق النمو عند البلوغ pubertal growth spurt (Bilezikian *etal.*, 1998).

ويؤدي كل من هرمون النمو وعامل النمو المشابه للأنسولين (IGF – 1) دورا مهما في نمو العظام خلال البلوغ، وتقترن قمة سرعة النمو الطولي للعظم مع قمة تركيز هرمون النمو ويكون محور هرمون النمو متشابه في الذكور والأناث قبل البلوغ، تكون الزيادة في سرعة أفراز هرمون النمو عند البلوغ بشكل نبضات مبكرة في الأناث عنه في الذكور فضلاً عن ذلك فأن الزيادة في أفراز عامل النمو المشابه للأنسولين تحدث بوقت أبكر في الأناث عند البلوغ (Christoforidis *etal.*, 2005)، لذلك فأن الستيرويدات الجنسية تساهم في أعلى عمل لهرمون النمو وعامل النمو المشابه للأنسولين – 1 خلال البلوغ (Mauras, 2001). ويزيد هرمون النمو من النمو عند البلوغ من خلال تحفيز أنتاج عامل النمو المشابه للأنسولين – 1 (Styne, 2003).

ويسبب أعطاء التستوستيرون للأولاد زيادة في أفراز هرمون النمو بينما أعطاء الأستروجين يزيد أفراز هرمون النمو في كل من الأولاد والبنات (Marin *etal.*, 1994). وللأستروجين تأثير على نمو الهيكلي العظمي خلال البلوغ (Christoforidis *etal.*, 2005). يحفز هرمون الأستروجين النمو الطولي للعظم من خلال هرمون النمو من الغدة النخامية وذلك عن طريق مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا التي يعبر عنها في الفص الأمامي للغدة النخامية وتحت المهاد (Chagin and Savendahl, 2009). وظهرت علاقة أرتباط موجبة بين هرمون النمو ومستويات الأستروجين في الذكور والأناث قبل البلوغ (Veldhuis *etal.*, 2000)، ويزيد الأستروجين الداخلي المنشأ في الأطفال قبل البلوغ من الحساسية لهرمون النمو (Coutant *etal.*, 2004). يعد الأستروجين الفتيلة priming لتحفيز هرمون النمو وهو يزيد تحرر هرمون النمو في المراهقين الأسوياء في مرحلة المراهقة (Marin *etal.*, 1994). كذلك فأن أعطاء التستوستيرون يحفز أفراز هرمون النمو ويزيد مستوى عامل النمو المشابه للأنسولين – 1 في الأولاد، ويعتمد تأثير التستوستيرون على أرمتته إلى أستروجين حيث أن معاملة الأولاد بأندرومورثات غير قابلة للأرمتة non aromatizable androgens مثل أوكساندرولون oxandrolone ودايهايدروتستوستيرون dihydrotestosterone فشل في أحداث زيادة أفراز هرمون النمو (Veldhuis *etal.*, 1997). وتم تأكيد ودعم هذه التأثيرات من خلال دراسات اجريت على أولاد بالغين حيث أن التأثير المحفز للتستوستيرون على هرمون النمو في هؤلاء الرجال تم ابطاله abrogated بإعطائهم التاموكسيفين، والذي هو مضاد للأستروجين (Metzger and Kerrigan, 1994). يحدث النمو الطولي للعظم عند طبق النمو للعظم من خلال تكوين العظم داخل الغضروف، وهناك ثلاث انطقة أساسية principle zones، في طبق النمو وهي منطقة الراحة resting zone، ومنطقة التكاثر proliferation zone،

ومنطقة التضخم hypertrophic zone تقع منطقة الراحة مجاورة إلى مشاش العظم epiphyseal bone وتحتوي على خلايا غضروفية منقسمة dividing chondrocytes، بينما منطقة التكاثر تحوي خلايا غضروفية متكاثرة ومتوالدة replicating chondrocytes وتتوقف الخلايا الغضروفية المتكاثرة الأبعد farthest من بقية الطبقات عن التكاثر وتكبر لتصبح خلايا غضروفية متضخمة hypertrophic chondrocytes (Simm *etal.*, 2008). وينتج عن عملية تكاثر الخلايا الغضروفية وتضخمها وأفراز قالب الغضروف cartilage matrix تكون الغضروف chondrogenesis وتغزى الحافة الكردوسية metaphyseal border من منطقة النمو بالأوعية الدموية وبادئات الخلايا العظمية bone cells precursors التي تغير تشكيل الغضروف المتكون حديثا إلى عظام، أن العمليات المتزامنة لتكوين الغضروف وتعظم الغضروف تعود إلى النمو الطولي للعظم (Weise *etal.*, 2001)، بعد ذلك يقل معدل النمو الطولي للعظم نتيجة للأنخفاض في معدل أنقسام الخلايا الغضروفية ولاحقا يكون هناك أنخفاض في الأرتفاع الكلي لطبق النمو growth plate ومنطقة التكاثر ومنطقة التضخم وفي حجم منطقة التضخم وفي كثافة العمود column density (عدد الخلايا الغضروفية في العمود لكل 1 ملم من عرض طبق النمو)، وفي وقت النضج الجنسي sexual maturation فأن طبق النمو يرتشف resorbed وتنتهي هذه العملية عندما يلتحم مشاش العظم وينتهي النمو الطولي للعظم (Weise *etal.*, 2001). والأستروجين مهم في التحام مشاش العظم لكل من الذكور والأناث الصغار (Simpson *etal.*, 1999). وقد عرف دور الأستروجين من خلال نوعين من الاضطرابات الجينية genetic disorders وهما نقص الأستروجين بسبب طفرات في مورثات الأروماتيز ومقاومة الأستروجين estrogen resistance بسبب طفرات في مورثات مستقبلات الأستروجين – ألفا وفي كلا الحالتين يحدث فشل طبق النمو في الالتحام ويستمر النمو إلى مرحلة البلوغ adulthood (Smith *etal.*, 1994).

تعمل عدد من عوامل النمو والسايتوكينات cytokines على تعديل وتغيير modulate ارتشاف العظم bone resorption، ويعد كل من الأنترليوكين – 1، الأنترليوكين – 6 وعامل الورم التنخري ألفا وبيتا α عوامل محفزة قوية لارتشاف العظم، حيث يؤدي أرتباط السايتوكينات المختلفة مع مستقبلاتها في بانيات العظم osteoblast إلى تحرر عوامل ذائبة soluble factors تعمل بصورة مباشرة على ناقضات العظم osteoclast لزيادة فعاليتها، ويعد الأستروجين جزء من عملية التنظيم المباشرة لناقضات العظم من خلال الأرتباط مع مستقبلاته، حيث أنه يمكن أن يثبط تحرر العوامل المحفزة لناقضات العظم أو قد يسرع تحرر العوامل

المثبطة لناقضات العظم وبشكل عام يعد الأستروجين مثبط لارتشاف العظم، حيث يقلل عدد وفعالية خلايا ناقضات العظم، ووجد لاحقا بأنه يسرع الموت المبرمج للخلايا إلا أنه يمتلك تأثيرات بنائية على بانيات العظم (Krassas and Papadopoulon, 2001). هناك مؤشرات بأن الأستروجين يقلل تكوين ناقضات العظم من المواد البادئة لها precursors، كذلك فأن المعاملة بالأستروجين تجعل ناقضات العظم تفقد اتصالها بسطح العظم وتخضع لتغيرات تنكسية تشريحية، مما يدل على أن المعاملة بالأستروجين توثرعلى ناقضات العظم الناضجة، وأن هذه التغيرات الشكلية تعكس حدوث الموت المبرمج لناقضات العظم (Hughes and Boyce, 2000). يمتلك الأستروجين قابلية التحفيز والكبح والسيطرة على التعبير الوراثي للمورثات التي تشفر encoding لتكوين عوامل مكونة لناقضات العظم osteoclastogenic factors مثل الأنترليوكين – 6 وعامل النخر الورمي، حيث ترتبط مستقبلات الأستروجين المنشطة مع عوامل نسخ transcription factors وتمنع الأرتباط مع الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين وبالتالي يمنع أنتاج الأنترليوكين – 6 (Stein and Yang, 1995). العظم المسن عادة ما يستبدل بنسيج عظمي جديد من خلال عملية تدعى تغيير بنية العظم bone remodeling وتحول العظم bone turnover، التي تحدث من خلال عمل متناسق لبانيات العظم وناقضات العظم وتشترك فعاليات بانيات وناقضات العظم لتكوين حيز تشريحي يدعى الوحدة الأساسية متعددة الخلايا basic multicellular units (BMU) (Frost, 1983). تبدأ دورة تغيير بنية العظم من خلال تنشيط وحدة أساسية متعددة الخلايا جديدة موجودة على سطح العظم غير النشط وتتضمن هذه العملية اختفاء الخلايا المبطنة للعظم bone – lining cells واستبدالها بناقضات العظم التي بدورها تبدأ بارتشاف السطح الداخل للعظم endosteal surface خلال مدة اسبوعين، بعدها ينتهي طور الارتشاف من خلال الموت المبرمج لناقضات العظم، ويتكون بعد مدة زمنية قصيرة فريق من بانيات العظم التي بدورها تملأ تجاويف الارتشاف بعظم جديد وبالمحصلة تكون النتيجة استبدال العظم المسن بعظم جديد، وتمر النساء عند سن اليأس بطور متسارع ووقتي transient acceleration phase لفقدان العظم والذي بدوره ينتج فقدان للعظم مستمر وبطئ (Riggs *etal.*, 2002). بالرغم من عدم وجود توقف cessation في وظيفة القند في الرجال عند العقد السادس من العمر لكن يحدث أنخفاض يقترن مع التقدم بالعمر في الستيرويدات الجنسية غير المرتبطة unbound sex steroids ينتج عن الزيادة المتقدمة في الهرمونات الجنسية المرتبطة مع الكلوبيولين sex – hormone – binding globulin ويحدث في كل من الرجال والنساء عند تقدم العمر أنخفاض في مستويات الأستروجين غير المرتبط ويتفاقم exacerbated في النساء عند سن اليأس من خلال الأنخفاض الواضح في مستوى الأستروجين

ويقود نقص الأستروجين إلى الزيادة في عدد الوحدات الأساسية متعددة الخلايا من خلال الزيادة في عدد مرات تنشيطها activation frequency التي هي عدد وحدات إعادة التشكيل الجديدة المتنشطة new remodeling units لكل وحدة زمن (Eriksen *etal.*, 1999). أن تسريع وزيادة عدد مرات التنشيط توسع expands the remodeling space إعادة تشكيل العظم وتزيد من مسامية القشرة cortical porosity ويزيد مناطق الارتشاف في السطوح الحويجزية trabecular surfaces، تسبب هذه الظاهرة بدايةً زيادة تكوين ناقضات العظم (Weitzmann and Pacifici, 2005). يزيد نقص الأستروجين عمق التآكل erosion depth من خلال الاطالة في مدة الارتشاف في دورة إعادة تشكيل العظم remodeling cycle عن طريق زيادة مدة العمر المتوقع لناقضات العظم من خلال تقليل الموت المبرمج لهذه الخلايا (Hughes *etal.*, 1996). محصلة فقدان العظم الناتجة عن التأثير المشترك لزيادة عدد مرات التنشيط وزيادة عمق التآكل يتحدد جزئيا من خلال الزيادة التعويضية compensatory augmentation لتكوين العظم خلال كل وحدة لإعادة تشكيل العظم، على الرغم من تحفيز تكوين بانيات العظم osteoblastogenesis إلا أن محصلة الزيادة في تكوين العظم تكون غير كافية لتعويض الزيادة الحاصلة في ارتشاف العظم بسبب الزيادة في الموت المبرمج لبانيات العظم التي تحدث أيضاً بسبب نقص الأستروجين (Koustem, 2001). وعند البدء بأعطاء الأستروجين كعلاج تعويضي للأنسان وللحيوانات التجريبية يقل عمق التآكل وعدد مرات تنشيط ناقضات العظم من خلال تحفيز الموت المبرمج لناقضات العظم وإعاقة تكوينها (Eriksen *etal.*, 1999). بينت الأبحاث أن الأستروجين ينظم الأتزان البدني للعظم من خلال تأثيرات منظمة للجهاز المناعي والإجهاد التأكسدي وتأثيرات مباشرة على الخلايا العظمية (Weitzmann and Pacifici, 2006). فضلاً عن ذلك فقد تؤدي أصناف الأوكسجين الفعالة دورا في فقدان العظم بعد سن اليأس في النساء من خلال توليد أكثر للمؤكسدات في بيئة العظم الدقيقة (Maggio *etal.*, 2003).

وقد لوحظ أن أحداث إجهاد تأكسدي وإعاقة التعبير الجيني لمضادات الأكسدة في الجرذان البالغة مع أعطاء مواد تزيد من تركيز الكلوتاثايون وهو من مضادات الأكسدة داخل الخلية في العظام يمنع فقدان العظم خلال نقص الأستروجين في الفئران، بينما استنفاذ الكلوتاثايون بواسطة buthionine sulfoximine والذي يثبط تصنيع الكلوتاثايون يسرع فقدان العظم (Lean, 2003). وقد سُجل في أناث الفئران المزال منها مستقبلات الأستروجين – ألفا خلال تكوين ناقضات العظم تحول عظمي عالي وتخلخل العظم مع أنخفاض في كتلة العظم

الحويجزي trabecular bone mass وزيادة في عدد ناقضات العظم، وكانت الحالة مماثلة لتخلخل العظم في مرحلة ما بعد سن اليأس في الأنسان (Dupont *etal.*, 2000).

وجد حدوث تعبير جيني لتخليق مستقبلات الأستروجين في كل من الخلايا العظمية، خلايا ناقضات العظم وخلايا بانيات العظم ويعبر عن هذه المستقبلات في خلايا السدى من نخاع العظم stromal cells وهي الخلايا البادئة لبانيات العظم (Tomkinson *etal.*, 1998). تحتوي الخلايا العظمية على كلا النوعين من مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا وبتوزيع غير متجانس داخل العظم، وتكون مستقبلات الأستروجين– ألفا في الأنسان هي الشكل السائد في العظم القشري بينما مستقبلات الأستروجين – بيتا تكون الشكل السائد في العظام الحويجزية trabecular bone، وتتوسط بشكل عام مستقبلات الأستروجين – ألفا معظم تأثيرات الأستروجين في الخلايا العظمية (Hall and Mcdonnell, 1999). ويعبر عن كلا مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا من طبق النمو growth plate فضلاً عن العظم مما يدل على دور مستقبلات الأستروجين في تنظيم الأتزان البدني الهيكلي (Kusec *etal.*, 1998). فضلاً عن ذلك تتواجد مستقبلات الأروماتيز أيضاً في طبق النمو (Ohlsson and Vandenput, 2009). وفي دراسة اجريت على أناث فئران فيها نقص في مستقبلات الأستروجين – ألفا لوحظ أنخفاض في تحول العظم الحويجزي cacelus bone وأنخفاض في سمك العظم القشري (Sims *etal.*, 2002). وعند تنشيط مستقبلات الأروماتيز في ذكور الجرذان لوحظ توسع في منطقة القشرة في عظم الكعبرة (Venken *etal.*, 2006) مما يدل على أن الذكور أكثر تعرضا للتأثيرات المحفزة للأندرومورثات وأقل تعرضا للتأثير المثبط للأستروجينات (Vidal *etal.*, 1999). لقد ذكر Frenay *etal* (1991) تواجد مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا في الخلايا العظمية للأنسان والفئران والجرذان كذلك فأن مستقبلات الأستروجين – بيتا تتواجد في بانيات العظم للجرذان الذكور والاناث (Onoe *etal.*, 1997). وتسبب استئصال المبايض في القوارض زيادة في تحول العظم مشابه لما يحصل في النساء بعد سن اليأس في الأنسان (Turner *etal.*, 1994).

2-11 الأستروجينات النباتية

وُجِدَتْ الفعاليةُ الأستروجينية في العديد من المركبات التي تتولد في الأنسان والنبات والكائنات الدقيقة فضلاً عن الكيمياويات المصنعة والمبيدات الحشرية ومبيدات الاعشاب التي تحتوي مركبات تشبه الأستروجين estrogen-like compounds تصنف بِعدِّها أستروجينات غريبة xenoestrogens (Davis and Bradlow, 1995). أن هناك موادَ خارجية exogenous متنوعة تُظْهِرُ فعاليةً أستروجينية مثل: البايسفينول

bisphenol–A– والأستروجينات المعدنية metallo estrogens والأستروجينات النباتية والأستروجينات الفطرية mycoestrogens، وهي أستروجينات خارجية غريبة تؤثر على فسلجة الأنسان والحيوان من خلال التعرض البيئي لها أو تناولها (Fang *etal.*, 2001). وتُعَدُّ الأستروجينات النباتية مصادر محتملة لأدوية طبيعية جديدة ومضادات حيوية ومبيدات حشرية ومبيدات اعشاب (Murkisa *etal.*, 1997).

والأستروجينات النباتية: مركبات متعددة الفينول غير ستيرويدية تمتلك تركيباً وفعاليةً بيولوجيةً مشابهةٌ لأستروجينات الأنسان (Nikolic *etal.*, 2017). وتعرف أيضاً بكونها مركبات نباتية لها فعاليةٌ بيولوجيةٌ أستروجينية (Murkisa *etal.*, 1997). وتعد الأستروجينات النباتية بدائل طبيعية عن العلاجات الهرمونية التعويضية (Atkinson *etal.*, 2004). تُقَسَّم الأستروجينات النباتية إلى أربع فئات أساسية وهي الفلافونويدات flavonoids (المتضمنة الفلافونات flavones والأيزوفلافونات isoflavones) واللكنان lignans والكومنستان coumenstans والستلبينات stilbenes (Bacciottini *etal.*, 2007).

يُوجد الأيزوفلافون isoflavone في فول الصويا (Wang and Murphy, 1994)، ونبات المعطف الأحمر red clover، ويوجد الكومنستان coumenstan في نبات المعطف الأحمر، والسنفة، والبقوليات legumes، بينما نجد اللكنان بتراكيزَ عاليةٍ في بذور الكتان وبتراكيز أقل في القمح والخضروات والفواكه والحبوب والشاي والنبيذ (Murkisa *etal.*, 1997).

يمتلكُ الكومنستان التأثير الأستروجيني الأوضح من بين جميع الأستروجينات النباتية (Murkisa *etal.*, 1997). وللأيزوفلافونويدات isoflavonoids تأثيرات أستروجينية وتأثيرات مضادة للأستروجين، لامتلاكها تركيب ستيرويدي مشابه للأستروجينات الستيرويدية (Duncan *etal.*, 2003). واللكنان مركبات فينولية نشطة لها فعالية أستروجينية ضعيفة (Ososki and Kennelly, 2003)، ويتحول في الأمعاء إلى متايضاته enterolignan metabolites بتأثير أنزيمات القناة الهضمية وتحدث فعالية أستروجينية وفعاليات بيولوجية أُخرى مهمه للمحافظة على صحه الأنسان (Peterson *etal.*, 2010). ويسبب الأيزوفلافون تأثيرات على أعضاء الأنسان بطرائق عديدة، منها:

1. يثبط تصنيع وفعالية أنزيمات خاصة مشتركة في أيض الأستروجين وبذلك تتغير التأثيرات البيولوجية للأستروجين الداخلي المنشأ.
2. تثبيط أنزيم التايروسين كاينيز tyrosine kinase الذي يؤدي دوراً مهماً في مسار الإشارات signaling pathway داخل الخلية؛ وبذلك يؤثر على تكاثر الخلية cell proliferation.

3. يمتلك الأيزوفلافون فعاليةً مضادة للأكسدة وتحمي أعضاء الكائن الحي من الإجهاد التأكسدي (Yoon and Park, 2014).

إن الأستروجينات النباتية تماثل الأستروجين في التركيب؛ لذلك فهي تحدث معظمُ تأثيراتها البيولوجية من خلال الأرتباط مع مستقبلات الأستروجين، ويحدث الأيزوفلافون تأثيرات أستروجينية في بعض الأعضاء التي تمتلك مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا على الرغم من كون الفتها للأرتباط بمستقبلات الأستروجين أقل بكثير من ألفة أرتباط الأستراديول – 17 بيتا (Setehell, 1998). ويرتبط الأيزوفلافونز مع كلا النوعين من مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا، لكن ألفة أرتباطه أعلى مع مستقبلات الأستروجين – بيتا؛ ولذلك فأن للأيزوفلافونات تأثيرات أستروجينية وتأثيرات مضادة للأستروجين بالاعتماد على نوع النسيج ومحتوى الأستروجين الداخلي المنشأ فمثلاً يمتلك الجنستين الذي هو نوع من أنواع الأيزوفلافونات تأثيرات مضادة للأستروجين في الخلايا المتنوعة عند وجود تراكيز كافية من الأستراديول الداخلي المنشأ، وللجنستين تأثيرات أستروجينية عندما تكون تراكيز الأستراديول الداخلي المنشأ منخفضة (Dixon, 2004). وقد بينت دراسات عديدة في الحيوانات والأنسان بأن للأستروجينات النباتية تأثيرات وقائية في الظروف والأمراض المعتمدان على الأستروجين، إذ أنها تمتلك تأثيرات إيجابية في حالة الأرق وفيما يخص خلل الوظائف الإدراكية cognitive functions مثل الاضطرابات العصبية neural disorders كما في مرض الزهايمر (Nikolic *etal.*, 2017). كما تمتلك الأستروجينات النباتية تأثيراً مضاداً لشيخوخة الجلد (Gopaul *etal.*, 2012). ويمكن تأخير شيخوخة الجلد معنوياً من خلال أعطاء الأستروجين أو الأستروجينات النباتية (Thornton, 2013). وتثبط الأستروجينات النباتية تقدم دورة الخلية (Traganos *etal.*, 1992)، وتمتلك فعالية مشابهة للديجيتالس التي تعد مثبطات قوية لمضخة الصوديوم – بوتاسيوم داخل الخلية (Braquet *etal.*, 1986). وللأستروجينات النباتية تأثيرات على الجهاز القلبي الوعائي حيث إن تناول فول الصويا يمكن أن يقلل مستوى البروتينات الدهنية واطئه الكثافة والكولسترول (Cos *etal.*, 2003). فضلاً عن أن للأستروجينات النباتية تأثيرات مفيدة على الخلايا البطانية والعضلات الملساء للأوعية الدموية وعلى القالب خارج الخلايا extracellular matrix ولها تأثيرات مضادة لتصلب الشرايين من خلال أنتاج أوكسيد النتريك (Sirotkin and Harrath, 2014). فضلاً عن خصائصها المضادة للأكسدة فهي تحمي أغشية الخلايا والعضيات من التحطم بتأثيرات أصناف الأوكسجين الفعالة وتعمل على كسح الجذور الحرة وتثبيطها (Bacciottini *etal.*, 2007)، أو إنها تعمل من خلال تكوين معقدات مع الأيونات المعدنية (Nikolic *etal.*, 2017). تمتلك الأيزوفلافونويدات تأثيراً مضاداً للأورام،

فإنها تعمل كمحورات إنتقائية لمستقبلات الأستروجين selective estrogen receptor modulators، وتسبب الموت المبرمج للخلايا وتؤثر على التعبير الوراثي وعلى الأنظمة الأنزيمية المختلفة وبالتالي تقلل الزيادة الحاصلة في فعالية الأستروجين في الأنسجة المعتمدة على الهرمونات، وتؤثر الأستروجينات النباتية على فعالية أنزيمات عديدة مثل الأروماتيز والديهايدروجينيز والسلفوترانزفيريز والريدكتيز (Bacciottini *etal.*, 2007)، فضلاً عن ذلك فإن أيزوفلافون الجنستين يثبط التايروسين كاينيز والتوبوايزوميريز topoisomerase والأروماتيز والديهايدروجينيز والأنزيمات الأُخرى المشتركة في نقل الإشارات وتضاعف الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين وعمليات النسخ transcription وتعمل على تصليح الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين DNA repair. ويمتلك الجنستين أيضاً القابلية على أحداث الموت المبرمج للخلايا السرطانية في سرطان الثدي والمبايض داخل الجسم (Bacciottini *etal.*, 2007). تمتلك الأستروجينات النباتية تأثيراً يحمي من سرطان الثدي وإن إعطائها للنساء قبل سن اليأس يقلل من خطر الإصابة بسرطان الثدي (Lee *etal.*, 1991). وفي الرجال تؤدي الأستروجينات النباتية دوراً وقائياً ضد تطور سرطان البروستات (Adlercreutz, 1995). وقد ذكر Jefferson *etal.* (2012) أن الأستروجين من المصادر الخارجية الذي يمكن أن يسرع ويحطم العملية التكاثرية وأن أيزوفلافون الجنستين قادر على تحفيز البروجيسترون والأستراديول في مبايض الحيوانات وتحفيز أنتاج الادينوسين أحادي الفوسفات الحلقي cyclic adenosine mono phosphate (cAMP) ونضج البويضة وتطور البويضة المخصبة قبل غرسها، (Jefferson *etal.*, 2012) بينما الأستروجينات النباتية في الشاي الأخضر ونباتات أُخرى تثبط أنقسام الخلايا وتسرع الموت المبرمج للخلايا وتغير تحرر الهرمونات الستيرويدية في الخلايا المبيضية لأناث الخنازير (Jefferson *etal.*, 2012)، وإن استهلاك فول الصويا الذي يحتوي على مستويات عاليةٍ من الأيزوفلافونز يمكن أن يغير التطور الجنسي للحيوان ويتضمن تغيير وقت البلوغ وإعاقة حدوث دورات شبق ووظائف مبيض سوية وتغيير وظائف تحت المهاد والغدة النخامية. والأستروجينات النباتية فعالة في التقليل من أعراض نقص الأستروجين في النساء بعد سن اليأس مثل الهبات الحرارية والتعرق الليلي وجفاف المهبل (Nikolic *etal.*, 2017). وسبب أعطاء بذور الكتان بتركيز (1%) مع الغذاء لأناث الجرذان البلوغ المبكر وزيادةً في أوزان المبايض مع دورة شبق أطول، بينما سببت معاملة ذكور الجرذان بتركيز (10%) مع الغذاء زيادة في مستوى التستوستيرون والأستراديول في الدم مع زيادة نسبية في أوزان الأعضاء الجنسية وأنقسام وتكاثر في خلايا البروستات (Tou *etal.*, 1999). من جهة أُخرى سبب تعرض اناث الجرذان الحوامل

الى الجنستين واستمرار تعرض المواليد الذكور إلى عمر البلوغ أنخفاض في وزن البروستات وتأخر في عملية تكوين النطف (Delclos *etal.*, 2001).

للأستروجينات النباتية دوراً في أيض العظام وفي منع حدوث تخلخل العظام، حيث وجد إن إضافة فول الصويا إلى غذاء الجرذان مستأصلة المبايض منع حدوث فقدان معنوي في العظم (Arjmandi *etal.*, 1996). سبب تناول النساء بعد سن اليأس الكازين casein (بروتين فول الصويا) زيادة في محتوى معادن العظم وكثافته (Erdman *etal.*, 1996). وتعمل الأستروجينات النباتية على وقاية الفقرات القطنية في العمود الفقري للنساء (Atkinson *etal.*, 2004). إذ تحفز الأستروجينات النباتية تكوين خلايا بانيات العظم وتثبط عمل خلايا ناقضات العظم في ارتشاف العظم وتمنع الفقدان المفرط لكتلة العظم في الفئران والجرذان المستأصلة المبايض وتكون آلية التأثير من خلال تحفيز تكاثر بانيات العظم وحماية بانيات العظم من الإجهاد التأكسدي وهي تسبب الموت المبرمج لأسلاف ناقضات العظم osteoclast progenitors(Dixon, 2004). ويثبط أعطاء الأستروجينات النباتية تمايز وتنشيط ناقضات العظم، وبالتالي تزيد من تكوين العظم ومن كثافة المعادن في العظام ومستوى الفوسفاتيز القاعدي alkaline phosphatase والأستيوكالسين osteocalcin والأستيوبونتين osteopontin والكولاجين، فضلاً عن ذلك فإن الأستروجينات النباتية تثبط معدل ارتشاف العظم وتسرع معدل تكوين العظم (Chiang and Pan, 2013). كذلك فأن للجنستين فعالية مضادة للأكسدة ويحفز أنتاج الأوستيوبروتجرين osteoprotegeren من قبل بانيات العظم في الأنسان والجرذان ويثبط فعالية ناقضات العظم من خلال آليات عديدة منها الموت المبرمج للخلايا وتنشيط أنزيم التايروسين فوسفاتيز tyrosine phosphatase وتثبيط السايتوكاينز وهو يمتلك فعالية مضادة للأكسدة (Gao and Yamaguchi, 1999). وقد ذكر Atkinson *etal.* (2004) بإن الأيزوفلافون قد يكون مفيد في التخفيف من فقدان العظم المرتبط مع الشيخوخة لكنه لا يزيد قمة الكتلة العظمية في النساء بعد سن اليأس. للأستروجينات النباتية تأثيران أما إنها تعمل كشادة أو تعمل كضادة بالاعتماد على تركيزها (Ososki and Kennelly, 2003)، أو بالاعتماد على تركيز الأستروجين في الوسط (Hwang *etal.*, 2006). ففي التراكيز المنخفضة يعمل الجنستين كشاد ويحفز أنقسام خلايا سرطان الثدي المعتمد على الأستروجين بينما في التراكيز العالية فأن الجنستين يثبط نمو الخلايا المحفز بالأستروجين (Martin *etal.*, 1978). وذكر Hwang *etal.*(2006) بأن متايضات الأيزوفلافون تعمل كشاد لمستقبلات الأستروجين في البيئة التي يكون فيها تركيز الأستروجين منخفض (مستوى الأستروجين في النساء بعد سن اليأس)، ويعمل كضاد لمستقبلات الأستروجين في البيئة التي يكون فيها تركيز الأستروجين عالٍ

(مستوى الأستروجين في النساء قبل سن اليأس).وإن تعرض أناث الجرذان في عمر الرضاعة إلى جرع قليلة من الجنستين يزيد من تحرر الهرمون اللوتيني بينما الجرع العالية من الجنستين تقلل تحرر الهرمون اللوتيني (Delclos *etal.*, 2001).

2-12 بذور الكتان

تعد بذور الكتان من بين الأغذية الصحية بسبب تأثيراتها المفيدة وفعاليتها في منع أمراض عديدة (Fukumitsu *etal.*, 2010). تتكون بذور الكتان من 3% كربوهيدرات و24% بروتين و26% ألياف غذائية و38% دهون fat و3% رمادash و6% رطوبة. ويحتوي زيت بذور الكتان على (54 – 59%) حامض ألفا- اللينولنك α-linolenic acid(n-3) (Johnston, 1995)، ويحتوي على أستروجينات نباتية من أهمها اللكنان، حيث تعد بذور الكتان أغنى مصدر غذائي للكنان (Thompson *etal.*, 1991)، لذلك فأن الاستخدام اليومي لبذور الكتان يوفر الألياف والحامض الدهنى ألفا لينولنك واللكنان، والذي له العديد من الخصائص الفسلجية وفوائد عديدة للصحة (Cardozo *etal.*, 2012; Sainvitu *etal.*, 2012). الأحماض الدهنية مثل حامض اللينولنك ضرورية لتطور الدماغ والشبكية في الرضع؛ لذلك فأن الأغذية الغنية بحامض اللينولنك مثل بذور الكتان ينصح بتناولها وخصوصا النساء خلال مدة الحمل وخلال مدة الرضاعة (Carlson *etal.*, 1994). فضلاً عن ذلك فأن بذور الكتان وفول الصويا من المصادر الغنية باللكنان والأيزوفلافون واللذان يعدان من الأستروجينات النباتية ذات تركيب حلقي ثنائي الفينول مشابه لما موجود في الأستروجينات الداخلية (Brooks *etal.*, 2004). تتضمن مادة اللكنان أربع مركبات وهي السيكو secoisolaricresinol (SECO) وماتا matairsinol (MATA) ولاري lariciresinol (LARI) وبينو pinoresinol (PINO)، وتتحول هذه المكونات لبذور الكتان إلى لكنان معوي وتعد هذه المركبات الأربعة كمواد بادئة لأستروجينات الثدييات وهي أيضاً تدعى أستروجينات نباتية (Bartkiene, 2011). تتحول الأستروجينات النباتية بواسطة المايكروفلورا في القولون إلى لكنان الثدييات وانتيرودايول enterodiol وأنتيرولاكتون enterolacton اللذان يعدان من المركبات ثنائية الفينول التي تمتلك فعالية مشابهه للأستروجين (Borriello *etal.* 1985،). يعمل اللكنان الموجود في بذور الكتان كمثبط تنافسي لأنزيم الأروماتيز (Brooks and Thompson, 2005). إن أعطاء بذور الكتان يعد بديل للعلاجات الهرمونية التعويضية والعلاجات المخفضة لمخاطر حدوث أمراض الجهاز القلبي الوعائي (Lemay *etal.*, 2002). تقلل بذور الكتان من خطر حدوث أمراض القلب وفقدان العظم (Arjmandi *etal.*, 1998). أعطاء بذور الكتان للأشخاص السليمين بتركيز 50 غرام/ يوم لمدة أربعة أسابيع مع الغذاء خفض الكولسترول الكلي

والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة (Cunnane *etal.*, 1995). ويعزى تأثيره هذا إلى احتواء بذور الكتان على الألياف (Bierenbaum *etal.*, 1993). ووجد أن أعطاء بذور الكتان للأرانب المصابة بتصلب الشرايين المستحدث بالغذاء عالي الكولسترول قلل من تكوين سدة تصلب الشرايين plaques من دون خفض كولسترول الدم وان السبب في هذا التأثير يعود إلى محتوى بذور الكتان العالي من الأحماض الدهنية واللكنان والألياف (Prasad, 1997).استخدام بذور الكتان يمنع ويعالج داء السكر .(Abuelgassim, 2010) فضلاً عن ذلك تمتلك بذور الكتان فعالية مضادة للالتهابات (Dupasquier *etal.*, 2007). ويستخدم اللكنان في الطب التقليدي في الصين لعلاج التهاب الكبد الفيروسي وحماية الكبد (Abdou and Newairy, 2006). تمتلك بذور الكتان واللكنان المعزول منها العديد من التأثيرات التي توفر حماية للكبد (Tham *etal.*, 1998). حيث يحد اللكنان الموجود في بذور الكتان من التأثيرات الضارة لخلات الرصاص في كبد الجرذان (Abdou and Newairy, 2006). تعمل بذور الكتان على منع حدوث السرطانات المرتبطة بالهرمونات (Thompson *etal.*, 1996). حيث يثبط اللكنان أنقسام الخلايا ويقلل حدوث سرطان الثدي في الجرذان (Chen *etal.*, 2003). ذكر Waldschlager *etal.* (2005) أن لبذور الكتان تأثير مضاد لتكاثر الخلايا السرطانية للمشيمة. وتقلل بذور الكتان من حدوث وعدد الأورام، حيث وجد إن تغذية الجرذان على بذور الكتان (5%) قبل معاملتها بالمسرطنات قلل من مؤشرات حدوث السرطان مثل تكاثر خلايا ظهارة الثدي (Serraino and Thompson, 1991). وفي دراسة اجريت على أناث الجرذان الحوامل وفي مدة الرضاعة تم أعطاء بذور الكتان بتركيزين (10%) و(5%) سببت المعاملة بتركيز (10%) تأثيرات أستروجينية في المواليد الأناث تمثلت في قصر المسافة الشرجية التناسلية وزيادة في أوزان الرحم وحدوث البلوغ في وقت ابكر وانخفاض أوزان جسم، ومع تقدم العمر سبب ارتفاع أوزان المبايض ودورة شبق طويلة وبقاء مدة الشبق persistant estrous، على عكس المعاملة بتركيز (5%) حدث أنخفاض في أوزان مبايض المواليد الأناث وتأخر البلوغ وإطالة مدة هجوع الشبق diestrous مما يدل على تأثيرات مضادة للأستروجين، أما في المواليد الذكور حدث أنخفاض في أوزان المواليد وأنخفاض في اكتساب الوزن بعد الولادة وزيادة في أوزان الغدد الجنسية اللاحقة وأوزان البروستات مما يدل على تأثيرات أستروجينية، وقلل كلا التركيزين لبذور الكتان التراكيب البرعمية النهائية terminal end bud structures في الثدي مما يدل على تأثيرات واقية من سرطان الثدي، بينما أظهرت المعاملة بجرعة (5%) ولكن ليس بجرعة (10%) تأثيرات واقية من سرطان البروستات (Tou, 1999). وتلعب بذور الكتان دوراً في تحسين صحة البروستات (Cardozo *etal.*, 2012). فضلاً عن ذلك فأن أعطاء بذور الكتان (25 غرام/يوم) للنساء بعد سن اليأس سبب تحوير في الأيض، ولوحظ ذلك من خلال الزيادة في متايضات

الأستروجين المطروحة في البول، وتدل قابلية الأستروجينات النباتية في تغييرها أيض الأستروجين على امكانية أن يكون لهذه المركبات دور في ستراتيجية منع وعلاج العديد من الأمراض (Brooks *etal.*, 2004). ولبذور الكتان تأثير على التكاثر حيث يعد الأستروجين ضروري للتطور الجنسي الطبيعي وتنظيم التكاثر، ويعيق تغيير توازن الأستروجينات الداخلية ويسبب التعرض للأستروجينات الصناعية تغيرات تناسلية دائمية منها الزيادة في حدوث السرطان وتعتمد التأثيرات الفسلجية لبذور الكتان على الجهاز التناسلي على مدة التعرض له والجرعة (Golden *etal.*, 1998). إن الكميات العالية للحامض الدهني ألفا – لينولنك في بذور الكتان مسؤولة عن التأثيرات التناسلية لبذور الكتان، حيث يتنافس حامض اللينولنك مع حامض اللينوليك على الأرتباط مع أنزيم desaturase أو أنزيم elongase ولحامض اللينولنك ألفة أكبر للأرتباط مع هذين الأنزيمين وبالتالي يثبط إطالة وإزالة تشبع حامض اللينوليك إلى حامض الاراشيدونك، والذي هو المادة البادئة للبروستاكلاندين والمهم للوظيفة التناسلية الطبيعية في الذكور والأناث (Tou *etal.*, 1998)؛ ولوحظ إن بذور الكتان تسرع في عملية الأباضة في الجرذان لأنها غنية بالحامض الدهني اللينولنك فضلاً عن ذلك في تجربة على الجرذان غذيت باضافة زيت السمك الغني بحامض اللينولنك حدث فيها زيادة وتسريع في معدلات الأباضة مؤدية إلى إنتاج عدد أكبر من البويضات (Trujillo and Broughton, 1995).وسببت تغذية أناث الجرذان بعمر 57 يوم على بذور الكتان اطالة في مدة دورة الشبق واعتمادا على الجرعة (Orcheson *etal.*, 1998). بذور الكتان مصدر غني بالحامض الدهني اللينولنك والذي هو مادة بادئة غير مباشرة للبروستاكلاندينات التي بدورها تسرع حركة النطف واختراق النطف للمخاط الموجود في عنق الرحم (Bygedeman *etal.*, 1987). سببت تغذية الديكة roosters على غذاء غني بحامض اللينولنك زيادة الأحماض الدهنية في النطف وتحسن في نوعيتها وبالتالي زيادة الخصوبة (Blesbois *etal.*, 1997).

سبب أعطاء الجنستين بجرعة مقاربة للكمية الموجودة في العليقة تأثيرات أستروجينية في بروستات ذكور الفئران البالغة المخصية (Makela *etal.*, 1995). وسببت تغذية أناث الجرذان بغذاء احتوى على بذور الكتان 25% خلال مدة الرضاعة واستمرار تغذية الذكور بعد الفطام إلى عمر 250 يوم زيادة في تركيز الأستراديول–17 بيتا، ولكن من دون تغييرات في تركيز التستوستيرون ولم تسبب المعاملة تأثيرات ضارة على شكل القضيب (Cardozo *etal.*, 2012)، وقد ذكر Correa *etal.* (2017) إن تغذية ذكور الجرذان من عمر الرضاعة إلى عمر 250 يوماً وبشكل مستمر على بذور الكتان 25% سببت زيادة معنوية في مستوى الأستراديول – 17 بيتا، ولم يحدث تغيير معنوي في مستوى التستوستيرون في الدم، ولم يكن له تأثيرات

سلبية على تركيب الخصى والبربخ والخلايا التي تساهم في عملية تكوين النطف. أحدثت تغذية النساء بعد سن اليأس على بذور الكتان 38 غرام لمده 12 أُسبوع تأثيرات ايجابية على أيض العظام من خلال تقليل ارتشاف العظم من دون التأثير على تكوين العظم مما يؤدي في المحصله اكتساب العظم ويعود تأثير بذور الكتان هذا إلى وجود اللكنان المشابه في تركيبه للمركبات الأستروجينية (Arjmandi *et al*, 1998). وللمستويات العالية من حامض اللينولنك في بذور الكتان دوراً في المحافظة على العظم من خلال تثبيط تصنيع البروستاكلاندين الذي يحفز ارتشاف العظم (Tashjian *etal.*, 1972).

2-13 الميرامية *Salvia Officinalis* (Sage)

الميرامية Salvia وتدعى شاي الميرامية sage tea وهي أكبر عضو في العائلة النباتية *Lamiacea* وتتضمن أكثر من 900 نوع في العالم وتعد الميرامية نبتة عطرية معمرة (Nikavar *etal.*, 2008)، وتحتوي الأزهار على ألوان مختلفة والنوع الشائع منها يسمى *Salvia Officinalis* (common sage)، ويعود أصل الميرامية إلى منطقة البحر المتوسط وبعض من أنواعها تستخدم كتوابل منكهة فضلاً عن استخدامها كعشبة طبية (Ayatollahi *etal.*, 2009). أتى اسم *Salvia Officinalis* من الكلمة اللاتينية التي تعني الشفاء to heal (Lopresti, 2017).

يعد نبات الميرامية مصدراً غنياً بالزيوت الأساسية essential oils التي بدورها تحتوي مركبات كيمياوية مثل الفلافونويدات التيربينويدات ويتواجد الزيت الأساسي للميرامية في الأنواع المختلفة من الميرامية (Ayatollahi *etal.*, 2009). وتعد الميرامية نوع *Salvia Officinalis* النوع الذي يحتوي على أكبر كمية من الزيت الأساسي بالمقارنة مع الأنواع الأُخرى (Rami and Li, 2011). وتحتوي الميرامية على المركبات متعددة الفينول وتتضمن الحوامض الفينولية والفلافونويدات، وتتضمن المركبات الفينولية حامض الكافيك caffeic acid ومشتقاته وحامض الروزمارنك rosmarnic acid وحامض سالفيانولك salvianolic acid والساجيكومارين sagecoumarin وحامض الليثوسبيرمك lithospermic acid وحامض السارجنك sargenic acid وحامض اليونانك yunnaneic acid، بينما الفلافونويد الأكثر شيوعا تتضمن اللوتيولين luteolin والأبجنين apigenin والهسبديولين hispidulin والكيمبفيرول kaempferol والكويرسنتين quercentin (Lu and Foo, 2002). تحتوي الميرامية على مادة الرسفراترول resveratrol وهي فينول طبيعي يثبط تكاثر الخلايا ويغير دورة الخلية ويحدث الموت المبرمج للخلايا بالتداخل مع مستقبلات الأستروجين (Stochmalova *etal.*, 2014). تحتوي الميرامية على التيربنويد terpenoid والفلافونويد

flavonoid (اللوتيولين والأبجنين وكويرستين وكلايكوسايدات glycosides) والفلافونات التي تعد أستروجينات نباتية وهي مركبات غير ستيرويدية ترتبط مع مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا وهي مشابهة للأستروجين وتحدث تأثيرات الأستروجين البايولوجية مما يجعلها مفيدة للأناث (Ososki and Kennelly, 2003 ; Jedinak *etal.*, 2006 ; Yurtseven *etal.*, 2008).

بسبب ما تحتويه الميرامية من مركبات كيميائية فهي تمتلك فعالية قوية مضادة للأكسدة وكاسحة للجذور وفعاليات مضادة للبكتيريا (Baranauskiene *etal.*, 2011). استخدمت الميرامية لوقت طويل في الطب التقليدي لإزالة الألم وحماية الجسم من الإجهاد التأكسدي وتحطيم الجذور الحرة وفي عملية تكوين الأوعية angiogenesis والالتهابات والخمج البكتيري والفيروسي (Hamidpour *etal.*, 2014)، وتستخدم الميرامية لعلاج اضطرابات الهضم والدورة الدموية والتهاب القصبات والسعال والربو والذبحة والتهاب الفم والحلق والاكتئاب والتعرق المفرط وأمراض الجلد (Rami and Li, 2011; Walch *etal.*, 2011; Khan *etal.*, 2011).

وتستخدم أنواع الميرامية كعلاج لحالات الحمى والروماتزم والضعف الجنسي فضلاً عن الأمراض العقلية والعصبية (Kamatou *etal.*, 2005). وهي تستخدم كمضادة للتقلصات ومعقمة ومضادة للطفرات antimutagenic وخافضة للسكر وهي تمتلك تأثيرات أستروجينية وتستخدم في علاج أعراض سن اليأس (Baricevic and Bartol, 2000; Eidi *etal.*, 2005). وقد ذكر Hamidpour *etal.*, (2014) إن الميرامية اللبنانية *Salvia Libanotica* تستخدم في الطب التقليدي في علاج الآم البطن، والرأس وعسر الهضم واضطرابات القلب وإن المستخلص الزيتي لهذا النوع له تأثيرات قوية مضادة للميكروبات وتأثيرات مضادة للأورام (Itani *etal.*, 2008). للميرامية تأثير واقي للمعدة حيث إن المستخلص الايثانولي للميرامية يستخدم في علاج تقرح المعدة المستحدث بالإيثانول المطلق من خلال تقليل المنطقة الكلية لآفة المعدة مع زيادة معنوية في نسبة الشفاء في ذكور الجرذان (Fiorentin *etal.*, 2013). للميرمية نوع *Salvia Officinalis* فعل علاجي لداء السكر ولها تأثير مخفض لمستوى الكلوكوز في الجرذان وقلل المستخلص الميثانولي للميرامية مستوى كلوكوز الدم في داء السكر من النوع الأول في الجرذان من دون التأثير على أنتاج الأنسولين من البنكرياس وإن للمستخلص المائي للميرامية فعالية مشابهة للأنسولين (Christensen *etal.*, 2010). وقد اشار Hasanein *etal.* (2016) إلى أن الميرامية نوع *Salvia Officinalis* تمنع حدوث داء السكر من خلال تثبيط بيروكسدة الدهون وتحفيز الأنظمة الدفاعية المضادة للأكسدة. اثبتت الدراسات التي اجريت على الحيوانات بأن أنواع الميرامية ومكوناتها تمتلك تأثيرات مضادة للالتهاب، حيث إن الزيت الأساسي للميرامية نوع

Salvia Officinalis تثبط معنويا أنتاج أوكسيد النتريك في الخلايا البلعمية للفئران (Abu-Darwish *etal.*, 2013). يستخدم الزيت الأساسي خارجيا لعلاج الالتهابات والخمج للأغشية المخاطية للحلق والفم مثل التهاب الفم، اللثة، الحنجرة (Raal *etal.*, 2007)، وثبط مستخلص أوراق الميرامية أنزيم اللايبيز البنكرياسي وخفض مستوى الكليسريدات الثلاثية في الدم وفي النهاية قلل وزن الجسم والسمنة في الفئران (Ninomiya *etal.*, 2004). كما أن مستخلص الميرامية النوع الصيني *Salvia Miltiorrhiza* خفض كولسترول الدم والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة فضلاً عن زيادة البروتينات الدهنية عالية الكثافة في الجرذان المصابة بأرتفاع دهون الدم (Ayatollahi *etal.*, 2009). ونشط مستخلص الميرامية نوع *Salvia Officinalis* المورثات المتعلقة بصرف الطاقة energy spending وفي أيض الدهون والكلوكوز و يحسن تنشيط هذه المورثات النسبة مابين البروتينات الدهنية عالية الكثافة والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة ويخفض الكليسريدات الثلاثية في الدم ويقلل مقاومة الأنسولين وحجم الدهون في الأنسجة (Christensen *etal.*, 2010). تمتلك أنواع الميرامية تأثيرات مفيدة على اضطرابات الذاكرة والاكتئاب ونقص التروية الدموية للمخ cerebral ischemia كما تستخدم الميرامية الصينية كمنعش restovatives لأنخفاض وظائف العقل كما في مرض الزهايمر (Imanshadi and Hosseinzadeh, 2006). بينت دراسة بأن الميرامية نوع *Salvia Officinalis* تحسن الذاكرة والمعرفة cognition وبزيادة الجرعة تحسن سرعة الذاكرة (Tildesley *etal.*, 2005). الاستيل كولين ناقل عصبي مسؤول عن نقل الاشارات في النهايات العصبية ويعتقد بانه له دوراً مهماً في وظائف التعلم والسلوك behavior ويتكسر الأستيل كولين بواسطة أنزيم الأستيل كولين أستريز، وقد وجد أن المستخلص المائي والكحولي للميرامية يقلل ويخفض فعالية الاستيل كولين أستريز في الفئران وفي خارج الجسم (Scholey *etal.*, 2008; Smach *etal.*, 2015).

للميرامية فعالية مضادة للأكسدة حيث أن المركبات الفينولية والفلافونويدات الموجودة في تركيبها تكون مسؤولة عن التأثيرات المضادة للأكسدة والتأثيرات الكاسحة للجذور الحرة (Yadav and Mukundan, 2011). وجد إن للمستخلص المائي للميرامية تأثيرات مضادة للأكسدة ومضادة للفيروسات، حيث وجد أن شرب شاي الميرامية لمدة اسبوعين حسن من حالة مضادات الأكسدة في الكبد (Stanojevic *etal.*, 2010). كما تظهر الميرامية تأثيرات مضادة للأكسدة على مستوى الخلية وتمنع موت الخلايا وتمنع بيروكسدة الدهون وتمنع نفاذ الكلوتاثيون في خلايا الورم الكبدي في الأنسان، وتكون قابلية الميرامية على زيادة مستوى الكلوتاثيون من خلال تنشيط تصنيعه (Limaa *etal.*, 2007). وقد

ذكر Alshubaily and Jambi (2018) أن المستخلص المائي للميرامية يحمي الجسم ضد الاضطرابات المحدثة بواسطة الغذاء عالي الكوليسترول في ذكور الجرذان، حيث سبب زيادة معنوية في البروتينات الدهنية عالية الكثافة والهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات وزيادة في نشاط الأنظمة المضادة للأكسدة. وللمستخلص المائي للميرامية نوع *Salvia Officinalis* فعالية معنوية في كسح أصناف الأوكسجين الفعالة وفي معادلة هذه الجذور في ذكور الجرذان المصابة بتسمم الكبد المستحدث برباعي كلوريد الكربون مما يدل على أن للميرامية تأثير واقي للكبد، كما وأنها تقلل من تكوين المالونداياالديهايد الناتج عن بيروكسدة الدهون (Farhoudi *etal.*, 2011). يحتوي المستخلص المائي للميرامية على مزيج من المركبات الذائبة في الماء مثل حامض السالفيانولك A و B وحامض الروزمارنك rosmarnic acid والكلايكوسيدات الفينولية التي تمتلك تأثيرات مضادة للأكسدة (Zupko *etal.*, 2001). كما تمتلك الميرامية تأثير حامي للكبد ضد تسمم الكبد في الجرذان المعاملة بالازثيوبرين azathioprine وينعكس هذا التأثير من خلال تقليل المالونداياالديهايد وتحسين مستوى الكلوتاثيون (Amin and Hamza, 2005). تحدث جميع أنواع الميرامية فعالية معنوية مضادة للأكسدة من خلال قابليتها على امتصاص جذر الأوكسجين وقابليتها على كسح الجذور (Sulniute *etal.*, 2016). وبينت الدراسات بأن مضادات الأكسدة في الميرامية تحسن الوظيفة الطبيعيه لخلايا لايدك (Lindi *etal.*, 2005) . تعد الهبات الحرارية والتعرق الليلي من العلامات التي ترافق سن اليأس عند النساء وان العلاج الشائع لهذه العلامات هو أعطاء علاج هرموني تعويضي والذي يمكن أن تكون له تأثيرات ضارة وعكسية أحيانا، لذلك تم دراسة امكانية استخدام الأدوية العشبية التي لها تأثيرات جانبية أقل، وقد سبب أعطاء حبوب الميرامية للنساء بعد سن اليأس زيادة في مستويات هرمون الأستراديول وأظهر فعالية في علاج العلامات التي ترافق سن اليأس (Rad *etal.*, 2016). تعد الميرامية *Salvia Officinalis* من الأستروجينات النباتية واستخدمت في الطب التقليدي كمنظم للدورة الحيضية (Monsefi *etal.*, 2015)، حيث أن لعشبة الميرامية تأثيرات قوية في حالة قلة الطمث oligomenorrhea وإنعدام الطمث amenorrhea، لذلك يمكن أن تستخدم في حالة فقدان التوازن الهرموني مثل الحيض غير المنتظم أو الحيض الشديد والورم الليفي الرحمي وفي حالة الإنتباذ البطاني الرحمي endometriosis وفي حالة تكيس المبايض، حيث تحفز الميرامية وتزيد وتنظم الجريان الطبيعي للحيض (Al-bediry and Al-maamori, 2013). سبب اضافة المستخلص المائي الكحولي للميرامية بتركيز 100 مايكروغرام / مل إلى مستنبت الخلايا الحبيبية لمبايض الفئران غير الناضجة قلة في تركيز البروجستيرون في المستنبت المعامل وزيادة في تركيز الأستراديول والفوسفاتيز القاعدي (Monsefi *etal.*, 2017). وقد سبب أعطاء مزيج من الميرامية ونبات

الفصفصة alfa alfa لأناث الفئران البالغة زيادة معنوية في مستوى الأستراديول مع زيادة معنوية في عدد الجريبات المبيضية وزيادة في أقطار الغدد في بطانة الرحم (Mohaisen *etal.*, 2013). معاملة أناث الجرذان بالمستخلص المائي الكحولي للميرامية نوع *Salvia Officinalis* رفع من عملية تكوين الاسناخ alveologenesis في الثدي، ولذلك يمكن استخدام الميرامية كعشبة مدرة للحليب lactiferous وهذا قد يعود إلى تأثيراتها الأستروجينية (Monsefi *etal.*, 2015). وذكر Monsefi *etal.* (2015) إن معاملة أناث الجرذان البالغة بمستخلص الميرامية جعلت الخلايا الظهارية لغدة الثدي تظهر فعالية أستروجينية وزيادة في نمو وأنقسام الخلايا، وقد وجد بأن الجرعة نفسها من مستخلص الميرامية قللت معنوياً نمو وأنقسام خلايا غدة الثدي في أناث الجرذان المعرضة لمواد مشابهة للأستروجين (dimethyl, 7 [a] bensantherecene DMBA) لأحداث سرطان الثدي، وبهذا فأن عشبة الميرامية تظهر تأثيران مختلفان بسبب تراكيز الأستروجين.

بينت دراسات اخرى أن للميرامية تأثيرات ايجابية فسلجية على القلب والكبد والكلية والخصى (Chien *etal.*, 2011). ولمستخلص الميرامية تأثيرات بارزة في تحسين الوظيفة التكاثرية لذكور الجرذان (Lindi *etal.*, 2005). فضلاً عن ذلك فأن للزيوت الأساسية للميرامية تأثيرات ايجابية على الخصوبة (Aron and Kennedy, 2008). كذلك فأن وجود فيتامينات C و E في مستخلص الميرامية له تأثير مفيد في علاج فقدان الخصوبة في ذكور الفئران والجرذان (Agrwal *etal.*, 2005; Lindi *etal.*, 2005). وقد ذكر Merz and Brain (2000) ؛ Lima and Femandes (2007) أن لمستخلص الميرامية المائي القابلية على تحفيز نمو الخصى ويسرع أنقسام ونضج وتمايز النطف في ذكور الفئران. أعطاء المستخلص المائي للميرامية 300 ملغم / كغم لمدة خمسة أسابيع لذكور الجرذان البالغة والمصابة بداء السكر المستحدث بالألوكسان 100 ملغم / كغم سبب تحسن معنوي في العدد الكلي للنطف، الحيوية، الحركة والشكل وزيادة في مستوى الهرمون اللوتيني، الهرمون المحفز للجريبات، هرمون التستوستيرون وفي مستوى الكلوكوز بالدم (Al-Chalabi and Shukri, 2016). وتعود هذه التأثيرات إلى مكونات الميرامية من فيتامين C و E والفلافونويدز ومضادات الأكسدة والصابونين والقلويات التي تنظم مسار نقل الاشارات لنمو وتكاثر الخلايا وتعدل فعالية الأنزيمات التي تقترن مع إزالة السموم وتحفيز الجهاز المناعي واصلاح الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين وتنظيم أيض الهرمونات (Oakenfull, 1996).

درس Muhlbauer *etal* (2003) تأثير الأعشاب الشائعة مثل الميرامية وأكليل الجبل rosemary والزعتر thyme ومكوناتها من الزيوت الأساسية على ارتشاف العظم في أناث الجرذان المستأصلة المبايض وقد وجد تثبيط لارتشاف العظم من خلال أعطاء أما 1غم من مسحوق أوراق الميرامية وأكليل الجبل والزعتر أو أعطاء الزيوت الأساسية من الميرامية وأكليل الجبل حيث أن مستخلص الزيوت الأساسية عمل بصورة مباشرة على الخلايا العظمية وثبط ارتشاف العظم. تمتلك الفلافونويدات تأثيرات ايجابية على كثافة المعادن في العظام وعلى تكوين العظام (Setchell and Lydeking-Olsem, 2003). يعد الفلافونويدات صنف من أصناف الأستروجينات النباتية، التي عند امتصاصها من الأمعاء تشابه الأستروجين في فعلها (Messina and Messina, 2000).تزيد الفلافونويدات من نسخ مورثات البروتينات التي تدخل في شكل العظم bone morphologic protein – 2 (Zhou *etal.*, 2003). ذكر Garrett *etal.* (1990) إن نقص هرمونات المبايض (الأستروجين) في النساء وأناث الحيوانات وبضمنها الجرذان سبب زيادة في معدل فقدان العظم وإن هذه المعدلات السريعة بفقدان العظم تكون جزئيا بسبب زيادة في تكوين الجذور الحرة المشتقة من الأوكسجين، لذلك فأن المركبات الفينولية في الميرامية التي لها القابلية على الأرتباط مع مستقبلات الأستروجين قد تعمل ككواسح للجذور الحرة وبالتالي تثبط معدل فقدان العظم (Fetrow and Avila, 2001). أن خاصية رفع مستوى الأستروجين التي تمتلكها الفلافونويدات وفعالية بانيات العظم على تصنيع الأستراديول تسببان زيادة في مستوى الأستراديول في دم أناث الجرذان المسنة التي ليس لها دورة شبق (Janssen *etal.*, 1999; Li and Yu, 2003). وأظهرت أناث الجرذان المسنة مستويات عالية من الأستيوكالسين osteocalcin وسببت معاملتها بالميرامية أنخفاض في مستويات الأوستيوكالسين في الدم مما يعكس الأنخفاض في تحول العظم (Abdallah *etal.*, 2010). وسبب استئصال المبايض في أناث الجرذان زيادة في مستويات الأستيوكالسين كنتيجة للزيادة في تحول العظم (Wang *etal.*, 2008). فضلاً عن ذلك فأن معاملة أناث الجرذان المسنة التي ليس فيها دورة شبق بالمستخلص المائي للميرامية سببت أنخفاض معنوي في النقصان الحاصل في كثافة المعادن في العظام في عظم الفخذ وقصبة الساق الأيسر وزيادة في مستوى الكالسيوم والفسفور وهرمون الأستراديول في الدم ومنع الزيادة في مستويات الالكلاين فوسفاتيز والأستيوكالسين والهرمون جنيب الدرقية وهذا يدل على أن شاي الميرامية فعال في تقليل فقدان العظم الذي يحدث في أناث الجرذان المسنة التي ليس فيها دورة شبق وذلك من خلال التقليل من تحول العظام وتثبيط الارتشاف (Abdallah *etal.*, 2010).

2-14 المالونداياليديهايد

يؤدي أنخفاض الأوكسجين الجزيئي إلى تكوين أصناف الأوكسجين الفعالة مثل أيون السوبر أوكسيد superoxide anions وبيروكسيد الهيدروجين وجذر الهيدروكسيل، تكون هذه الأنواع سامه للخلية cytotoxic ويمكن أن تسبب تحطم تأكسدي غير انعكاسي للجزيئات البيولوجية مثل الدهون والبروتينات والحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين في الخلايا والذي يؤثر علي فعإليه الأنزيمات ووظيفة الأغشية (Aliahmat *etal.*, 2012). وتكون أغشية الخلايا غنية بالأحماض الدهنية غير المشبعة التي تكون حساسة لأذى الأوكسجين من خلال عملية بيروكسدة الدهون، وتمثل بيروكسدة الدهون تحلل الأحماض الدهنية غير المشبعة في الأغشية الخلوية بواسطة سلسلة من تفاعلات التحفيز الذاتي للجذور الحرة لتكوين هيدروبيروكسيدات الدهن التي تتحلل بدورها لتكون مركبات أُخرى مثل الالكانات والالكينات والالكانالات والالكينالات والالديهايدات مثل المالونداياليديهايد (Aliahmat *etal.*, 2012). وهو مركب عضوي نشط يسبب إجهاد تسممي في الخلية ويكون بروتين تساهمي وهو يعد ناتج نهائي لبيروكسدة الدهون وبذلك يعد مؤشر للكرب التأكسدي (Nielsen *etal.*, 1997; Niedernhofer *etal.*, 2003; Del rio *etal.*, 2005).

2-15 الكلوتاثايون

تتم السيطرة على تأثيرات أصناف الأوكسجين الفعالة من خلال مدى واسع من أنظمة مضادة للأكسدة غير أنزيمية مثل الكلوتاثايون وفيتامين A وC وE وأنظمة دفاعية مضادة للأكسدة أنزيمية مثل السوبر أوكساید دسميوتيز superoxide dismutase والكاتاليز catalase والكلوتاثايون بيروكسيديز glutathione peroxidase (Aliahmat *etal.*, 2012). والكلوتاثايون ببتيد ثلاثي يتكون من السستين والكلايسين وحامض الكلوتاميك، يوجد الكلوتاثايون في الخلية بحالتين حالة مختزلة (GSH) وحالة مؤكسدة (GSSH)، الكلوتاثايون المؤكسد عبارة عن جزيئتين من الكلوتاثايون المختزل ترتبطان معا بآصرة كبريتية، وتحدد النسبة ما بين الكلوتاثايون المختزل إلى الكلوتاثايون المؤكسد حالة الأكسدة والاختزال redox status في الخلية (Biswas and Rahman, 2009). يتولد الكلوتاثيون في سايتوسول الخلية ويضخ بشكل فعال إلى المتقدرات، يمتلك الكلوتاثيون دوراً مهماً في وقاية الجزيئات الكبيرة في الخلية من أصناف الأوكسجين والنيتروجين الفعالة الداخلية المنشأ والخارجية المنشأ ويتغلب quenches بصورة مباشرة على بعض الجذور الحرة ويعمل على إزالة سمية المركبات البيولوجية الخارجية والمركبات الداخلية المنشأ ويسهل أخراجها من الخلية وهو يسهل نقل السموم عبر غشاء البلازما ويكسح بصورة مباشره المؤكسدات الضارة، ويكون تجمع

الكلوتاثيون المؤكسد بسبب الكرب التأكسدي سام للخلايا ويسبب الموت المبرمج للخلايا ويقترن نفاذ الكلوتاثيون بقوة مع الأمراض وفقدان الوظيفه والشيخوخة (Pizzorno, 2014).

2-16 الهرمون المحفز للجريبات

عضو في عائلة الهرمونات الكلايكوبروتينية. وهو واحد من هرمونان موجهة للغدد التناسلية (القند) gonadotropins تفرزان من الغدة النخامية وله دور في تنظيم وظيفة القند، يعد الهرمون أحد الهرمونات التي تتولد من الفص الأمامي للغدة النخامية وينظم العمليات التناسلية عند مستوى القند (Ulloa-Aguirre and Timossi, 1998). وتعد الخلايا الحبيبية وخلايا سرتولي الخلايا الهدف لعمل الهرمون المحفز للجريبات وهما النوعان الوحيدان من الخلايا اللذان يحتويان على مستقبلات للهرمون المحفز للجريبات، ينظم الهرمون في المبايض وظيفة الخلايا الحبيبية التي تتضمن تطور وانتقاء الجريبات المبيضية ونضج البويضة ويعمل الهرمون بالاشتراك مع الهرمون اللوتيني على أحداث عملية الأباضة، في الخصى ينظم الهرمون وظيفة خلايا سرتولي التي بدورها تجهز دعم بدني physical وكيموحيوي لتطور ونضج الخلايا الجرثومية (Ulloa-Aguirre and Timossi, 1998). يستخدم الهرمون المحفز للجريبات في علاج وتشخيص في طب التطور والتكاثر، ويكون الاستخدام العلاجي للهرمون المحفز للجريبات من خلال علاج فقدان الخصوبة في الأناث ويستخدم كمحرض للاباضة وكمحفز لعملية تكوين النطف في الذكور ولنمو الجريبات في الاناث، أما التشخيص فيستخدم تقدير مستوى الهرمون المحفز للجريبات في الدم لتشخيص الاضطرابات في التكاثر والتطور وتقييم وظيفة القند (Matthew *etal.*, 2000). يعد المستوى المرتفع للهرمون المحفز للجريبات في الدم مؤشرا لأنخفاض أو فشل في وظيفة القند بينما يدل المستوى الطبيعي من الهرمون في الدم على وظيفة طبيعية للقند والمستويات المنخفضة من الهرمون تدل على وجود مشكلة عند مستوى تحت المهاد والغدة النخامية (Balen and Jacobe, 1997). أن فشل وظيفة الخصى وقلة النطف الحاد وفقد النطف azoospermia تسبب مستويات مرتفعة من الهرمون المحفز للجريبات في الدم ويعود هذا الأرتفاع إلى حدوث تغذية استرجاعية سالبة للهرمون المحفز للجريبات، وبذلك يعد أرتفاع مستوى الهرمون اشارة لعجز الخصوبة في الرجال الذين لديهم اضطرابات في عملية تكوين النطف (Karpas *etal.*, 1983).

2-17 الهرمون اللوتيني

ويدعى أيضاً ليوتروبين lutropin أو الهرمون المحفز للخلايا الخلالية interstitial cell stimulating hormone بسبب دوره في الذكور يتولد الهرمون اللوتيني ويخزن في خلايا قاعدية الصبغة تدعى الخلايا الموجهة للغدد التناسلية gonadotrophs في الفص الأمامي للغدة النخامية، حيث يفرز تحت المهاد الهرمون المحرر للكونادوتروبينات gonadotropin releasing hormone والذي يسبب تحرر الكونادوتروبينات (الهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات) من الفص الأمامي للغدة النخامية (Shioya and Wakabayashi, 1998). يسيطر الهرمون اللوتيني في الأناث على طول وتعاقب الدورة الحيضية وبضمنها الأباضة وتهيئة الرحم لغرس البويضة المخصبة وأنتاج المبايض للأستروجين والبروجستيرون، تستجيب خلايا القراب في المبايض لتحفيز الهرمون اللوتيني بأفراز التستوستيرون والذي يتحول إلى أستروجين في الخلايا الحبيبية المجاورة، وتحدث عملية الأباضة للجريبات الناضجة في المبيض بواسطة تدفق أفراز الهرمون اللوتيني burst of LH (Kumar and Sait, 2011)، يعمل الهرمون اللوتيني في الذكور على الخلايا الخلالية أو خلايا لايدك في الخصية مسببا أنتاج وأفراز الأندرومورثات وهو يعزز عملية تكوين النطف ثانويا بواسطة الأندروجين، يسبب نقص الهرمون اللوتيني خفض أفراز الستيرويدات الجنسية وضمور الخلايا الخلالية، وفشل في حدوث الأباضة وتكوين الجسم الأصفر، بينما تسبب زيادة مستوى الهرمون اللوتيني فرط تنسج الخلايا الخلالية في الخصية يتبع بضمورها وزيادة أفراز الأستروجين والأندروجين وفرط الأباضة (Shioya and Wakabayashi, 1998). يسبب فشل الغدة النخامية على أفراز الهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات إعاقة في وظيفة الخصى مؤدياً إلى فقدان الخصوبة (Babu *etal.*, 2004).

2-18 التستوستيرون

هرمون ستيرويدي مشتق من الكوليسترول مسؤول عن تطور الخصائص الذكورية والسلوك الجنسي والمحافظة عليهما، يفرز بكميات كبيره من خلايا لايدك في الخصى ومن المبايض في الأناث وإلى مدى أقل يفرز من قشرة غدة الكظر، يعود التستوستيرون إلى صنف من الهرمونات تدعى الأندرومورثات التي هي هرمونات ستيرويدية ذكورية، يحدث التستوستيرون تأثيراته خلال ثلاث مراحل في الحياة وهي مدة ما قبل الولادة perinatal period (الحمل gestation) وبعد الولاده بمدة قصيرة ومدة البلوغ ومدة النضج، يؤثر تحرر التستوستيرون خلال مدة ما قبل الولادة على تطور الأعضاء الجنسية وتقترن زيادة التستوستيرون خلال البلوغ مع عمق الصوت ونمو العضلات ونمو الشعر في الوجه والجسم وزيادة الرغبة الجنسية sex drive وتؤدي الزيادة

الفصلية في التستوستيرون إلى زيادة في تكرار السلوك الجنسي للحيوانات (Mazur and Booth, 1998). يعد نقص التستوستيرون متلازمة سريرية تنتج عن فشل الخصى لتوليد المستويات الفسلجية من التستوستيرون والعدد الطبيعي من النطف؛ وذلك بسبب إعاقة في واحد أو أكثر من مستويات محور تحت المهاد – الغدة النخامية – القند (Miner *etal.*, 2014). إن قصور الغدد التناسلية hypogonadism الناتجة عن الأسباب جميعها تشير إلى نقص التستوستيرون، ويقترن حدوث نقص التستوستيرون مع الشيخوخة، والعلامات السريرية التي ترافق نقص التستوستيرون هي الأعياء fatigue وأنخفاض الرغبة الجنسية واختلال الوظيفة الانتصابية وحالة المزاج السلبية وضعف في كتلة الجسم العضلية وزيادة في كتلة الدهن وأنخفاض في كثافة المعادن في العظام، كذلك يقترن أنخفاض التستوستيرون مع حالات طبية مثل السمنة وداء السكر وأرتفاع ضغط الدم (Miner *etal.*, 2014).

2-19 الأوستيوكالسين

الأوستيوكالسين osteocalcin بروتين غير كولاجيني متخصص بالعظام يصنع من قبل بانيات العظم ، وزنه جزيئي 5800 ويحتوي 49 حامض أميني ويتضمن ثلاث نواتج لحامض كاما كاربوكسي كلوتاميك الذي يسهل أرتباط الأوستيوكالسين مع مادة هيدروكسيل أبتايت hydroxyl apatite في العظم، يمتلك الأوستيوكالسين ألفة عالية للكالسيوم ويكون تشكيل حلزوني يعتمد على الكالسيوم calcium – dependent alpha helical conformation والذي فيه الناتج حامض كاما كاربوكسي كلوتاميك carboxyglutamic acid- ɣ(Gla) الذي يعزز ويرتبط مع الهيدروكسيل أبتايت في قالب العظم bone matrix، وبهذه الطريقة تحدث اضافة المعادن للعظام (Pino *etal.*, 1991; Allison *etal.*, 2000). يفرز بروتين الأوستيوكالسين بالاعتماد على فيتامين K ويشتق من سلالة بانيات العظم osteoblast lineage–derived وهو جزيئات كبيرة لها دور في تمعدن العظام وفي الأتزان البدني للكالسيوم، يخضع الأوستيوكالسين إلى تحويرات غير اعتيادية بعد الترجمة post translation modification التي يضاف فيها الكاربوكسيل إلى بقايا حامض الكلوتاميك لتكوين حامض كاما كاربوكسي كلوتاميك (Hauschka *etal.*, 1989). تعتمد هذه العملية على فيتامين K، وتدل درجة إضافة الكربوكسيل على ألفة هذه الجزيئات للعظام حيث تكوين حامض كاما كاربوكسي كلوتاميك يمكن الأوستيوكالسين والبروتينات الأُخرى المضاف لها كاما كاربوكسيل من الأرتباط بالكالسيوم (Dowd *etal.*, 2003). يتواجد الأوستيوكالسين في الدورة الدموية أما مضاف له كاربوكسيل بشكل كامل fully carboxylated أو مضاف له

كاربوكسيل بشكل جزئي partially carboxylated أوبدون كاربوكسيل بشكل كامل completely uncarboxylated لكن الوظيفة البيولوجية لهذه الأشكال الثلاثة غير معروفة بالتفصيل (Delmas, 1993). تقترن الوظيفة البيولوجية للأستيوكالسين مع تركيبه من نواتج اضافة الكاربوكسيل لحامض الكلوتاميك (GLA)، حيث يؤثر الأوستيوكالسين على نمو ونضج مرحلة التمعدن mineral phase والمتكون بالبلورات (Price *etal.*, 1976). جزء الأوستيوكالسين الذي يخضع لعملية اضافة كاما كاربوكسيل غير تامة imperfect gamma carboxylation يدعى الأوستيوكالسين تحت إضافة الكربوكسيل under carboxylated osteocalcin ويعد مقياس لتحول العظم وحالة فيتامين K في التغذية (Aonuma *etal.*, 2009). حيث يكون فيتامين K عامل مساعد cofactor لاضافة الكاربوكسيل كاما للبروتين بعد الترجمة ومن ضمنها الأوستيوكالسين، ينتظم تصنيع الأوستيوكالسين بواسطة هرمونات عديدة وعوامل نمو، ولكن ليس بواسطة فيتامين K (Cairns and Price, 1994). يؤثر فيتامين K على درجة إضافة الكربوكسيل للأوستيوكالسين في معظم أنواع الحيوانات حيث يضاف الكاربوكسيل لجميع مواقع حامض الكاما كاربوكسي كلوتاميك بشكل كامل، وفي عظام ودم الأنسان لا يضاف الكاربوكسيل بشكل كامل للأوستيوكالسين وتعود هذه الاختلافات في عملية إضافة الكاربوكسيل إلى الاختلافات في تناول وأخذ فيتامين K (Carins and Price, 1994). الأوستيوكالسين المتولد من قبل بانيات العظم له صفات عديدة مشابهة لصفات الهرمونات، حيث أنه جزيئة متخصصة بالخلية cell – specific molecule وهو يصنع كـ prepromolecules ويفرز إلى الدورة الدموية العام (Hauschka *etal.*, 1989). الشكل الهرموني من الأوستيوكالسين يكون غير مضاف له كاربوكسيل بينما الشكل المضاف له كاربوكسيل يكون غير نشط (Hauschka *etal.*, 1989). يتغير توزيع الأوستيوكالسين في أوستيون الأنسان osteons (الوحده الأساسية لتركيب العظم الصلد compact) مع الجنس والعمر ويقترن الأنخفاض الموضعي للأوستيوكالسين في العظم مع أنخفاض إعادة تشكيل قشرة العظم cortical remodeling (Ingram *etal.*, 1994)؛ لذلك فأن الأوستيوكالسين مفيد في تشخيص وتتبع الحدوث العالي لتحول العظم في حالات تخلخل العظام high turnover osteoperosis ويمكن أن يعد مؤشر مهم وحساس لتحول العظم (Rathore *etal.*, 2016). يعد الأوستيوكالسين كمؤشر تنبؤ predictors للكسور وهو يعد مكون في أيض العظام، في سنة 1990 بدء استخدام الأوستيوكالسين كمؤشر marker لتكوين العظم وأيضاً تحول العظم (Delmas, 1993). للأوستيوكالسين علاقة مع التستوستيرون في الدم ونضج العظام في الأولاد (Kirmani *etal.*, 2011) يعد تركيز الأوستيوكالسين في العظم مؤشر كيموحيوي لتطور الهيكل العظمي والنمو وتغير الوزن

والسمنة (Reinehr and Roth, 2010). وفي حالات نقص الكالسيوم والفسفور في النساء المصابين بتخلخل العظام ينخفض تكوين بلورات الهايدروكسي أبتايت والذي يجعل الأوستيوكالسين الحر يدور في الدم وهذا قد يزيد تركيز الأوستيوكالسين في دم النساء بعد سن اليأس والمصابين بتخلخل العظام (Booth *etal.*, 2003). ويعد تركيز الأوستيوكالسين تحت إضافة الكاربوكسيل مؤشر لكل من حالة التحول وفيتامين K في العظام (Aonuma *etal.*, 2009). فضلاً عن تحرر الأوستيوكالسين من قالب العظم إلى الدم خلال ارتشاف العظم وبذلك فأن الأوستيوكالسين أيضاً يعد مؤشر لتحول العظم (Ivaska *etal.*, 2004). ولأن الأوستيوكالسين يعبر عنه ويصنع في بانيات العظم، لذلك يقترن مستوى الأوستيوكالسين المرتفع مع التكوين العالي للعظم high bone formation والتحول العالي للعظم high bone turnover (Rathore *etal.*, 2016). وقد ذكر Lee *etal.*، (2007) أن الأوستيوكالسين بروتين ينشأ من بانيات العظم ويؤثر على الشحامة adiposity والأتزان البدني للكلوكوز في الفئران، مما يدل على أن العظام ومن خلال آليه صمية تؤثر على أيض الطاقة، حيث أن الفئران التي فيها نقص في الأوستيوكالسين تظهر سمنة وفرط الكلوكوز مع عدم تحمل الكلوكوز glucose intolerance ومقاومة الأنسولين.

2-20 الأوستيوبونتين

الأستيوبونتين osteopontin كلمة مركبة تتكون من osteo بمعنى عظمي و pontin التي تعني جسر أو رابط مابين الخلايا العظمية وخارج الخلايا العظمية bone extracellular (El-Tanani *etal.*, 2006). يعكس اسم الأستيوبونتين احتمال كون بروتين العظم يعمل كجسر مابين الخلايا والهايدروكسي أبتايت (Oldberg *etal.*, 1986) . الأستيوبونتين هو سيالوبروتين sialoprotein مفسفر بشكل عالي وهو مكون بارز في البروتينات التركيبية الممعدنة خارج الخلية وهو مكون عضوي للعظام والأسنان (Carlson *etal.*, 1993). وقد وجد بأن الأستيوبونتين يقترن مع قوة العظم وإعادة تشكيل العظم (Morinobu *etal.*, 2003). وهو يرتبط مع أيونات الكالسيوم (Chen *etal.*, 1992) ويرتبط مع بلورات أوكزالات الكالسيوم ويطرح في الأدرار ومع بلورات الهيدروكسي أبتايت (Hoyer *etal.*, 1995). يعبر عن الأستيوبونتين بشكل كبير في بانيات العظم، ناقضات العظم، خلايا العضلات الملساء والهيكلية، والخلايا البطانية للأوعية الدموية والخلايا اللمفية والخلايا العصبية والخلايا الدبقية وخلايا شوان Schwann cells وهو ينشط الخلايا المناعية (خلايا T وخلايا B) والبلعميات الكبيرة والخلايا القاتلة الطبيعية وخلايا كوفر، ويفرز من الخلايا الظهارية الخبيثة في الكلى والثدي والجلد (Syn *etal.*, 2011). ويخلق في البروتينات غير الكولاجينية non–collagenousproteins

والأنسجة الممعدنة mineralized tissues مثل العظام والأسنان وفي بعض التكلس المنتبذ ectopic calcification للأنسجة الرخوة في صمامات القلب والشرايين والكلى (Wei *etal.*, 2017). وفي الغضروف المتضخم hypertrophic cartilage، الكلى، الدماغ، الخلايا الغدية الرحمية utrine glandular cells، الأنسجه الوعائية، الأرومة الغاذية الخلوية cytotrophoblast، الزغابات الرحمية chorionoc villus في الرحم والجنين الساقط decidua، العقد العصبية للأذن الداخلية ganglia of inner ear، ظهارة متخصصة في غدة الثدي، الغدد اللعابية، الغدد العرقية، قنوات الصفراء والبنكرياس، النبيبات الكلوية القاصية، الخلايا البلعمية المنشطة والخلايا اللمفاوية (Sodek *etal.*, 2000). يتولد الأستيوبونتين في العظام من قبل خلايا بانيات العظم في المراحل المختلفة من التمايز (Zohar *etal.*, 1997) ومن قبل خلايا بانيات العظم المتمايزة والخلايا العظمية المتمايزه (Mckee and Nanci, 1995). يساهم الأستيوبونتين في وظائف فسلجية متنوعة في الأتزان البدني والعمليات الأمراضية ومن ضمنها الالتهابات المزمنة (Lund *etal.*, 2009) وفي الأورام (Wai and Kuo, 2008). وينظم الأستيوبونتين التداخلات في قالب الخلية cell matrix interaction واشارات الخلية cell signaling (Pagel *etal.*, 2014). فضلاً عن دوره في تنظيم الأتزان البدني وخصوصا في الاضافة الحيوية للمعادن وإعادة تشكيل الأنسجة والعظام والأستجابة المناعية التي تتوسطها الخلايا وشفاء الجروح (Wei *etal.*, 2017). دلت الدراسات في العقود السابقه بأن الأستيوبونتين يثبط ترسب المعادن وتكوين بلورات الهايدروكسي أبتايت والنمو، كذلك ينظم الأستيوبونتين التصاق الخلايا العظمية وتشبع القالب بالمعادن وتثبيت ناقضات العظم في القالب المعدني للعظم بالاضافة إلى أنه يمتلك ألفة خاصة للكالسيوم والتموضع المناعي له immunolocalization في مناطق التشبع بالمعادن (Giachelli and Steitz, 2000; Gericke *etal.*, 2005). يشترك الأستيوبونتين في اضافة المعادن الفسلجية والأمراضية، ويثبط الأستيوبونتين المشتق من ناقضات العظم تكوين الهايدروكسي أبتايت (Chiang *etal.*, 2011). الأستيوبونتين الأيوني anionic osteopontin قد يحدد حجم البلورات المحتوية على الكالسيوم من خلال الأرتباط مع البلورات الموجودة ويمنع النمو الاضافي لها (Ishijima *etal.*, 2007). أظهرت الدراسات أن إزالة الأستيوبونتين في الفئران تسبب إرتشاف العظم والذي يقود إلى العظم الحويجزي، بالاضافة إلى كون عظام هذه الفئران أكثر هشاشة وفيها فرط تشبع بالمعادن مقارنة مع السيطرة (Scatena *etal.*, 2007). في حالات عديده يظهر الأستيوبونتين في السوائل الحيوية من ضمنها الدم (Bantista *etal.*, 1996)، الحليب لاكتوبونتين lactopontin (Senger *etal.*, 1989)، البول يوروبونتين uropontin (Hoyer *etal.*, 1995) والسائل

المنوي (Cancel *etal.*, 1999). ويسبب التعبير الوراثي العالي للأستيوبونتين في النساء بعد سن اليأس زيادة up–regulate حركة ناقضات العظم ويزيد قابلية ناقضات العظم على ارتشاف العظم مسببا حدوث عالي لتحول العظم في تخلخل العظام في النساء بعد سن اليأس (Mohammed *etal.*, 2015). بينت دراسات سابقة إن مستويات الأستيوبونتين في المصل يمكن أن تستخدم كمؤشر حيوي للتشخيص المبكر لتخلخل العظام في النساء بعد سن اليأس (Chang *etal.*, 2010). الزيادة في التعبير الوراثي الأستيوبونتين يزيد ارتشاف العظم التقويضي catabolic bone resorption ويقلل التكوين البنائي للعظم في النساء بعد سن اليأس مما يدل على أن الأستيوبونتين يؤدي دوراً مهماً في محصلة تكوين العظم net bone formation في النساء عند سن اليأس، فضلاً عن أن تثبيطه تكوين ناقضات العظم وهي واحدة من الآليات الرئيسة التي بواسطتها يمنع الأستروجين فقدان العظام في النساء عند سن اليأس (Eastell, 2003).

2-21 الأوستيوبروتجرين

الأوستيوبروتجرين osteoprotegerin هو بروتين في غشاء خلايا ناقضات العظم والخلايا المتشجرة dendritic cells وهو مهم لجميع الهرمونات الموجهة للكالسيوم calcium tropic hormone وسايتوكاينات الكالسيوم وتضاعف خلايا ناقضات العظم، عرف هذا البروتين بمنشط مستقبل العامل النووي كابا receptor activator of nuclear factor Kappa–B (RANK) الرانك (Suda *etal.*, 1999). يعد الرانك مستقبل سطحي دموي hematopoietic surface receptor يسيطر على تكوين ناقضات العظم (Kaneda *etal.*, 2000). رابط الرانك RANK Ligand والضاد له بروتين يتولد من بانيات العظم وخلايا سدى العظم bone stromal cell والخلايا اللمفية – T وهو يعرف بالرانكل رابط منشط مستقبل العامل النووي كابا receptor activator of nuclear factor Kappa – Ligand (RANKL) الذي قد يزيد ارتشاف العظم (Suda *etal.*, 1999). بانيات العظم وخلايا السدى تولدان بروتين آخر يرتبط مع الرانكل ويتداخل مع أرتباطه مع الرانك، يثبط هذا البروتين تمايز اسلاف بانيات العظم progenitors إلى بانيات العظم ويظهر أنخفاض للكالسيوم في الدم وتأثيرات مضادة لارتشاف العظم وسمي هذا البروتين الأوستيوبروتجرين osteoprotegerin، الرانكل ومثبطه الأوستيوبروتجرين مهمان لتمايز ناقضات العظم ووظيفتها في ارتشاف العظم، وهما سايتوكاينات تنظم تكوين ناقضات العظم، يرتبط الرانكل مع مستقبلات على سطح الخلايا ما قبل ناقضات العظم preosteoclasts وتحفز تمايزها إلى خلايا ناقضات عظم نشطة، وبالتالي تؤدي إلى حدوث ارتشاف العظم وتتواجد كلا الجزيئتان بشكل حر وغير مرتبط مع الأغشية وأن تركيزهما

يمكن أن يقدر ويستخدم في التشخيص (Stejskal *etal.*, 2001). يعد الأوستيوبروتجرين عضو في عائلة عامل النخر الورمي tumor necrotic factor receptor (TNFR) وهو يعمل كمستقبل طعم decoy receptor والوظيفة العظمى لهذه المثبطات الذائبة هي تنافسها مع مستقبلات الأغشية وتثبيطها الموت المبرمج للخلايا (Ashkenazi and Dixit, 1999). يمتلك الأوستيوبروتجرين رابطان ligands يعودان إلى روابط عائلة النخر الورمي TNF family ligands وهما رابط منشط مستقبل العامل النووي كابا (الرانكل) ولجين المحدث للموت المبرمج للخلايا المقترن مع عامل النخر الورمي TNF–related apoptosis inducing ligand، ينظم الرانكل المراحل النهائية لتمايز ناقضات العظم ويعبر عنه في الخلايا اللمفية نوع T وخلايا نخاع العظم مما يدل على دوره في الجهاز المناعي بالاضافة إلى أيض العظام (Yasuda *etal.*, 1998). رابط الموت المبرمج للخلايا المقترن مع عامل النخر الورمي يسبب الموت المبرمج لخلايا متنوعة (Degli-Esposti, 1999). يثبط الأوستيوبروتجرين تكوين ناقضات العظم، حيث أنه يشكل مستقبل للرانكل ويتولد من بانيات العظم ويرتبط مع الرانكل ويثبط نضج ناقضات العظم (Stejskal *etal.*, 2001). وهذا قد يقود إلى حالة تصخر العظم osteopetrosis وهي حالة تتصف بصلابة العظام bone hardening وهي تتسبب بقلة كمية ناقضات العظم وعدم قابليتها على العمل (Shalhoub *etal.*, 1999). أن عمل الأوستيوبروتجرين كمستقبل طعم يرتبط مع الرانكل بألفة عالية ويمنع تداخله مع الرانك يثبط تمايز وتنشيط وبقاء ناقضات العظم وبذلك يثبط ارتشاف العظم (Kong *etal.*, 2000). يمتلك الأوستيوبروتجرين والرانكل وظائف أُخرى عديدة حيث يؤثران على العملية المناعية ونشوء تكلس الأوعية وأيض الكالسيوم بشكل عام وأيض الغدة الثديية خلال الحمل (Hofbauer and Heufelder, 2001). أرتباط الأوستيوبروتجرين مع عامل النخر الورمي المقترن مع حدوث الموت المبرمج للخلايا يجعل له دورا في الموت المبرمج للخلايا وخصوصا الخلايا السرطانية (Emery *etal.*, 1998). يتواجد الحامض النووي الريبوزي الناقل mRNA للأوستيوبروتجرين في العظام، الأنسجة الرخوة، القناة الهضمية، القلب، الرئتين، الكبد، الكلية، الدماغ، الغضاريف (Stejskal *etal.*, 2001). النظام الذي يسيطر على عملية ارتشاف العظم والذي يتكون من ثلاثة بروتينات أساسية وهي الرانك والرانكل والأوستيوبروتجرين (المستقبل الطعم decoy receptor) يتنظم بواسطةالعديد من الهرمونات الموجهة للعظم osteotropic hormones والسايتوكاينات التي أما تقلل (القشرانيات السكرية glucocoticoids والسايتوكاينات الالتهابية inflammatory cytokines) أو تزيد (عامل النمو المحول للشكل transforming growth factor – B والأستروجينات) النسبه ما بين الأوستيوبروتجرين والرانكل OPG / RANKL ratio(Stejskal *etal.*, 2001).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

3-1 الاجهزة والعدد المستخدمة

اسم العدة	الشركة المصنعة	المنشأ
ميزان الكتروني حساس	Scaltec	
ميزان لوزن الحيوانات	Sensor Disc tecnology	China
مجهر ضوئي Microscope	HM-IUX Leitz wetzlar	Germany
جهاز طرد مركزي Centrifuge	Wagtech international - chalice	UK
جهاز عد خلايا الدم هيموساتوميتر Haemocytometer	Superior	Germany
جهاز تقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالأنزيم enzyme linked immune sorbent assay ELISA	Biotech	USA
أنابيب شعرية Capillary tubes		
سيت أدوات تشريح مختبرية		
سلايدات وغطاء سلايدات Slides and cover slides		
زجاجيات مختبرية متنوعة ومختلفة الأحجام		
أنابيب أبندروف لحفظ المصل eppendrof tubes		
ماصات دقيقةMicro pipette		
عدة لتقدير تركيز الهرمون المحفز للجريب	(Elabscience)	China
عدة لتقدير تركيز الهرمون اللوتينيLH	(Elabscience)	China
عدة لتقدير تركيز هرمون البروجستيرون	(Elabscience)	China
عدة لتقدير تركيز هرمون الأستروجين	(Elabscience)	China
عدة لتقدير تركيز هرمون التستوستيرون	(Elabscience)	China
عدة لتقدير تركيز الأوستيوكالسين	(Elabscience)	China
عدة لتقدير تركيز الأوستيوبونتين	(Elabscience)	China
عدة لتقدير تركيز الأوستيوبروتجرين	(Elabscience)	China
عدة لتقدير تركيز الكلوتاثايون	(Elabscience)	China
عدة لتقدير تركيز المالونداياالديهايد	(Elabscience)	China

3-2 المواد والمحاليل المستخدمة

1- لتروزول Letrozol (Femara) شركة Novartis (Switzerlan): مثبط أروماتيز غير ستيرويدي Non-steroidal aromatase inhibitor عامل مضاد للأورام anti-neoplastic agent وهو على شكل حبوب بتركيز 2.5 ملغم، تم طحن الحبوب واذيبت في جلاتين بتركيز 10% (10 غم جلاتين اذيب في 100 مل ماء مقطر دافيء) واذيب 1 ملغم لتروزول في 5 مل جلاتين لكل 1 كغم وزن الجسم واعطي اللتروزول للذكور حسب اوزانها عن طريق الفم وبواسطة التغذية الأنبوبية (Bajpai *et al.*, 2010).

2- الميرامية: تم الحصول عليها من الأسواق المحلية وصنفت العشبة في كلية الزراعة والغابات / جامعة الموصل. جففت العشبة وطحنت وتم وزن 10 غم من الميرامية المطحونة واضيفت إلى 100 مل من الماء المقطر المغلي وسخنت ببطئ لمدة 30 دقيقة، ومن ثم رشحت بواسطة ورق ترشيح مختبري وأعطي المستخلص المائي لذكور الجرذان بحجم 10 مل من المستخلص /1 كغم وزن الجسم وبجرعة 1 غم /كغم وزن الجسم عن طريق الفم وبواسطة التغذية الأنبوبية (Amin and Hamza, 2005).

3- بذور الكتان: تم الحصول عليها من الأسواق المحلية وطحنت البذور وأعطيت للجرذان مع العليقة (25 غم /100 غم عليقة) بتركيز (25٪) في العليقة (Cardozo *et al.*, 2012).

4- داي أثيل أيثر Diethyl ether.

5- صبغة الأيوسين-نكروسين: تم إذابة 5 غم من صبغة الأيوسين الصفراء yellowish eosin في 100 مل من محلول سترات الصوديوم Sodium citrate 3 ٪، وإذابة 5 غم من صبغة النكروسين في 100 مل من محلول سترات الصوديوم 3٪ ومن ثم مزج جزء واحد من صبغة الأيوسين مع أربعة أجزاء من صبغة النكروسين (السعدي، 1989).

6- صبغة الأيوسين 5 ٪: اذيب 5 غم من الأيوسين في 100 مل من الماء المقطر (السعدي، 1989).

7- محلول داريءالفورمالين المتعادل Neutral buffer formalin:

أُذيب 6.5 غم من فوسفات الصوديوم أحادية الهيدروجين اللامائية sodium monobasic phosphate و4 غم من فوسفات الصوديوم ثنائية الهيدروجين sodium dibasic phosphate و100 مل من الفورمالين في 900 مل من الماء المقطر (Drury *et al.*, 1985) .

8- صبغة حامض البريودك–الشيف Periodic acid Schiff stain(PAS):

تضمنت ثلاث مراحل هي:

- Alcoholic periodic acid: المحضرة من إذابة 8.0 غم من حامض البريؤديك periodic acid crystal في 20 مل من الماء المقطر مع 10 مل من محلول خلات الصوديوم.
- Acid–reducing sodium acetate crystal المحضرة من إذابة 2غم من أيوديد البوتاسيوم Potassium iodide مع 2 غم من ثايوسلفات الصوديوم Sodium thiosulphate في 40 مل من الماء المقطر والمضاف لها 60 مل كحول مطلق.
- محلول الشيف Schiff reagent المحضر من إذابة 0.5 غم من الفوكسين القاعدي basic fuchsin في 100 مل من الماء المقطر المغلي مع الرج لمدة 5 دقائق ثم برد بدرجة حرارة 50°م درجة مئوية ورشح باستخدام ورق ترشيح ثم اضيف إليه 10 مل من حامض الهايدروكلوريك (عياريته 1)، خفضت حرارة المزيج إلى 25 °م واضيف إليه0.5 غم من الصوديوم ميتا بيسلفيت الصوديوم Sodium metabisulphite وخزن لمدة 24 ساعة ثم اضيف إليه 1 غم من الفحم المنشط لمدة دقيقة ثم رشح باستخدام ورق الترشيح ووضع بدرجة 4 °م (نوري، 1989).

9- محلول بونز Bouins solution:

اضيف 75 مل من حامض البكريك Picric acid المشبع إلى 25 مل فورمالين مع 5 مل من حامض الخليك الثلجي glacial acetic acid (Drury *etal.*, 1985) .

10- محلول الملح الفسلجي Normal saline.

11- صبغة الهيماتوكسلين Harris Hematoxylin Stain:

تم إذابة 5 غم من مسحوق الهيماتوكسلين في 50 مل من كحول الأيثانول المطلق 100٪، ثم إذابة 100 غم من شب البوتاسيوم Potassium alum في 100 مل من الماء المقطر مع الغلي، بعدها تم خلط كلا المحلولين بدرجة حرارة الغليان، ثم رفعت عن المصدر الحراري واضيف إليها 5.2 غم من مادة أوكسيد الزئبق Mercuric oxide اعيدت إلى المصدر الحراري إلى أن أصبح المحلول بنفسجيا مسودا ثم برد المحلول، واضيف إليه حامض الخليك الثلجي 1 مل لكل 100 مل من الصبغة ورشحت الصبغة باستخدام ورق الترشيح (Luna, 1968).

12- صبغة الأيوسين الكحولية Alcoholic Eosin Stain:

اذيب 1 غم من مسحوق الأيوسين في 20 مل من الماء المقطر، اضيف إليها 80 مل من كحول الأيثانول 95 ٪ (Luna, 1968) .

13- كحول أثيلي مطلق absolute ethyl alcohol.

14- شمع البارافين paraffin wax بدرجة ذوبان 56°م.

15- زايلول Xylol.

16- كلسيرين Glycerin.

17- حامض الفورميك Formic acid.

18- صبغة ماسون ثلاثي الكروم Masson Trichrom Stain.

19- بروجستيرون progesterone.

20- الأستراديول بنزويت estradiol benzoet (USA).

3-3 حيوانات الدراسة

تضمنت الدراسة استخدام (84) ذكر من الجرذان البيض البالغة (albino rats) بعمر (90-100) يوماً للتجربة الأولى والثالثة و(42) من ذكور الجرذان بعمر (21) يوماً للتجربة الثانية.تمت تربيتها في بيت الحيوان التابع لكلية الطب البيطري /جامعة الموصل، وضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية ذات أبعاد (20×25×20) سم، واخضعت الجرذان لظروف مختبرية خاصة متمثلة بدورة ضوئية طبيعية (10ساعات ضوء و14 ساعة ظلام) وبدرجة حرارة 22 ± 2م°، واعطيت الجرذان الماء والعليقة الخالية من فول الصويا بشكل مفتوح *ad libitum*.

4-3 تصميم التجارب والطرائق الخاصة باجرائها

تضمنت الدراسة ثلاث تجارب:

التجربة الأولى: تكونت من 6 مجاميع تضمنت كل مجموعة 7 من ذكور الجرذان البالغة (90-100) يوماً اعطيت الحيوانات الماء وعليقة خالية من فول الصويا بشكل مفتوح وكانت مدة المعاملة 60 يوم (Bajpai *et al.*, 2010) والمجاميع كالتالي :

1- مجموعة السيطرة: اعطيت الحيوانات الماء المقطر بواسطة التغذية الأنبوبية gavage needle مدة 60 يوماً يومياً.

2- المجموعة المعاملة بمثبط الأروماتيز اللتروزول letrozole: اعطيت الحيوانات اللتروزول بجرعة (1 ملغم /كغم من وزن الجسم) عن طريق الفم وبواسطة التغذية الأنبوبية يومياً (Bajpai *etal.*, 2010).

3- المجموعة المعاملة ببذور الكتان flaxseed: اعطيت الحيوانات بذور الكتان بتركيز (25%) مع العليقة (25 غم/ 100غم عليقة) (Cardozo *etal.*, 2012).

4- المجموعة المعاملة بمستخلص الميرامية sage: اعطيت الحيوانات مستخلص الميرامية (1 غم /كغم وزن الجسم) بحجم (10 مل/كغم وزن جسم) عن طريق الفم بواسطة التغذية الأنبوبية يومياً (Amin and hamza, 2005).

5- المجموعة المعاملة ببذور الكتان واللتروزول:اعطيت الحيوانات اللتروزول (ا ملغم /كغم وزن الجسم) بواسطة التغذية الأنبوبية يومياً وبذور الكتان (25٪) (25 غم /100غم عليقة) (Cardozo *et al.*, 2012).

6- المجموعة المعاملة باللتروزول ومستخلص الميرامية: اعطيت حيوانات هذه المجموعة اللتروزول بجرعة (1 ملغم /كغم من وزن الجسم) عن طريق الفم بواسطة التغذية الأنبوبية ومستخلص الميرامية بجرعة (1 غم /كغم وزن الجسم) عن طريق الفم.

التجربة الثانية: تضمنت 6 مجاميع كل مجموعة تكونت من 7 ذكور جرذان غير بالغة بعمر 21 يوم (عمر الفطام) اعطيت الحيوانات الماء وعليقة خالية من فول الصويا بشكل مفتوح واستمرت مدة المعاملة مدة 70 يوماً إلى عمر 90 يوماً والمجاميع كالتالي:

1- مجموعة السيطرة: اعطيت الحيوانات الماء المقطر بواسطة التغذية الأنبوبية gavage needle.

2- المجموعة المعاملة بمثبط الأروماتيز اللتروزول (letrozole): عوملت الحيوانات باللتروزول بجرعة (1 ملغم /كغم وزن الجسم)عن طريق الفم وبواسطة التغذية الأنبوبية (Bajpai *et al.*, 2010).

3- المجموعة المعاملة ببذور الكتان: اعطيت الحيوانات ببذور الكتان بتركيز (25٪) مع العليقة (25 غم /100غم عليقة) (Cardozo *etal.*, 2012).

4- المجموعة المعاملة بمستخلص الميرامية: اعطيت الحيوانات مستخلص الميرامية (1غم /كغم وزن الجسم) عن طريق الفم وبواسطة التغذية الأنبوبية (Amin and hamza, 2005).

5- المجموعة المعاملة باللتروزول وبذور الكتان:عوملت الحيوانات باللتروزول (1 ملغم /كغم وزن الجسم)عن طريق الفم وبواسطة التغذية الأنبوبية وبذور الكتان بتركيز (25٪) مع العليقة (25 غم / 100غم عليقة).

6- المجموعة المعاملة باللتروزول ومستخلص الميرامية: عوملت حيوانات هذه المجموعة باللتروزول بجرعة (1 ملغم /كغم وزن الجسم) عن طريق الفم ومستخلص الميرامية بجرعة (1 غم /كغم وزن الجسم) عن طريق الفم وبواسطة التغذية الأنبوبية.

التجربة الثالثة: اشتملت على 6 مجاميع كل مجموعة تكونت من 7ذكور بالغة (90 يوم) اعطيت الحيوانات الماء والعليقة الخالية من فول الصويا بشكل مفتوح ، مدة المعاملة 60 يوم واستخدمت لدراسة السلوك الجنسي والخصوبة لذكور الجرذان.

1- مجموعة السيطرة: تضمنت ذكور جرذان بالغة معاملة بالماء المقطر وضعت هذه الذكور في أقفاص بلاستيكية مع أناث سليمة بالغة متقبلة جنسيا (في مرحلة الشبق)، لدراسة السلوك الجنسي (ذكر واحد مع أُنثى واحدة) لمدة 15 دقيقة. وبعدها وضع كل ذكر مع ثلاث أناث سليمة في قفص بلاستيكي لمدة 15 يوماً لدراسة الخصوبة والمواليد.

2- مجموعة ضمت ذكور الجرذان البالغة المعاملة باللتروزول بجرعة (1 ملغم /كغم وزن الجسم) لمدة 60 يوم وبعد إنتهاء مدة المعاملة وضعت هذه الذكور في أقفاص بلاستيكية مع أناث سليمة بالغة متقبلة جنسيا (مرحلة الشبق)، لدراسة السلوك الجنسي (ذكر واحد مع أُنثى واحدة) لمدة 15 دقيقة. وبعدها وضع كل ذكر مع ثلاث أناث سليمة في قفص بلاستيكي لمدة 15 يوماً لدراسة الخصوبة والمواليد.

3- مجموعة ضمت ذكور الجرذان البالغة والمعاملة ببذور الكتان بتركيز (25٪) (25 غم /100 غم عليقة) لمدة 60 يوماً وبعد إنتهاء مدة المعاملة وضعت هذه الذكور في أقفاص بلاستيكية مع أناث سليمة بالغة متقبلة جنسيا (في مرحلة الشبق)؛ لدراسة السلوك الجنسي (ذكر واحد مع أُنثى واحدة) لمدة 15 دقيقة. وبعدها وضع كل ذكر مع ثلاث أناث سليمة في قفص بلاستيكي لمدة 15 يوماً لدراسة الخصوبة والمواليد.

4- مجموعة ضمت ذكور الجرذان البالغة المعاملة بمستخلص الميرامية بجرعة (1غم /كغم وزن الجسم) لمدة 60 يوماً وبعد إنتهاء مدة المعاملة وضعت هذه الذكور في أقفاص بلاستيكية مع أناث سليمة بالغة متقبلة جنسيا (في مرحلة الشبق) لدراسة السلوك الجنسي(ذكر واحد مع أُنثى واحدة) لمدة 15 دقيقة. وبعدها وضع كل ذكر مع ثلاث أناث سليمة في قفص بلاستيكي لمدة 15 يوماً لدراسة الخصوبة والمواليد.

5- مجموعة ضمت ذكور الجرذان البالغة والمعاملة باللتروزول (1 ملغم \كغم من وزن الجسم) وبذور الكتان بتركيز (25٪) (25 غم /100غم عليقة) عن طريق العليقة وبعد انتهاء مدة المعاملة وضعت هذه الذكور في أقفاص بلاستيكية مع أناث سليمة بالغة متقبلة جنسيا لدراسة السلوك الجنسي (ذكر واحد مع أُنثى واحدة) لمدة 15 دقيقة. وبعدها وضع كل ذكر مع ثلاث أناث سليمة في قفص بلاستيكي لمدة 15 يوماً لدراسة الخصوبة والمواليد.

6- مجموعة تكونت من ذكور الجرذان البالغة والمعاملة باللتروزول بجرعة (1 ملغم /كغم وزن الجسم) ومستخلص الميرامية بجرعة (1 غم /كغم وزن الجسم) وبعد

انتهاء مدة المعاملة وضعت هذه الذكور في أقفاص بلاستيكية مع أناث سليمة بالغة متقبلة جنسيا لدراسة السلوك الجنسي (ذكر واحد مع أُنثى واحدة) لمدة 15 دقيقة. وبعدها وضع كل ذكر مع ثلاث أناث سليمة في قفص بلاستيكي لمدة 15 يوماً لدراسة الخصوبة والمواليد.

3-5 دراسة السلوك الجنسي

أعداد الأناث لدراسة السلوك الجنسي: حقنت الأناث البالغة بالأسترادايول بنزويت بجرعة (100 مايكروكرام /حيوان) تحت الجلد، وبعد 48 ساعة من حقن الأسترادايول بنزويت حقنت الأناث بهرمون البروجستيرون تحت الجلد وبجرعة (1 ملغم /حيوان) وبعد 6 ساعات من حقن البروجستيرون تدخل الأُنثى مرحلة الشبق (متقبلة جنسيا)حينها تخلط الأُنثى مع أحد ذكور التجربة (Ratnasorriya *etal.*, 2002). وتم أعداد عدة أناث في مدة الشبق لتخلط مع الذكور المعاملة لاجراء اختبار السلوك الجنسي على حيوانات التجربة جميعها.

عند إنتهاء مدة معاملة الذكور ضمن مجاميع التجربة الست خلطت الذكور مع الأناث المعدة مسبقا وهي في مرحلة الشبق ولمدة (15) دقيقة في صندوق خشبي أبعاده (30 × 60× 90) سم، وتم خلال هذه المدة الزمنية دراسة السلوك الجنسي للذكر مع الأُنثى المخلوط معها من خلال حساب

- عدد مرات صعود الذكر على الأُنثى.
- عدد مرات ولوج قضيب الذكر في الأُنثى.
- عدد مرات القذف.
- المدة الزمنية من بداية خلط الذكر مع الأُنثى إلى أول صعود.
- المدة الزمنية من بداية خلط الذكر مع الأُنثى إلى أول ولوج.
- المدة من بداية خلط الذكر مع الأُنثى إلى أول قذف.
- المدة مابين صعود وآخر.
- المدة مابين ولوج وآخر.
- المدة مابين قذف وآخر.

3-6 دراسة خصوبة الذكور المعاملة والمواليد

تم خلط الذكور البالغة لكل مجموعة من المجاميع الستة المعاملة بصورة عشوائية مع أناث سليمة (126أُنثى سليمة) إذ تم خلط ذكر واحد لكل ثلاث أناث سليمة في أقفاص بلاستيكية منفصلة لمدة 15 يوماً لغرض التلقيح ودراسة الخصوبة والمواليد وتم حساب:

- النسب المئوية للأناث السليمة الوالدة والمخلوطة مع الذكور المعاملة.
- معدل المدة باليوم من بدء خلط الذكور مع الأناث إلى الولادة.

- معدل عدد المواليد الكلي.
- معدل أوزان المواليد.
- معدل عدد المواليد الأناث.
- معدل عدد المواليد الذكور.
- النسبة الجنسية Sex ratio: (عدد الذكور ÷ العدد الكلي للمواليد) × 100.

3-7 دراسة الوزن النسبي لبعض الأعضاء التناسلية وعدد النطف ونسب النطف الحية والميتة والمشوهة:

بعد انتهاء المدة الزمنية المحددة لكل مجموعة من المجاميع وزنت الحيوانات بواسطة ميزان لوزن الحيوانات وتم سحب الدم عن طريق الظفيرة المشيمية الوريدية للعين وفصل المصل ووضع في -21 م° لحين إجراء الفحوصات المختبرية Choroid Venous Plexus وقييمت الكفاءة التناسلية لحيوانات كل مجموعة من خلال:

3-7-1 الوزن النسبي للأعضاء التناسلية والغدد اللاحقة بها:

قتلت الحيوانات وأحدثت فتحة في كيس الصفن ادخل خلالها المقص واستمر القطع عبر القناة الأربية وعلى طول البطن حتى عظم القص، ثم فصلت كل من الخصية اليمنى واليسرى ورأس وجسم وذيل البربخ الأيسر والحويصلة المنوية وغدة البروستات (الموثة) ووزنت بواسطة ميزان الكتروني.

3-7-2 حساب محتوى رأس البربخ من النطف:

تم إزالة رأس البربخ وحضر عالق للنطف من خلال تقطيع رأس البربخ إلى قطع صغيرة باستخدام مقص في 9.8 مل من دارئ الفورمالين المتعادل في طبق بتري وبدرجة حرارة 37 °م واضيف له 0.1 مل من صبغة الأيوسين (5 ٪) وتم سحب قطرة من العالق واضيفت إلى شريحة عد خلايا الدم (هيموسايتوميتر) (المانياSuperior،) في المسرح الوسطي بعد تنظيفها بالقرب من حافة اتصال غطاء الشريحة (Sakamoto and Hashimoto, 1986) وتم عد النطف في أربع مربعات طرفية ومربع وسطي (80 مربع صغير) وحسب العدد الكلي للنطف في المليتر الواحد (السنافي، 1990).

3-7-3 حساب نسب النطف الحية ونسب التشوهات النطفية:

حضر عالق من خلال تقطيع ذيل البربخ في طبق بتري حاوي 2 مل من المحلول الملحي الفسلجي بدرجة حرارة 37°م بواسطة مقص، وتم سحب قطرة من العالق ووضعت على شريحة زجاجية بدرجة حرارة 37 °م واضيف لها قطرة من صبغة النكروسين-أيوسين ومزجت

القطرتان برفق، وتم عمل مسحة من المزيج على الشريحة الزجاجية وفحصت الشريحة بعد تجفيفها بالعدسة الزيتية بقوة x 100 وتم حساب نسب النطف الحية التي لم تأخذ الصبغة ونسب النطف الميتة التي اخذت الصبغة ونسب النطف المشوهة في 100 نطفة من كل شريحة (السعدي، 1989).

3-8 التحاليل الكيموحيوية وتقدير تركيز الهرمونات

تم سحب الدم من الحيوانات قبل القتل من الظفيرة المشيمية الوريدية للعين في أنابيب اختبار نظيفة وجافة ثم تركت الأنابيب في درجة حرارة الغرفة لكي يتجلط الدم، بعدها فصل المصل بواسطة جهاز الطرد المركزي وحفظت العينات في درجة حرارة – 2م° لاجراء تقدير لمستوى الهرمونات وباقي التحاليل الكيموحيوية.

3-8-1 تقدير تركيز الهرمون المحفز للجريبات في الدم:

Determination of Follicle stimulating hormone concentration in blood

استخدمت تقنية الايلايزا ELISA وهي تقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالأنزيم Enzyme Linked Immunosorbent Assay لغرض تقدير مستوى الهرمون المحفز للجريبات وباستخدام العدة الجاهزة Kit من شركة (Elabscience) China.

تحضير المحاليل القياسية:

تم وضع المادة القياسية standard في جهاز الطرد المركزي بسرعة 10000 xg لمدة دقيقة واحدة. واضيف 1 مل من مخفف العينات والمحلول القياسي Reference Standard & Sample Diluent مع الترك لمدة 10 دقائق والرج بلطف عدة مرات إلى أن ذاب بشكل كامل وبذلك تم تكوين محلول عمل قياسي 200 نانوغرام /مل.

وتم عمل تخافيف متسلسلة كما يلي:

200 ، 100 ، 50 ، 25 ، 12.5 ، 6.25 ، 3.13 ، 0 نانو غرام/ مل

وذلك من خلال اخذ 7 أنابيب أبندروف، وإضافة 500 مايكرو ليتر من مخفف العينات والمحلول القياسي لكل أنبوب، وتم سحب 500 مايكروليتر من محلول العمل القياسي (200 نانو غرام/مل) إلى أول أنبوب أبندروف مع المزج للحصول على محلول عمل قياسي 100 نانوغرام/مل. ومن ثم سحب 500 مايكروليتر من أول أنبوب أبندروف إلى ثاني أنبوب مع المزج لعمل محلول عمل قياسي 50 نانو غرام /مل وكررت العملية بنفس الطريقة إلى أن اكملت جميع التخافيف.

خطوات التقدير:

1- تم سحب 100 مايكروليتر من محلول العمل القياسي ووضعت في الحفر أول صفين من الطبق واضيف كل تركيز من المحلول القياسي بشكل مكرر إلى حفرتين متجاورتين من أول صفين. واضيف 100 مايكروليتر من العينات إلى باقي الحفر في الطبق وتم غلق الشريحة بالغطاء الخاص بها plate sealer المجهز مع العدة، وحضن الطبق لمدة 90 دقيقة في 37 °م.

2- تم سحب السائل من كل حفرة ومن دون غسل وحالا اضيف 100 مايكروليتر من biotinylated detection Ab working solution إلى كل حفرة، وتم تغطية الطبق بواسطة الغطاء الخاص ومع الرج برفق والحضن لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة 37 °م.

3- سحب المحلول من كل حفرة واضيف 350 مايكروليتر من دارئ الغسل washing buffer لكل حفرة وغمرت به لمدة 1–2 دقيقة، ومن ثم سحب المحلول من كل حفرة، كررت هذه العملية 3 مرات.

4- اضيف 100 مايكروليتر من محلول HRP conjugate working solution لكل حفرة وغطي الطبق بالغطاء الخاص وحضن لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة 37° م.

5- سحب المحلول من كل حفرة وكررت عملية الغسل خمس مرات كما في الخطوة 3.

6- اضيف 90 مايكروليتر من المادة الأساس substrate reagent لكل الحفر وغطي الطبق بواسطة الغطاء الخاص وحضن لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة 37 °م.

7- اضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف stop solution لكل حفرة.

8- قراءة الطبق من خلال تحديد الكثافة الضوئية optical density لكل حفرة باستخدام جهاز قراءة الأطباق الدقيقة Micro-plate reader عند طول موجي 450 نانوميتر.

3–8–2 تقدير تركيز الهرمون اللوتيني في الدم:

Determination of Luteinizing hormone concentration in blood

استخدمت تقنية قراءة الأطباق الدقيقة ELISA لغرض تقدير مستوى الهرمون اللوتيني وباستخدام العدة الجاهزة Kit من شركة (Elabscience) China.

تحضير المحاليل القياسية:

تم اتباع الطريقة نفسها المستخدمة في تقدير الهرمون المحفز للجريبات من خلال وضع المادة القياسية في جهاز الطرد المركزي، واضافة 1 مل من مخفف العينات والمحلول القياسي والترك لمدة 10 دقيقة مع المزج بلطف. ومن ثم عمل محلول عمل قياسي بتركيز 100 نانو غرام / مل. عملت التخافيف المتسلسلة كما يلي:

100 ، 50 ، 25 ، 12.5 ، 6.25 ، 3.13 ، 1.56 ، 0 نانو غرام / مل

وبالطريقة نفسها المذكورة سابقا.

خطوات التقدير:

1- سحب 100 مايكروليتر من محلول العمل القياسي واضيفت إلى الحفر في أول صفين من الطبق وكل تركيز من المحلول القياسي يضاف بشكل مكرر إلى حفرتين متجاورتين من أول صفين. واضيف 100 مايكروليتر من العينات إلى بقية الحفر في الطبق، وتم غلق الطبق بالغطاء الخاص المجهز مع العدة، وحضن الطبق لمدة 90 دقيقة في 37 °م.

2- سحب السائل من كل حفرة ومن دون غسل وحالا اضيف 100 مايكروليتر من biotinylated detection Ab working solution إلى كل حفرة وغطي الطبق بواسطة الغطاء الخاص مع الرج الطبق برفق وحضن لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة 37°م.

3- سحب المحلول من كل حفرة واضيف 350 مايكروليتر من دارئ الغسل لكل حفرة وغمرت به لمدة 1–2 دقيقة، ومن ثم سحب المحلول من كل حفرة، كررت هذه العملية 3 مرات.

4- اضيف 100 مايكروليتر من محلول HRP conjugate working solution لكل حفرة وغطي الطبق بغطاء الطبق وحضن لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة 37 °م.

5- سحب المحلول من كل حفرة وكررت عملية الغسل خمس مرات كما في الخطوة 3.

6- اضيف 90 مايكروليتر من المادة الأساس لكل الحفر وغطي الطبق بواسطة غطاء الطبق مع الحضن لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة 37 °م.

7- اضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف لكل حفرة.

8- قراءة الطبق من خلال تحديد الكثافة الضوئية لكل حفرة باستخدام جهاز قراءة الأطباق الدقيقة عند طول موجي 450 نانوميتر.

3–8–3 تقدير تركيز الأوستيوبروتجرين OPG في الدم

Determination of Osteoprotegerin concentration in blood

استخدمت تقنية قراءة الأطباق الدقيقة لغرض تقدير مستوى الأوستيوبروتجرين وباستخدام العدة الجاهزة Kitمن شركة China (Elabscience).

تحضير المحاليل القياسية:

حضرت المحاليل القياسية بالخطوات نفسها المستخدمة في عدة تقدير الهرمون المحفز للجريبات. تم وضع المادة القياسية في جهاز الطرد المركزي بسرعة 10000 xg لمدة دقيقة واحدة. واضيف 100 مل من مخفف العينات والمحلول القياسي ، مع الترك لمدة 10 دقيقة والرج بلطف عدة مرات، بعد أن ذاب بشكل كامل مع المزج، ثم عمل محلول عمل قياسي بتركيز 4000 نانوغرام /مل، وعملت تخافيف متسلسلة بالطريقة السابقة نفسها وكما يلي:

4000 ، 2000 ، 1000 ، 500 ، 250 ، 125 ، 62.5 ، 0 بيكوغرام /مل.

خطوات التقدير:

تم اتباع الخطوات نفسها المستخدمة لتقدير الهرمون المحفز للجريبات.

1- سحب 100 مايكروليتر من محلول العمل القياسي واضيف إلى الحفر في أول صفين من الطبق وكل تركيز من المحلول القياسي اضيف بشكل مكرر إلى حفرتين متجاورتين من أول صفين. واضيف 100 مايكروليتر من العينات إلى بقية الحفر في الطبق وتم غلق الطبق بالغطاء الخاص به المجهز مع العدة، وحضن الطبق لمدة 90 دقيقة في 37 °م.
2- سحب السائل من كل حفرة ومن دون غسل وحالا اضيف 100 مايكروليتر من biotinylated detection Ab working solution إلى كل حفرة وغطي الطبق بواسطة غطاء الطبق مع الرج برفق والحضن لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة 37 °م.
3- سحب المحلول من كل حفرة واضيف 350 مايكروليتر من دارئ الغسل لكل حفرة وغمرت به لمدة 1–2 دقيقة، ومن ثم سحب المحلول من كل حفرة، كررت هذه العملية 3 مرات.
4- اضيف 100 مايكروليتر من محلول HRP conjugate working solution لكل حفرة وغطي الطبق بالغطاء الخاص مع الحضن لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة 37 °م.
5- سحب المحلول من كل حفرة وكررت عملية الغسل خمس مرات كما في الخطوة 3.
6- اضيف 90 مايكروليتر من المادة الأساس لكل الحفر وغطي الطبق بالغطاء الخاص مع الحضن لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة 37 °م.
7- اضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف لكل حفرة.
8- قرئ الطبق من خلال تحديد الكثافة الضوئية لكل حفرة باستخدام جهاز قراءة الأطباق الدقيقة عند طول موجي 450 نانوميتر.

3-8-4 تقدير تركيز الأوستيوبونتين (OP) في الدم

Determination of Osteopontin concentration hormone in blood

استخدمت تقنية قراءة الأطباق الدقيقة لغرض تقدير مستوى هرمون الأوستيوبونتين وباستخدام العدة الجاهزة Kit من شركة China (Elabscience).

تحضير المحاليل القياسية:

تم اتباع الطريقة نفسها المستخدمة في تقدير الهرمون المحفز للجريبات من خلال وضع المادة القياسية في جهاز الطرد المركزي واضافة 1 مل من محلول مخفف العينات والمحلول القياسي مع الترك لمدة 10 دقائق والمزج بلطف. وتم تحضير محلول عمل قياسي بتركيز 100 نانوغرام / مل. عملت التخافيف المتسلسلة كما يلي:

100 ، 50 ، 25 ، 12.5 ، 6،25 ، 3.13 ، 1.56 ، 0 نانو غرام / مل

وبالطريقة نفسها المذكورة سابقا.

خطوات التقدير:

الخطوات نفسها المستخدمة لتقدير تركيز الهرمون المحفز للجريبات.

1- سحب 100 مايكروليتر من محلول العمل القياسي واضيفت إلى الحفر في أول صفين من الطبق وكل تركيز من المحلول القياسي اضيف بشكل مكرر إلى حفرتين متجاورتين من أول صفين. واضيف 100 مايكروليتر من العينات إلى بقية الحفر في الطبق وتم غلق الطبق بالغطاء الخاص به المجهز مع العدة، وحضن الطبق لمدة 90 دقيقة في 37 °م.
2- سحب السائل من كل حفرة ومن دون غسل وحالا اضيف 100 مايكروليتر من biotinylated detection Ab working solution إلى كل حفرة وغطي الطبق بواسطة غطاء الطبق مع الرج برفق والحضن لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة 37 °م.
3- سحب المحلول من كل حفرة واضيف 350 مايكروليتر من دارئ الغسل لكل حفرة وغمرت به لمدة 1-2 دقيقة، ومن ثم سحب المحلول، كررت هذه العملية 3 مرات.
4- اضيف 100 مايكروليتر من محلول HRP conjugate working solution لكل حفرة وغطي الطبق بالغطاء وحضن لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة 37 °م.
5- سحب المحلول من كل حفرة وكررت عملية الغسل خمس مرات كما في الخطوة 3.
6- اضيف 90 مايكروليتر من المادة الأساس لكل الحفر وغطي الطبق بواسطة غطاء الطبق مع الحضن لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة 37 °م.

7- اضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف لكل حفرة.
8- قراءة الطبق من خلال تحديد الكثافة الضوئية لكل حفرة باستخدام جهاز قراءة الأطباق الدقيقة عند طول موجي 450 نانوميتر

3-8-5 تقدير تركيز هرمون الأوستيوكالسين (OC) في الدم

Determination of Osteocalcin concentration hormone in blood

استخدمت تقنية قراءة الأطباق الدقيقة لغرض تقدير مستوى هرمون الأوستيوكالسين وباستخدام العدة الجاهزة Kitمن شركة China (Elabscience).

تحضير المحاليل القياسية:

الطريقة نفسها المستخدمة لتقدير مستوى الهرمونات السابقة تم تحضير محلول عمل قياسي بتركيز 50 نانو غرام / مل وعملت منه التخافيف التالية:

50 ، 25 ، 12.5 ، 6.25 ، 3.12 ، 1.56 ، 0 نانو غرام /مل.

خطوات التقدير:

الخطوات نفسها المستخدمة لتقدير الهرمون المحفز للجريبات.

1- سحب 100 مايكروليتر من محلول العمل القياسي واضيف إلى الحفر في أول صفين من الطبق وكل تركيز من المحلول القياسي اضيف بشكل مكرر إلى حفرتين متجاورتين من أول صفين. واضيف 100 مايكروليتر من العينات إلى بقية الحفر في الطبق وتم غلق الطبق بالغطاء الخاص به المجهز مع العدة، وحضن الطبق لمدة 90 دقيقة في 37 °م.
2- سحب السائل من كل حفرة ومن دون غسل وحالا اضيف 100 مايكروليتر من biotinylated detection Ab working solution إلى كل حفرة وغطي الطبق بواسطة الغطاء الخاص مع الرج برفق والحضن لمدة ساعة واحدة في درجة حرارة 37 °م.
3- سحب المحلول من كل حفرة واضيف 350 مايكروليتر من دارئ الغسل لكل حفرة وغمرت به لمدة 1-2 دقيقة ومن ثم سحب المحلول من كل حفرة، كررت هذه العملية 3 مرات.
4- اضيف 100 مايكروليتر من محلول HRP conjugate working solution لكل حفرة وغطي الطبق بالغطاء الخاص مع الحضن لمدة 30 دقيقة في درجة حرارة 37 °م.
5- سحب المحلول من كل حفرة وكررت عملية الغسل خمس مرات كما في الخطوة 3.
6- اضيف 90 مايكروليتر من المادة الأساس لكل الحفر وغطي الطبق بواسطة الغطاء الخاص مع الحضن لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة 37 °م.
7- اضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف لكل حفرة.

8- قرئ الطبق من خلال تحديد الكثافة الضوئية لكل حفرة باستخدام جهاز قراءة الأطباق الدقيقة عند طول موجي 450 نانوميتر

3-8-6 تقدير تركيز الكلوتاثايون في الدم:

Determination of Glutathione concentration in blood

استخدمت تقنية قراءة الأطباق الدقيقة لغرض تقدير تركيز الكلوتاثايون وباستخدام العدة الجاهزة Kitمن شركة (Elabscience) China.

تحضير المحاليل القياسية:

حضرت المحاليل القياسية بالطرائق نفسها السابقة، و تم تحضير محلول عمل قياسي بتركيز 100 مايكروغرام / مل، حضرت منه تخافيف متسلسلة كالاتي:

100 ، 50 ، 25 ، 12.5 ، 6.25 ، 3.13 ، 1.5 ، 0 مايكروغرام/ مل.

خطوات التقدير:

1- اضيف 50 مايكروليتر من محلول العمل القياسي لكل حفرة في أول صفين من الطبق، اضيف كل تركيز من المحلول القياسي بشكل مكرر لكل حفرتين متجاورتين. واضيفت 50 مايكروليتر من العينات لكل الحفر المتبقية. حالا اضيف 50 مايكروليتر من biotinylated Detection Ab working solution لكل حفرة وغطي الطبق بالغطاء الخاص مع الحضن لمدة 45 دقيقة في درجة 37 °م.

2- سحب المحلول من كل حفرة واضيف 350 مايكروليتر من دارئ الغسل لكل حفرة، وغمرت الحفر لمدة 1-2 دقيقة وسحب المحلول من كل الحفر، كررت عملية الغسل 3 مرات.

3- اضيف 100 مايكروليتر من HRP conjugate working solution لكل حفرة، غطي الطبق بواسطة غطاء الطبق مع الحضن لمدة 30 دقيقة في 37 °م.

4- سحب المحلول من كل حفرة وكررت عملية الغسل 5 مرات كما في الخطوة الثانية.

5- اضيف 90 مايكروليتر من المادة الأساس لكل حفرة، غطي الطبق بالغطاء الخاص مع الحضن لمدة 15 دقيقة في 37 °م.

6- اضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف لكل حفرة.

7- حددت الكثافة الضوئية لكل الحفر حالا باستخدام جهاز قارىء الأطباق الدقيقة عند طول موجي 450 نانوميتر.

3-8-7 تقدير تركيز هرمون الأستروجين في الدم

Determination of Estrogen hormone concentration in blood

استخدمت تقنية قراءة الأطباق الدقيقة لغرض تقدير تركيز هرمون الأستروجين وباستخدام العدة الجاهزة Kit من شركة (Elabscience) China.

خطوات التقدير:

1- اخذ طبق مغلق مسبقا، تم تعليم حفر الكفء Blank (عدم إضافة أي محلول)، كل نقطة قياسية تاخذ حفرتين(تعليم عمودين). اضيف 50 مايكروليتر من المحلول القياسي لكل حفرة و50 مايكروليتر من العينات اضيفت إلى بقية الحفر.

2- حالا اضيف 50 مايكروليتر من HRP-labeled Estradiol لكل حفرة ماعدا حفر الكفء. عندها اضيف 50 مايكروليتر من الأجسام المضادة المحددة لكل حفرة. مزجت جيداً، وغطيت بواسطة غطاء الطبق، مع الحضن لمدة ساعة واحدة في 37°م.

3- سحب المحلول من كل حفرة واضيف 350 مايكروليتر من دارئ الغسل وغمرت لمدة 1-2 دقيقة وسحب المحلول. كررت العملية 3 مرات.

4- اضيف 50 مايكروليتر من المادة الأساس A والمادة الأساس B لكل حفرة ورج الطبق بلطف، مع الحضن لمدة 15 دقيقة عند 37 °م.

5- اضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف لكل حفرة.

6- حددت الكثافة الضوئية لكل حفرة حالا باستخدام جهاز قارىء الأطباق الدقيقة عند طول موجي 450 نانوميتر.

3-8-8 تقدير تركيز هرمون التستوستيرون في الدم

Determination of Testosterone hormone concentration in blood

استخدمت تقنية قراءة الأطباق الدقيقة لغرض تقدير تركيز هرمون التستوستيرون باستخدام العدة الجاهزة Kit من شركة (Elabscience) USA وبالطريقة نفسها السابقة.

خطوات التقدير:

1- أخذ طبق مغلق مسبقا.وميزت حفر الكفء (عدم اضافة أي محلول)، كل نقطة قياسية تاخذ حفرتين(تعليم عمودين). اضيف 50 مايكروليتر من المحلول القياسي لكل حفرة واضيفت 50 مايكروليتر من العينات إلى بقية الحفر.

2- حالا اضيف 50 مايكروليتر من HRP-labeled Estradiol لكل حفرة ماعدا حفر الكفء. عندها اضيف 50 مايكروليتر من الأجسام المضادة المحددة لكل حفرة مع المزج بشكل كافي، واستعمل غطاء الطبق الخاص والحضن لمدة ساعة واحدة في 37°م.

3- سحب المحلول من كل حفرة واضيف 350 مايكروليتر من دارئ الغسل وغمرت لمدة 1-2 دقيقة وسحب بعدها المحلول. كررت العملية 3 مرات.

4- اضيف 50 مايكروليتر من المادة الأساس A والمادة الأساس B لكل حفرة.ومزجت محتويات الطبق بلطف. حضن لمدة 15 دقيقة عند 37°م.

5- اضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف لكل حفرة.

6- حددت الكثافة الضوئية لكل حفرة حالا باستخدام جهاز قارىء الأطباق الدقيقة عند طول موجي 450 نانوميتر.

3-8-9 تقديرتركيز المالوندايالديهايد في الدم

Determination of Malondialdehyde concentration in blood

تحضير المحاليل القياسية:

تم اتباع الطريقة نفسها المستخدمة في تقدير تركيز الهرمون المحفز للجريبات من خلال وضع المادة القياسية في جهاز الطرد المركزي. واضافة 1 مل من مخفف العينات والمحلول القياسي والترك لمدة 10 دقائق مع المزج بلطف. وتم تحضير محلول عمل قياسي بتركيز 2000 نانو غرام / مل. عملت التخافيف المتسلسلة كما يلي:

2000 ، 1000 ، 500 ، 250 ، 125 ، 62.5 ، 31.25 ، 0 نانو غرام / مل

وبالطريقة نفسها المذكورة سابقاً.

خطوات التقدير:

1- اضيف 50 مايكروليتر من محلول العمل القياسي لكل حفرة في أول صفين من الطبق، تمت اضافة كل تركيز من المحلول القياسي بشكل مكرر لكل حفرتين متجاورتين، اضيف 50 مايكروليتر من العينات لكل الحفر المتبقية بعدها حالا اضيف 50 مايكروليتر من biotinylated Detection Ab working solution لكل حفرة وغطي الطبق بالغطاء الخاص مع الحضن لمدة 45 دقيقة في درجة 37 °م.

2- سحب المحلول من كل حفرة واضيف 350 مايكروليتر من دارئ الغسل، وغمرت الحفر لمدة 1-2 دقيقة ثم سحب المحلول، كررت عملية الغسل 3 مرات.

3- اضيف 100 مايكروليتر من HRP conjugate working solution لكل حفرة.غطي الطبق بواسطة الغطاء الخاص مع الحضن لمدة 30 دقيقة في 37°م.

4- سحب المحلول من كل حفرة وكررت عملية الغسل 5 مرات كما في الخطوة الثانية.

5- اضيف 90 مايكروليتر من المادة الأساس لكل حفرة. غطي الطبق بالغطاء الخاص مع الحضن لمدة 15 دقيقة في 37 °م.

6- اضيف 50 مايكروليتر من محلول التوقف لكل حفرة.

7- حددت الكثافة الضوئية لكل الحفر حالا باستخدام جهاز قارىء الأطباق الدقيقة عند طول موجي 450 نانوميتر.

3-9 تحضير العينات النسيجية وفحصها

بعد وزن الأعضاء حفظت الخصى بمحلول بونز Bouins solution لمدة 10 دقائق، وبعد ذلك في محلول دارىءالفورمالين المتعادل Neutral buffer formalin تمهيدا لأعدادها للفحص النسجي، حيث عرضت لسلسلة من الكحولات متصاعدة التراكيز وذلك لإزالة الماء منها. ثم الزايلول لغرض التوضيح وطمرت في البارافين وقطعت بصورة متسلسلة Serial section باستعمال المايكروتوم بسمك 5 مايكروميتر (Germany)Karl-Kolb, Memmert، ثم ثبتت المقاطع النسجية باستعمال بياض البيض مع الكلسيرين، وبعد ذلك صبغت المقاطع النسجية للخصى بصبغة PAS وللعظام بصبغة ماسون ثلاثي الكروم Masson trichrom، فضلاً عن استخدام صبغة الهيماتوكسلين أيوسين لصبغ مقاطع الخصى والعظام. وتم فحص التغيرات التي طرأت على التركيب النسيجي لكل من الخصيتين وعظم الفخذ وأخذ القياسات الشكلية الدقيقة micromorhometric measurements باستخدام المجهر الضوئي التي تضمنت:

1-قياس اقطار النبيبات المنوية /مايكروميتر.

2- قياس سمك الظهارةالمنوية مايكروميتر.

3- عدد خلايا لايدك / ملم ².

4-عدد خلايا سرتولي/ نبيب منوي.

5-النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم الحويجزي %.

6-سمك الحويجزات لعظم الفخذ / مايكروميتر.

تم تسجيل جميع القياسات الشكلية الدقيقة باستخدام كاميرا رقمية ملونة (USB 2.0) (Scop Image 9.0 – China) والمجهزة ببرنامج معالج للصور، وتمت المعايرة calibration على عدسات المجهر جميعها بمساعدة مسطرة منصةالمجهر 0.01 stage micrometer مايكروميتر (ESM-11l Japan) . وتم قياس أقطار النبيبات المنوية وسمك الظهارة المنوية باستخدام المسطرة القياسية للكامرة الرقمية في عشر أحياز مجهرية.

تم فحص متوسط عدد خلايا سرتولي في 50 نبيب منوي لكل عينة على قوة تكبير 400X، وسجل متوسط عدد خلايا لايدك في النسيج الخلالي وحسب كعدد الخلايا / المساحة (ملم ²) في 10 صور، وحسبت المساحة السطحية الكلية للعظم ومساحة الحويجزات العظمية في الحيز الواحد بإستخدام المسطرة القياسية للكامرة الرقمية وتم حساب النسبة المئوية المساحة السطحية للعظم، وأخذ متوسط سمك الحويجزات لعظم الفخذ بإستخدام المسطرة القياسية للكامرة الرقمية في عشر احياز مجهرية بقوة تكبير X 400 (Ramos *etal.*, 2013) .

3-10 التحليل الاحصائي

حللت البيانات باستخدام برنامج الحاسوب الاحصائي Spss وبرنامج .Sigma stat استخدم تحليل التباين الاحادي One way analysis of variance وقد تم تحديد الاختلافات بين المجاميع باستخدام Duncan′s multiple range test. وتمثلت القيم بالمعدل ± الخطأ القياسي، وحدد الاختلاف المعنوي لجميع الاختبارات عند مستوى احتمالية ($p<0.05$) (Steel and Torrie, 1980).

الفصل الرابع

النتائج

4-1 التجربة الأولى:

تأثير المعاملة باللتروزول (1ملغم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم وبذور الكتان (25 غم / 100 غم عليقة) والميرامية (1غم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم والمعاملة باللتروزول (1ملغم / كغم وزن الجسم) مع بذور الكتان (25 غم / 100 غم عليقة) واللتروزول (1 ملغم / كغم وزن الجسم) مع الميرامية (1 غم \ كغم وزن الجسم) مدة 60 يوماً على وزن الجسم، الخصى، رأس وجسم وذيل البربخ ، البروستات، الحويصلة المنوية ، النسبة المئوية للنطف الحية والميتة والمشوهة، عدد النطف، تركيز هرمون الأستروجين، التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات، الهرمون اللوتيني، الأستيوكالسين، الأستيوبونتين، الأستيوبروتجرين ، المالوندايالديهايد، الكلوتاثايون، النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم، سمك الحويجزات العظمية، عدد خلايا لايدك، عدد خلايا سرتولي، قطر النبيبات المنوية، سمك ظهارة النبيب المنوي في ذكور الجرذان بعمر البلوغ.

4-1-1 وزن الجسم

يبين الجدول (1) أن المعاملات الخمس لم تحدث اختلاف معنوي في وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة وعند مقارنة المجاميع فيما بينها.

4-1-2 الوزن النسبي للخصى

أدت المعاملة باللتروزول إلى حدوث أنخفاض معنوي في وزن الخصى ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين لم تحدث المعاملة ببذور الكتان ، الميرامية تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تحدث معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول مع بذور الكتان تغيير معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده بينما انخفضت عن مجموعة بذور الكتان لوحده وكانت أوزان الخصى في هذه المجموعة منخفضة معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة، وسبب أعطاء الميرامية لذكور الجرذان المعاملة باللتروزول زيادة معنوية ($p<0.05$) مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده وانخفاض معنوي مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها ولم تكن أوزان الخصى في هذه المجموعة مختلفة معنويا عن مجموعة السيطرة (الجدول 1).

4-1-3 الوزن النسبي لرأس، جسم وذيل البربخ

أظهرت نتائج الجدول (1) عدم حدوث تغيير معنوي ($P>0.05$) في وزن رأس وجسم وذيل البربخ في المعاملات جميعها مقارنة مع مجموعة السيطرة وعند مقارنة المجاميع فيما بينها.

4-1-4 الوزن النسبي للبروستات

سببت معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في وزن البروستات مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تحدث المعاملة ببذور الكتان والميرامية، تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تحدث معاملة ذكور الجرذان البالغة باللترزول مع بذور الكتان تغيير معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده، وإن وزن البروستات في هذه المجموعة انخفض معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة بذور الكتان لوحده، ولم يسبب أعطاء الميرامية لذكور الجرذان المعاملة باللتروزول فرق معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده ولم تختلف معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 1).

4-1-5 الوزن النسبي للحويصلة المنوية

لم تسبب المعاملة بكلاً من اللتروزول وبذور الكتان والميرامية اختلافا معنويا ($P>0.05$) في وزن الحويصلة المنوية مقارنة مع مجموعة السيطرة. لم تؤد المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان اختلافا معنويا ($P>0.05$) في وزن الحويصلة المنوية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده، في حين انخفضت تلك المجموعة مقارنة مع مجموعة بذور الكتان ومجموعة السيطرة.

لم تسبب المعاملة باللتروزول والميرامية فرق معنوي في وزن الحويصلة المنوية مقارنة مع مجموعة اللتروزول ومجموعة السيطرة ومجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 1).

جدول (1) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في وزن الجسم، الخصى، رأس وجسم وذيل البربخ، البروستات والحويصلة المنوية في ذكور الجرذان البالغة.

المعايير / المعاملات	وزن الجسم (غم)	الوزن النسبي للخصى ملغم / 100 غم وزن الجسم	الوزن النسبي لرأس البربخ ملغم / 100 غم وزن الجسم	الوزن النسبي لجسم البربخ ملغم / 100 غم وزن الجسم	الوزن النسبي لذيل البربخ ملغم / 100 غم وزن الجسم	الوزن النسبي للبروستات ملغم / 100 غم وزن الجسم	الوزن النسبي للحوصلة المنوية ملغم / 100 غم وزن الجسم
سيطرة ماء مقطر	±305.54 7.14 a	± 454.21 28.7 a b	±77.86 4.26 a	±13.00 1.7 a	±92.71 5.24 a	±319.57 36.44 a	±456.43 22.57 a b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	±294.29 23.12 a	±272.29 24.1 d	±86.643 4.1 a	±11.43 0.61 a	±84.57 7.03 a	±210.29 18.58 b c	±347.14 23.76 b c
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	±310.14 18.84 a	±464.00 26.01 a	±83.86 2.8 a	±12.86 1.55 a	±94.57 5.14 a	±332.29 23.56 a	±470.43 36.45 a
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	±313.29 25.86 a	±472.86 37.64 a	±81.71 5.55 a	±15.86 1.83 a	±83.70 5.34 a	±291.43 18.74 a	±465.00 36.88 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	±304.43 35.35 a	±332.14 39.21 c d	±75.14 8.18 a	±14.00 1.73 a	±73.14 5.54 a	±152.71 22.52 c	±333.43 52.13 c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	±321.57 14.22 a	±370.29 21.6 b c	±86.64 3.57 a	±13.86 1.88 a	±88.14 4.9 a	±282.43 30.78 a b	±394.71 41.35 a b c

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-1-6 النسبة المئوية للنطف الحية

تشير النتائج في الجدول (2) وجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف الحية في المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده والمجموعة المعاملة ببذور الكتان مقارنة مع مجموعة السيطرة، وعدم وجود اختلاف معنوي في المجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تتمكن المعاملة ببذور الكتان مع اللتروزول من إصلاح الأنخفاض الحاصل في النسبة المئوية للنطف الحية بينما أحدثت المعاملة باللتروزول مع الميرامية زيادة

معنوية ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده لكنها لم تصل إلى قيم مجموعة السيطرة، وانخفاض معنوي لمجموعة اللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها.

4-1-7 النسبة المئوية للنطف الميتة

تشير نتائج الدراسة إلى وجود زيادة معنوية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف الميتة في المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده والمجموعة المعاملة ببذور الكتان مقارنة مع مجموعة السيطرة، وعدم وجود اختلاف معنوي في المجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تسبب المعاملة باللتروزول مع ببذور الكتان فرقا معنويا مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ومجموعة بذور الكتان لوحدها واستمرت مرتفعة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة وحدوث أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده لكنها بقت مرتفعة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 2).

4-1-8 النسبة المئوية للنطف المشوهة

يبين الجدول (2) إن معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول أحدثت زيادة معنوية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف المشوهة مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تحدث معاملة ذكور الجرذان البالغة ببذور الكتان، الميرامية تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة ولم تحدث معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول مع بذور الكتان تغيير معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده ومجموعة بذور الكتان التي بقت مرتفعة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، وسببت معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول مع الميرامية أنخفاض معنوي ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده واعادتها إلى قيم مجموعة السيطرة، ولم تفرق عن مجموعة الميرامية.

4-1-9 عدد النطف

أظهرت نتائج الدراسة حدوث أنخفاض معنوي في عدد النطف في المعاملات جميعها الخمس مقارنة مع مجموعة السيطرة وإن عدد النطف في المجموعة المعاملة بالميرامية مع اللتروزول ظهر مرتفعاً معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده (الجدول 2).

جدول (2) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في النسبة المئوية للنطف الحية، النطف الميتة، النطف المشوهة وعدد النطف في ذكور الجرذان البالغة.

المعايير / المعاملات	النسبة المئوية للنطف الحية %	النسبة المئوية للنطف الميتة %	النسبة المئوية للنطف المشوهة %	عدد النطف (نطفة \ ملم^3)
سيطرة ماء مقطر	1.18±73.15 a	1.18±26.85 c	1.1±9.67 b	140048.6±1084286.7 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	3.04±34.00 c	3.04±66.00 a	2.17±20.81 a	78632±311429 c
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	2.58±41.00 b c	2.58±59.00 a	1.77±14.61 a b	63374.5±291429 c
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	2.8±66.5 a	2.8±33.50 c	1.49±8.07 b	57267.7±692857 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	2.98±31.74 c	2.98±68.26 a	3.68±20.94 a	36346.8±181429 c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	5.1±50.13 b	5.09±49.87 b	1.69±11.35 b	76625.3±580000 b

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.

4-1-10 تركيز هرمون الأستروجين

يوضح الجدول (3) وجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في تركيز الأستروجين في المجموعة المعاملة باللتروزول والمجموعة المعاملة ببذور الكتان مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم وجود اختلاف معنوي في المجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة فضلاً عن ذلك عدم وجود تغيير معنوي في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده وبذور الكتان لوحده والمجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية

مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها واستمرت القيم فيها منخفضة معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة.

4-1-11 تركيز هرمون التستوستيرون

سببت معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول زيادة معنوية ($p<0.05$) في تركيز هرمون التستوستيرون مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة ببذور الكتان والميرامية اللذان لم يظهران تغيير معنوي في تركيز هرمون التستوستيرون مقارنة مع مجموعة السيطرة، سببت المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان أنخفاض معنوي ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ورجوع القيم إلى مستواها في مجموعة السيطرة في حين لم تختلف معنويا مقارنة مع مجموعة بذور الكتان بينما سبب أعطاء اللتروزول مع الميرامية أنخفاض غير معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده مع عدم وجود فرق معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة وارتفعت معنويا مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 3).

4-1-12 تركيز الهرمون المحفز للجريبات

أظهر الجدول (3) وجود زيادة معنوية ($p<0.05$) في تركيز الهرمون المحفز للجريبات في المجموعة المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة ببذور الكتان، والمجموعة المعاملة بالميرامية اللتان لم تختلفان معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة، ووجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده، ومع مجموعة بذور الكتان لوحدها، وظهرت القيم في مجموعة الميرامية مع اللتروزول غير مختلفة معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما كانت القيم في مجموعة بذور الكتان مع اللتروزول منخفضة معنويا ($P<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، وان مجموعة الميرامية مع اللتروزول انخفضت معنويا ($P<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ولم تختلف معنويا عن مجموعة الميرامية لوحدها.

4-1-13 تركيز الهرمون اللوتيني

بينت نتائج الدراسة الحالية أن معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول سببت أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في تركيز الهرمون اللوتيني مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة بذور الكتان والميرامية اللتان لم تختلفان معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تحدث معاملة ذكور الجرذان باللتروزول مع بذور الكتان تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده، وانخفضت معنويا ($P<0.05$) مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان مقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده، وأن القيم في هذه المجاميع بقت منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، لم تختلف معنويا مجموعة اللتروزول مع الميرانية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده

ومجموعة الميرامية لوحدها وانخفضت هذه المجموعة معنويا ($P<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول 3).

جدول (3) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في تركيز هرمون الأستروجين، التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني في مصل دم ذكور الجرذان البالغة.

المعايير / المعاملات	الأستروجين (بيكوغرام \ مل) (pg / ml)	التستوستيرون (نانوغرام \ مل) (ng / ml)	الهرمون المحفز للجريبات (نانوغرام \ مل) (ng / ml)	الهرمون اللوتيني (مل وحدة دولية \ مل) (mlU / ml)
سيطرة ماء مقطر	17.56±178.53 a	2.13±12.74 b c	18.61±144.5 b	12.52±123.81 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	8.48±86.5 c	0.8±19.99 a	6.1±193.04 a	8.31±54.91 c
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	7.45±125.99 b c	2.29±10.13 c	17.42±133.06 b	16.05±120.54 a
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	15.02±140.55 a	2.19±9.98 c	14.18±138.74 b	3.15±101.8 a b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	18.02±111.2 b c	1.8±13.17 b c	6.12±81.51 c	8.74±64.07 c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	9.36±116.31 b c	1.5±16.85 a b	13.5±114.4 b c	9.4±76.1 b c

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.

4-1-14 تركيز الأوستيوكالسين

يبين الجدول (4) حصول زيادة معنوية ($p<0.05$) في تركيز الأوستيوكالسين في المجموعة المعاملة باللتروزول والمجموعة المعاملة ببذور الكتان مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم حصول تغيير معنوي في مجموعة الميرامية مقارنة مع السيطرة، فضلاً عن حصول أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول وببذور الكتان مقارنة مع

مجموعة اللتروزول لوحده ولم تختلف معنويا مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان مقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده، واستمر التركيز مرتفع معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم حصول تغيير معنوي في المجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده وارتفعت معنويا مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها، واستمر تركيز الأوستيوكالسين مرتفع معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة.

4-1-15 تركيز الأوستيوبونتين

تبين نتائج الدراسة عدم حدوث تغيير معنوي ($p<0.05$) في تركيز الأوستيوبونتين في مصل دم ذكور الجرذان البالغة في المجموعة المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وعدم حدوث اختلاف معنوي في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده ومجموعة السيطرة وارتفعت معنويا ($P<0.05$) مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان عن مجموعة بذور الكتان لوحده، ووجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ولم تختلف معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 4).

4-1-16 تركيز الأوستيوبروتجرين

أظهرت النتائج في الجدول (4) عدم وجود اختلاف معنوي في تركيز الأوستيوبروتجرين في المعاملات جميعها الخمس مقارنة مع مجموعة السيطرة وفيما بين المعاملات مع وجود زيادة معنوية ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده ومقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها.

4-1-17 تركيز المالونداياليديهايد

بينت نتائج الدراسة حدوث زيادة معنوية ($p<0.05$) في تركيز المالونداياليديهايد في المجموعة المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم وجود اختلاف معنوي في المجموعة المعاملة ببذور الكتان، الميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة وحدوث أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده وان القيم في هذه المجاميع ظهرت مرتفعة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، وان قيم كل من اللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية ارتفعت معنويا مقارنة مع مجموعة الميرامية ومجموعة بذور الكتان لوحدهما (الجدول 4).

4-1-18 تركيز الكلوتاثايون

يشير الجدول (4) إلى وجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في تركيز الكلوتاثايون في ذكور الجرذان المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة ببذور الكتان، الميرامية، التي لم يظهر فيها فرق معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة، وحدوث زيادة معنوية ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مع الكتان مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده، ولم تختلف معنويا عن مجموعة بذور الكتان لوحده مع رجوع القيم إلى مجموعة السيطرة، وعدم وجود اختلاف معنوي في المجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول ومجموعة الميرامية لوحدها وقد رجعت القيم إلى قيم مجموعة السيطرة.

جدول (4) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في تركيز الأوستيوكالسين، الأوستيوبونتين، الأوستيوبروتجرين، المالونداياليديهايد والكلوتاثايون في مصل الدم لذكور الجرذان البالغة.

المعايير / المعاملات	الأوستيوكالسين (نانوغرام / مل) (ng / ml)	الأوستيوبونتين (نانوغرام / مل) (ng / ml)	الأوستيوبروتجرين (بيكوغرام / مل) (pg / ml)	المالونداياليديهايد (نانوغرام/ مل) (ng / ml)	الكلوتاثايون (مايكروغرام /مل) (µg / ml)
سيطرة ماء مقطر	3.7±25.64 c	2.1±12.6 a b c	341.1±2355.4 a b	4.6±45.83 c	0.7±6.67 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	4.4±68.84 a	1.07±16.24 a	241.29±1813.5 b	10.1±138.01 a	0.48±4.54 b
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	0.78±49.22 b	0.78±10.0 c	245.1±2310.6 a b	4.02±43.68 c	0.7±7.22 a
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	3.23±30.17 c	0.99±9.6 c	197.4±1503.1 b	11.27±39.19 c	0.74±6.88 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	7.18±51.88 b	1.63±15.02 a b	141.3±1733.2 b	1.9±90.84 b	0.7±6.55 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	8.62±53.37 a b	1.03±11.19 b c	501.9±2752.3 a	5.1±74.9 b	0.6±6.38 a b

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-1-19 النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم

يبين الجدول (5) إن معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية سببت أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وظهر أدنى انخفاض في مجموعة اللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تحدث المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية تغيير معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده، ومجموعة بذور الكتان لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها، وكانت القيم في هذه المجاميع منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة.

4-1-20 سمك الحويجزات العظمية

أشارت النتائج في الدراسة الحالية إن أعطاء اللتروزول وبذور الكتان والميرامية لذكور الجرذان البالغة سبب أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في سمك الحويجزات العظمية مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأن أعطاء اللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية لم يحدث تغيير معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده ومجموعة بذور الكتان لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها، وكانت القيم في هذه المجاميع منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مجموعة السيطرة الجدول (5).

جدول (5) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ.

المعايير / المعاملات	النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم (%)	سمك الحويجزات العظمية (µm)
سيطرة ماء مقطر	2.42 ± 38.9 a	2.94 ± 89.6 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	0.94 ± 13.85 b	2.51 ± 71.32 b
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	1.77 ± 31.4 b	2.24 ± 83.62 b
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	1.22 ± 28.18 b	3.53 ± 82.15 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	0.84 ± 14.6 b	1.75 ± 62.38 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	0.89 ± 16.73 b	2.21 ± 59.45 b

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-1-21 عدد خلايا لايدك

يظهر من الجدول (6) أن المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية واللتروزول مع الميرامية لم تحدث تغيير معنوي في عدد خلايا لايدك مقارنة مع مجموعة السيطرة وفيما بين المجاميع، بينما أحدثت المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان أنخفاض معنوي ($p<0.05$) مقارنة مع السيطرة والمجاميع المعاملة.

4-1-22 عدد خلايا سيرتولي

تبين النتائج في الجدول (6) عدم حدوث تغيير معنوي في عدد خلايا سيرتولي في جميع مجاميع المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة فيما عدا المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان التي ظهرت منخفضة معنوياً ($p<0.05$) مقارنة مع السيطرة.

4-1-23 قطر النبيبات المنوية

بينت النتائج وجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في قطر النبيبات المنوية لجميع مجاميع المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة وأن قطر النبيبات المنوية في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان والمجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية والمجموعة المعاملة ببذور الكتان لوحده والمجموعة المعاملة بالميرامية لوحدها منخفضة معنويا مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده الجدول (6).

4-1-24 سمك ظهارة النبيب المنوي

أشارت النتائج في والجدول (6) إلى وجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في سمك ظهارة النبيب المنوي في المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة وأن سمك ظهارة النبيب المنوي في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية كانت منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول ومجموعة السيطرة، ومع مجموعة بذور الكتان لوحده ومع مجموعة الميرامية لوحدها.

جدول (6) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في عدد خلايا لايدك، عدد خلايا سيرتولي، قطر النبيبات المنوية وسمك ظهارة النبيب المنوي في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ.

المعايير / المعاملات	عدد خلايا ليدك \ ملم²	عدد خلايا سيرتولي \ نبيب منوي	قطر النبيب المنوي \ مايكروميتر	سمك ظهارة النبيب المنوي \ مايكروميتر
سيطرة ماء مقطر	2.8 ± 347.2 a	1.1 ± 22.2 a	6.3 ± 514.40 a	1.8 ± 119.3 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	10.2 ± 338.3 a	0.7 ± 19.2 a b	16 ± 410.24 b	2.4 ± 88.83 b
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	4.1 ± 341.7 a	0.8 ± 21.3 a b	8.9 ± 281.45 d	6.6 ± 92.93 b
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	7 ± 352.4 a	1.6 ± 21.9 a b	16.8 ± 329.65 c	4 ± 92.37 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	4.1 ± 237.2 b	0.8 ± 18.5 b	3.2 ± 293.40 d	3.1 ± 71.63 c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	9.8 ± 338.1 a	1.2 ± 20.7 a b	3.7 ± 265.14 d	3.5 ± 64.63 c

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-2 التجربة الثانية:

تأثير المعاملة باللتروزول (1 ملغم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم، بذور الكتان (25 غم / 100 غم عليقة)، الميرامية (1 غم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم، والمعاملة باللتروزول (1 ملغم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم مع بذور الكتان (25 غم / 100 غم عليقة) عن طريق العليقة واللتروزول (1 ملغم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم مع الميرامية (1 غم /كغم وزن الجسم) عن طريق الفم لمدة 70 يوماً (استمرت المعاملة من عمر 21 يوماً إلى عمر 90 يوماً) في وزن الجسم، الخصى، رأس وجسم وذيل البربخ، البروستات، الحويصلة المنوية، النسبة المئوية للنطف الحية، النسبة المئوية للنطف الميتة، النسبة المئوية للنطف المشوهة، عدد النطف، تركيز هرمون الأستروجين، هرمون التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات، الهرمون اللوتيني، الأوستيوكالسين، الأوستيوبونتين، الأوستيوبروتجرين، المالونداياليديهايد والكلوتاثايون، النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم ، سمك الحويجزات

العظمية، عدد خلايا لايدك، عدد خلايا سرتولي، قطر النبيبات المنوية وسمك ظهارة النبيب المنوي في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام.

4-2-1 وزن الجسم

سببت المعاملات جميعها أنخفاضاً معنوياً ($p<0.05$) في وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة وظهر أدنى أنخفاض في المجموعة المعاملة باللتروزول، والمجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية والتي بدورها انخفضت معنويا مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها، ولم تسبب المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية إعادة وزن الجسم إلى مستواه في مجموعة السيطرة (الجدول 7).

4-2-2 الوزن النسبي للخصى

أدت معاملة ذكور الجرذان منذ عمر الفطام لغاية 90 يوم باللتروزول الى حدوث انخفاض معنوي في وزن الخصى مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة ببذور الكتان والمجموعة المعاملة بالميرامية واللتان لم تظهران فرقا معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تسبب معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام الى عمر 90 يوما باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ومقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده وأن وزن الخصى في هذه المجاميع انخفض معنويا ($p<0.05$)، وان مجموعة اللتروزول مع الميرامية انخفضت معنويا ($P<0.05$) مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها مقارنة مع مجموعة السيطرة الجدول (7).

4-2-3 الوزن النسبي لرأس وجسم وذيل البربخ

يشير الجدول (7) عدم وجود تغيير معنوي في وزن رأس وجسم وذيل البربخ المعاملات جميعها الخمس مقارنة مع مجموعة السيطرة وعند مقارنة المجاميع فيما بينها.

4-2-4 الوزن النسبي للبروستات

لم تسبب معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام حتى عمر 90 يوم باللتروزول تغيير معنوي في وزن البروستات مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة ببذور الكتان والمجموعة المعاملة بالميرامية واللتان أحدثتا أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في وزن البروستات مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تسبب معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام الى عمر 90 يوم باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية تغيير معنوي في وزن البروستات مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ومقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها ومجموعة السيطرة (الجدول 7).

4-2-5 الوزن النسبي للحويصلة المنوية

بينت نتائج الدراسة عدم وجود فرق معنوي في وزن الحويصلة المنوية في المجموعة المعاملة باللتروزول والمجموعة المعاملة ببذور الكتان والمجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة ووجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم وجود اختلاف معنوي في مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ومقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحدها ومقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 7).

جدول (7) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في وزن الجسم، الخصى، رأس وجسم وذيل البربخ، البروستات والحويصلة المنوية في ذكور الجرذان البالغة المعاملة من عمر الفطام.

المعايير / المعاملات	وزن الجسم (غم)	الوزن النسبي للخصى ملغم / 100 غم وزن الجسم	الوزن النسبي لرأس البربخ ملغم / 100 غم وزن الجسم	الوزن النسبي لجسم البربخ ملغم / 100 غم وزن الجسم	الوزن النسبي لذيل البربخ ملغم / 100 غم وزن الجسم	الوزن النسبي للبروستات ملغم / 100 غم وزن الجسم	الوزن النسبي للحوصلة المنوية ملغم / 100 غم وزن الجسم
سيطرة ماء مقطر	± 110.71 13.4 a	± 667.14 28.16 a	± 64.29 5.04 a	± 11.57 1.21 a	± 50.71 7.9 a	± 75.14 24.36 a	± 78.14 21.33 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	± 58.57 3.9 c	± 327.57 51.66 d	± 41.93 9.88 a	± 7.71 1.64 a	± 55.71 10.42 a	± 34.43 6.93 a b	± 47.57 9.7 a b
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	± 79.86 3 b	± 539.57 67.55 a b c	± 50.86 6.38 a	± 13.86 2.82 a	± 44.14 5.58 a	± 22.14 5.45 b	± 40.86 7.88 a b
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	± 84.00 3.35 b	± 587.43 69.83 a b	± 56.71 7.11 a	± 12.71 2.33 a	± 37.86 4.65 a	± 29.86 2.48 b	± 59.43 8.17 a b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	± 69.29 5.34 b c	± 454.86 40.15 b c d	± 63.57 7.92 a	± 8.71 2.32 a	± 48.43 7.41 a	± 45.86 6.73 a b	± 50.57 4.69 a b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	± 58.14 4.61 c	± 382.14 66.94 c d	± 47.57 8.27 a	± 8.10 2.5 a	± 39.86 10.42 a	± 38.71 6.81 a b	± 36.00 5.36 b

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-2-6 النسبة المئوية للنطف الحية

أظهرت نتائج الدراسة عدم وجود نطف في المجموعة المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة وحدوث أنخفاض معنوي في النسبة المئوية للنطف الحية في المجموعة المعاملة ببذور الكتان مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم حدوث تغيير معنوي في المجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة مع وجود زيادة معنوية ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان والمجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده وبقاء القيم في هذه المجاميع منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة وانخفضت مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان عن مجموعة بذور الكتان لوحدها. كما وانخفضت مجموعة اللتروزول مع الميرامية عن مجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 8).

4-2-7 النسبة المئوية للنطف الميتة

سببت معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام حتى عمر 90 يوم باللتروزول عدم وجود نطف مقارنة مع مجموعة السيطرة وأحدثت معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام ببذور الكتان زيادة معنوية ($p<0.05$) في النسبة المئوية للنطف الميتة مقارنة مع مجموعة السيطرة ولم تسبب معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام بالميرامية تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة، وسببت معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية زيادة معنوية ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة ومقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده ومقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها ومقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده (الجدول 8).

4-2-8 النسبة المئوية للنطف المشوهة

يشير الجدول (8) إلى عدم وجود نطف في المجموعة المعاملة باللتروزول، وعدم وجود اختلاف معنوي في النسبة المئوية للنطف المشوهة في المجموعة المعاملة ببذور الكتان والمجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة، ووجود زيادة معنوية ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان والمجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة، ومقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده ومقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها.

4-2-9 عدد النطف

تبين النتائج في الجدول (8) أن المعاملات جميعها الخمس أحدثت أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في عدد النطف مقارنة مع مجموعة السيطرة مع عدم وجود نطف في مجموعة اللتروزول، ولم تسبب المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان وباللتروزول مع الميرامية إعادة أعداد النطف إلى مستواها في مجموعة السيطرة.

جدول (8) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في النسبة المئوية للنطف الحية، النطف الميتة، النطف المشوهة وعدد النطف في ذكور الجرذان البالغة والمعاملة من عمر الفطام.

المعايير / المعاملات	النسبة المئوية للنطف الحية %	النسبة المئوية للنطف الميتة %	النسبة المئوية للنطف المشوهة %	عدد النطف (نطفة \ ملم^3)
سيطرة ماء مقطر	2.14 ± 65.35 a	2.15 ± 34.65 c	0.49±12.60 b	25714±204285.7 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	0.00 ± 0.00 *	0.00±0.00 *	0.00±0.00 *	0.00±0.00 *
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	2.81 ± 51.00 b	2.8±49.00 b	0.96±13.71 b	18313±71428.6 b
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	3.58 ± 61.00 a	3.58±39.00 c	0.74±12.56 b	20404±101428.6 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	1.57 ± 27.00 c	1.57±73.00 a	1.94±23.02 a	20816±60000 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	5.82±20.05 c	5.82±79.95 a	2.81±20.17 a	23333±33333 b

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.
- * تعني عدم وجود نطف (عدد النطف = صفر).

4-2-10 تركيز هرمون الأستروجين

أوضحت النتائج في الجدول (9) وجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في تركيز هرمون الأستروجين في المجموعة المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة ببذور الكتان والمجموعة المعاملة بالميرامية واللتان لم تظهرا فرقا معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، فضلاً عن ذلك فأن المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان أظهرت عدم وجود اختلاف معنوي مقارنة مع مجموعة اللتروزول ولم يصل إلى مستواه

في مجموعة السيطرة، وسببت المعاملة باللتروزول مع الميرامية أرتفاعا معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول ولم يظهر فرقا معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة ومع مجموعة الميرامية لوحدها.

4-2-11 تركيز هرمون التستوستيرون

لم تحدث معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام حتى عمر 90 يوم باللتروزول وبذور الكتان والميرامية فرقا معنويا في تركيز هرمون التستوستيرون مقارنة مع مجموعة السيطرة مع أنخفاض معنوي في المجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول والمجموعة المعاملة ببذور الكتان وأحدثت معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام حتى عمر 90 يوم باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية أنخفاض معنوي ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ومجموعة بذور الكتان لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها ومجموعة السيطرة (الجدول 9).

4-2-12 تركيز الهرمون المحفز للجريبات

بينت نتائج الدراسة في الجدول (9) حدوث زيادة معنوية ($p<0.05$) في تركيز الهرمون المحفز للجريبات في المجموعة المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة ببذور الكتان والميرامية اللتان لم تظهران فرقا معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة، اما المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان سببت أنخفاض ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول ولم تختلف مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان معنويا عن مجموعة بذور الكتان لوحده واعادت التركيز إلى مستوى مجموعة السيطرة، ولم يظهر فرق معنوي في المجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول مع زيادة معنوية ($p<0.05$) عند المقارنة مع السيطرة وعن مجموعة الميرامية لوحدها.

4-2-13 تركيز الهرمون اللوتيني

يلاحظ من الجدول (9) أن معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام حتى عمر 90 يوم باللتروزول سبب أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في تركيز الهرمون اللوتيني مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأن المعاملة ببذور الكتان سببت زيادة معنوية ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة وأن المعاملة بالميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية لم تحدث اختلاف معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده وأن القيم في هذه المجاميع لم تختلف معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة.

جدول (9) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في تركيز هرمون الأستروجين، التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني في مصل دم ذكور الجرذان البالغة والمعاملة من عمر الفطام.

المعايير / المعاملات	الأستروجين (بيكوغرام / مل) (pg / ml)	التستوستيرون (نانوغرام / مل) (ng / ml)	الهرمون المحفز للجريبات (نانوغرام / مل) (ng / ml)	الهرمون اللوتيني (مل وحدة دولية / مل) (mlU / ml)
سيطرة ماء مقطر	29.76±182.32 a	0.45±6.8 a b	15.6±156.4 b	10.8±105.91 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	2.21±70.48 c	2.69±10.03 a	4.83±236.83 a	8.27±59.99 c
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	21.26±149.57 a b	1.8±9.63 a	30.7±146.95 b	20.44±160.01 a
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	19.74±143.28 a b	1.48±4.49 b c	18.12±172.68 b	8.56±96.36 b c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	15.9±120.68 b c	0.44±1.02 c	7.9±147.93 b	8.48±93.48 b c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	15.5±134.28 a b	0.1±0.49 c	10.67±219.9 a	9.1±81.58 b c

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-2-14 تركيز الأوستيوكالسين

بينت نتائج الدراسة عدم وجود اختلاف معنوي ($P>0.05$) في تركيز الأوستيوكالسين في المجموعة المعاملة باللتروزول، فضلا عن المجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة، ووجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة ببذور الكتان مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تختلف مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان عن مجموعة بذور الكتان لوحده، فضلاً عن ذلك سببت المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان أنخفاض معنوي ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول ومجموعة السيطرة، وأحدثت المعاملة باللتروزول مع الميرامية

أنخفاض معنوي ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول ولا يوجد فرق معنوي مقارنة مجموعة السيطرة، ولم تختلف مجموعة اللتروزول مع الميرامية عن مجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 10).

4-2-15 تركيز الأوستيوبونتين

يشير الجدول (10) أن المعاملة باللتروزول والمعاملة بالميرامية أحدثت زيادة معنوية ($p<0.05$) في تركيز الأوستيوبونتين مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تحدث المعاملة ببذور الكتان تغير معنوي ($P>0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة ولم تحدث المعاملة بالميرامية مع اللتروزول والمعاملة ببذور الكتان مع اللتروزول تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ومقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها وأن القيم في هذه المجاميع مرتفعة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة.

4-2-16 تركيز الأوستيوبروتجرين

لم تسبب المعاملة باللتروزول اختلافا معنويا ($P>0.05$) في تركيز الاوستيوبروتجرين مقارنة مع مجموعة السيطرة. ولم يؤدي اعطاء بذور الكتان لوحدها او الميرامية لوحدها لذكور الجرذان غير البالغة الى حدوث اختلاف معنوي في تركيز الاوستيوبروتجرين مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين مجموعة الميرامية ارتفعت معنواي مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده، لم تؤدي المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان اختلافا معنويا ($P>0.05$) في تركيز الاوستيوبروتجرين مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده وبذور الكتان لوحده وكانت القيم مشابهة لمجموعة السيطرة. ولم تظهر النتائج ان معاملة ذكور الجرذان غير البالغة باللتروزول مع الميرامية احدثت فرقا معنويا مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها فضلا عن مجموعة السيطرة (الجدول 10).

4-2-17 تركيز المالوندايالديهايد

أحدثت المعاملة باللتروزول الجدول (10) زيادة معنوية ($p<0.05$) في تركيز المالوندايالديهايد مقارنة مع مجموعة السيطرة مع عدم وجود فرق معنوي في المجموعة المعاملة ببذور الكتان والمجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة ولم تسبب المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ومجموعة بذور الكتان لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها وكانت القيم في مجموعة بذور الكتان مع اللتروزول مرتفعة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة بينما كانت القيم في مجموعة الميرامية مع اللتروزول غير مختلفة معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة الميرامية لوحدها.

4-2-18 تركيز الكلوتاثايون

يلاحظ من الجدول (10) عدم حدوث فرق معنوي في تركيز الكلوتاثايون في المجموعة المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة ولم يؤدي اعطاء بذور الكتان بالعليقة الى حدوث فرق معنوي في تركيز الكلوتاثايون مقارنة مع مجموعة السيطرة وظهر أرتفاع معنوي ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع السيطرة وكان الأرتفاع معنويا ($p<0.05$) لكلا المعاملتين السابقتين مقارنة مع مجموعة اللتروزول، رافق ذلك حدوث فرقا معنويا في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده مع رجوعها إلى قيم السيطرة، وانخفضت مجموعة اللتروزول مع الميرامية معنويا ($P<0.05$) في تركيز الكلوتاثايون مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها.

جدول (10) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في تركيز الأوستيوكالسين، الأوستيوبونتين، الأوستيوبروتجرين، المالونداياليديهايد والكلوتاثايون في مصل دم ذكور الجرذان البالغة والمعاملة من عمر الفطام.

المعايير / المعاملات	الأوستيوكالسين (نانوغرام \ مل) (ng / ml)	الأوستيوبونتين (نانوغرام \ مل) (ng / ml)	الأوستيوبروتجرين (بيكوغرام \ مل) (pg / ml)	المالونداياليديهايد (نانوغرام \ مل) (ng / ml)	الكلوتاثايون (مايكروغرام/ مل) (µg /ml)
سيطرة ماء مقطر	12.8±62.1 a b	1.04±4.9 c	660.4±3028.7 a b	4.13±33.28 c	1.77±6.54 b c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	12.1±88.0 a	2.43±16.9 a	319.99±1926.95 b	14.74±74.6 a	0.68±4.83 c
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	3.55±29.3 c	2.06±8.35 b c	444.1±2832.3 a b	4.89±49.8 a b c	0.74±9.24 a b
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	13.9±62.56 a b	2.15±15.32 a	1026.9±3756.3 a	6.32±46.49 b c	1.11±10.97 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	3.15±30.4 c	2.22±14.08 a b	300.9±2710.68 b	12.74±67.95 a b	1.2±6.05 b c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	3.52±37.54 b c	2.47±14.15 a b	481.7±2711.78 a b	1.8±54.43 a b c	0.87±6.16 b c

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-2-19 النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم

سببت المعاملة باللتروزول وبذور الكتان والميرامية أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأن أعطاء اللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية لم يحدث اختلاف معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده، ومجموعة بذور الكتان لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها، وأن القيم في هذه المجاميع كانت منخفضة معنوياً ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة (الجدول 11).

4-2-20 سمك الحويجزات العظمية

أظهرت النتائج في الجدول (11) أن المعاملة باللتروزول والميرامية سببت أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في سمك الحويجزات العظمية مقارنة مع مجموعة السيطرة، بينما لم تحدث المعاملة ببذور الكتان تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تسبب المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية تغيير معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده، وإن سمك الحويجزات العظمية في هذه المجاميع كان منخفضا معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، وانخفضت معنويا مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان عن مجموعة بذور الكتان لوحده في حين لم تختلف معنويا مجموعة اللتروزول مع الميرامية مع مجموعة الميرامية لوحدها.

جدول (11) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام.

المعايير / المعاملات	النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم (%)	سمك الحويجزات العظمية (مايكروميتر)
سيطرة ماء مقطر	0.43 ± 40.52 a	2.7 ± 84.55 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	0.51 ± 19.45 b	2.08 ± 59.73 b
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	0.82 ± 34.97 b	1.36 ± 82.26 a
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	0.53 ± 36.03 b	2.57 ± 79.75 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	0.41 ± 24.12 b	0.91 ± 51.05 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	0.58 ± 24.4 b	0.96 ± 52.03 b

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-2-21 عدد خلايا لايدك

يبين الجدول (12) أن المعاملة باللتروزول وبذور الكتان سببت أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في عدد خلايا لايدك مقارنة مع مجموعة السيطرة، مع عدم وجود تغيير معنوي في المجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعةالسيطرة، فيما أحدثت المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية أنخفاض معنوي ($p<0.05$) مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول ومجموعة السيطرة، انخفضت معنويا مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان عن مجموعة بذور الكتان فقط فضلا عن كون مجموعة اللتروزول مع الميرامية انخفضت معنويا عن مجموعة المرامية لوحدها.

4-2-22 عدد خلايا سيرتولي

لم تحدث المعاملات جميعها في الدراسة تغيير معنوي في عدد خلايا سيرتولي مقارنة مع مجموعة السيطرة وفيما بين المجاميع (الجدول 12).

4-2-23 قطر النبيب المنوي

بينت الدراسة حدوث أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في قطر النبيب المنوي في المعاملات جميعها مقارنة مع مجموعة السيطرة. وان المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية كانت منخفضة ($p<0.05$) مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول ومجموعة السيطرة ولم تختلف معنويا مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان مقارنة مع مجموعة بذور الكتان، فضلا عن ان مجموعة اللتروزول مع الميرامية لم تخلتف معنويا ($P>0.05$) عن مجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 12).

4-2-24 سمك ظهارة النبيب المنوي

يبين الجدول (12) أن أعطاء اللتروزول وبذور الكتان سبب أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في سمك ظهارة النبيب المنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تحدث المعاملة بالميرامية تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولم تسبب المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان تغيير معنوي مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول ومقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده وكانت القيم في هذه المجموعة منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، بينما أحدثت المعاملة باللتروزول مع الميرامية أنخفاض معنوي ($p<0.05$) مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول ومجموعة السيطرة، ومجموعة الميرامية لوحدها.

جدول (12) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في عدد خلايا لايدك، عدد خلايا سيرتولي، قطر النبيبات المنوية وسمك ظهارة النبيب المنوي في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام.

المعايير / المعاملات	عدد خلايا ليدك \ ملم²	عدد خلايا سيرتولي \ نبيب منوي	قطر النبيب المنوي \ مايكروميتر	سمك ظهارة النبيب المنوي \ مايكروميتر
سيطرة ماء مقطر	7.1 ± 329.1 a	1.2 ± 31.6 a	13.7 ± 472.03 a	2.2 ± 94.59 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	7.2 ± 283.5 b	1.2 ± 30.2 a	9.5 ± 264.64 b	3.8 ± 59.76 b
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	4 ± 260.3 c	1.4 ± 31.1 a	5.6 ± 221.33 c	1.4 ± 67.53 b
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	5.5 ± 313.8 a	1.4 ± 31.7 a	16.2 ± 198.82 c d	3.4 ± 88.42 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	6.5 ± 212.6 d	1.3 ± 29.5 a	10.4 ± 216.76 c	2.8 ± 64.70 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	3.9 ± 247.9 c	1.3 ± 32.2 a	5.6 ± 169.30 d	2.3 ± 48.68 c

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-3 التجربة الثالثة:

تأثير المعاملة باللتروزول (1 ملغم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم، بذور الكتان (25 غم / 100 غم عليقة) مع العليقة، الميرامية (1 غم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم، اللتروزول (1 ملغم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم مع بذور الكتان (25 غم / 100 غم عليقة) مع العليقة ، اللتروزول (1 ملغم / كغم وزن الجسم) مع الميرامية (1 غم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم لمدة 60 يوم على السلوك الجنسي (عدد مرات الصعود، عدد مرات الولوج، عدد مرات القذف، المدة من بداية الخلط إلى أول صعود، المدة من بداية الخلط إلى أول ولوج، المدة من بداية الخلط إلى أول قذف، المدة ما بين صعود وآخر، المدة ما بين ولوج وآخر، المدة ما بين قذف وآخر)، المدة من الخلط حتى الولادة باليوم، عدد المواليد، أوزان المواليد، النسبة المئوية للولادات، عدد الذكور، عدد الأناث والنسبة الجنسية في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ.

4-3-1عدد مرات الصعود

يشير الجدول (13) حصول أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في عدد مرات الصعود (مرة / 15 دقيقة) في المجموعة المعاملة باللتروزول، المجموعة المعاملة ببذور الكتان، الميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم حصول تغيير معنوي في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان والمجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده وظهرت القيم في هذه المجاميع منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، انخفضت معنويا مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان مقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحدها، وانخفضت معنويا مجموعة اللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها.

4-3-2 عدد مرات الولوج

ادت معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية إلى حدوث أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في عدد مرات الولوج (مرة / 15 دقيقة) مقارنة مع مجموعة السيطرة ولم تحدث معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية اختلاف معنوي مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده وظهرت قيم هذه المجاميع منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، انخفضت معنويا مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان في عدد مرات الولوج مقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده، وانخفضت معنويا مجموعة اللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 13).

4-3-3 عدد مرات القذف

بينت نتائج الدراسة وجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في عدد مرات القذف (مرة / 15 دقيقة) في مجاميع اللتروزول وبذور الكتان والميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة، وعدم وجود اختلاف معنوي في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان والمجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده واستمر عدد مرات القذف في هذه المجاميع منخفض معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، انخفضت معنويا مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان مقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحدها رافقه انخفاض معنوي في مجموعة اللترزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 13).

جدول (13) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في عدد مرات الصعود، الولوج والقذف في ذكور الجرذان البالغة.

المعايير / المعاملات	عدد مرات الصعود (مرة/15دقيقة)	عدد مرات الولوج (مرة/15دقيقة)	عدد مرات القذف (مرة/15دقيقة)
سيطرة ماء مقطر	1.9 ± 13.57 a	0.64 ± 4.71 a	1.26±7.14 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	0.00 ± 0.00 c	0.00 ± 0.00 c	0.00±0.00 c
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	1.1 ± 7.71 b	0.4±2.14 b	0.57±4.17 b
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	0.57 ± 6.29 b	0.2±1.57 b	0.34±4.14 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	0.00 ± 0.00 c	0.00±0.00 c	0.00±0.00 c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	0.00 ± 0.00 c	0.00±0.00 c	0.00±0.00 c

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-3-4 المدة من بداية الخلط إلى أول صعود

يلاحظ من الجدول (14) عدم وجود أي صعود ($p<0.05$) لذكور المجموعة المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة، وعدم حصول تغيير معنوي في المدة من بداية الخلط إلى أول صعود في ذكور الجرذان المعاملة ببذور الكتان مقارنة مع مجموعة السيطرة مع زيادة معنوية ($p<0.05$) في ذكور الجرذان المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة، فضلاً عن ذلك فلم يسجل أي صعود لذكور الجرذان في المجموعة المعاملة باللتروزول مع ببذور الكتان واللتروزول مع الميرامية أي لا فرق بينهما مقارنة مع مجموعة اللتروزول مع أنخفاض معنوي ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، انخفضت معنويا ($P<0.05$) مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان مقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده رافقه انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مجموعة اللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها.

4-3-5 المدة من بداية الخلط إلى أول ولوج والمدة من بداية الخلط إلى أول قذف

تشير النتائج في الجدول (14) إلى حدوث أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في المدة من بداية الخلط إلى أول ولوج والمدة من بداية الخلط إلى أول قذف (ثانية) في مجموعة الحيوانات المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم حدوث تغيير معنوي في مجموعة

الحيوانات المعاملة ببذور الكتان مقارنة مع مجموعة السيطرة ووجود زيادة معنوية ($p<0.05$) في مجموعة الحيوانات المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة، وعدم حدوث تغيير معنوي في مجموعة الحيوانات المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان ومجموعة الحيوانات المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده وظهرت القيم في هذه المجاميع منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، وكانت مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان منخفضة معنويا ($P<0.05$) مقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده وانخفضت معنويا ($P<0.05$) مجموعة اللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها.

جدول (14) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في المدة من بداية خلط الذكر مع الأُنثى إلى أول صعود، أول ولوج واول قذف في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ.

المعايير / المعاملات	المدة من بداية الخلط إلى أول صعود (ثانية)	المدة من بداية الخلط إلى أول ولوج (ثانية)	المدة من بداية الخلط إلى أول قذف (ثانية)
سيطرة ماء مقطر	51.1±270.57 b	89.8±439.00 b	89.6±398.71 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	0.00±0.00 c	0.00±0.00 c	0.00±0.00 c
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	96.3±396.57 b	77.3±477.00 a b	69.1±482.29 a b
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	42.6±552.57 a	42.3±602.86 a	33.1±601.14 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	0.00±0.00 c	0.00±0.00 c	0.00±0.00 c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	0.00±0.00 c	0.00±0.00 c	0.00±0.00 c

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-3-6 المدة ما بين صعود وآخر وولوج وآخر وقذف وآخر

يبين الجدول (15) وجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في ذكور الجرذان المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم وجود اختلاف معنوي في ذكور الجرذان المعاملة ببذور الكتان والمعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة، وعدم وجود اختلاف معنوي في ذكور الجرذان المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية مقارنة مع المجموعة

المعاملة باللتروزول لوحده وان القيم في هذه المجاميع كانت منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة بذور الكتان لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها.

جدول (15) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في المدة ما بين صعود وآخر، ولوج وآخر وقذف وآخر في ذكور الجرذان البالغة.

المعايير / المعاملات	المدة ما بين صعود وآخر (ثانية)	المدة ما بين ولوج وآخر (ثانية)	المدة ما بين قذف وآخر (ثانية)
سيطرة ماء مقطر	5.12 ± 34.47 a	11.54±74.38 a	6.65±45.67 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	0.00± 0.00 b	0.00±0.00 b	0.00±0.00 b
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	4.5±40.00 a	36.25±123.37 a	6.83±63.89 a
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	3.9±36.41 a	40.1±122.20 a	7.18±55.77 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	0.00±0.00 b	0.00±0.00 b	0.00±0.00 b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	0.00±0.00 b	0.00±0.00 b	0.00±0.00 b

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-3-7 المدة من الخلط حتى الولادة

أظهرت النتائج في الدراسة الحالية حصول أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في المدة من خلط الذكور مع الأناث حتى الولادة في المجموعة المعاملة باللتروزول(عدم وجود ولادات) مقارنة مع مجموعة السيطرة، وعدم حصول اختلاف معنوي في المجموعة المعاملة ببذور الكتان والمجموعة المعاملة بالميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة وحصول زيادة معنوية ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان والمجموعة المعاملة باللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ومجموعة السيطرة ومجموعة بذور الكتان لوحده ومجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 16).

4-3-8 عدد المواليد

يشير الجدول (16) وجود أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في عدد المواليد في المجموعة المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة وبقية المجاميع، وعدم وجود تغيير معنوي في المجموعة المعاملة ببذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة وفيما بين هذه المجاميع.

4-3-9 أوزان المواليد

يوضح (الجدول 16) حدوث أنخفاض معنوي ($p<0.05$) (عدم وجود مواليد) في المجموعة المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة وعدم حدوث تغيير معنوي في المجموعة المعاملة ببذور الكتان، الميرامية، المجموعة المعاملة بالميرامية مع اللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة وحدوث زيادة معنوية ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة ببذور الكتان مع اللتروزول مقارنة مع مجموعة اللتروزول مع بقاء أوزان مواليد هذه المجموعة منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة.

4-3-10 النسبة المئوية للولادات

أدت المعاملة باللتروزول إلى حدوث أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في النسبة المئوية للولادات (عدم وجود ولادات) مقارنة مع مجموعة السيطرة وبقية المجاميع ولم تحدث المعاملة ببذور الكتان، الميرامية تغيير معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة وأدت المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان والمعاملة باللتروزول مع الميرامية إلى حدوث زيادة معنوية ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول وكانت القيم في هذه المجاميع منخفضة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة وانخفضت معنويا ($P<0.05$) مجموعة اللتروزول مع بذور الكتان مقارنة مع مجموعة بذور الكتان لوحده ولم تختلف معنويا مجموعة اللترزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة الميرامية لوحدها (الجدول 16).

جدول (16) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في المدة من الخلط حتى الولادة، عدد المواليد، أوزان المواليد والنسبة المئوية للولادات لأناث الجرذان السليمة التي خلطت مع الذكور المعاملة.

المعايير / المعاملات	المدة من الخلط حتى الولادة (يوم)	عدد المواليد	أوزان المواليد (غم)	النسبة المئوية للولادات (%)
سيطرة ماء مقطر	0.67±24.85 b	0.68±8.667 a	0.08±5.91 a	8.16±80.02 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	0.00±0.00 c	0.00±0.00 b	0.00±0.00 c	0.00±0.00 d
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	0.65±24.09 b	0.6±9.27 a	0.08±5.72 a b	6.7±73.36 a
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	0.92±24.20 b	1.02±9.7 a	0.09±5.9 a	10.6±66.68 a b
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	1.9±30.00 a	0.41±9.00 a	0.13±5.39 b	18.3±33.32 c
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	1.8±28.83 a	0.8±9.8 a	0.2±5.49 a b	12.5±40.00 b c

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-3-11 عدد الذكور وعدد الأناث والنسبة الجنسية

تبين النتائج حدوث أنخفاض معنوي ($p<0.05$) في المجموعة المعاملة باللتروزول مقارنة مع مجموعة السيطرة (عدم وجود ولادات)، وعدم حدوث اختلاف معنوي في المجموعة المعاملة ببذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية مقارنة مع مجموعة السيطرة وكانت قيم هذه المجاميع مرتفعة معنويا ($p<0.05$) مقارنة مع مجموعة اللتروزول (الجدول 17).

جدول (17) تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان، الميرامية، اللتروزول مع بذور الكتان، اللتروزول مع الميرامية في عدد الذكور، عدد الأناث والنسبة الجنسية للمواليد في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ.

المعايير / المعاملات	المواليد من الذكور	المواليد من الأناث	النسبة الجنسية (%)
سيطرة ماء مقطر	0.36±4.5 a	0.42±4.08 a	2.2±52.75 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم	0.00±0.00 b	0.00±0.00 b	0.0±0.00 b
بذور الكتان 25غم/100 غم عليقة	0.63±5.18 a	0.4±4.1 a	4.9±56.00 a
ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	0.76±5.4 a	0.72±4.3 a	5.67±56.92 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ بذور الكتان 25غم/100غم عليقة	0.71±4.0 a	0.86±5.2 a	5.69±48.04 a
لتروزول 1ملغم/كغم وزن جسم+ ميرامية 1غم/كغم وزن جسم	1±5.0 a	0.54±4.17 a	7.65±55.03 a

- الحروف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي بين المجاميع عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$).
- عدد الحيوانات في كل مجموعة = 7.
- البيانات تمثل المعدل ± الخطأ القياسي.

4-4 التغيرات النسجية المرضية لخصى الجرذان المعاملة بعمر البلوغ

4-4-1 مجموعة السيطرة:

أظهر الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات مجموعة السيطرة التركيب السوي حيث ظهرت الخصى محاطة بمحفظة من النسيج الليفي التي تدعى بالغلالة الغمدية Tunica albuginea فضلاً عن وضوح طبقة من النسيج الضام الرخو الوعائي تحت الغلالة الغمدية والتى تدعى الغلالة الوعائية Tunica vasculosa التي تكون غنية بالأوعية الدموية التي ظهرت ملتحمة مع النسيج الضام البيني الموجود بين النبيبات المنوية فيما ظهرت النبيبات المنوية مبطنة بصفوف عديدة من الخلايا الظهارية المتخصصة التي تدعى بالخلايا المنشئة للنطف Spermatogenic cells بمراحلها المختلفة مع الخلايا الساندة Supporting cells التي تعرف بخلايا سرتولي ولوحظ الأنقسام المنتظم لسليفات النطف Spermatogonium واحتواء تجويف النبيبات المنوية على النطف مع وضوح وجود خلايا لايدك بين النبيبات المنوية (الشكل 1).

4-4-2 المجموعة المعاملة باللتروزول:

اوضح الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات هذه المجموعة وجود تغيرات نسجية فيها، التي تمثلت باضطراب في أشكال النبيبات المنوية وأحجامها، فضلاً عن وضوح التنكس والنخر لبعض خلايا سرتولي فيما أظهرت مقاطع أُخرى تحطم الغشاء القاعدي لبعض النبيبات المنوية مع عدم انتظام الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف كما لوحظ وجود الخزب بين النبيبات المنوية فضلاً عن وضوح التوسع في تجاويف بعض النبيبات المنوية وخلوها من أرومات النطف spermatids cell والنطف spermatozoa، فضلاً عن ذلك لوحظ احتقان شديد للأوعية الدموية في النسيج الخلالي فيما أظهرت مقاطع أُخرى الاحتقان الشديد للأوعية الدموية في الغلالة الوعائية (الشكل 2 و3).

4-4-3 المجموعة المعاملة ببذور الكتان:

أظهر الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات هذه المجموعة وجود تغيرات نسجية تمثلت بالاحتقان الشديد للأوعية الدموية في النسيج الخلالي فضلاً عن عدم انتظام واضح في أشكال وأحجام النبيبات المنوية كما ولوحظ عدم انتظام الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف والخلايا النطفية مع حدوث النخر والتوسف للخلايا الساندة، فضلاً عن وضوح التوسع في تجاويف النبيبات المنوية وخلوها من النطف وفي مقاطع أُخرى لوحظ النزف في النسيج الخلالي ووجود الخزب بين النبيبات مع ملاحظة التنكس الفجوي في خلايا لايدك (الشكل 4 و5).

4-4-4 المجموعة المعاملة بمستخلص الميرامية:

اوضح الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات هذه المجموعة وجود تغيرات نسجية تمثلت بعدم انتظام أشكال وأحجام النبيبات المنوية حيث ظهرت بعض النبيبات المنوية بأحجام وأشكال مختلفة وظهرت متباينة الاقطار فضلاً عن وضوح عدم الانتظام في الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف مع خلو بعض تجاويف النبيبات المنوية من خلايا سليفات النطف والخلايا النطفية مع وضوح الاحتقان الشديد للأوعية الدموية بين النبيبات المنوية مع ملاحظة النزف وتوسف الخلايا الساندة في تجاويف بعض النبيبات المنوية واحتقان شديد للأوعية الدموية في طبقة الغلالة الغمدية (الشكل 6).

4-4-5 المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان:

اوضح الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات هذه المجموعة وجود تغيرات نسجية تمثلت بالاحتقان الشديد للأوعية الدموية وتوسع في تجاويفها وتثخن في جدران الأوعية الدموية للغلالة الوعائية ووضوح الخزب بين النبيبات المنوية مع اضطراب في أشكال وأحجام النبيبات

المنوية وأظهرت بعض النبيبات المنوية انتظام الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف وانتظام عملية حؤولها إلى خلايا نطفية spermatogenesis التي اتسمت بوضوح النطف في تجاويف النبيبات المنوية فيما أظهرت مقاطع أُخرى نخر وتوسف خلايا سرتولي وعدم انتظام الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف وخلو تجاويف النبيبات المنوية من الخلايا النطفية والنطف (الشكل 7).

4-4-6 المجموعة المعاملة باللتروزول مع مستخلص المرامية:

اوضح الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات هذه المجموعة وجود تغييرات نسجية مشابهة للمجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان (الشكل8).

4-5 التغيرات النسجية لخصى ذكورالجرذان المعاملة من عمر الفطام

4-5-1 مجموعة السيطرة:

اوضح الفحص النسجي المجهري للمقاطع النسجية لخصى حيوانات هذه المجموعة التركيب السوي للخصى المكون من الغلالة الغمدية والغلالة الوعائية فضلاً عن انتظام في أشكال واقطار النبيبات المنوية مع وضوح خلايا لايدك ووضوح الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف والخلايا النطفية واحتواء تجاويف النبيبات المنوية على النطف مع احتقان الأوعية الدموية بين النبيبات المنوية وفي الغلالة الوعائية فيما أظهرت مقاطع أُخرى انتظام الأنقسامات الخلوية مع خلو تجاويف النبيبات من النطف (الشكل9).

4-5-2 المجموعة المعاملة باللتروزول:

اوضح الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات هذه المجموعة وجود تغيرات نسجية عديدة تمثلت بتثخن الغلالة الغمدية مع احتقان شديد للأوعية الدموية فيها، فضلاً عن وضوح الخزب بين النبيبات المنوية التي ظهرت بأحجام وأشكال مختلفة مع تحطم في الغشاء القاعدي لبعضها مع وضوح الاضطراب في الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف وسليفات النطف والخلايا النطفية مع توقف هذه الخلايا عن الأنقسام في بعض النبيبات المنوية رافقه تنكس ونخر في خلايا سرتولي وخلايا لايدك واحتقان الأوعية الدموية في النسيج الخلالي (الشكل 10 و11).

4-5-3 المجموعة المعاملة ببذور الكتان:

أظهر الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات هذه المجموعة التركيب النسجي السوي للنبيبات المنوية حيث أظهرت المقاطع النسجية انتظام في أشكال النبيبات المنوية وأحجامها مع انتظام في الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف وسليفات النطف ووضوح خلايا لايدك في النسيج الخلالي فيما أظهرت مقاطع أُخرى عدم انتظام أشكال النبيبات المنوية وتحطم الغشاء

القاعدي لها مع توقف الخلايا المنشئة للنطف وسليفات النطف عن الأنقسام مع وجود نخر وتوسف وعدم وضوح خلايا سرتولي وتثخن في الغشاء القاعدي للنبيبات المنوية والاحتقان الشديد للأوعية الدموية في النسيج الخلالي وخلو تجاويف النبيبات المنوية من النطف (الشكل12).

4-5-4 المجموعة المعاملة بمستخلص الميرامية:

اوضح الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات هذه المجموعة وجود تغييرات نسجية تمثلت بتثخن الغلالة الغمدية مع احتقان شديد للأوعية الدموية فيها مع خزب بين النبيبات المنوية وعدم انتظام أشكالها وأحجامها مع الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف وسليفات النطف وخلو تجاويفها من طلائع النطف والنطف واحتقان في الأوعية الدموية في النسيج الخلالي فضلاً عن وضوح النخر في خلايا سرتولي وانفصالها عن الغشاء القاعدي كما ظهر توقف كامل للخلايا عن الأنقسام في بعض النبيبات المنوية (الشكل13).

4-5-5 المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان:

أظهر الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات هذه المجموعة وجود تغيرات نسجية تمثلت بعدم انتظام أشكال النبيبات المنوية وأحجامها، فضلاً عن عدم انتظام الأنقسامات الخلوية للخلايا فيها، فيما أظهرت مقاطع أُخرى احتواء تجاويف بعض النبيبات المنوية على أرومات النطف والنطف مع وجود الوذمة واحتقان الأوعية الدموية في النسيج الخلالي رافق ذلك تثخن الغلالة الغمدية واحتقان الأوعية الدموية فيها.

4-5-6 المجموعة المعاملة باللتروزول مع مستخلص الميرامية:

اوضح الفحص النسجي المجهري لخصى حيوانات هذه المجموعة وجود تغيرات نسجية تمثلت بعدم انتظام أشكال النبيبات المنوية وأحجامها مع وضوح تحطم في الأغشية القاعدية للبعض منها، فضلاً عن وضوح الخزب وعدم انتظام الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف وسليفات النطف وظهور الخلايا العملاقة giant cells في تجاويف بعض النبيبات المنوية فيما أظهرت مقاطع أُخرى التوقف الكامل للخلايا المنشئة للنطف عن الأنقسام، فضلاً عن الاحتقان الشديد للأوعية الدموية في النسيج الخلالي وفي الغلالة الغمدية مع ضمور في خلايا لايدك (الشكل 14 و15 و16).

4-6 التغيرات النسجية لعظم الفخذ للجرذان المعاملة بعمر البلوغ

4-6-1 مجموعة السيطرة:

اوضح الفحص النسجي المجهري لعظم الفخذ لحيوانات هذه المجموعة التركيب الطبيعي للعظم المتكون من النسيج العظمي والذي يشمل الحويجزات العظمية الحاوية على العديد من

الخلايا العظمية osteocytes وخلايا بانيات العظم osteoblasts وأعداد قليلة من خلايا ناقضات العظم osteoclasts وكمية كبيرة من نخاع العظم بين الحويجزات العظمية bone trabecule (الشكل 17).

واستخدمت صبغة الماسون ثلاثي الكروم للكشف عن تكوين العظم ودرجة نموه new bone formation حيث اوضح الفحص النسجي لعظام هذه المجموعة النمو الكامل للحويجزات العظمية لأخذها اللون الأخضر مع وجود الخلايا العظمية وبانيات العظم مع وجود أعداد قليلة من ناقضات العظم، فضلاً عن وضوح نخاع العظم بين الحويجزات العظمية (الشكل 24).

4-6-2 المجموعة المعاملة باللتروزول:

اوضح الفحص النسجي المجهري لعظام الفخذ لحيوانات هذه المجموعة قلة في سمك الحويجزات العظمية مقارنة مع مجموعة السيطرة فضلاً عن وضوح الخلايا العظمية وخلايا بانيات العظم وخلايا ناقضات العظم وكمية من نخاع العظم في الحيز بين الحويجزات العظمية (الشكل 18)

باستخدام صبغة الماسون ثلاثي الكروم اوضح الفحص النسجي قلة في تكوين العظم في الحويجزات العظمية التي ظهرت بلون أزرق فاتح مع اللون الأحمر (الشكل 25).

4-6-3 المجموعة المعاملة ببذور الكتان:

اوضح الفحص النسجي المجهري لعظام حيوانات هذه المجموعة وجود أعداد من الخلايا العظمية وخلايا بانيات العظم فضلاً عن وجود خلايا ناقضات العظم بأعداد واضحة ونقي العظم بين الحويجزات العظمية (الشكل 19).

وباستعمال صبغة الماسون ثلاثي الكروم اوضح الفحص النسجي التكوين الكامل للعظم في الحويجزات العظمية (الشكل 26).

4-6-4 المجموعة المعاملة بمستخلص الميرامية:

أظهر الفحص النسجي وجود الخلايا العظمية وبانيات العظم وعدد من خلايا ناقضات العظم وظهرت الحويجزات العظمية سميكة (الشكل 20).

وبأستعمال صبغة الماسون ثلاثي الكروم اوضح الفحص النسجي النمو الكامل للحويجزات العظمية باخذها صبغة الماسون ثلاثي الكروم اللون الأخضر (الشكل 27).

4-6-5 المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان:

اوضح الفحص النسجي المجهري لعظام هذه المجموعة وجود أعداد من الخلايا العظمية وقلة في أعداد خلايا بانيات العظم وزيادة في أعداد ناقضات العظم وظهرت الحويجزات العظمية أقل سمكا من مجموعة السيطرة، فضلاً عن وضوح نخاع العظم (الشكل 21).

وباستخدام صبغة الماسون ثلاثي الكروم اوضح الفحص النسجي اختلاف في ألوان الحويجزات العظمية، والذي يدل أن بعضها غير كامل النمو والذي ظهر بلون أحمر أما بقية الحويجزات العظمية فاخذت اللون الأخضر دلالة على النمو الكامل (الشكل 28).

4-6-6 المجموعة المعاملة باللتروزول مع مستخلص الميرامية:

أظهر الفحص النسجي المجهري نفس الصورة النسجية التي لوحظت في المجموعة السابقة (اللتروزول مع بذور الكتان) (الشكل 22 و23).

ومع صبغة الماسون ثلاثي الكروم لوحظت نفس الصورة النسجية للمجموعة السابقة (الشكل 27).

4-7 التغييرات النسجية لعظم الفخذ لذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام

4-7-1 مجموعة السيطرة:

اوضح الفحص النسجي لعظام هذه المجموعة التركيب الطبيعي للعظم في الحويجزات العظمية، الخلايا العظمية، خلايا بانيات العظم وخلايا ناقضات العظم فضلاً عن وضوح نقي العظم (الشكل 30).

اوضح الفحص النسجي باستخدام صبغة الماسون ثلاثي الكروم النمو السوي للعظم بأخذه اللون الأخضر (الشكل 36).

4-7-2 المجموعة المعاملة باللتروزول:

أظهر الفحص النسجي المجهري لعظام حيوانات هذه المجموعة وجود الحويجزات العظمية أقل سمكا من مجموعة السيطرة مع وجود أعداد من الخلايا العظمية وخلايا ناقضات العظم وبانيات العظم ونقي العظم (الشكل 31).

اوضح الفحص النسجي لعظام هذه المجموعة باستخدام صبغة الماسون ثلاثي الكروم عدم أخذ الحويجزات العظمية للون الأخضر وأخذت اللون الأحمر دلالة على عدم تعظم الحويجزات العظمية بشكل تام، فضلاً عن وضوح الخلايا العظمية وبانيات العظم وأعداد كبيرة من خلايا ناقضات العظم وظهر نقي العظم بين الحويجزات العظمية (الشكل 37).

4-7-3 المجموعة المعاملة ببذور الكتان:

أظهر الفحص النسجي لعظام هذه المجموعة وجود الخلايا العظمية وخلايا بانيات العظم وناقضات العظم وظهرت الحويجزات العظمية سميكة (الشكل 32).

وباستخدام صبغة الماسون ثلاثي الكروم أظهر الفحص النسجي النمو الكامل للعظم بأخذه اللون الأخضر (الشكل 38).

4-7-4 المجموعة المعاملة بمستخلص الميرامية:

أظهر الفحص النسجي وجود الخلايا العظمية بأعداد كبيرة مع أعداد قليلة من ناقضات العظم وبانيات العظم ووضوح نقي العظم وظهرت الحويجزات العظمية سميكة (الشكل 33).

اوضح الفحص النسجي تفاعل موجب باخذ النسيج صبغة الماسون الثلاثي الكروم مما يدل على نمو كامل للحويجزات العظمية (الشكل 39).

4-7-5 المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان:

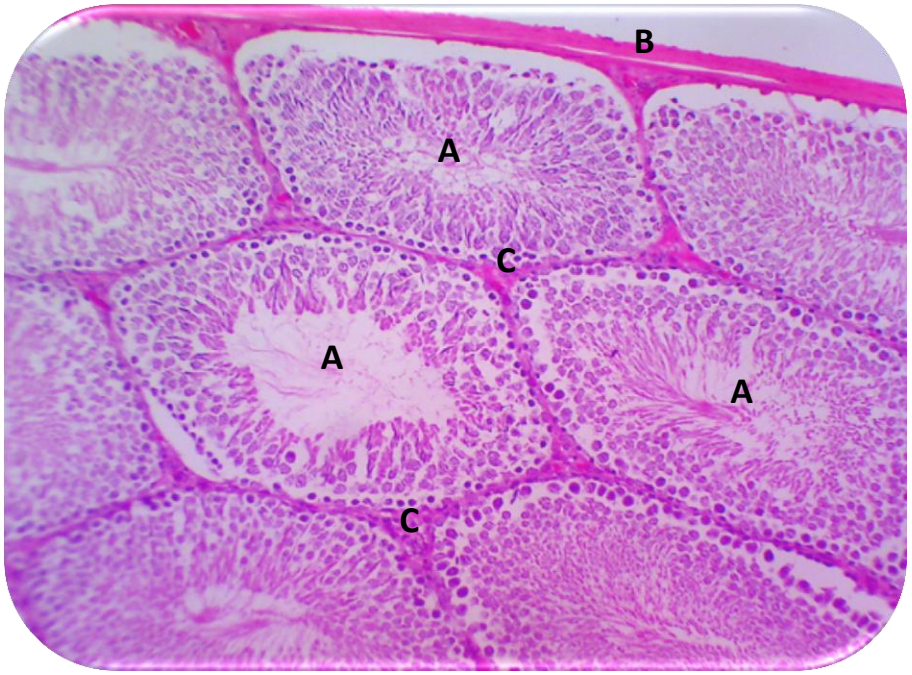
أظهر الفحص النسجي المجهري لعظام هذه المجموعة باستخدام صبغة الهيماتوكسلين والأيوسين قلة في عدد الخلايا العظمية وبانيات العظم وظهرت الحويجزات العظمية أقل سمكا من بقية المجاميع (الشكل 34).

وباستخدام صبغة الماسون ثلاثي الكروم أظهر الفحص النسجي تفاعل موجب مع صبغة الماسون مما دل على اكتمال نمو الحويجزات العظمية (الشكل 40).

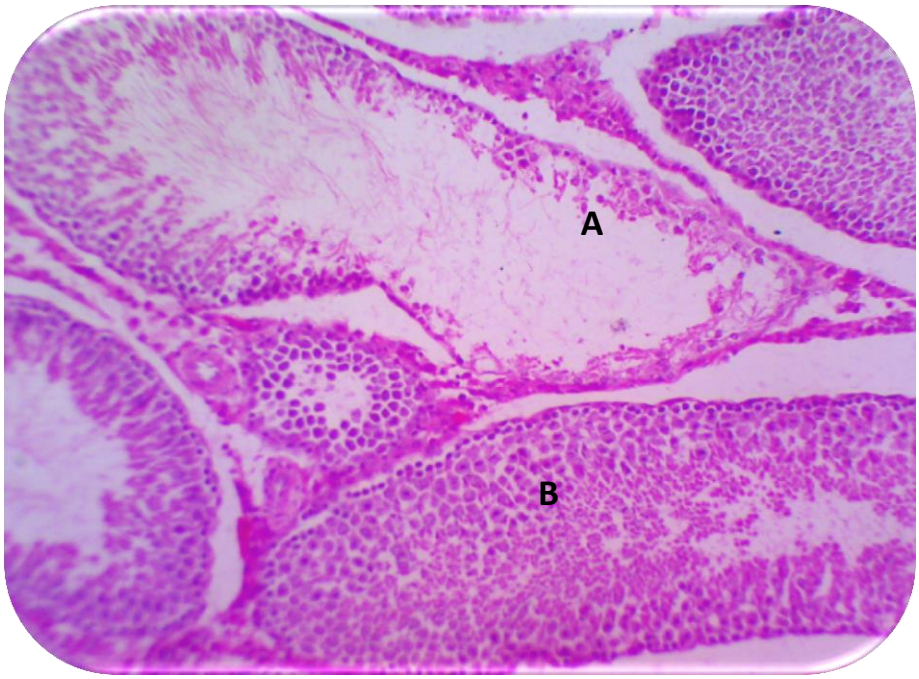
4-7-6 المجموعة المعاملة باللتروزول مع مستخلص الميرامية:

اوضح الفحص النسجي اختلاف في سمك الحويجزات العظمية مع قلة في عدد الخلايا العظمية وبانيات العظم و ناقضات العظم مع وضوح نقي العظم بين الحويجزات العظمية (الشكل 35).

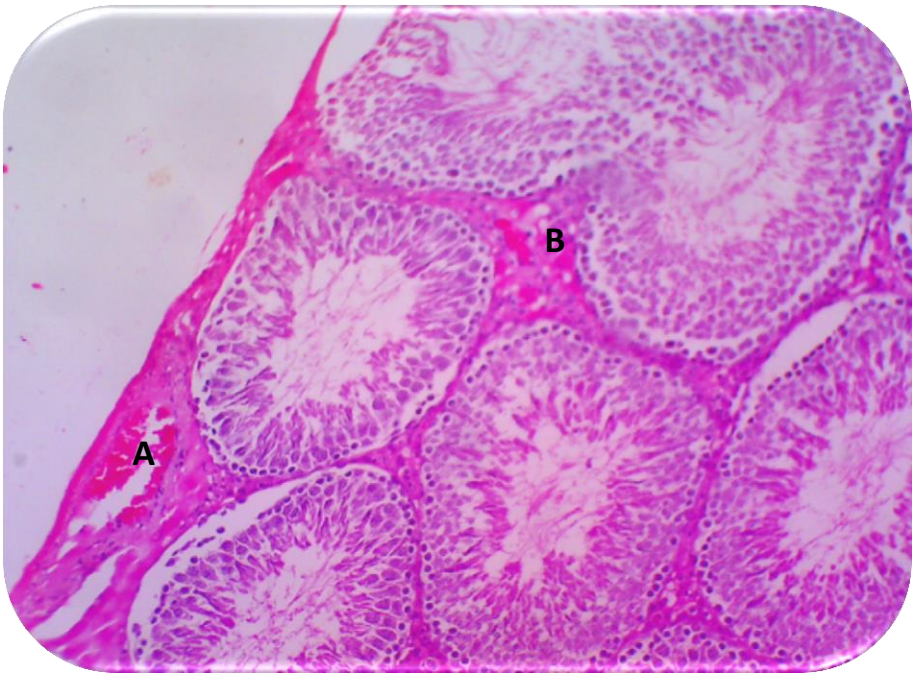
وعند الصبغ بصبغة الماسون ثلاثي الكروم اوضح الفحص النسجي وجود اختلاف في لون الحويجزات العظمية وأظهرت تفاعل أقل شدة من مجموعة السيطرة مما دل على عدم اكتمال نموها (الشكل 41).



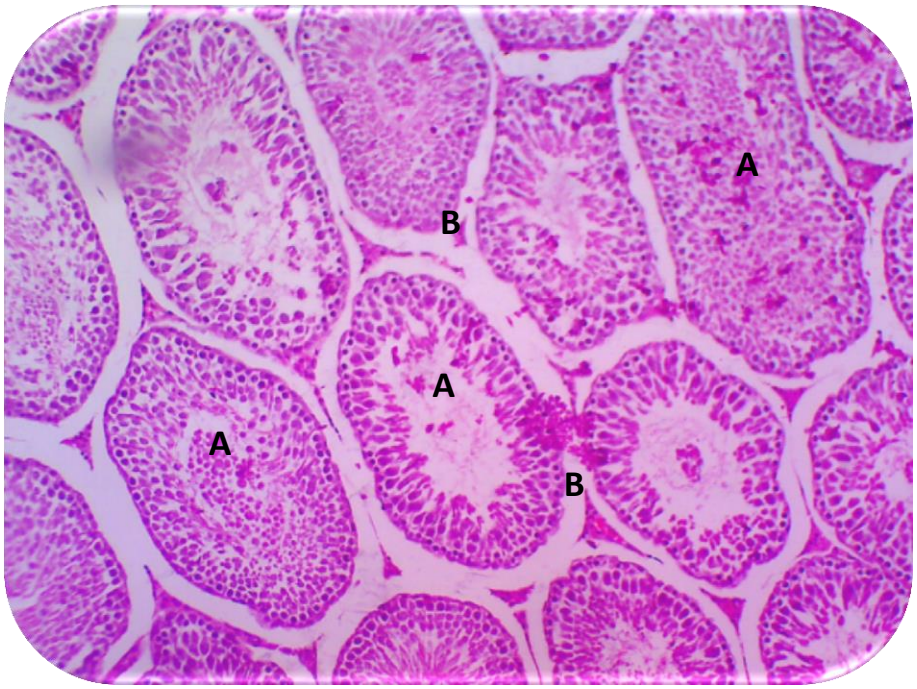
شكل (1) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة السيطرة تبين التركيب السوي للنبيبات المنوية (A) محفظة النسيج الليفي (B) النسيج الضام البيني (C) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



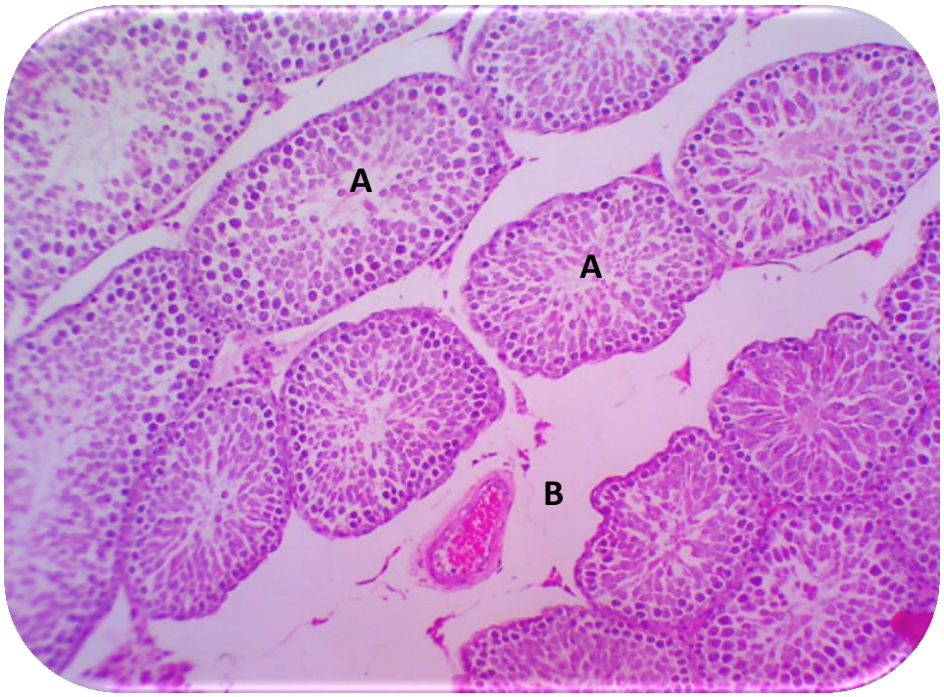
شكل (2) صورة مجهرية لمقطع نسجي لخصية جرذ للمجموعة المعاملة باللتروزول (بعمر البلوغ) تبين عدم انتظام مع توسع في تجاويف بعض النبيبات المنوية (A) عدم انتظام الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف (B) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



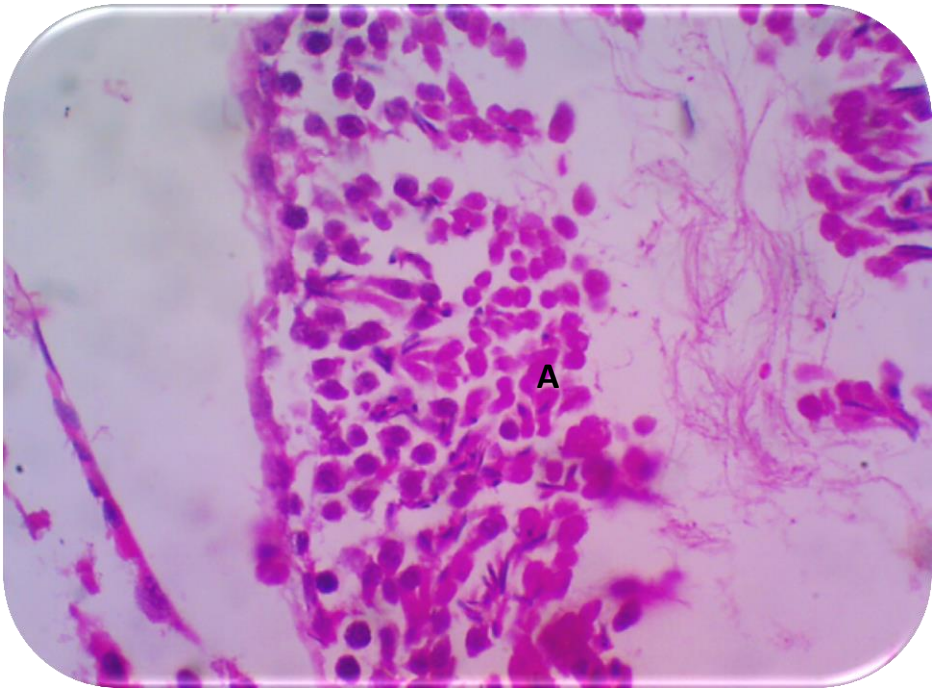
شكل (3) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول (عمر البلوغ) تبين النبيبات المنوية (T) واحتقان شديد في الغلالة الوعائية (A) احتقان شديد في النسيج الخلالي (B) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



شكل (4) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة بذور الكتان (بعمر البلوغ) تبين النبيبات المنوية مع خلو بعض النبيبات المنوية من النطف (A) خزب في النسيج الخلالي (B) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100

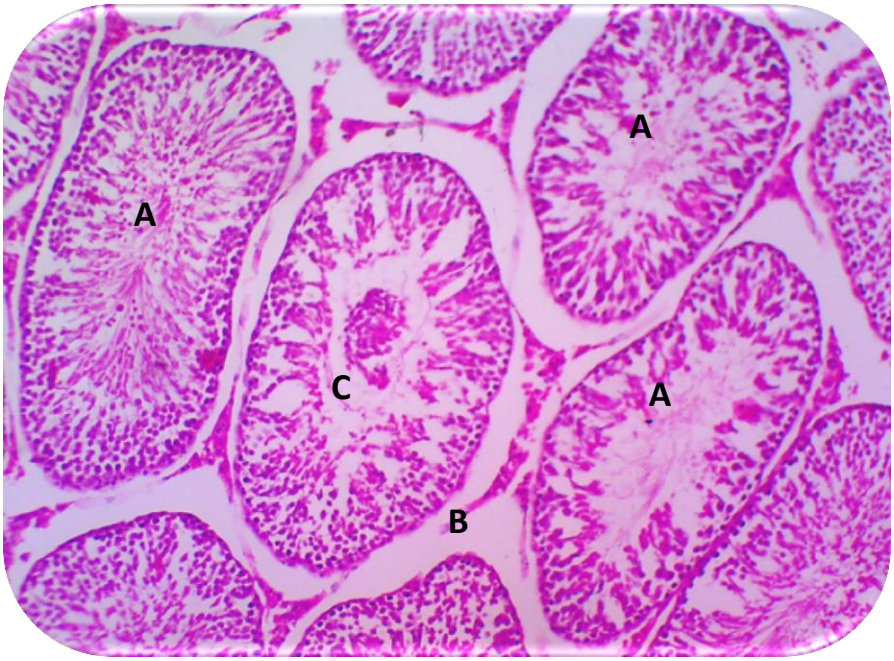


شكل (5) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة بذور الكتان (بعمر البلوغ) تبين عدم انتظام أحجام النبيبات المنوية وأشكالها (A) احتقان شديد مع خزب في النسيج الخلالي (B) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100

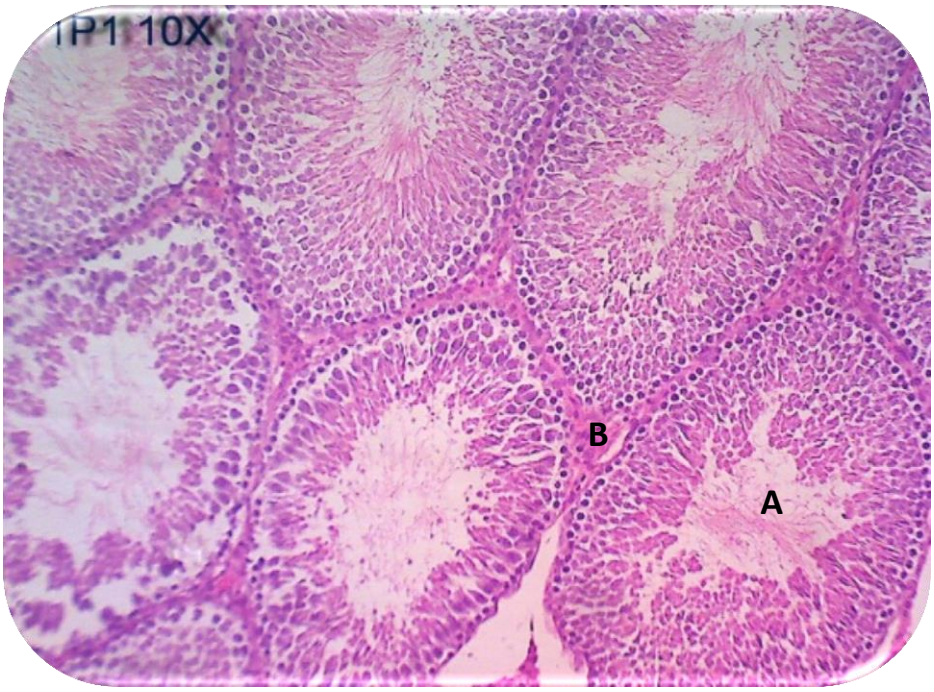


شكل (6) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة مستخلص الميرامية (بعمر البلوغ) يبين عدم انتظام الأنقسامات الخلوية (A) . ملون هيماتوكسلين وايوسين 400X

شكل (7) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول مع بذور الكتان (بعمر البلوغ) تبين عدم انتظام أحجام النبيبات المنوية وأشكالها وعدم انتظام الأنقسامات الخلوية (A) احتقان شديد مع خزب في النسيج الخلالي (B) نخر وتوسف في الخلايا المبطنة للنبيب المنوي (c) احتقان في الأوعية الدموية في الغلالة الوعائية (D) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100

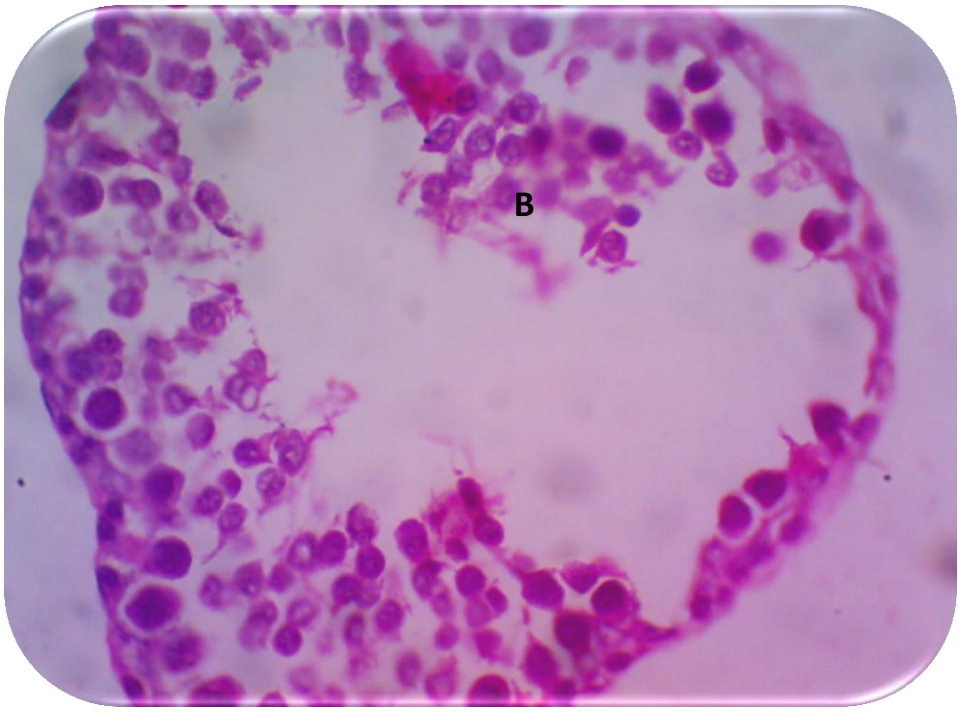


شكل (8) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول مع مستخلص الميرامية (بعمر البلوغ) وعدم انتظام الأنقسامات الخلوية (A) ، خزب في النسيج الخلالي (B) نخر وتوسف في الخلايا المبطنة للنبيب المنوية (c) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100

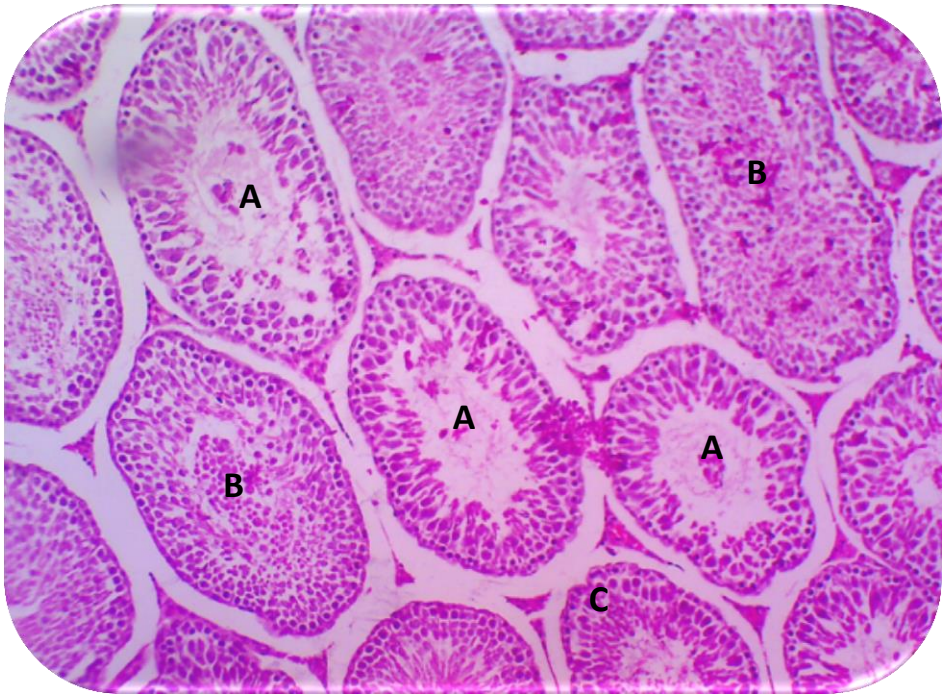


شكل (9) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة السيطرة (معامل من عمر الفطام) تبين التركيب السوي للنبيبات المنوية (A) النسيج الضام البيني (B) ملون هيماتوكسلين وايوسين X100

شكل (10) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول (معامل من عمر الفطام) تبين احتقان الأوعية الدموية (A) وضوح الخزب بين النبيبات المنوية (B) اختلاف أحجام النبيبات المنوية وأشكالها (C) تحطم الغشاء القاعدي للنبيبات المنوية (D) ملون هيماتوكسلين وايوسين X40

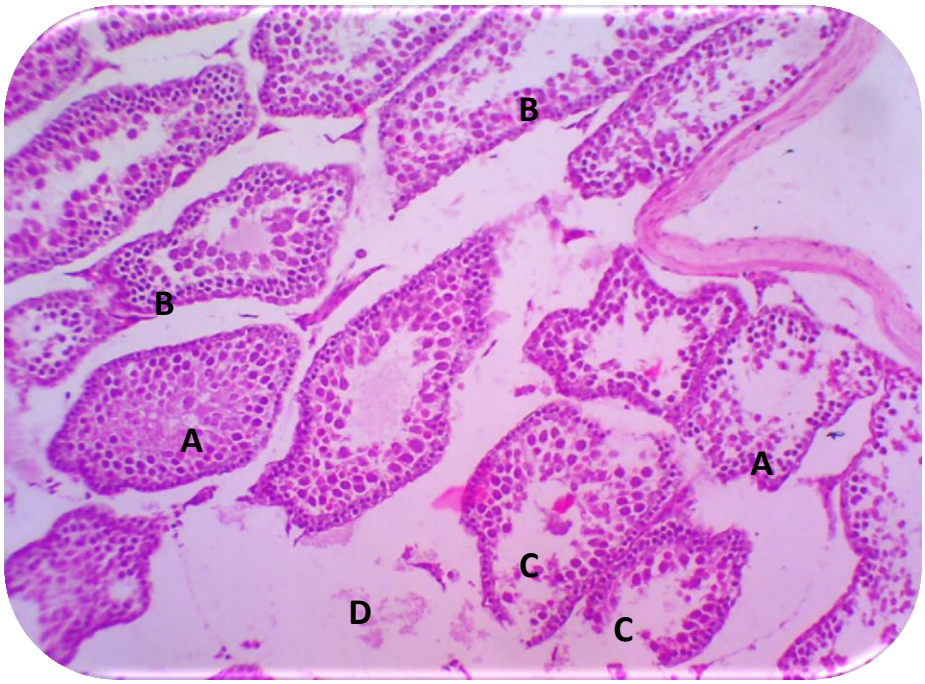


شكل (11) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول (معامل من عمر الفطام) تبين اضطراب في الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف مع توقف الخلاياعن الأنقسام (A) تنكس وتنخر الخلايا المبطنة للنبيب المنوي (B) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X400

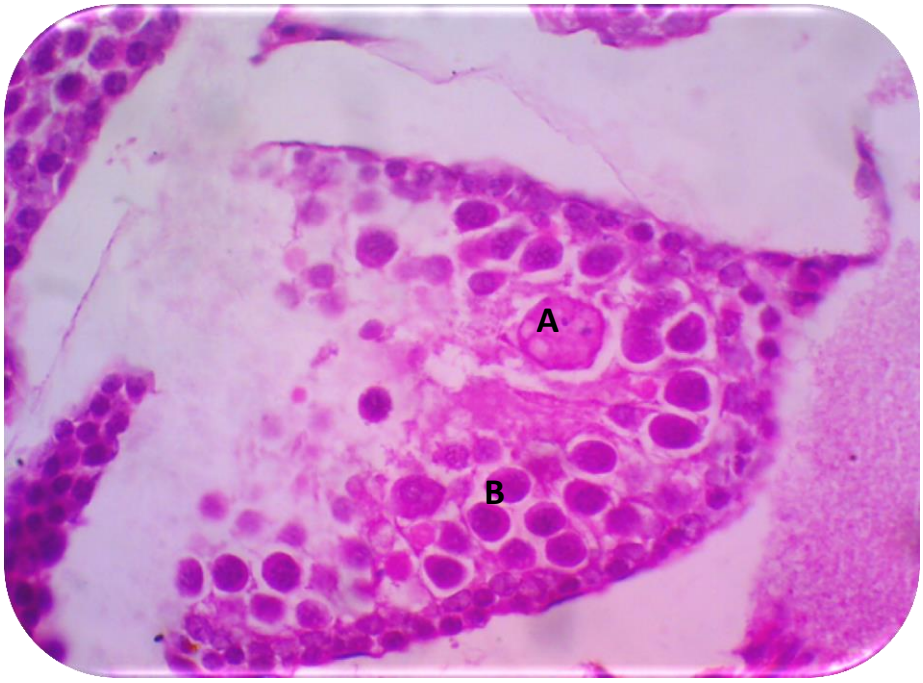


شكل (12) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة بذور الكتان (معامل من عمر الفطام) تبين التركيب السوي لبعض النبيبات السوية (A) بعض النبيبات غير السوية (B) خزب بين النبيبات المنوية (C) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100

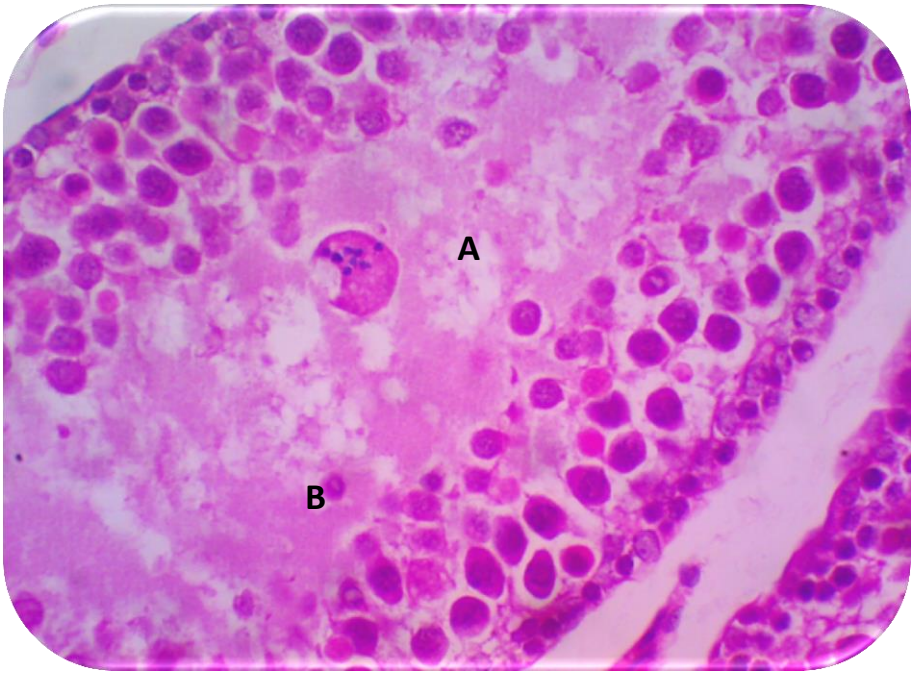
شكل (13) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة مستخلص الميرامية (معامل من عمر الفطام) تبين تثخن الغلالةالغمدية (A) احتقان في الأوعية الدموية (B). ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



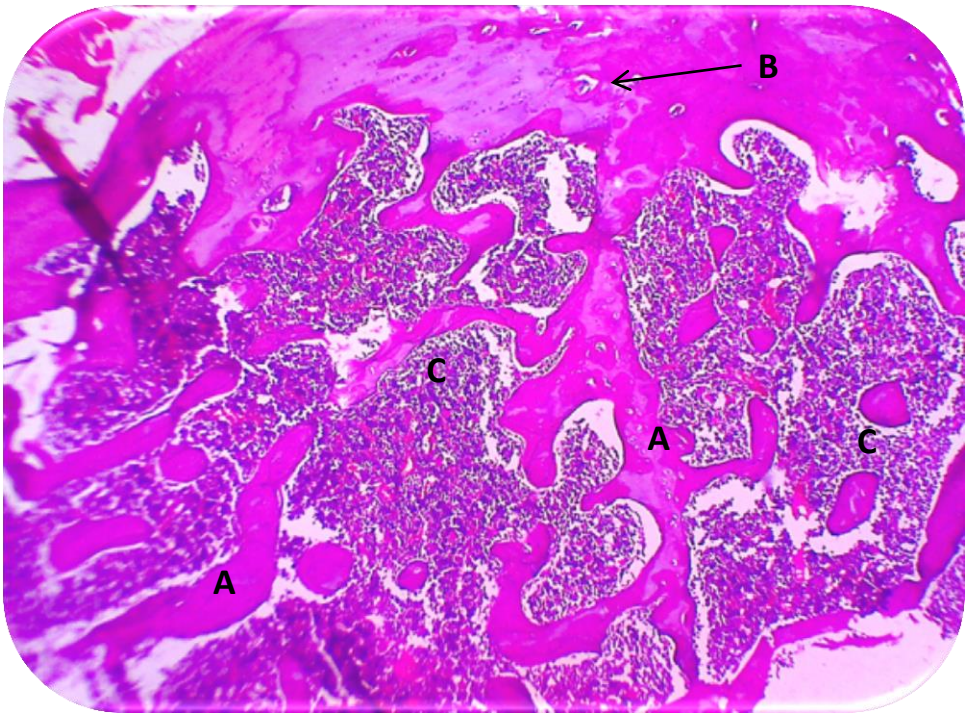
شكل (14) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول مع مستخلص الميرامية (معامل من عمر الفطام) يبين اضطراب الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف (A) عدم انتظام أشكال النبيبات المنوية وأحجامها (B) تحطم الأغشية القاعدية للنبيبات المنوية (C) خزب بين النبيبات المنوية (D) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



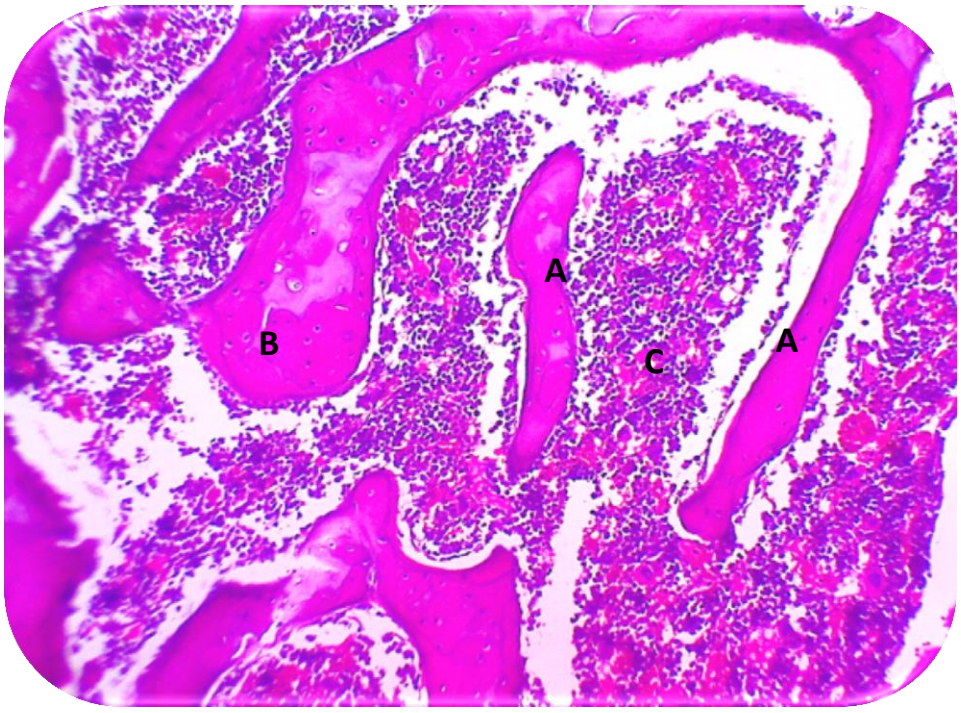
شكل (15) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول مع مستخلص الميرامية (معامل من عمر الفطام) تبين الخلايا العملاقة (A) توقف الخلايا المنشئة للنطف عن الأنقسام (B) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X400



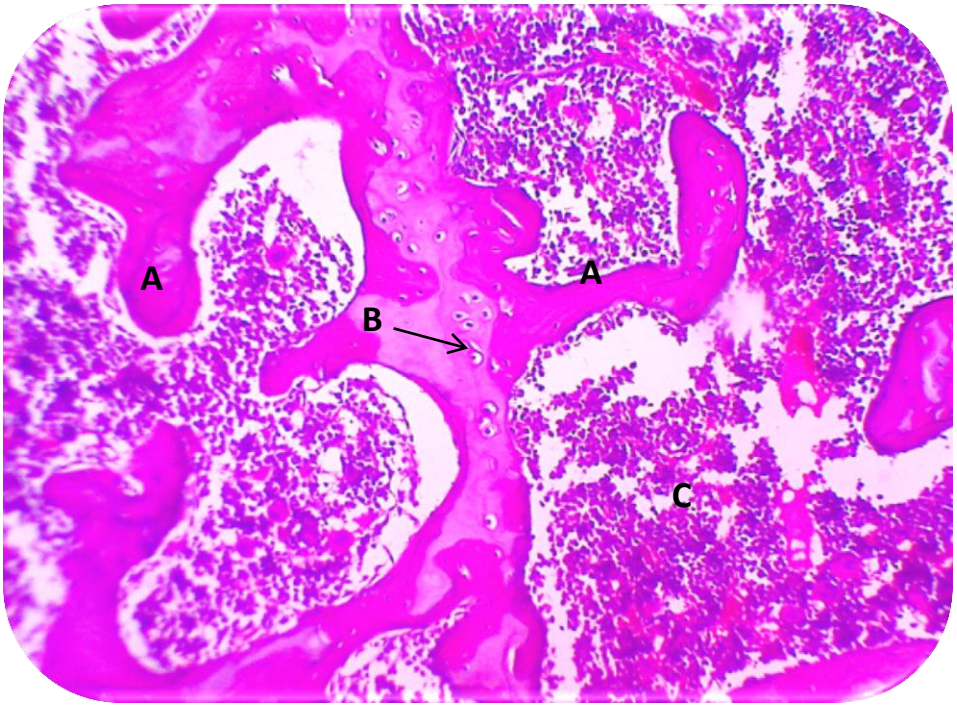
شكل (16) صورة مجهرية لمقطع نسجي من خصية جرذ لمجموعة اللتروزول مع مستخلص الميرامية (معامل من عمر الفطام) يبين الخلايا العملاقة (A) توقف الخلايا المنشئة للنطف عن الأنقسام (B) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X400



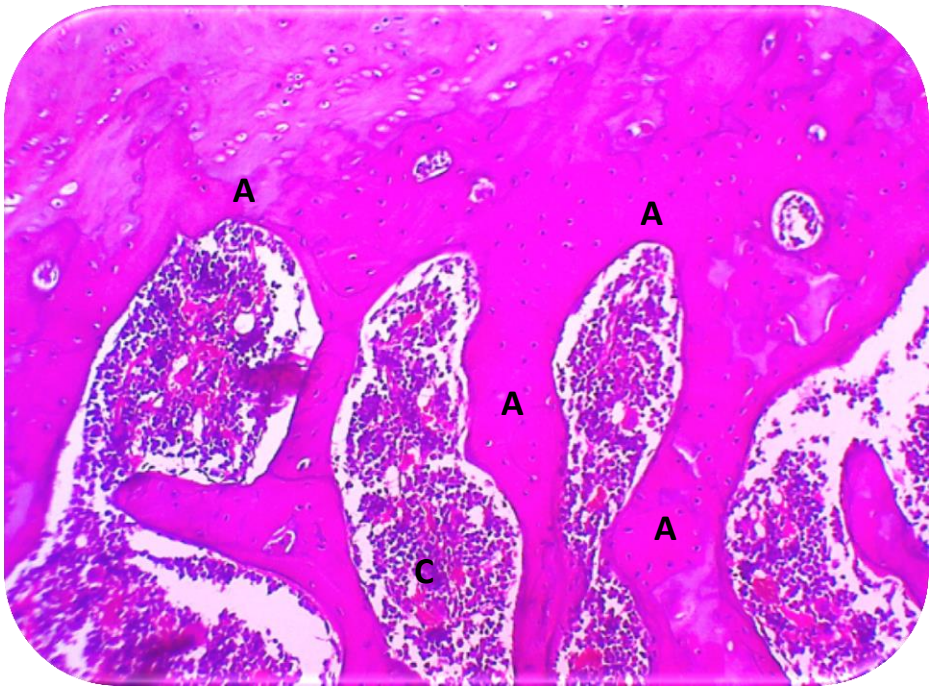
شكل (17) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة السيطرة (معامل بعمر البلوغ) تبين التركيب السوي لنسيج العظم. الحويجزات العظمية (A) الخلايا العظمية (B) نخاع العظم (C) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



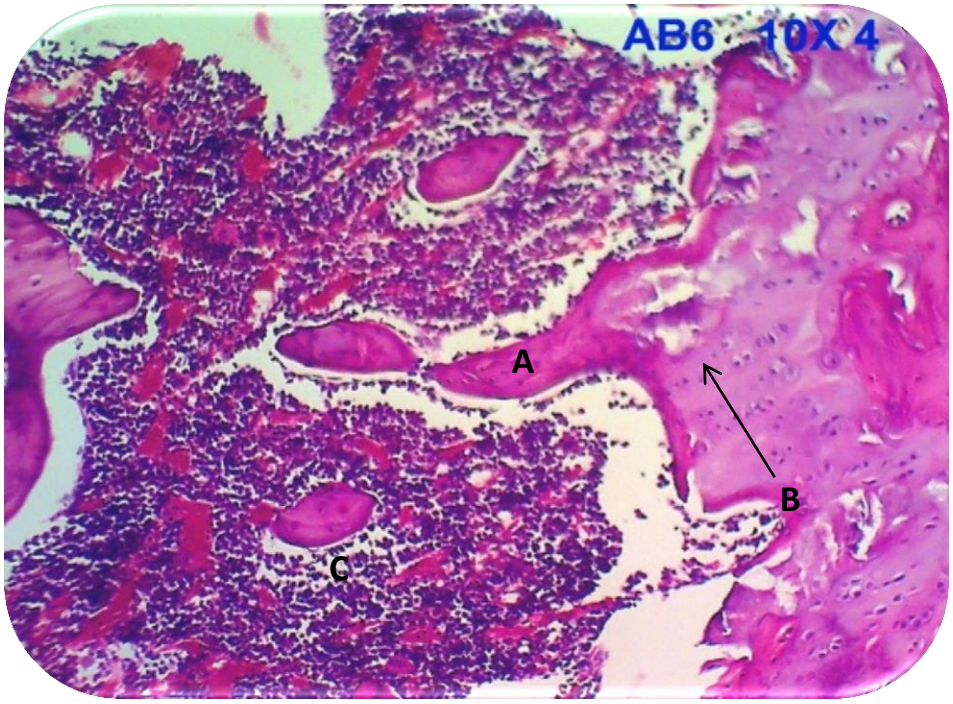
شكل (18) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول (معامل بعمر البلوغ) تبين قلة سمك الحويجزات العظمية (A) وضوح الخلايا العظمية (B) وضوح نخاع العظم (C). ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



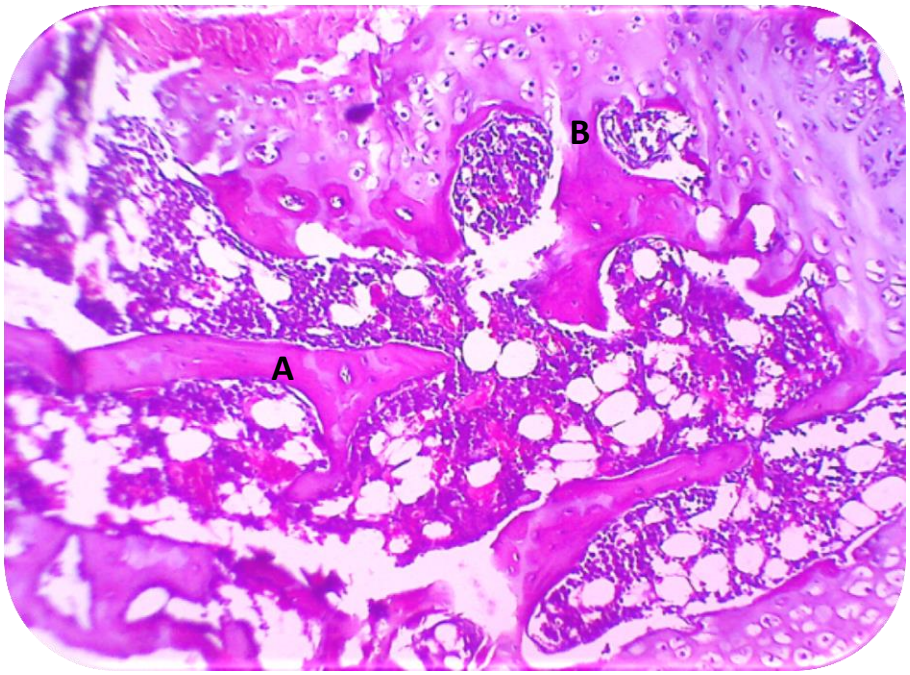
شكل (19) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة بذور الكتان (معامل بعمر البلوغ) تبين الحويجزات العظمية (A) أعداد واضحة من الخلايا العظمية (B) نخاع العظم (C). ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



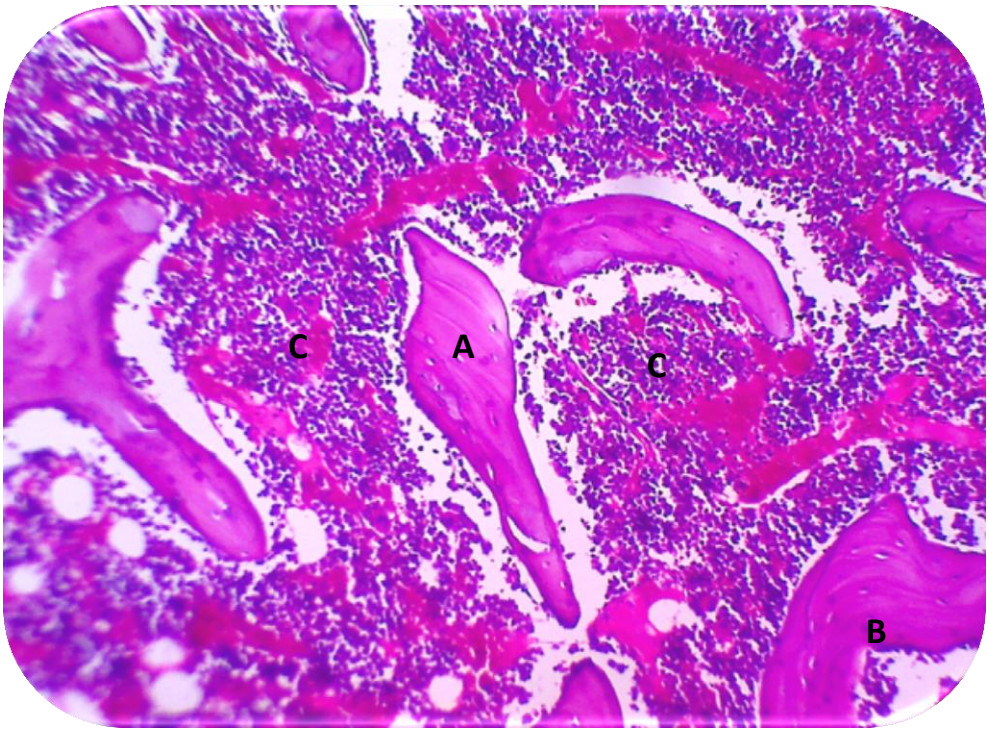
شكل (20) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة مستخلص الميرامية (معامل بعمر البلوغ) يبين زيادة سمك الحويجزات العظمية (A) الحاوية على أعداد كبيرة من الخلايا العظمية ، نخاع العظم (C). ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



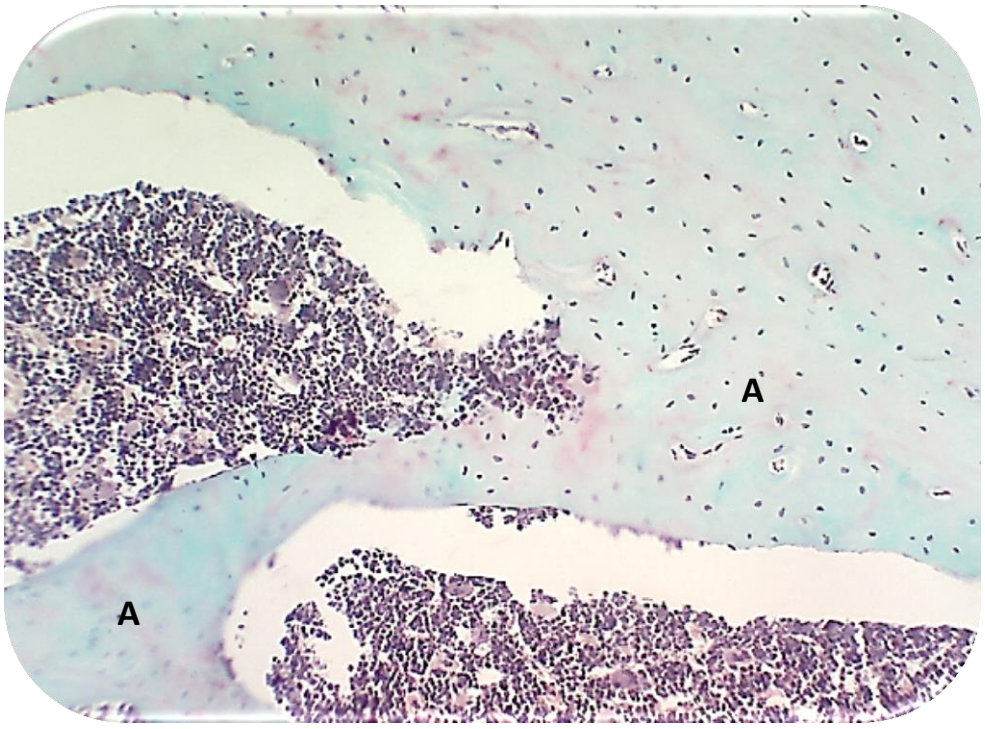
شكل (21) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ من مجموعة اللتروزول وبذور الكتان (معامل بعمر البلوغ) يبين قلة سمك الحويجزات العظمية (A) أعداد من الخلايا العظمية (B) نخاع العظم (C). ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



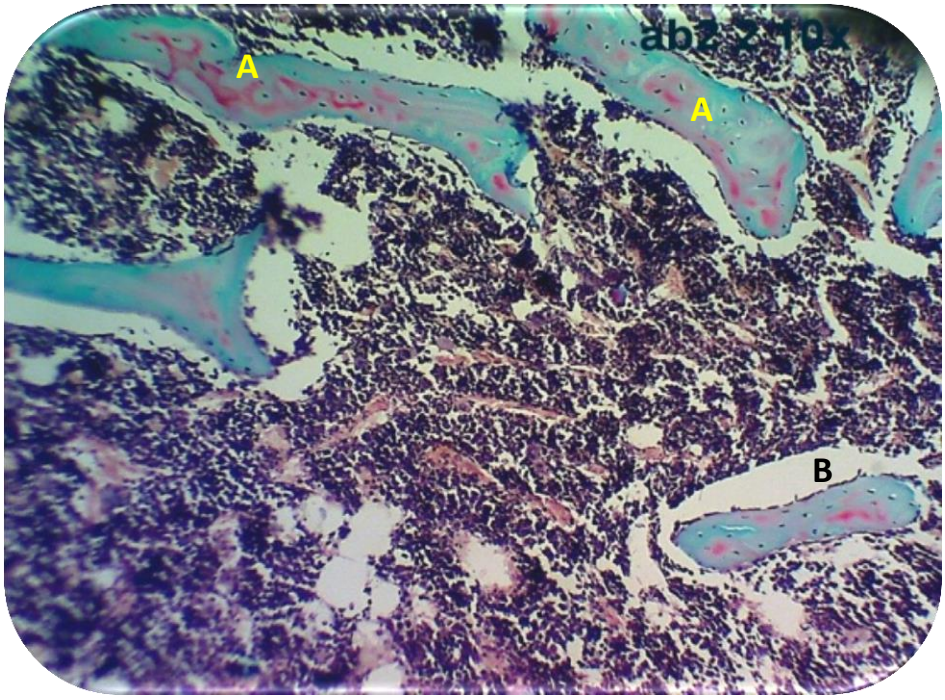
شكل (22) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول مع مستخلص الميرامية (معامل بعمر البلوغ) تبين قلة سمك الحويجزات العظمية (A) الحاوية على الخلايا العظمية (B). ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



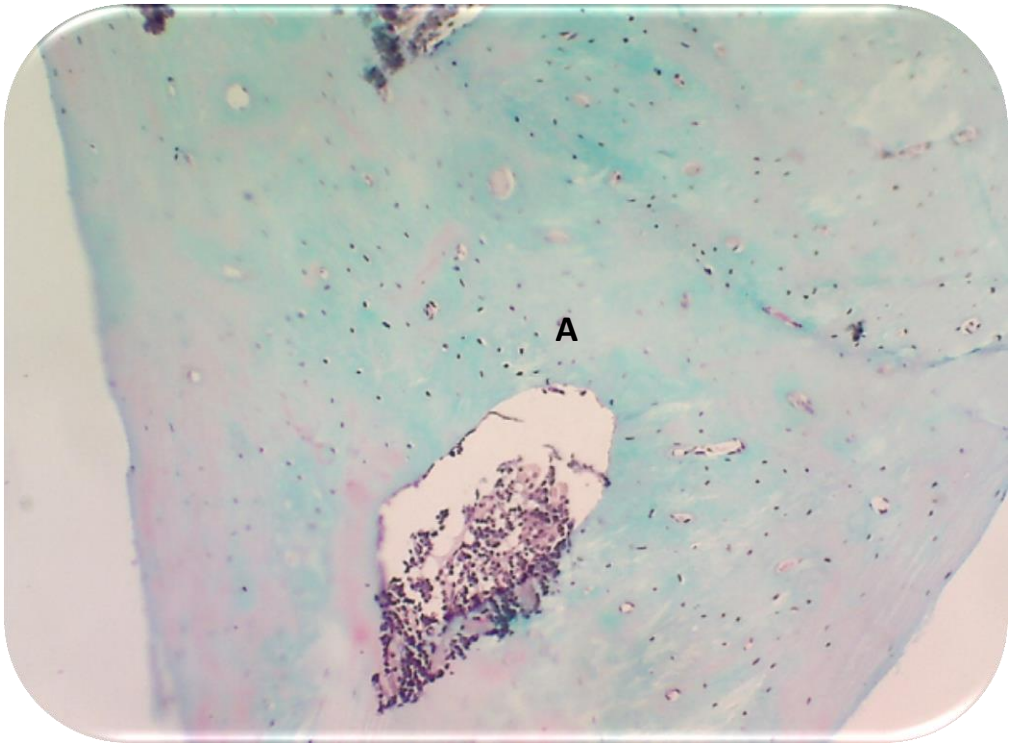
شكل (23) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول مع مستخلص الميرامية (معامل بعمر البلوغ) بين قلة سمك الحويجزات العظمية (A) الحاوية على الخلايا العظمية (B) نخاع العظم (C). ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



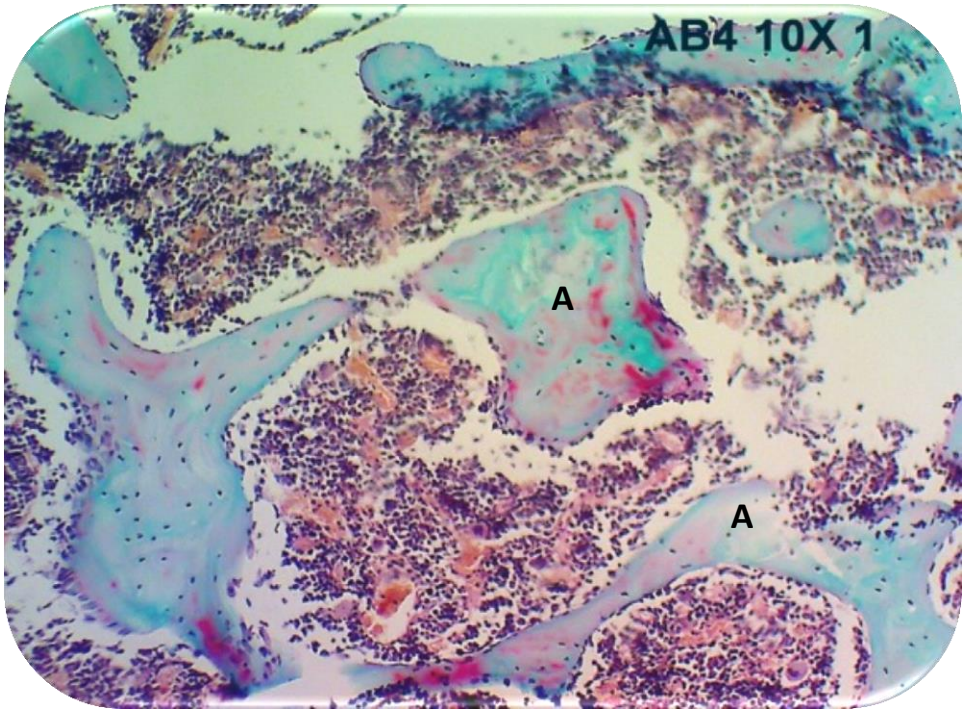
شكل (24) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعة السيطرة (بعمر البلوغ) تبين اكتمال نموالعظم (اللون الأخضر A) . الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



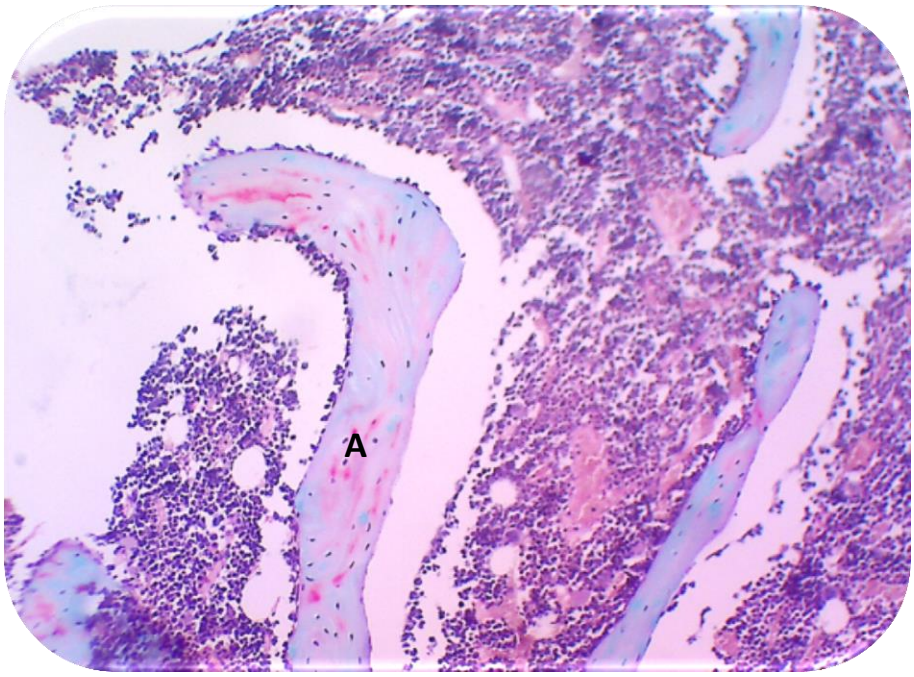
شكل (25) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعة اللتروزول (معامل بعمر البلوغ) تبين قلة نمو العظم (اللون الأحمر A) . الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



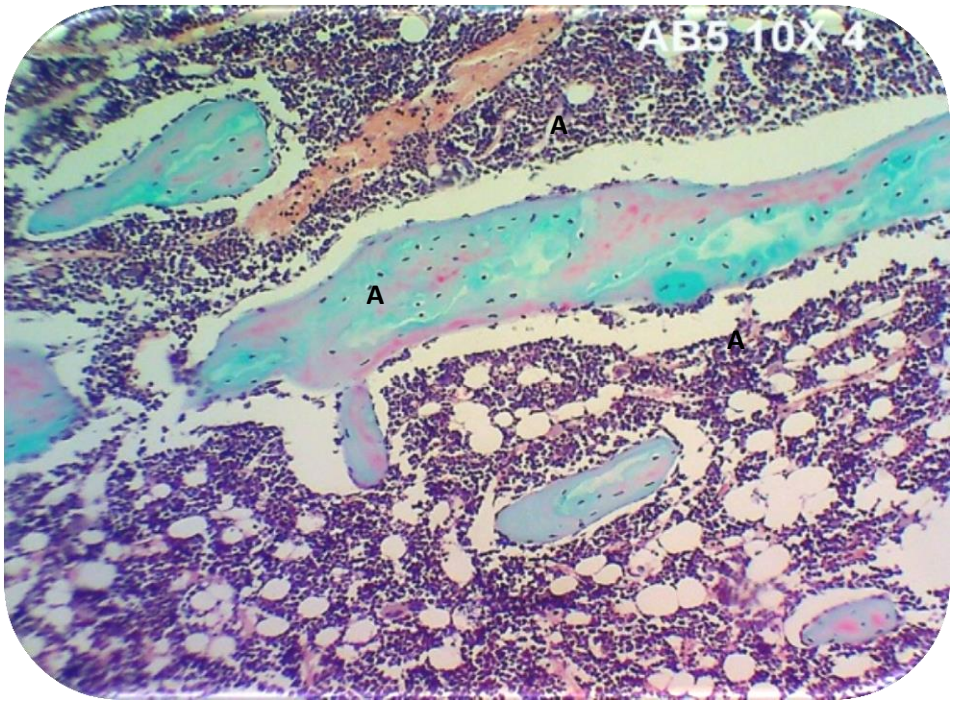
شكل (26) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعة بذور الكتان (معامل بعمر البلوغ) تبين اكتمال نمو العظم (اللون الأخضر A) . الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



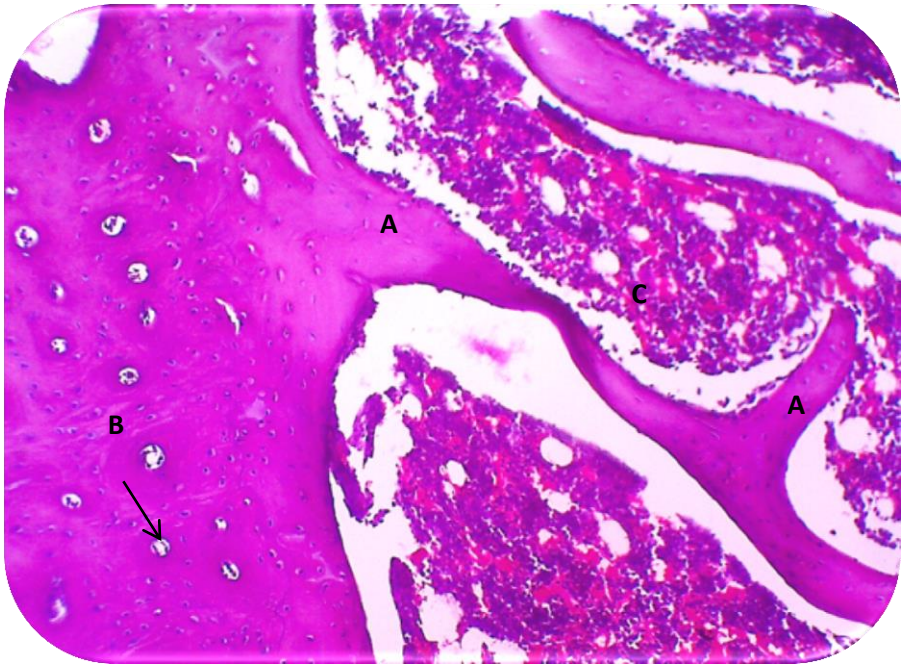
شكل (27) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه مستخلص الميرامية (معامل بعمر البلوغ) تبين قلة نمو العظم (اللون الأحمر A) . الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



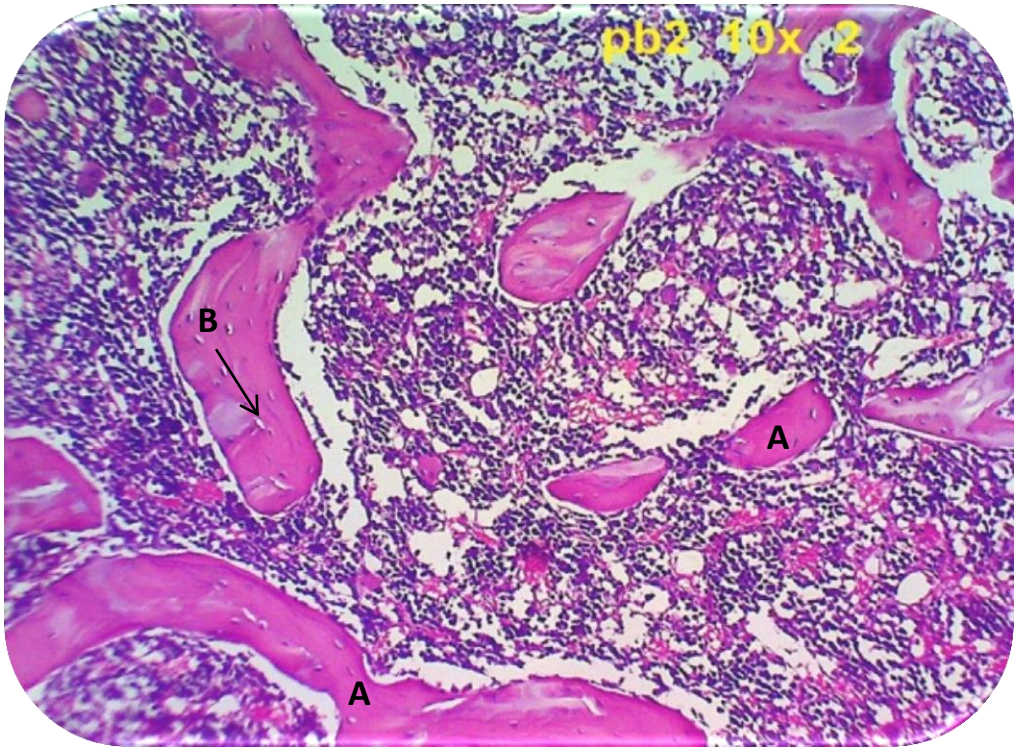
شكل (28) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجموعه اللتروزول مع بذور الكتان (معامل بعمر البلوغ) تبين عدم اكتمال نمو بعض الحويجزات العظمية (اللون الأحمرA) . الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



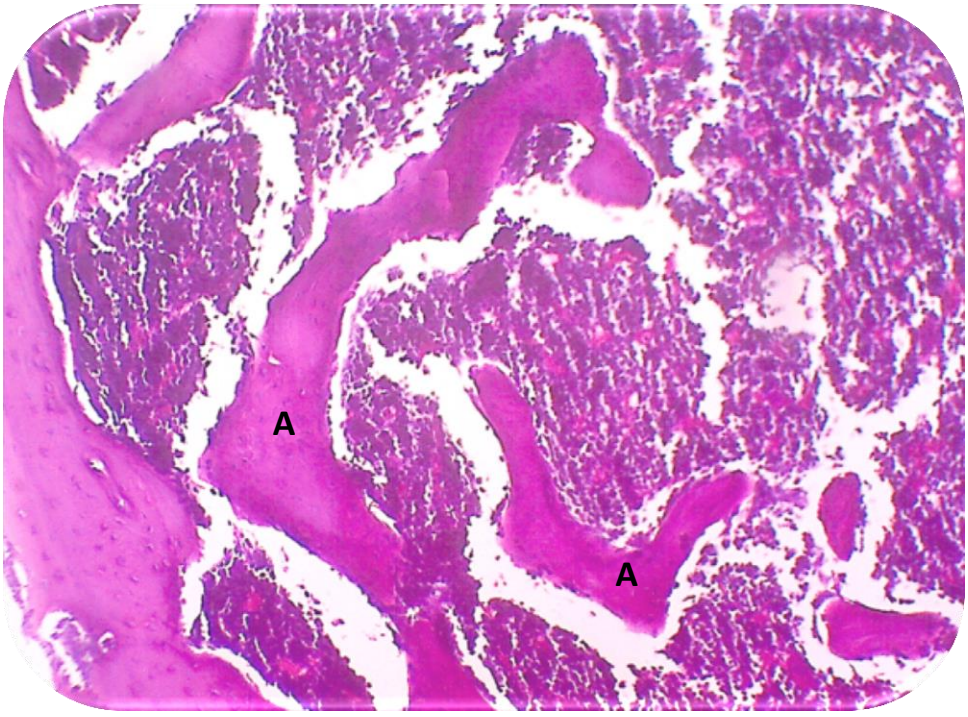
شكل (29) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجموعه اللتروزول مع مستخلص الميرامية (معامل بعمر البلوغ) تبين عدم اكتمال نمو بعض الحويجزات العظمية (اللون الأحمر A) . الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



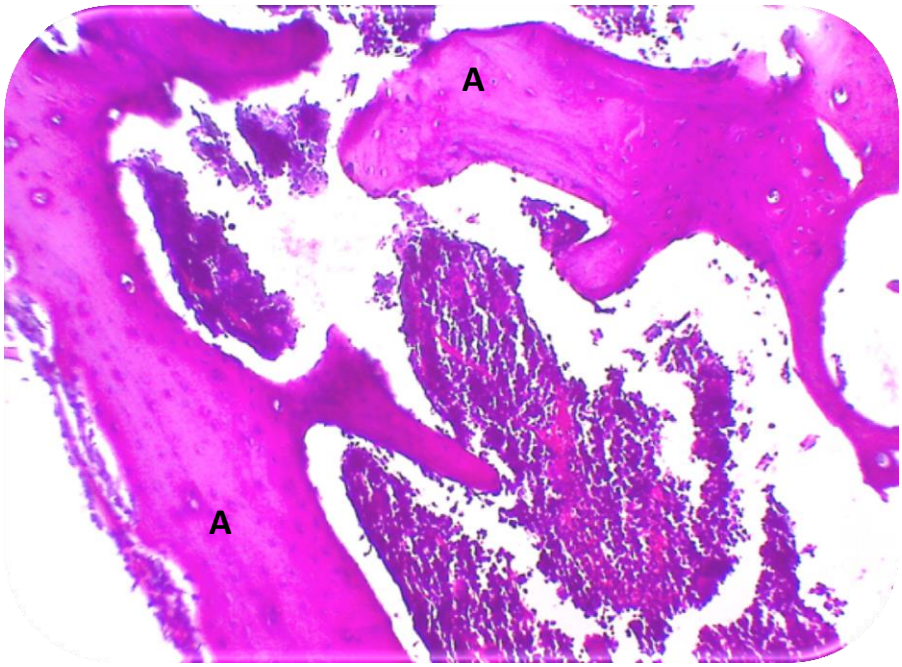
شكل (30) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة السيطرة (التجربة الثانية) تبين التركيب السوي لنسيج العظم الحويجزات العظمية (A) الخلايا العظمية (B) نخاع العظم (C) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



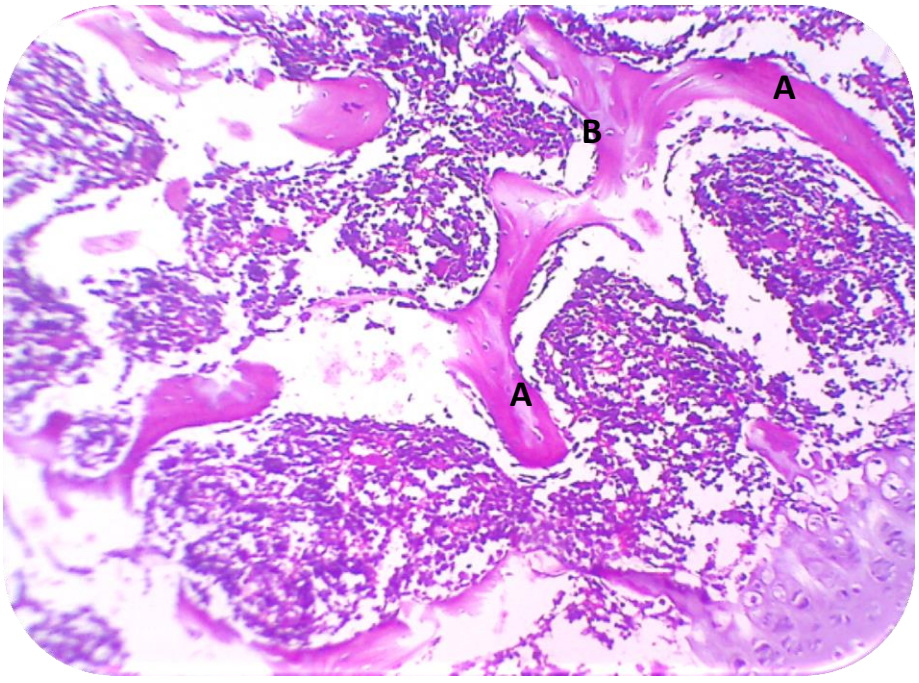
شكل (31) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول (معامل من عمر الفطام) تبين قلة سمك الحويجزات العظمية (A) أعداد من الخلايا العظمية (B) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



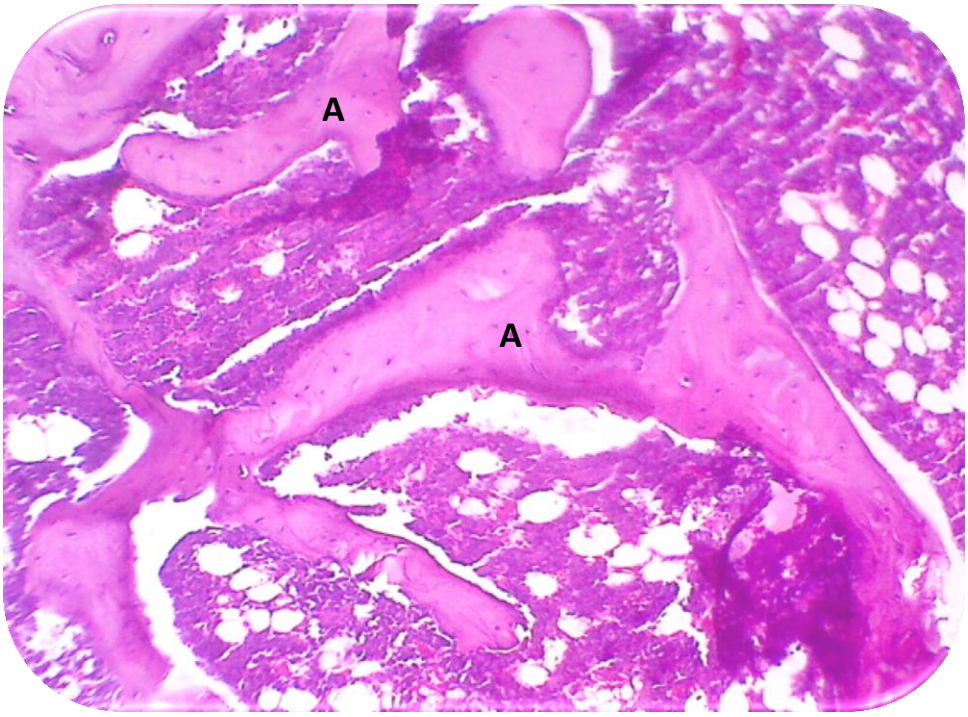
شكل (32) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة بذور الكتان (معامل من عمر الفطام) تبين قلة سمك الحويجزات العظمية (A) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



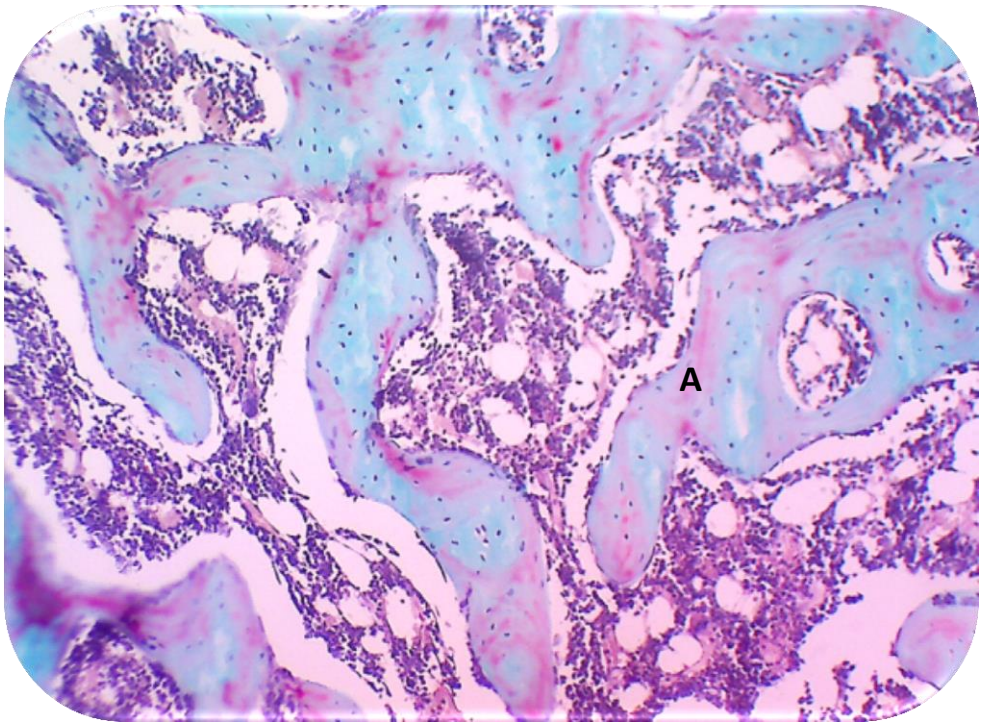
شكل (33) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة مستخلص الميرامية (معامل من عمر الفطام) تبين زيادة سمك الحويجزات العظمية (A) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



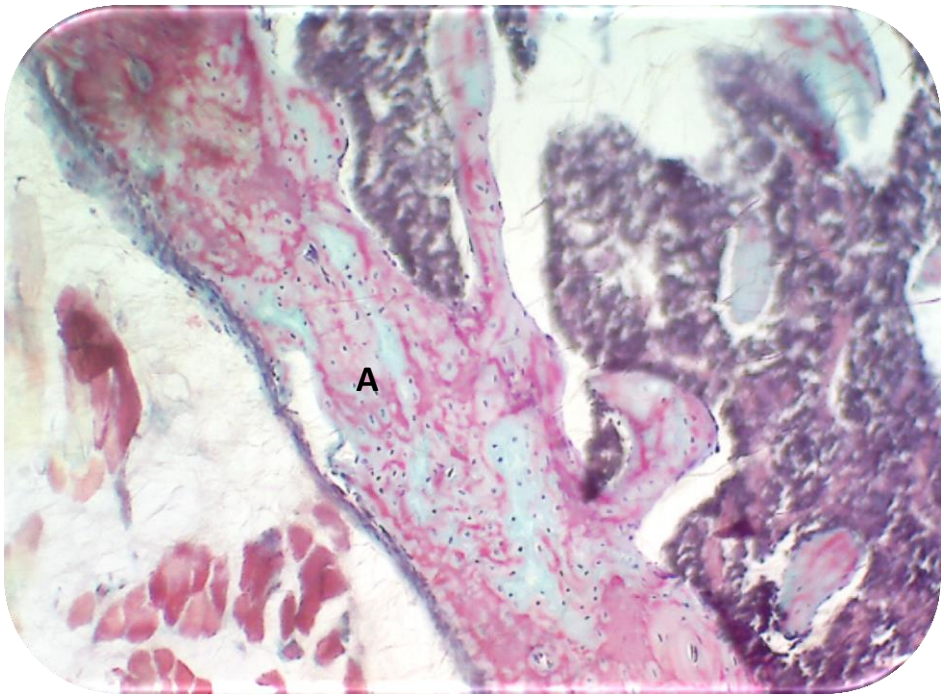
شكل (34) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول مع بذور الكتان (معامل من عمر الفطام) تبين قلة سمك الحويجزات العظمية (A) الخلايا العظمية (B) ملون هيماتوكسلين وايوسين X100.



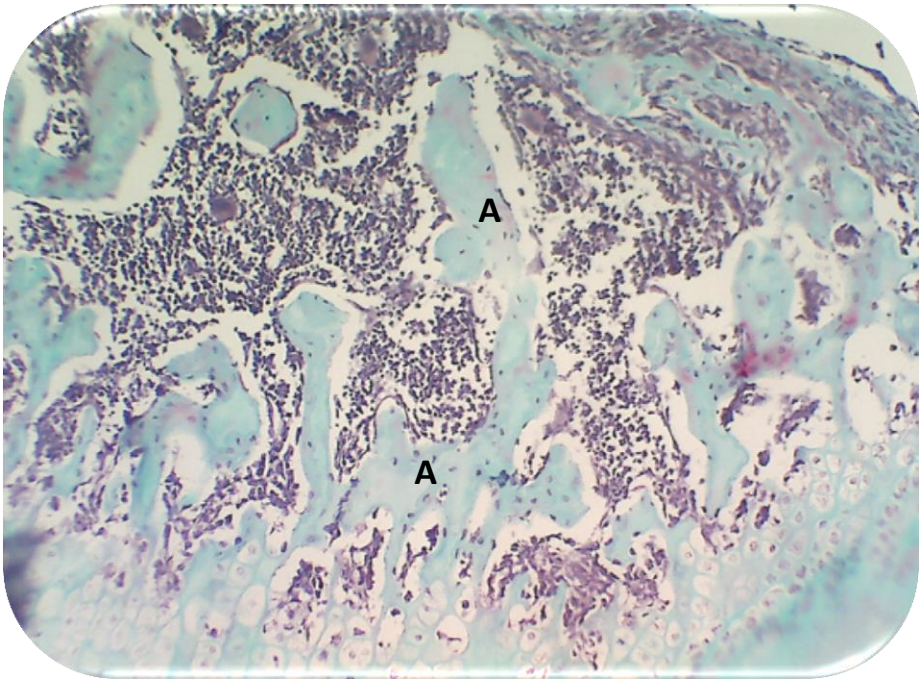
شكل (35) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لجرذ لمجموعة اللتروزول مع مستخلص الميرامية (معامل من عمر الفطام) تبين اختلاف سمك الحويجزات العظمية (A) . ملون هيماتوكسلين وايوسين X100



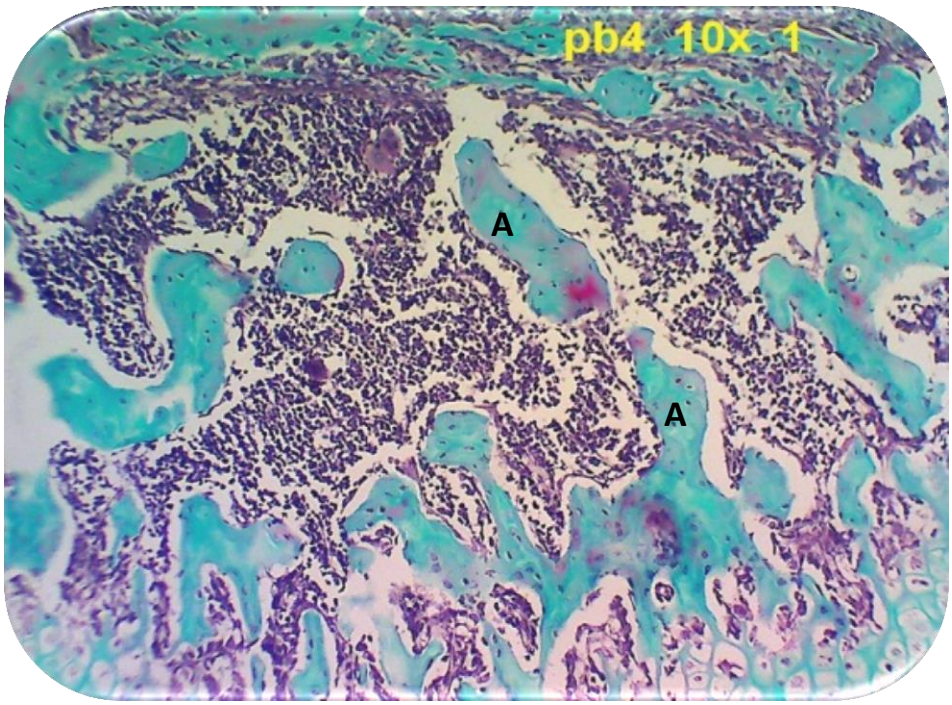
شكل (36) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعة السيطرة (معامل من عمر الفطام) تبين نمو العظم السوي (اللون الأخضر A). الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



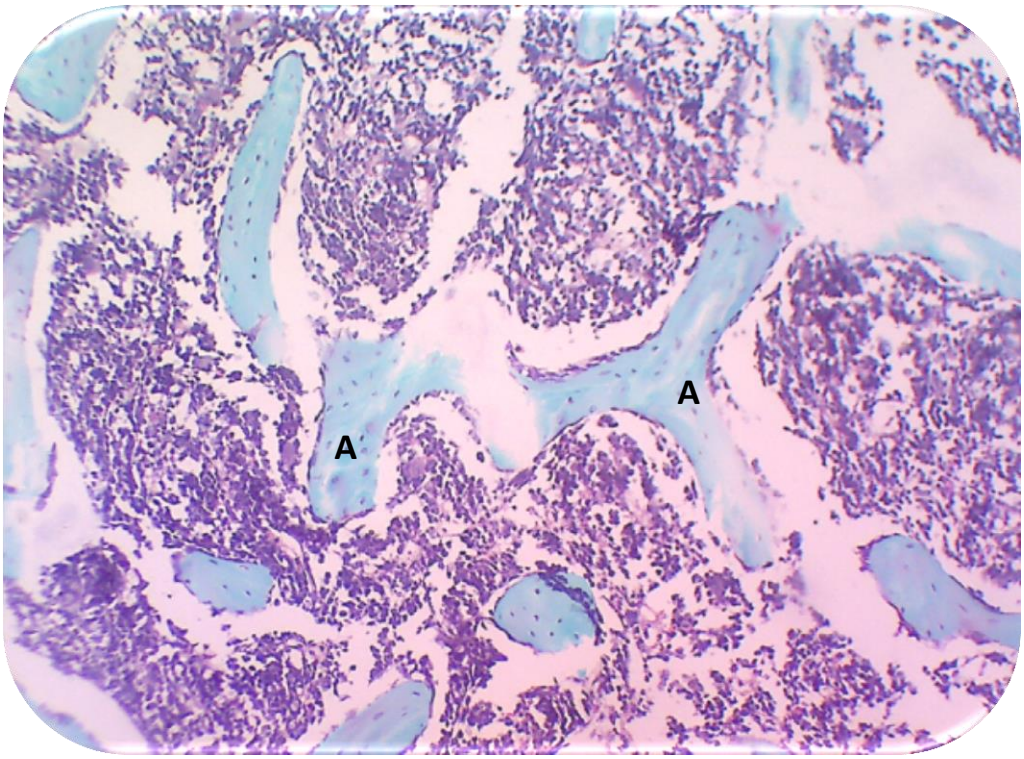
شكل (37) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعة اللتروزول (معامل من عمر الفطام) تبين عدم اكتمال نمو العظم (اللون أحمر A) . الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



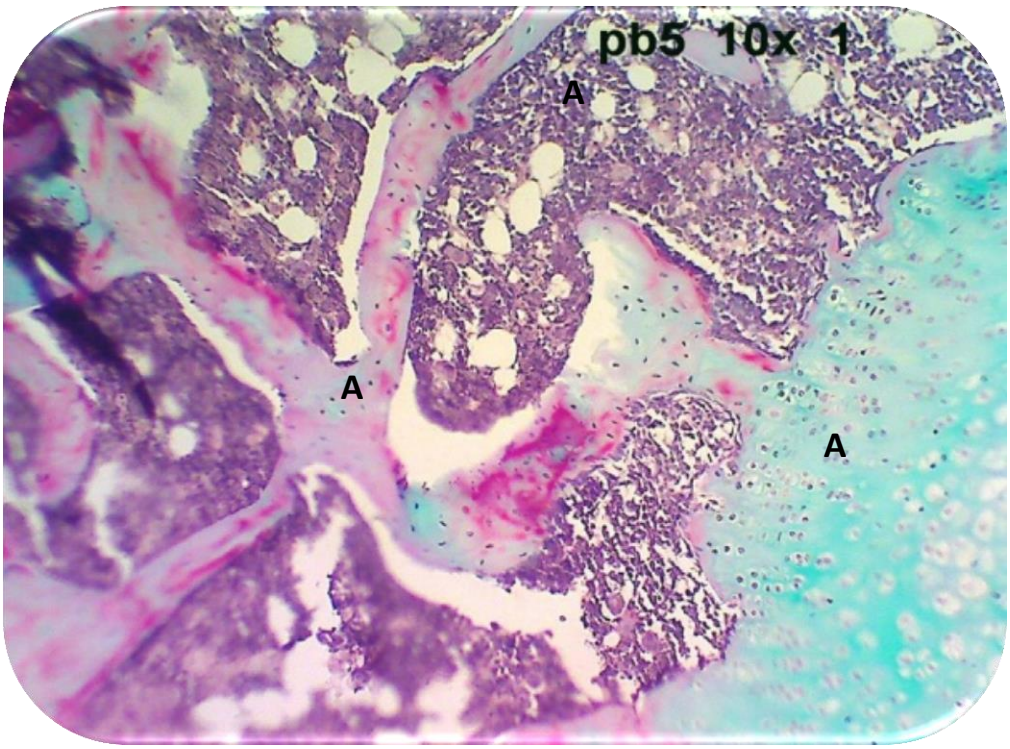
شكل (38) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه بذور الكتان (معامل من عمر الفطام) تبين نمو العظم بشكل واضح (اللون الأخضر A). الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



شكل (39) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه مستخلص الميرامية (معامل من عمر الفطام) تبين نمو العظم بشكل واضح (اللون الأخضر A). الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



شكل (40) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه اللتروزول مع بذور الكتان (معامل من عمر الفطام) تبين نمو العظم بشكل واضح (اللون الأخضر A) . الملون الماسون ثلاثي الكروم X100



شكل (41) صورة مجهرية لمقطع نسجي لعظم الفخذ لمجموعه اللتروزول مع مستخلص الميرامية (معامل من عمر الفطام) تبين قلة نمو العظم (اللون الأحمر A) . الملون الماسون ثلاثي الكروم X100

الفصل الخامس

المناقشة

5-1 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على وزن الجسم، الخصى، رأس، جسم، ذيل البربخ، البروستات والحويصلة المنوية.

بينت نتائج الدراسة الحالية إن المعاملة بمثبط الأروماتيز اللتروزول (1ملغم/ كغم وزن الجسم) عن طريق الفم أحدثت أنخفاض معنوي في وزن جسم ذكور الجرذان البالغة والمعاملة من عمر الفطام. اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Bajpai *etal.* (2010) أن أعطاء مثبط الأروماتيز اللتروزول (1ملغم / كغم وزن الجسم) عن طريق الفم لمدة 60 يوماً لذكور الجرذان بعمر 30 يوماً سببت أنخفاض معنوي في وزن الجسم، وذكرت دراسة ثانية إن أعطاء مثبط الأروماتيز الانسترازول بجرعة (200 ملغم/لتر) عن طريق ماء الشرب لمدة سنة لذكور الجرذان البالغة سببت فقدان معنوي في وزن الجسم (Turner *etal.*, 2000)، ولا تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Mirsky *etal.* (2011) بينت أن أعطاء مثبط الأروماتيز الأكزمتان بجرعة (1000 ملغم / كغم وزن الجسم) لمدة 28 يوماً لم يسبب تغيير معنوي في أوزان أناث الجرذان البالغة.

إن تثبيط النمو الحاصل بتثبيط أنزيم الأروماتيز والناتج عنه نقص الاستروجين الذي يعزز ذلك نتائج الدراسة الحالية التي أكدت على انخفاض مستوى الاستروجين يسبب تثبيط في أنتاج عامل النمو الشبيه بالأنسولين وإن نقص الأستروجين يؤثر على التعبير الوراثي لمستقبلات هرمون النمو أو على اشارات الخلية أو تسبب فقدان في أنتاج الكبد لعامل النمو المشابه للأنسولين – 1 غير المعتمد على هرمون النمو (Venken *etal.*, 2005). أو لربما قد أثر مثبط الأروماتيز على شهية الجرذان (Turner *etal.*, 2000).

إن معاملة ذكور الجرذان بعمر البلوغ وعمر الفطام باللتروزول سببت أنخفاض معنوي في وزن الخصى وأنخفاض معنوي في وزن البروستات في ذكور الجرذان البالغة، واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها At-Taras *etal.* (2006) اشارت إلى أن معاملة ذكور الخنازير البالغة باللتروزول (0.1 ملغم/لتر) عن طريق الفم لمدة 8 أشهر سببت أنخفاض في وزن الخصى، واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Turner *etal.* (2000) أشارت إلى أن المعاملة المزمنة لذكور الجرذان البالغة بالأنسترازول (100 و400 ملغم / لتر) عن طريق ماء الشرب لمدة 9 أسابيع سببت أنخفاض معنوي في وزن البروستات؛ لكنها اختلفت عن نتائج الدراسة الحالية التي ظهر فيها انخفاض في وزن الخصى، وأكدت دراسة سابقة

Habenicht and Etreby (1989) أن معاملة ذكور الكلاب beagle dogs بمضاد الأندروجين السايبروتيرون استيت cyproterone acetate ومثبط الأروماتيز 1-methyl – ADD سببت ضمور كامل للبروستات، وقد يعود السبب في أنخفاض أوزان البروستات والخصى في الدراسة الحالية إلى ضمور كل منهما بسبب أنخفاض مستوى الأستروجين الذي يمتلك دور في بدء وظائف خلايا سرتولي والتصاق الخلايا الجرثومية مع خلايا سرتولي (Mac Calman *etal.*, 1997)، فضلاً عن ذلك دور الأستروجين ضروري في التطور والوظيفة الطبيعية للبروستات (Ellem and Risbridge, 2009)، حيث ذكر Eddy *etal.* (1996) أن الخلل في وظيفة الأستروجين أما بواسطة مثبطات الأروماتيز أو من خلال خلل في مستقبلات الأستروجين أظهرت مؤشرات حدوث إعاقة impairment في وظيفة الخصى مع ضمور الخلايا الخلالية للخصى.

وأظهرت الدراسة الحالية أن معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام بالميرامية وبذور الكتان سببت أنخفاض معنوي في أوزان الجسم والبروستات، واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Delclos *etal.* (2001) أوضحت أن أعطاء أيزوفلافون الجنستين (أستروجين نباتي) سبب أنخفاض في وزن البروستات وتأخر في عملية تكوين النطف، وفي دراسة أُخرى وجد أن أعطاء بذور الكتان بتركيز 5 %و10% لذكور الجرذان خلال مراحل مختلفة من نموها سبب تغييرات أعتمدت على الجرعة حيث أن أعطاء بذور الكتان بتركيز 10% مع الغذاء سبب زيادة في مستوى الأسترادايول في الدم وزيادة في أوزان الأعضاء الجنسية والبروستات وأنقسام غير سوي في خلايا البروستات وعلى العكس فأن أعطاء بذور الكتان بتركيز 5% مع الغذاء قلل أوزان البروستات في ذكور الجرذان بعمر البلوغ وقلل أنقسام خلايا البروستات (Tou *etal.*, 1999). أن الأنخفاض في وزن ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام في الدراسة الحالية في المجموعة المعاملة ببذور الكتان والمجموعة المعاملة ببذور الكتان مع اللتروزول اتفقت مع دراسة قام بها Brant *etal.* (2012) ذكر فيها أن تغذية الجرذان الحوامل واثناء الرضاعة وبعد الفطام ببذور الكتان 25% والاستمرار بمعاملة صغار الذكور إلى عمر 200 يوم سببت أنخفاض في وزن الجسم ومستوى الكولسترول الكلي والدهون الثلاثية والكلوكوز.

وذكرت دراسة أُخرى إن أعطاء المستخلص الميثانولي لبذور الكتان بجرعة (250 و500 ملغم/ كغم) لذكور الجرذان البالغة سبب أنخفاض معنوي في وزن الجرذان البالغة ولم تحدث المعاملة ببذور الكتان بجرعة (250 ملغم /كغم) تغيير معنوي في أوزان الأعضاء التناسلية والغدد الجنسية اللاحقة بينما سببت المعاملة ببذور الكتان بجرعة (500 ملغم/كغم) زيادة معنوية في أوزان الخصى والبربخ وأن المعاملة بالمستخلص الميثانولي لبذور الكتان بجرعة (250

و500 ملغم/كغم) مع خلات السايبروتيرون قللت من التأثيرات السلبية لخلات السايبروتيرون على وزن الجسم (Al-harbi *etal.*, 2017) وان أنخفاض وزن البروستات عند المعاملة ببذور الكتان لوحده وبذور الكتان مع اللتروزول لصغار الجرذان بعمر الفطام في الدراسة الحالية تتفق مع دراسة قام بها Sprando *etal.* (2000a) ذكرت أن معاملة أناث الجرذان الحوامل ببذور الكتان بتركيز (40% أو 20%) عن طريق الغذاء خلال الحمل وإلى الولادة والاستمرار بمعاملة الامهات بالغذاء نفسه إلى عمر الفطام والاستمرار بمعاملة صغار الجيل الأول بنفس الجرعة إلى عمر 70 يوماً سببت أنخفاض معنوي في وزن البروستات واعتمد الأنخفاض على الجرعة حيث ظهر الأنخفاض معنويا مع جرعة (20%) وحسابيا مع (40%) من بذور الكتان، قد يعود الأنخفاض في وزن الجسم في المجموعة المعاملة ببذور الكتان وبذور الكتان مع اللتروزول في الدراسة الحالية إلى كون بذور الكتان غنية بالألياف الذائبة واللزجة viscous التي تتميه (تتحد مع الماء) وتترطب بسهولة وتكون مادة جيلاتينية ويقود هنا إلى أنخفاض في سرعة تفريغ المعدة وإطالة مدة الشبع مؤديا إلى قلة في تناول الطعام (Brant *etal.*, 2012). ويدل هذا أن بذور الكتان تمنع اكتساب الوزن حتى في الجرذان السليمة، ويتواجد في بذور الكتان كميات قليلة من مواد مضادة للتغذية anti – nutritional materials كمثبطات لأنزيم البروتيز protease inhibitors (مثل مثبطات التايروسين) التي لها القابلية على تقليل الهضم وامتصاص البروتين وبالنتيجة تقلل اوزان الحيوانات (Cardozo *etal.*, 2012). أن وجود الفينولات المتعددة في بذور الكتان تحدث قابلية على الأرتباط مع وترسيب جزيئات في الغذاء وهذا يسبب تحديد في قابلية هضمها diminished digestibility (Cintra *etal.*, 2006). تعزز بذور الكتان استهلاك الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة والألياف الغذائية التي بدورها تقلل من كثافة سعرات الغذاء، وتسبب بذور الكتان تحديد في امتصاص الدهون وطرحها مع الغائط عند الأنسان والحيوان (Du *etal.*, 2010). أن الأنخفاض في أوزان الخصى والبروستات والحويصلة المنوية في الدراسة الحالية قد يعود إلى الأنخفاض العام في وزن الجسم بسبب تأثيرات بذور الكتان على دهون الجسم حيث ذكر Cardozo *etal.* (2012) أن معاملة صغار الجرذان ببذور الكتان سببت أنخفاض في كتلة دهون الأحشاء، وتتفق نتائج الدراسة الحالية المتمثلة بالزيادة في وزن الخصى في ذكور الجرذان البالغة والمعاملة بالميرامية مع اللتروزول مع دراسة قام بها Ismail and Hammed (2013) التي ذكرت بأن معاملة ذكور الفئران بعمر شهرين بـ(1% و3%) لمسحوق أوراق الميرامية مع الغذاء لمدة 30 يوماً سببت زيادة معنوية في وزن الخصية والبربخ والبروستات. أن التأثيرات الايجابية للميرامية في ذكور الجرذان البالغة قد تعود إلى مكونات الميرامية بالأخص فيتامينات E, C والفلافونويدات (أستروجينات نباتية) والمركبات الفينولية ومضادات الأكسدة، حيث تنظم هذه المكونات مسار نقل الإشارات لنمو الخلية

وأنقسامها وتنظم الموت المبرمج للخلايا وتعدلmodulate فعالية الأنزيمات التي تعمل على إزالة السموم والأكسدة والاختزال وتحفز الجهاز المناعي وإصلاح الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين وتنظم أيض الهرمونات (Aron and Kenncdy, 2008). ويتفق الأنخفاض في وزن جسم ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام بالميرامية لوحدها وبالميرامية مع اللتروزول في الدراسة الحالية مع نتائج دراسة قام بها El-serwy and Abdel-hameid. (2012) أظهرت إن إعطاء الميرامية بتركيز (2% و4%) لذكور الجرذان المصابة بالسمنة بتغذيتها غذاء عالي الكولسترول سبب أنخفاض معنوي في وزن الجسم وفي الكلوكوز، الكولسترول، الدهون الثلاثية والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة في الدم مع زيادة معنوية في البروتينات الدهنية عالية الكثافة. بينما لايتفق الأنخفاض في الوزن بسبب المعاملة بمستخلص الميرامية في الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Bahr and Ibrahim (2015) التي بينت أن معاملة ذكور الجرذان البالغة والمستحدث بها نقص الدرقية بمعاملتها بروبيل ثايويوراسيل بـ 0.1% بالمستخلص المائي للميرامية مع ماء الشرب لمدة 65 يوم عكس التغييرات السلبية الناتجة عن نقص الدرقية والمتمثلة بزيادة في وزن الجسم والبروستات والحويصلة المنوية وإرجاعها إلى القيم الطبيعية. ويمكن أن يعزى السبب في أنخفاض الوزن بالمعاملة بمستخلص الميرامية في الدراسة الحالية إلى تأثيرها المعنوي المثبط لأرتفاع الدهون الثلاثية في الفئران وتأثيرها المثبط لأنزيم اللايبيز البنكرياسي الذي يساهم في هضم دهون الغذاء إلى كليسيرول وأحماض دهنية، وبالتالي عدم هضم الدهون وابرازها مع الغائط وهو يقلل من تجمع الدهون في البربخ ويقلل أوزان البربخ في الفئران المغذاة على غذاء عالي الدهون وسبب أنخفاض معنوي في دهون الأحشاء الداخلية وبالتالي أنخفاض في وزن الأحشاء وقد تم عزل مادة حامض الكاموسك camosic acid والكاموسول camosol من أوراق الميرامية وهي المسؤولة عن هذه التأثيرات (Wang *etal.*, 2011) وقد يعزى أنخفاض وزن الخصى والبروستات والحويصلة المنوية في ذكور الجرذان المعاملة بمستخلص الميرامية مع اللتروزول. وبينت دراسة أُخرى أن استخدام المستخلص الزيتي للميرامية والمردقوش marjoram في ذكور الجرذان البالغة والمصابة بالسمنة من خلال تغذيتها على غذاء عالي الدهون لمدة 12 أسبوعاً منع جميع التغيرات السلبية الناتجة عن الغذاء عالي الدهون وقلل تجمع الدهون في الخصى (El-wakf *etal.*, 2015) وإن تأثير نبات الميرامية على تقليل تجمع الدهون في الخصى قد يكون السبب في الأنخفاض الحاصل في وزن الخصى في الدراسة الحالية. وأيضا ذكر Ninomiga *etal.* (2004) أن لمستخلص الميرامية تأثيرات مثبطة لأنزيم اللايبيز البنكرياسي ومثبط للدهون الثلاثية في الدم وبالتالي يقلل الوزن والسمنة في الفئران.

5-2 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على النسبة المئوية للنطف الحية، الميتة، المشوهة وعدد النطف.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول سببت أنخفاض معنوي في النسبة المئوية للنطف الحية وفي عدد النطف وزيادة معنوية في النسبة المئوية للنطف الميتة والمشوهة في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ، فضلاً عن أن المعاملة باللتروزول أدت إلى اختفاء كامل للنطف في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام. اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Shetty *etal.* (1998) التي أشارت إلى أن معاملة ذكور القردة البالغة بمثبط الأروماتيز GGP47645 عن طريق الفم سبب أنخفاض في عدد النطف وحركة النطف وفي مؤشر الخصوبة fertitiy index (عدد النطف × الحركة) وأنخفاض في عدد أرومات النطف الطولية وبينت دراسة ثانية تناولت خصوبة الجرذان البالغة من أمهات معرضة لمثبطات الأروماتيز أثناء الحمل أنخفاض في عدد النطف وفي الإنتاج اليومي للنطف، وقد ذكر Junker Walker and Nogues (1994) إن إعطاء اللتروزول لذكور الجرذان البالغة لمدة 6 أشهر لم يكن له تأثير على الخصى لكن معاملة الكلاب باللتروزول لمدة 3 أشهر سببت فرط تنسج خلايا لايدك مع توقف في عملية تكوين النطف. وسببت معاملة ذكور الجرذان البالغة بالأنسترازول لمدة سنة درجات مختلفة من فقدان الخلايا الجرثومية في النبيبات المنوية (Turner *etal.*, 2000). يؤدي الأستروجين دوراً مهماً في خصوبة الذكور (Jones *etal.*, 2007) ويعد التوازن ما بين الأندروجين والأستروجين ضروري للتطور الجنسي الطبيعي والتكاثر في الثدييات (Carreau *etal.*, 2003). ان استخدام مثبط الأروماتيز في الدراسة الحالية سبب أنخفاض في تركيز الأستروجين وبالتالي خلل في عملية تكوين النطف التي تمثلت بأنخفاض عدد النطف مقارنة مع مجموعة السيطرة. تتواجد مستقبلات الأستروجين في خلايا سرتولي والبربخ ويتواجد أنزيم الأروماتيز في الخلايا الجرثومية للقوارض وبالتالي ينتج الأستروجين في الخلايا الجرثومية ويؤدي دور في وظيفة الخلايا المولدة للنطف spermatogenic cells والخلايا الظهارية للبربخ (Eddy *etal.*, 1996) وهذا يقود إلى أن التغييرات الحاصلة في عدد النطف والنسب المئوية للنطف الحية والميتة والمشوهة في الدراسة الحالية ربما قد يكون سببها فقدان فعل وتأثير الأستروجين في خلايا سرتولي والخلايا الجرثومية (Eddy *etal.*, 1996) وإن إعاقة أو الخلل في فعل الأستروجين في القوارض باستعمال مثبطات الأروماتيز أو الاخلال في مستقبلات الأستروجين سبب اخلال عام في الخصوبة، وهناك دراسات أشارت لحدوث تدهور وضعف في وظيفة الخصى وضمور الخلايا الخلالية وخلل في وظيفة الظهارة المنوية وقلة في عدد النطف والفعالية الجنسية (Eddy *etal.*, 1996).

أن إحداث خلل صمي أما بواسطة المركبات ذات الفعل الأستروجيني أو الفعل المضاد للأستروجين يقلل عدد النطف ويزيد اضطرابات القناة التناسلية الذكرية (Skakkeback, 2004). يفرز كل من الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني من الفص الأمامي للغدة النخامية، ويعمل الهرمون المحفز للجريبات على تحفيز خلايا سرتولي ويسرع عملية تكوين النطف بينما الهرمون اللوتيني يحفز الخلايا الخلالية (خلايا لايدك) على تكوين وأفراز هرمون التستوستيرون المسؤول عن الصفات الجنسية الثانوية ويحفز عملية تكوين النطف وعند أرتفاع مستوى هرمون التستوستيرون فأنه يعمل على تحت المهاد والفص الأمامي من الغدة النخامية على تثبيط أفراز الهرمون المحرر للكونادوتروبين من تحت المهاد والهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات من الفص الأمامي للغدة النخامية (Finkelstein *etal.*, 1991)، أعطاء مثبطات الأروماتيز تثبط تأثير التستوستيرون على أفراز الكونادوتروبينات بشكل كامل وهذا يسبب زيادة في مستوى الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني عن المستوى الطبيعي (Finkelstein *etal.*, 1991)، أن هذا الخلل الهرموني المحدث باستخدام مثبط الأروماتيز قد يكون المسؤول عن الخلل المحدث في عملية تكوين النطف في الدراسة الحالية. ويمكن أن يعود الأنخفاض الحاصل في عدد النطف في الدراسة الحالية إلى خلل في عملية تكوين النطف الناتج عن تجمع السوائل في النبيبات المنوية والمحدث بسبب الأنخفاض في إعادة امتصاص السوائل من قبل النبيبات الصادرة فعند تثبيط أنزيم الأروماتيز أو إعاقة مستقبلات الأستروجين – ألفا أو استخدام مضادات الأستروجين في ذكور الفئران البالغة حدث أنخفاض في التعبير الجيني وتخليق البروتينات التي لها دور في إعادة امتصاص الماء مثل الاكوابورين aquaporin I– (Lee *etal*, . 2001) وقد تمت الإشارة في دراسة سابقة إلى أن قلة إعادة امتصاص السوائل في القنيوات الصادرة سببت توسع وتورم في النبيبات المنوية بسبب تجمع السوائل وأن الزيادة في ضغط السوائل تسبب تحطم في النبيبات المنوية وبالتالي خلل شديد في عملية تكوين النطف اقترن مع ضمور الخصى وأن هذه الفئران أظهرت أنخفاض في عدد وحركة وقابلية الإخصاب للنطف (Hess, 2014) وقد تبين من الفحص النسجي للدراسة الحالية ان معاملة ذكور الجرذان باللتروزول سبب عدم انتظام مع توسع في النبيبات المنوية، وعدم انتظام الانقسامات الخلوية للخلايا المنشأة للنطف، وهذا يؤيد نتائج الدراسة الحالية، أيضاً يمكن أن يعود الأنخفاض الحاصل في عدد النطف عند المعاملة باللتروزول في الدراسة الحالية إلى أن تثبيط تصنيع الأستروجين سبب خلل في عملية تكوين النطف spermiogenesis (نضج أرومات النطف إلى النطف ناضجة متحركة)، حيث أكدت دراسة قام بها Shetty *etal.* (1998) إن معاملة ذكور القردة البالغة بنظير اللتروزول analogue سبب أنخفاض 90% في إنتاج النطف وكشفت القياسات الخلوية cytometric عن أنخفاض في عدد أرومات النطف الدائرية والطولية حيث

أكدت هذه الدراسة حدوث خلل في تمايز أرومات الدائرية إلى أرومات طولية مؤدية إلى عدد أقل من النطف ولاحقاً العقم، فضلاً عن ذلك فأن التأثير السلبي للتروزول على عدد النطف ونسب النطف الحية والميتة والمشوهة قد يعود إلى النضج الضعيف وغير السوي للنطف خلال عبور البربخ وقد يكون ذلك بسبب فرط تكثيف النطف hypercondensation بسبب نقص الأستروجين (Shetty *etal.*, 1998). ويمكن أن تعزى النتائج السلبية الناتجة عن المعاملة بمثبط الأروماتيز في الدراسة الحالية إلى الأنخفاض الحاصل في تركيز الأستروجين الذي يحمي الخلايا من الإجهاد التأكسدي والموت المبرمج، وهذا ما اكدته الدراسة الحالية لفحص تركيز الاستروجين (Henderson, 1997)، حيث يمكن أن يعمل الأسترادايول بصورة مباشرة وبالتراكيز العالية ككاسح للمؤكسدات فضلاً عن تثبيطه أكسدة البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (Mooradian, 1993) ويزيد الأستروجين مستويات الكلوتاثايون في خلايا الجهاز العصبي المركزي كالخلايا العصبية والخلايا الدبقية (Schmidt *etal.*, 2002). وتقترن المستويات العالية من أصناف الأوكسجين الفعالة والمستويات المنخفضة من القابلية الكلية لمضادات الأكسدة في السائل المنوي والدم مع أسباب متنوعه لفقدان خصوبة الذكور (Lewis *etal.*, 1995). ويمكن أن يعود تأثير اللتروزول السلبي على النطف إلى أن الأنخفاض الحاصل في تركيز الأستروجين قد سبب زيادة في حدوث الموت المبرمج للخلايا، وحيث ذكر Spyridopoulos *etal.* (1997) إن الأستروجين يثبط الموت المبرمج للخلايا الظهارية المبطنة للأوعية الدموية. أظهرت نتائج الدراسة الحالية إلى أن إعطاء بذور الكتان قد سبب أنخفاض معنوي في النسبة المئوية للنطف الحية والعدد الكلي للنطف وزيادة معنوية في النسب المئوية للنطف الميتة مقارنة مع السيطرة في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ ومن عمر الفطام ولم تحدث معاملة ذكور الجرذان بعمر البلوغ ببذور الكتان مع اللتروزول تحسن للتأثير السلبي للمعاملة باللتروزول وللمعايير قيد الدراسة ومع أن معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام ببذور الكتان مع اللتروزول أحدثت زيادة معنوية في عدد النطف حيث لوحظ وجود نطف في شريحة العد بالمقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده التي أختفى فيها النطف لكن العدد الكلي للنطف والنسبة المئوية للنطف الحية أقل معنوياً والنسبة المئوية للنطف الميتة والمشوهة ظهرت مرتفعة معنويا مقارنة مع مجموعة السيطرة. اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Assinder *etal.* (2007) ذكرت أن تغذية ذكور الجرذان البالغة على غذاء عالي المحتوى من الأستروجينات النباتية لمدة 24 يوم سببت أنخفاض معنوي في عدد النطف في البربخ وأنخفاض حجم أرومات النطف الدائرية والطولية وزيادة في أقطار تجاويف النبيبات المنوية وزيادة في الموت المبرمج للخلايا النطفية وأرومات النطف الدائرية. وذكرت دراسة قام بها Delclose *etal*,. (2001) أن معاملة الإناث بالجنستين خلال الحمل ومدة الرضاعة وعند

الفطام مع استمرار المعاملة إلى عمر البلوغ سببت أنخفاض في وزن البروستات وتأخر في عملية تكوين النطف. وذكر Eustache *etal.* (2009) إن تعرض ذكور الجرذان المزمن للجنستين سبب عملية تكوين نطف غير طبيعية وتغيير في حركة النطف وتقليل حجم النطف. بينما لا تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Correa *etal.* (2017) التي أشارت إلى إن تغذية ذكور الجرذان المستمرة والطويلة الامد لبذور الكتان 25% مع العليقة من عمر الرضاعه وإلى عمر 250 يوماً سببت زيادة معنوية في مستوى الأستراديول ولم تحدث تغيير معنوي في مستوى التستوستيرون في الدم لم يكن له تأثيرات سلبية على تركيب الخصى والبربخ والخلايا التي تساهم في عملية تكوين النطف، ولا تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Blesbois *etal.* (1997) التي ذكر فيها أن تغذية الديكة على غذاء غني بحامض باللينولينك مثل (بذور الكتان) سببت زيادة في الأحماض الدهنية في النطف وتحسن في نوعية النطف وبالتالي زيادة الخصوبة، وقد يعود سبب الأنخفاض في عدد النطف والنسبة المئوية للنطف الحية والزيادة في النسبة المئوية للنطف الميتة في المعاملة ببذور الكتان إنها أظهرت تأثير مضاد للأستروجين حيث تحتوي بذور الكتان كميات كبيرة من حامض ألفا- لينولنك وهو أغنى مصدر للكنان وأن اللكنان يشابه الأستروجينات الداخلية المنشأ وهو يظهر تأثيرات أستروجينية وتأثيرات مضادة للأستروجين وتعتمد هذه التأثيرات على مستويات هرمون الأستروجين الداخلية، فعندما يكون مستوى هرمون الأستروجين الداخلي منخفض يرتبط اللكنان مع مستقبلات الأستروجين ويحدث فعل مشابه لفعل الأستروجين وعلى العكس عندما يكون مستوى الأستروجين الداخلي عالي فأن اللكنان يتنافس مع الأستراديول للأرتباط مع مستقبلات الأستروجين ويرتبط مع مستقبلات الأستروجين ويمنع فعل الأستراديول الداخلي المنشأ الأكثر قوة مؤديا إلى تأثيرات مضادة للأستروجين (Jordon *etal.*, 1985). أيضاً ذكرت دراسة أُخرى أن للأستروجينات النباتية تأثيران أما إنها تعمل كشادة أو تعمل كضادة بالاعتماد على تراكيزها عند الإعطاء أو بالاعتماد على تركيز الأستروجين في البيئة (الجسم)، ففي التراكيز المنخفضة يعمل الجنستين كشاد ويحفز إنقسام خلايا سرطان الثدي المعتمد على الأستروجين بينما في التراكيز العالية للجنستين فهو يثبط نمو الخلايا المحفز بالأستروجين (Ososki and Kennelly, 2003). وذكر Hwang *etal.* (2006) أن متايضات الأيزوفلافون تعمل كشاد لمستقبلات الأستروجين في البيئة التي يكون فيها تركيز الأستروجين منخفض (مستوى الأستروجين في النساء بعد سن اليأس) لكن يعمل كضاد لمستقبلات الأستروجين في البيئة التي يكون فيها تركيز الأستروجين عالي (مستوى الأستروجين في النساء قبل سن اليأس). ويعود التأثير المزدوج للأستروجينات النباتية إلى مقدرة الأيزوفلافون على الأرتباط مع كلا النوعين من مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا لكن ألفة أرتباطه مع مستقبل الأستروجين – بيتا أعلى من ألفة أرتباطه مع مستقبل

الأستروجين – ألفا وإن الاختلاف هذا في ألفة الأرتباط مع مستقبلات الأستروجين تسمح للأيزوفلافون أن يحدث تأثيرات أستروجنية وتأثيرات مضادة للأستروجين بالاعتماد على نوع النسيج والمحتوى الداخلي المنشأ للأستروجين (Dixon, 2004). ويمكن أن يعود السبب في النتائج السلبية للمعاملة ببذور الكتان في الدراسة الحالية إلى أن تعرض ذكور الجرذان إلى غذاء عالي بالأستروجينات النباتية عطل disrupts عملية تكوين النطف وسبب زيادة في الموت المبرمج للخلايا الجرثومية (Assinder *etal.*, 2007) أو قد يرجع تأثير بذور الكتان السلبي في الدراسة الحالية إلى قصر مدة المعاملة ببذور الكتان، حيث أن تغذية أناث الجرذان على عليقة احتوت بذور الكتان 25% خلال مدة الرضاعة واستمرار تغذية ذكور الجرذان بعد الفطام على الغذاء نفسه إلى عمر 250 يوماً سبب زيادة في تركيز هرمون الأسترادايول ولم يحدث تغيير في تركيز هرمون التستوستيرون ولم تسبب المعاملة تأثيرات ضارة على شكل القضيب (Cardozo *etal.*, 2012).

وقد يعود السبب في عدم وجود تأثير محسن لبذور الكتان في المجموعة المعاملة ببذور الكتان مع اللتروزول إلى تداخل اللتروزول مع بذور الكتان وتأثيره على امتصاص بذور الكتان من الأمعاء، وقد يعود السبب في زيادة عدد النطف في ذكور الجرذان المعاملة ببذور الكتان مع اللتروزول من عمر الفطام إلى أنه سبب أرتفاع حسابي غير معنوي في تركيز الأستروجين في مصل الدم في الدراسة الحالية وهذا يتفق مع دراسة قام بها Cardozo *etal.* (2012) بينت أن التناول المستمر والطويل لبذور الكتان 25% مع الغذاء من قبل ذكور الجرذان من عمر الرضاعة والى عمر 250 يوماً سبب زيادة معنوية في مستوى الأسترادايول –17 بيتا. حيث أن بذور الكتان مصدر غني باللكنان والذي يعد من الأستروجينات النباتية التي تمتلك تركيب حلقي ثنائي الفينول مشابه لما موجود في الأستروجينات الداخلية المنشأ وهو يحدث تأثيرات هرمونية (Brooks *etal.*, 2004). ويمكن أن يعود التأثير الايجابي لبذور الكتان مع اللتروزول مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحدها في ذكور الجرذان بعمر الفطام على عدد النطف إلى كونه مصدر غني بالحامض الدهني لينولنك والذي هو مادة بادئة غير مباشرة للبروستاكلاندينات التي بدورها تسرع حركة النطف واختراق النطف المخاط في عنق الرحم وله أهمية للوظيفة التناسلية الطبيعية للذكور والإناث (Bygedeman, 1987).

وبينت نتائج الدراسة الحالية إن معاملة ذكور الجرذان بعمر البلوغ وذكور الجرذان من عمر الفطام بمستخلص الميرامية سبب أنخفاض معنوي في عدد النطف مقارنة مع السيطرة بينما سبب إعطاء مستخلص الميرامية مع اللتروزول لذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ وذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام زيادة معنوية في العدد الكلي للنطف وفي النسب المئوية

للنطف الحية وأنخفاض معنوي في النسب المئوية للنطف الميتة والمشوهة بالمقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول ولكن هذه القيم لم ترجع إلى مستوى مجموعة السيطرة وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها .Bansode *etal* (2014) أشارت إلى أن أعطاء مستخلص جذور الميرامية نوع *Salvia Haematodes* بجرعة (50 و300 ملغم/كغم) لذكور الجرذان البالغة لمدة 30 يوماً سببت زيادة معنوية في عدد أورومات النطف في النبيبات المنوية وعدد نطف البربخ وأن مستخلص جذور الميرامية سرع وظيفة الخصية والسلوك الجنسي في ذكور الجرذان. وبينت دراسة ثانية قام بها.AL-Chalabi *etal* (2016) إن إعطاء المستخلص المائي للميرامية بجرعة (300 ملغم/كغم) لمدة 5 أسابيع لذكور الجرذان البالغة والمستحدث فيها داء السكر بالألوكسان (100 ملغم /كغم) سبب تحسن معنوي في جميع الوظائف الخصوية (العدد الكلي للنطف وشكل النطف وحيوية النطف وحركة النطف) فضلاً عن أنخفاض في مستوى السكر بالدم مقارنة مع الجرذان المستحدث بها داء السكر وغير المعاملة بالمستخلص المائي للميرامية. يعود التأثير الايجابي لمستخلص الميرامية على عدد النطف ونسب النطف الحية والميتة والمشوهة في ذكور الجرذان المعاملة باللتروزول إلى مكونات الميرامية حيت تحتوي الميرامية على التيربنويد والفلافونويد واللذان يعدان أستروجينات نباتية وقد يكون لها تأثير معوض لنقص الأستروجين الناتج عن المعاملة باللتروزول في الدراسة الحالية (Yurtseven *etal*., 2008). وقد ذكر AL-Chalabi *etal* (2016) أن تأثير الميرامية قد يعود إلى تأثيراتها الايجابية على محور هرمونات الغدة النخامية والخصى من خلال زيادة مستويات هرمون التستوستيرون والهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات وان تأثير الميرامية على معايير خصوبة الذكور يعود إلى تأثير مكونات الميرامية والمتضمنة فيتامين E, C والفلافونويد ومضادات الأكسدة، ولمستخلص الميرامية القابلية على تحفيز نمو الخصى ويزيد تكاثر ونضج وتمايز النطف (Al-Chalabi *et al*., 2016). ذلك بسبب احتوائها على الصابونين والقلويات في تركيبها وتحتوي الميرامية على فيتامينات E, C والفلافونويد والمركبات الفينولية التي تعمل على تنظيم مسار نقل الإشارات لنمو الخلايا وتكاثرها وتعدل فعالية الأنزيمات التي تقترن مع إزالة السموم وتحفيز الجهاز المناعي وإصلاح الحامض النووي الرايبوزي منقوص الأوكسجين وتنظيم أيض الهرمونات (Oakenfull, 1996). قد يعود التأثير الايجابي لمستخلص الميرامية لأحتوائها على الزيوت الأساسية التي بدورها تحتوي مكونات نشطة والزيوت الأساسية هي مزيج من مواد طبيعية ومتطايرة وتتصف برائحة قوية وتتولد من النباتات الأروماتية كمتاضيات ثانوية والمكونات النشطة هي التيربينويدات التي تحتوي مواد يمكن أن تحور فعالية المستقبل المنشط لإنقسام البيروكسيسوم – peroxisome proliferator activated receptor وهو عامل نسخ يعتمد على اللجين ligand dependent

transcription factors ويعود إلى مستقبلات النواة وتلعب الزيوت النباتية هذه دوراً في الأتزان البدني للطاقة والوظائف التكاثرية (Desousa, 2012) وقد يعود تأثير الميرامية إلى خصائصها القوية المضادة للأكسدة التي تعزى إلى مكوناتها من المركبات الفينولية وخصوصا حامض الروزمارنك، حيث أن لمستخلص الميرامية تأثير مضاد للأكسدة وبذلك فهو يعمل على تحسين الوظيفة التكاثرية للذكور (Capek, 2004). وأن مكونات الميرامية وعلى الأخص فيتامين E, C والفلافونويدات ومضادات الأكسدة تعزز من الوظيفة الطبيعية لخلايا لايدك (Lindi *etal.*, 2005). وبينت دراسة قام بها Cristova *etal.*(2005) أن أعطاء شاي الميرامية للفئران والجرذان يزيد فعالية الكلوتاثايون اس ترانسفريز GST في الكبد ويمنع نفاذ الكلوتاثايون وبيروكسدة الدهون المحدثة بواسطة العوامل المؤكسدة.

3-5 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على تركيز هرمون الأستروجين، التستوستيرون، الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني في الدم.

أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى أن معاملة ذكور الجرذان البالغة وذكور الجرذان من عمر الفطام باللتروزول سبب أنخفاض معنوي في تركيز هرمون الأستروجين والهرمون اللوتيني في الدم وزيادة معنوية في تركيز الهرمون المحفز للجريبات وإن إعطاء اللتروزول لذكور الجرذان البالغة كذلك عمر الفطام سبب زيادة معنوية في تركيز هرمون التستوستيرون في الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة. اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Mauras *etal.* (2000) ذكرت إن إعطاء مثبط الأروماتيز الأنسترازول للذكور الشباب بعمر (15 -22) سنة سبب أنخفاض 50% في تركيز الأسترادايول في الدم وزيادة في تركيز هرمون التستوستيرون والهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات مع رجوع هذه الهرمونات إلى قيمها الطبيعية عند توقف إعطاء الأنسترازول. وأشارت دراسة ثانية إلى أن إعطاء اللتروزول لإناث الجرذان البالغة سبب أنخفاض في مستويات الأسترادايول والبروجسترون مع زيادة في مستويات هرمون التستوستيرون والهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات في الدم (Kafali *etal.*, 2004). وذكر Turner *etal.* (2000) إن معاملة ذكور الجرذان البالغة بالأنسترازول لمدة 19 اسبوعاً سبب زيادة معنوية في تركيز هرمون التستوستيرون والهرمون المحفز للجريبات في الدم مع عدم حدوث أنخفاض في تركيز الأستروجين في الدم لكن المعاملة سببت أنخفاض في تركيز الأستروجين في السوائل الخصوية، إن الأنخفاض في تركيز الهرمون اللوتيني في الدراسة الحالية اتفق مع دراسة قام بها Bajpai *etal.* (2010) ذكرت إن إعطاء مثبط الأرومايتز اللتروزول (1 ملغم/كغم) لذكور الجرذان البالغة لمدة 60 يوماً سببت أنخفاض معنوي في تركيز الهرمون اللوتيني في الدم. يعود السبب في الأنخفاض في تركيز هرمون الأستروجين والزيادة في تركيز هرمون التستوستيرون

بالمعاملة بمثبط الأروماتيز في الدراسة الحالية لإعاقة مثبطات الأروماتيز تحول التستوستيون والذي يعد المادة الأساس لأنزيم الأروماتيز إلى أستروجين في الأنسجة المحيطية كما جاء في نتائج دراسة اجريت على القردة التي انخفض فيها تركيز الأستروجين 50% بالمعاملة بمثبطات الأروماتيز (Dukes *etal.*, 1996). وقد أكدت Kawakami *etal.* (2004) على فعالية استخدام مثبطات الأروماتيز كعلاج للكلاب التي فيها مستوى الأستروجين عالي في الدم. إعطاء مثبط الأروماتيز اللتروزول لذكور بالغة سليمة ثبط فعالية أنزيم الأروماتيز ومستوى الأسترادايول في الدم وأدى إلى زيادة في مستويات الكونادوتروبينات (Mauras *etal.*, 2000). وذكر Baravalle *etal.* (2006) أن تثبيط الأروماتيز يزيد مستويات التستوستيرون الداخلي المنشأ في أناث الجرذان. وذكر Raven *etal.* (2006) إنه على الرغم من أن تحرر الهرمون المحفز للجريبات يقع تحت سيطرة الأنهبين إلا أن للأسترادايول دور في تركيز الهرمون المحفز للجريبات في الرجال وان استخدام مثبطات الأروماتيز تسبب زيادة 3 مرات في تركيز الهرمون المحفز للجريبات في الذكور وهذا يتفق مع الزيادة الحاصلة في تركيز الهرمون المحفز للجريبات في الدم في الدراسة الحالية. يعود السبب في نتائج الدراسة الحالية إلى فعل الأستروجين المثبط لأفراز الكونادوتروبينات في الرجال من خلال العمل على مستوى الغدة النخامية (Bagatell *etal.*, 1994). فضلاً عن أن التستوستيرون يسبب أنخفاض معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات من خلال التغذية الاسترجاعية السالبة عند مستوى تحت المهاد والغدة النخامية ومن خلال تثبيط تحرر الهرمون المحرر للكونادوتروبين من تحت المهاد الذي بدوره يثبط تحرر الهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات من الفص الأمامي للغدة النخامية (Finkelstein *etal.*, 1991)، ولوحظ أن إعطاء مثبطات الأروماتيز للذكور ثبط التأثير المثبط للتستوستيرون على إفراز الكونادوتروبينات بشكل كامل وبالتالي سبب زيادة معنوية في إفراز الكونادوتروبينات مما دل على أن فعل التستوستيرون في تثبيط إفراز الكونادوتروبينات بالتغذية الاسترجاعية يعتمد على أرمتته إلى أستروجين عند مستوى الغدة النخامية وعندما أعطي الأسترادايول بدل مضاد الأروماتيز فإن مستوى الهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات انخفض معنويا (Finkelstein *etal.*, 1991) وهذا يفسر الزيادة الحاصلة في تركيز الهرمون المحفز للجريبات في الدراسة الحالية. وأشارت دراسة قام بها Shirai *etal.* (2009) أن إعطاء الأكزمستان ومضادات أروماتيز أُخرى لإناث الجرذان البالغة سبب أنخفاض في حجم الخلايا في منطقة الطرف القاصي pars distalis من الغدة النخامية وأن هذا التغيير سبب أنخفاض في وزن الغدة النخامية وأن هذا الأنخفاض أثر في مستقبلات الأندروجين في الغدة النخامية، وأحدث تثبيط في إفراز الهرمون اللوتيني وهذا قد يكون السبب في أنخفاض تركيز الهرمون اللوتيني في ذكور الجرذان المعاملة باللتروزول في الدراسة الحالية.

وبينت دراسة قام بها Pitteloud *etal.* (2008) إن إعطاء التستوستيرون للرجال المعالجين بمثبط الأروماتيز كيتوكونازول ketoconazole سبب أنخفاض في مستوى الهرمون اللوتيني من خلال ابطاء تكرار نبضات pulse frequency إفراز الهرمون المحرر للكونادوتوربين من تحت المهاد ويعود السبب في هذا التأثير إلى أحداث التستوستيرون تغذية استرجاعية سالبة لأفراز الهرمون اللوتيني عند مستوى الغدة النخامية من خلال أرمتته إلى الأستروجين، بينما هذا التأثير للتستوستيرون (التغذية الاسترجاعية) على الهرمون اللوتيني وليس الهرمون المحفز للجريبات عند مستوى تحت المهاد يكون في مسارين وهما التأثير المباشر على الهرمون اللوتيني من خلال أرتباط التستوستيرون مع مستقبلات الأندرومورثات والتأثير غير المباشر للتستوستيرون من خلال أرمتته إلى أستروجين، وبذلك فأن هرمون التستوستيرون يمكن أن ينظم مستوى الهرمون اللوتيني في الرجال عندما تركيز الأستروجين يكون متثبط وذلك من خلال التأثير المباشر على تحت المهاد ومن دون الأرمتة إلى الأستروجين ومن الممكن أن يكون هذا التأثير للتستوستيرون السبب في الأنخفاض الحاصل في تركيز الهرمون اللوتيني في الدراسة الحالية (Pitteloud *et al.*, 2008). وذكرت دراسة ثانية بإن الأسترادايول وحده وليس التستوستيرون مسؤول عن التغذية الاسترجاعية للهرمون المحفز للجريبات في الرجال بينما كلا التستوستيرون والأسترادايول لهما دور في التغذية الاسترجاعية للهرمون اللوتيني (Hayes *etal.*, 1999) وهذا يتفق مع أنخفاض تركيز الهرمون اللوتيني في الدراسة الحالية.بينت نتائج الدراسة الحالية إن إعطاء بذور الكتان سبب أنخفاض معنوي في تركيز هرمون الأستروجين في مصل الدم في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ مقارنة مع مجموعة السيطرة وزيادة معنوية في تركيز الهرمون اللوتيني في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام مقارنة مع مجموعة السيطرة وأن إعطاء بذور الكتان مع اللتروزول لذكور الجرذان بعمر البلوغ ومن عمر الفطام سبب أنخفاض معنوي في تركيز هرمون التستوستيرون والهرمون المحفز للجريبات مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده ولم يحدث تغيير معنوي وتحسن في تركيز هرمون الأستروجين والهرمون اللوتيني مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده. وسجلت دراسة إن إعطاء بذور الكتان للرجال المصابين بسرطان البروستات سبب أنخفاض 15% في تركيز التستوستيرون في الدم (Demark-Wahnefried, 2001). يمكن أن يرجع الأنخفاض في تركيز هرمون التستوستيرون في ذكور الجرذان البالغة والمعاملة ببذور الكتان مع اللتروزول والذي اثبتته نتائج الدراسة الحالية (انخفاض عدد خلايا لايدك) إلى الأنخفاض الحاصل في عدد خلايا لايدك والتنخر والتنكس في هذه الخلايا. وقد يعود الأنخفاض الحاصل في تركيز التستوستيرون إلى قدرة اللكنان الموجود في بذور الكتان على الأرتباط مع التستوستيرون وزيادة طرحه في الصفراء (Shultz and Howie, 1986). ويمكن أن يعود الأنخفاض في تركيز التستوستيرون إلى كون

اللكنان يقلل التستوستيرون (الكلي والحر) ويقلل أنزيم 5-ألفا ريدكتيز 5∝-reductase وهو الأنزيم الذي يحول التستوستيرون إلى شكله النشط وقد يرجع الأنخفاض الحاصل في تركيز هرمون التستوستيرون والهرمون المحفز للجريبات في ذكور الجرذان المعاملة باللتروزول وبذور الكتان في الدراسة الحالية إلى التأثيرات الأستروجينية لبذور الكتان حيث أنه على الرغم من كونه لم يسبب تغيير معنوي في تركيز هرمون الأستروجين لكنه سبب زيادة حسابية غير معنوية في تركيز الأستروجين مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده وذلك لكون بذور الكتان غنية باللكنان والذي يعد من الأستروجينات النباتية التي تمتلك تركيب حلقي ثنائي الفينول مشابه لما موجود في الأستروجينات الداخلية المنشأ (Brooks *etal.*, 2004) وأن الأستروجينات النباتية والأيزوفلافونات تحدث تأثيراتها بطرق عديدة قد تكون من خلال تصنيع وزيادة فعالية أنزيمات مشتركة في أيض الأستروجين وبالتالي تغيير التأثيرات البايولوجية للأستروجين والتستوستيرون الداخلي المنشأ فضلاً عن تثبيط أنزيم التايروسين كاينيز الذي يؤدي دور مهم في مسار نقل الإشارات داخل الخلية، كذلك تمتلك فعالية مضادة للأكسدة وبذلك توفر الوقاية للجسم (Yoon and park, 2014). ولم تحدت المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان في الدراسة الحالية تحسن في تركيز هرمون الأستروجين والهرمون اللوتيني في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ ومن عمر الفطام ولم تسبب رجوعها إلى قيم السيطرة وقد يعود السبب في عدم وجود تأثير لبذور الكتان إلى قصر مدة المعاملة في الدراسة الحالية حيث ذكرت دراسة أن تغذية أناث الجرذان خلال مدة الرضاعة على عليقة تحتوي بذور الكتان 25% وتغذية صغار الجرذان لهذه الأمهات على الغذاء نفسه إلى عمر 250 يوماً سبب زيادة في تركيز الأستروجين (Cardozo *etal.*, 2012) . ومن الممكن أن يعود السبب في عدم حدوث تحسن إلى جرعة بذور الكتان المستخدمة، حيث ذكر Delclos *etal.* (2001) أن تعرض الجرذان من عمر الرضاعة إلى جرع قليلة من الجنستين زاد من تركيز الهرمون اللوتيني، بينما الجرع العالية من الجنستين قلل من تركيز الهرمون اللوتيني.

سببت المعاملة بمستخلص الميرامية مع اللتروزول لذكور الجرذان بعمر البلوغ أنخفاض معنوي وتحسن في تركيز الهرمون المحفز للجريبات مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده وسبب إعطاء مستخلص الميرامية مع اللتروزول لذكور الجرذان من عمر الفطام زيادة معنوية وتحسن في تركيز هرمون الأستروجين وأنخفاض معنوي في تركيز هرمون التستوستيرون في الدم مقارنة مع مجموعة اللتروزول لوحده. اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Al-Chalabi *etal*.، (2016) ذكرت إن إعطاء المستخلص المائي للميرامية (300 ملغم/كغم) عن طريق الحقن بالبريتون لذكور الجرذان المستحدث فيها داء السكر بالألوكسان سبب أنخفاض

معنوي في تركيز هرمون التستوستيرون والهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني. واتفقت الزيادة في تركيز هرمون الأستروجين في الدراسة الحالية مع دراسة ذكرت أن أعطاء أيزوفلافون الصويا (200 ملغم / كغم) عن طريق الفم لأناث الجرذان خلال مدة الحمل والرضاعة والاستمرار بإعطاء الذكور الصغار الجرعة نفسها إلى البلوغ الجنسي سبب زيادة في تركيز هرمون الأستروجين (Piotrowska *etal.*, 2011). وبينت دراسة قام بها Rad *etal.* (2016) ان إعطاء حبوب الميرامية للنساء بعد سن اليأس سببت زيادة في تركيز الأستروجين وقد تعود هذه الزيادة إلى الفلافونويد الموجود في نبات الميرامية. وذكرت دراسة ثانية إن إعطاء مزيج من الميرامية ونبات الفصفصة alfalfa لأناث الفئران البالغة سبب زيادة معنوية في تركيز هرمون الأسترادايول (Mohaisen *etal.*, 2013). ولم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Ahmadi *etal.* (2013) ذكرت إن إعطاء مستخلص الميرامية بجرعة (500 و 200 ملغم / كغم) لذكور الجرذان سبب زيادة في مستوى هرمون التستوستيرون ولم يحدث تغيير معنوي في مستوى الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني في الدم. ولم تحدث المعاملة باللتروزول مع الميرامية تحسن في تركيز هرمون الأستروجين والتستوستيرون والهرمون اللوتيني في الذكور المعاملة بعمر البلوغ وفي الهرمون المحفز للجريبات والهرمون اللوتيني في الذكور المعاملة من عمر الفطام وقد يعود السبب في عدم وجود التأثير المحسن للميرامية وبذور الكتان في الدراسة الحالية إلى إن كل منهما غنيان بالأستروجينات النباتية وقد ذكر Hwang *etal.* (2006) أن الأستروجينات النباتية تعمل كشادة أو تعمل كضادة بالاعتماد على تركيزها أو تركيز الأستروجين في البيئة الداخلية. إن التعرض للأستروجين الخارجي يعزز التنافس الموضعي local competition مع الأستروجين الداخلي والذي بدوره يثبط إنتاج الأندروجين الخصوي (Wohlfahrt-Veje *etal.*, 2009). إن التأثيرات المختلفة في الدراسة الحالية تعود إلى كون كل من الميرامية وبذور الكتان مصادر غنية بالأستروجينات النباتية وكلاهما يظهر تأثيرات تعتمد على الجرعة ومدة المعاملة وتركيز الأستروجين الداخلي المنشأ.

5-4 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على تركيز الأوستيوكالسين، الأستيوبونتين والأسيتوبروتجرين في الدم.

وجد إن هناك أرتباط ايجابي مابين مستوى الأوستيوكالسين في الدم وعمر الأناث المسنات ويقترن الأوستيوكالسين مع الزيادة في تكوين العظم كنتيجة للزيادة في حدوث ارتشاف العظم ويمكن استخدام مستوى الأوستيوكالسين والأوستيوبونتين في الدم كمؤشر كيموحيوي في تشخيص الإصابة بتخلخل العظم (Mohammed *etal.*, 2015). فضلاً عن ذلك التعبير الوراثي العالي للأوستيوبونتين يسبب تنظيم up – regulation لحركة ناقضات العظم ويزيد من قابلية ناقضات

العظم على ارتشاف العظم مسبباً حدوث عالي لتحول العظم في تخلخل العظم في النساء بعد سن اليأس وبذلك فأن زيادة مستوى الأوستيوبونتين في المصل تعد كمؤشر لتخلخل العظام (Chang *etal.*, 2010). معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام باللتروزول في الدراسة الحالية سببت زيادة معنوية في تركيز الأوستيوبونتين والأوستيوكالسين في المعاملة بعمر البلوغ. اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Falahati- Nini *etal.* (2000) ذكرت إن إعطاء الأستروجين للرجال المسنين يؤدي دور في منع الزيادة في مؤشرات ارتشاف وبناء العظم. وذكر Tsunenari *etal.* (1988) أن تركيز الأوستيوكالسين يزداد في المرضى المصابين بتخلخل العظم وهو يعكس وظيفة بانيات العظم في إعادة تشكيل العظم. وأشارت دراسة ثانية Kumru *etal.* (2007) إن اعطاء اللتروزول (2 ملغم/كغم) والانسترازول (501 ملغم / كغم) لإناث الجرذان البالغة السليمة سبب أنخفاض معنوي في مستوى هرمون الأستراديول وزيادة معنوية في مستوى الأوستيوكالسين في الدم. وأشارت دراسة عن زيادة معنوية في مستوى الأوستيوكالسين والأوستيوبونتين في النساء بعد سن اليأس والمصابة بتخلخل العظام (Mohammed *etal.*, 2015). بينما لم تتفق الزيادة في تركيز الأوستيوكالسين في الدراسة الحالية مع دراسة ذكرت إن إعطاء اللتروزول (1 ملغم /كغم وزن الجسم) لذكور الجرذان قبل عمر البلوغ والى البلوغ لم يحدث تغيير معنوي في تركيز الأوستيوكالسين في الدم (Bajpai *etal.*, 2010). وقد يعود السبب في الزيادة الحاصلة في تركيز الأوستيوكالسين في عمر البلوغ والأوستيوبونتين في عمر الفطام في الدراسة الحالية إلى الأنخفاض في تركيز هرمون الأستروجين في الدم والناتج عن استخدام مثبط الأروماتيز اللتروزول حيث أن الأستروجين والأندروجين الهرمونات الجنسية الرئيسة التي تساهم في تكوين ونمو العظام وهذا ما أثبتته نتائج الدراسة الحالية حيث أكدت حدوث انخفاض معنوي في تركيز هرمون الاستروجين عند المعاملة منذ عمر الفطام الى البلوغ فضلا عن الانخفاض المعنوي في تركيز هرمون الاستروجين عند المعاملة بعمر البلوغ وتؤدي دور في المحافظة على توازن المعادن والعظام في الجسم (Ralston, 2009) ويرتبط الأستروجين مع تنظيم ارتشاف العظم والأندروجين مع تمايز خلايا بانيات العظم؛ لذلك فإن نقص الهرمونات الجنسية يمكن أن يسبب تخلخل في العظام ناتج عن فقدان العظم (Alexander, 2005). يؤثر هرمون التستوستيرون بصورة غير مباشرة على العظام في الذكور من خلال أرمتته إلى أستروجين، وأشرت حالة قلة العظم osteopenia وتخلخل العظم في الذكور الذين لديهم نقص في أنزيم الأروماتيز، مما يدل على دور أنزيم الأروماتيز في تركيب العظم في الذكور (Golds *etal.*, 2017). وللأستروجين دور مهم في نمو ونضج العظام فضلاً عن تنظيم عملية التحول العظمي عند البلوغ، وعلى مستوى الخلية فأن الأستروجين يثبط تمايز ناقضات العظم وبذلك يقلل عددها وبالتالي يقلل كمية الوحدات النشطة

في إعادة تشكيل العظم active remodeling units (Vaananen and Harkonen, 1996). فضلاً عن ذلك تساهم الستيرويدات الجنسية في أعلى فعل لهرمون النمو وعامل النمو المشابه للأنسولين خلال مدة البلوغ حيث إن للأستروجين تأثير على النمو الهيكلي خلال مدة البلوغ (Mauras, 2001). ولوحظ عند الغاء مستقبلات الأستروجين – ∝ في إناث الفئران (لأحداث حالة مماثلة لحالة تخلخل العظم في النساء عند سن اليأس) حدوث تحول عظمي عالي وتخلخل في العظم مع أنخفاض في كتلة العظم الرتقي وزيادة في عدد ناقضات العظم وفي تكوين العظم (Dupont *etal.*, 2000). يخلق الأوستيوكالسين ويعبر عنه في بانيات العظم لذلك يقترن مستوى الأوستيوكالسين مع التكوين العالي للعظم والتحول العالي للعظم high bone turnover (Rathore *etal.*, 2016). كذلك فأن الأوستيوكالسين يتحرر من قالب العظم bone matrix إلى الدم خلال عملية ارتشاف العظم وبالتالي تحدث زيادة في مستواه في الدم وتعد مؤشر لحدوث عملية التحول العظمي(Ivaska *etal.*, 2004) . يعد الأوستيوكالسين مؤشر لتحول العظم ويستخدم في تشخيص وتتبع follow-up الحدوث العالي لتحول العظم في تخلخل العظام (Verit *etal.*, 2006). وبينت نتائج الدراسة الحالية إن إعطاء بذور الكتان لذكور الجرذان البالغة سبب زيادة معنوية في تركيز الأوستيوكالسين بينما سببت معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام أنخفاض معنوي في تركيز الأوستيوكالسين. إن الزيادة الحاصلة في تركيز الأوستيوكالسين في الدم للذكور البالغة عند المعاملة ببذور الكتان اتفقت مع دراسة قام بها Maira *etal.* (2018) ذكرت أن إعطاء طحين بذور الكتان لإناث الجرذان خلال مدة الرضاعة والاستمرار بإعطاء بذور الكتان لصغار الجرذان الذكور بعد الفطام والى عمر 180 يوماً سبب زيادة معنوية في تركيز الأوستيوكالسين في الدم. وذكرت دراسة ثانية إن معاملة إناث الجرذان بزيت بذور الكتان خلال مدة الرضاعة سببت زيادة معنوية في تركيز الأوستيوكالسين في صغار الجرذان المواليد الذكور(Pereira *etal.*, 2016). وبينت دراسة قام بها Chiechi *etal.* (2002) والذي ذكر أن تناول النساء بعد سن اليأس غذاء غني بالصويا (مصدر الأستروجين النباتي) سبب زيادة معنوية في مستوى الأوستيوكالسين في الدم. هذه الزيادة في تركيز الأوستيوكالسين في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ في الدراسة الحالية قد تعود إلى امتلاك الأستروجين النباتي تأثير شاد وتأثير ضاد بالاعتماد على تركيز الأستروجين الداخلي المنشأ (Hwang *etal.*, 2006). وقد يعود السبب في الأنخفاض الحاصل في تركيز الأوستيوكالسين في الجرذان المعاملة ببذور الكتان من عمر الفطام إلى نقص في هرمون النمو حيث ذكرت دراسة أنخفاض تركيز الأوستيوكالسين في الدم في صغار الأنسان الذين لديهم نقص في تركيز هرمون النمو (Johansen *etal.*, 1990)، وذلك إن الأستروجين يزيد من إفراز هرمون النمو في الأولاد والبنات (Divya *etal.*, 2011)، وبينت النتائج في الدراسة الحالية إن

إعطاء بذور الكتان لذكور الجرذان من عمر الفطام سببت أنخفاض حسابي في تركيز الأستروجين في الدم، والذي من الممكن أن يكون قد سبب أنخفاض في تركيز هرمون النمو ومن ثم حدوث انخفاض في الاوستيوكالسين. وإن إعطاء بذور الكتان مع اللتروزول سبب أنخفاض معنوي في تركيز الأوستيوكالسين في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ وذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام مقارنة مع مجموعة اللتروزول ولم تسبب معاملة ذكور الجرذان من عمر الفطام ببذور الكتان مع اللتروزول تغيير معنوي في تركيز الأوستيوبونتين مقارنة مع مجموعة اللتروزول وسببت المعاملة بمستخلص الميرامية زيادة معنوية في تركيز الأوستيوبونتين في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام مقارنة مع السيطرة وإن إعطاء الميرامية مع اللتروزول سبب أنخفاض معنوي في تركيز الأوستيوكالسين في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام مقارنة مع اللتروزول ولم تحدث المعاملة بالميرامية مع اللتروزول تغيير معنوي وتحسن في تركيز الأوستيوبونتين في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام وتركيز الأوستيوكالسين في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ. أتفق الأنخفاض الحاصل في تركيز الأوستيوكالسين عند المعاملة ببذور الكتان والميرامية مع اللتروزول في الدراسة الحالية مع Filipovic *etal.* (2018) الذي بين أن إعطاء جنستين الصويا (30 ملغم / كغم) لذكور الجرذان المستاصلة الخصى سبب أنخفاض في تركيز الأوستيوكالسين في الدم. واشارت دراسة قام بها Arjmandi *etal.* (1998) أن تغذية النساء بعد سن اليأس على بذور الكتان (38 غم / اليوم) لمدة 12 أسبوعاً أحدث تأثيرات ايجابية في أيض العظام من خلال تقليل ارتشاف العظم ومن دون التأثير على تكوين العظم مما يؤدي في المحصلة اكتساب العظم وإن هذا التأثير لبذور الكتان يعود إلى وجود اللكنان وتركيبه المشابه للمركبات الأستروجينية. فضلاً عن ذلك ربما يكون للمستويات العالية من حامض اللينولنك في بذور الكتان دورا في المحافظة على العظم من خلال تثبيطها لتصنيع البروستاكلاندين الذي يحفز ارتشاف العظم (Tashjian *etal.*, 1972). أشارت دراسة قام بها Abdallah *etal.* (2010) إلى أن معاملة أناث الجرذان المسنة والفاقدة لدورات الشبق بالمستخلص المائي للميرامية منعت الزيادة في مستوى الفوسفتاز القاعدي والأوستيوكالسين والهرمون جنيب الدرقية. وحيث أن الأستروجينات النباتية في الميرامية تشابه الأستروجين في الشكل وقابلية الأرتباط مع مستقبلات الأستروجين، وبذلك تعمل على تعزيز امتصاص الكالسيوم من خلال مسار مستقبلات الأستروجين داخل خلايا الأمعاء (Setchell and Lydeking – Olsen, 2003). ويقترن إفراز الهرمون جنيب الدرقية مع تركيز الكالسيوم في الدم، حيث أن المستويات المنخفضة للكالسيوم تزيد من إفراز out put هرمون جنيب الدرقية والذي بدوره يحفز ارتشاف العظم بواسطة ناقضات العظم حيث يعمل الهرمون على تحرر الكالسيوم من العظم (Boden and Kaplan, 1990)، ويحفز

الهرمون جنيب الدرقية إنتاج الكالستريول calcitriolمن الكلية وبذلك يزيد امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وخفض شاي الميرامية تركيز الهرمون جنيب الدرقية في الدم معنويا وعمل على حماية العظم (Zhang *etal.*, 2006). وهذا يتوافق مع الأنخفاض في تركيز الأوستيوبونتين والأوستيوكالسين في ذكور الجرذان المعاملة بمستخلص الميرامية مع اللتروزول في الدراسة الحالية. تحدث الأستروجينات النباتية تأثيرها على العظام من خلال آليات عديدة حيث أن للجنستين تأثير محفز على تصنيع البروتينات وتحرر الفوسفتاز القاعدي ويلغى هذا التأثير blocked من خلال إضافة الأكتينومايسين actinomycin (دواء مضاد للسرطان يثبط عملية النسخ الخلوي) والسايكلوهكسمايد cycloheximide (مبيد فطريات طبيعي يثبط تصنيع البروتينات في الخلية) مما يبرهن إن للأيزوفلافون والجنستين تأثير على أحداث النسخ والترجمة (Setchell and Lydeking – Olsen, 2003). ويحفز الجنستين إنتاج الأوستيوبروتجرين من قبل بانيات العظم وبالتالي له تأثيرات للحفاظ على العظم bone-sparing effects، فضلاً عن إن للجنستين والديادزينdaidzin (أيزوفلافونات) يثبطان نشاط وفعالية ناقضات العظم من خلال الأرتباط مع مستقبلات الأستروجين محدثة آليات عديدة مثل الموت المبرمج للخلايا، تنشيط أنزيم البروتين تايروسين فوسفاتيز protein tyrosine phosphatase وتثبيط السايتوكاين وتغيير مستوى الكالسيوم داخل الخلية وفعالية مضادة للأكسدة (Gao and Yamaguchi, 1999). ويمكن أن يثبط إعطاء الأستروجينات النباتية تمايز وتنشيط ناقضات العظم ولاحقا فهي تزيد من تكوين العظم وتزيد من كثافة المعادن في العظام حيث تثبط الأستروجينات النباتية معدل ارتشاف العظم (Chiang and pan, 2013). وأن عدم حدوث تأثيرات ايجابية على قسم من معايير الدراسة الحالية عند إعطاء بذور الكتان ومستخلص الميرامية ممكن أن يعود إلى قصر مدة المعاملة حيث أشارت دراسة أن المعاملة ببذور الكتان مع الغذاء لمدة 180 يوماً سبب تأثير ايجابي على عظم الفخذ (Maira *etal.*, 2018). إن الأستروجينات النباتية قد تحدث تأثير مضاد للأستروجين، وذلك بالاعتماد على جرعتها وعلى تركيز الأستروجين الداخلي المنشأ (Hwang *etal.*, 2006). وقد يعود عدم وجود التأثير المحسن لمستخلص الميرامية على تركيز الأوستيوكالسين في الذكور البالغة وتركيز الأوستيوبونتين في الذكور المعاملة من عمر الفطام في الدراسة الحالية إلى احتواء الميرامية على مركبات متعددة الفينول ومن ضمنها حامض الكافيك caffic acid، والذي يسبب تأثيرات ضارة على العظم حيث إن إعطاء حامض الكافيك (10 ملغم / كغم) لإناث الجرذان سبب تأثيرات ضارة على الجهاز الهيكلي حيث سبب أنخفاض في عرض العظم السمحاقي width of periosteal osteoid والذي يؤشر حدوث خلل في تكوين العظام (Zych *etal.*, 2010) . واتفق هذا مع نتائج الفحص النسجي للدراسة الحالية وإن اختلاف التأثير للأستروجينات النباتية

ممكن أن يعود إلى درجة ألفتها مع مستقبلات الأستروجين حيث أن للأيزوفلافون ألفة أرتباط مع مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا مختلفة حيث أن ألفة أرتباطها مع المستقبلات- بيتا(87%) بينما ألفة أرتباطها مع مستقبلات الأستروجين – الفا(4%) وبذلك فأن الأستجابة تعتمد على توزيع مستقبلات الأستروجين في الأنسجة والفة الأستروجينات النباتية لها (Kuiper *etal.*, 1998).

5-5 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على تركيز المالونداياليديهايد والكلوتاثايون

سبب إعطاء اللتروزول في الدراسة الحالية زيادة معنوية في تركيز المالونداياليديهايد في دم ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ وذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام وأنخفاض معنوي في تركيز الكلوتاثايون في دم ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ. إن الزيادة في تركيز المالونداياليديهايد يدل على زيادة بيروكسدة الدهون مؤديا إلى تحطم الأنسجة وفشل في الآليات الدفاعية المضادة للأكسدة التي تمنع التكوين المفرط للجذور الحرة (Amresh *etal.*, 2007). يعود السبب في الزيادة الحاصلة في تركيز المالونداياليديهايد والإنخفاض في تركيز الكلوتاثايون إلى استخدام اللتروزول يرافق ذلك أنخفاض في تركيز الأستروجين في الدم في نتائج الدراسة الحالية حيث يعمل الأسترادايول بصورة مباشرة ككاسح للأكسدة (Mooradian, 1993) . ويثبط الأسترادايول أكسدة البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (Parini *etal.*, 1997) . اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Sener *etal.* (2005) ذكرت إن إعطاء الأستروجين لذكور الجرذان المصابة بتعفن الدم sepsis قلل تركيز المالونداياليديهايد ورفع تركيز الكلوتاثايون في الدم. واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة ثانية أشارت إلى إن إعطاء الأستروجين كان له تأثيراً مضاد للأكسدة تمثل بتقليل تركيز المالونداياليديهايد ورفع تركيز الكلوتاثايون في ذكور وإناث الجرذان المصابة بالفشل الكلوي المزمن (Kasimay *etal.*, 2009). وأوضحت دراسة قام بها De oliveira *etal.* (2018) أشارت إلى إن استئصال المبايض في الفئران سبب زيادة في مستوى بيروكسدة دهون الكبد والمتقدرات وأنخفاض في مستوى الكلوتاثايون المختزل وإن نقص الأستروجين في هذه الفئران سبب زيادة في تكوين بيروكسيد الهيدروجين في المتقدرات والبيروكسيسومات وسبب أنخفاض في فعالية جميع الأنزيمات المضادة للأكسدة. ويعمل الأسترادايول كمضاد للأكسدة من خلال التأثير المباشر على المورثات المشتركة في أيض الدهون والبروتينات الدهنية (Parini *etal.*, 1997). ويعد الأستروجين عامل قوي يمنع الأمراض التنكسية العصبية من خلال تنشيط الأنظمة الدفاعية المضادة للأكسدة وكسح أصناف الأوكسجين الفعالة وتحديد تحطم بروتينات المتقدارت وتحسين نشاط السلسلة الناقلة

للالكترونـات وتقلـل تحطـم الحـامض النـووي الرايبـوزي منقـوص الأوكسـجين للمتقـدرات (Mancini *etal.*, 2013).

وبينت الدراسة الحالية إن إعطاء بذور الكتان مع اللتروزول والميرامية مع اللتروزول سبب أنخفاض معنوي في تركيز المالونداياالديهايد وزيادة معنوية في تركيز الكلوتاثايون في دم ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ مقارنة مع مجموعة اللتروزول وإن إعطاء الميرامية لذكور الجرذان من عمر الفطام سبب زيادة معنوية في تركيز الكلوتاثايون في الدم. الأستروجينات النباتية ومن ضمنها الفلافونويدات مضادات للأكسدة قادرة على كسح الجذور الحرة وتثبط تأثيرها فضلاً عن حماية أغشية الخلايا والعضيات من التحطم المحدث بفعل أصناف الأوكسجين الفعالة، وبالتالي حماية العضيات ضد تأثير أصناف الأوكسجين الفعالة (Nijveldt *etal.*, 2001). وتتفاعل الفلافونويدات بصورة مباشرة مع الجذور الحرة لتكوين جذور فينولية phenolic radicals أقل نشاطا واكثر ثباتا(Hertzog and Tica, 2012). وتعمل الفلافونويدات كمضادات للأكسدة من خلال آلية أُخرى تتضمن تكوينها معقد مع الأيونات المعدنية مثل النحاس والحديد، حيث أن وجود الأيونات المعدنية يزيد من تركيز أصناف الأوكسجين الفعالة من خلال اختزال بيروكسيد الهيدروجين لإعطاء جذر الهيدروكسيل النشط، حيث ترتبط الفلافونويدات مع الأيونات المعدنية لتكوين معقدات وتثبط تكوين جذر الهيدروكسيل وتثبط أنزيمات مثل السايكلوأوكسجينيز واللايبوأوكسجينيز والمايكروسومل مونوأوكسجينز microsomal monooxygenase والكلوتاثايون– اس– ترانسفيريز glutathione s-transferase وال NADH – oxidase والمشتركة في تكوين أصناف الأوكسجين الفعالة، كذلك فأن الفلافونويدات تتداخل مع مضادات أكسدة فسلجية مثل فيتامين C وE وبذلك تزداد فعاليتها المضادة للأكسدة (Kumar and pandey, 2013). أتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Han *etal.* (2017) ذكرت إن إعطاء بذور الكتان 10% مع الغذاء لذكور الفئران المغذاة على غذاء عالى الدهن والكولسترول سببت أنخفاض معنوي في تركيز المالونداياالديهايد وزيادة معنوية في تركيز الكلوتاثايون. وأتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة ذكرت أن للميرامية تأثير واقي للكبد في ذكور الجرذان المستحدث فيها تسمم الكبد بالازثيوبرين azathioprine وانعكس تأثير الميرامية من خلال تقليل تركيز المالونداياالديهايد وتحسين تركيز الكلوتاثايون في الدم (Farhoudi *etal.*, 2011). يعود التأثير الايجابي لبذور الكتان على معايير الإجهاد التأكسدي كونه مصدر غني بأنواع مختلفة من الفينولات مثل اللكنان وحامض الفينول والفلافونويدات والفنيل بروبانويدز phenyl propanoids والتانينات tannins ذات الفعالية المضادة للأكسدة (Kasote, 2013). تلعب الفينولات في النباتات دور مهم في الحماية من الأكسدة الضوئية

photo – oxidation والحماية من الأمراض، وللمركبات الفينولية حلقة أروماتية مع واحدة أو أكثر من مجاميع الهايدروكسيل وقد توجد بصورة حرة أو تقترن مع السكريات والأسترات esters (Shahidi, 2000). ويعود التأثير المضاد للأكسدة والتأثير الكاسح للجذور الحرة للميرامية إلى مكوناتها من المركبات الفينولية والفلافونويدات (Stanojevic *etal.*, 2010). وذكر Sulniute *etal.* (2016) أن لأنواع الميرامية فعالية معنوية مضادة للأكسدة من خلال قابلية امتصاص جذر الأوكسجين لمحتواها الفينولي العالي وقابلية كسح الجذور. فضلاً عن ذلك فأن التأثيرات المضادة للأكسدة للمستخلص المائي للميرامية يعود إلى احتوائه على مزيج من المركبات الذائبة في الماء مثل الحامض الفينولي (Zupko *etal.*, 2001). وذكر lima *etal.* (2007) إن للميرامية تأثير مضاد للأكسدة على مستوى الخلية ومانع لموت الخلايا، ولبيروكسدة الدهون ولنفاذ الكلوتاثايون في خلايا نسيج الورم الكبدي للإنسان في مزرعة النسيج human hepatoma cell line وإن قابلية الميرامية على زيادة مستويات الكلوتاثايون تكون من خلال تصنيع الكلوتاثايون.

ولم يحدث إعطاء بذور الكتان مع اللتروزول والميرامية مع اللتروزول في الدراسة الحالية تحسن معنوي في تركيز المالونداياالديهايد مقارنة مع مجموعة اللتروزول في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام. وقد يعود السبب في عدم وجود تحسن معنوي إلى مدة المعاملة أو الجرعة المستخدمة، إن المعاملة المستمرة والطويلة ببذور الكتان 25% مع الغذاء لذكور الجرذان من عمر الرضاعة والى عمر 250 يوماً سببت زيادة معنوية في تركيز الأستراديول في الدم (Cardozo *etal.*, 2012).

5-6 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية.

بينت نتائج الدراسة الحالية إن إعطاء اللتروزول لذكور الجرذان بعمر البلوغ ومن عمر الفطام سبب أنخفاض معنوي في النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية لعظم الفخذ. وقد يعود السبب في ذلك إلى الأنخفاض الحاصل في تركيز الأستروجين الناتج عن إعطاء اللتروزول، حيث إن الأستروجين ضروري لصحة العظم في الذكور الصغيرة العمر والمسنة (Center *etal.*, 1999). وللأستروجين تأثير على أيض العظام في الذكور (Amin *etal.*, 2000)، فضلاً عن ذلك فأن للتستوستيرون تأثيرات مفيدة على تحول العظم وكتلة العظم وتكون هذه التأثيرات من خلال أرمتته إلى أستراديول بواسطة أنزيم الأروماتيز (Snyder *etal.*, 1999) . وذكر Sasano *etal*.، (1997) أن للتستوستيرون تأثير غير مباشر على العظم من خلال تحويله إلى أستروجين بواسطة أنزيم الأروماتيز الموجود في

بانيات العظم. وسجلت حالة تخلخل العظم وقلة العظم في الذكور الذين لديهم نقص في أنزيم الأروماتيز (Rochira and Carani., 2009.) وقد بينت دراسة أن فرط التعبير الوراثي وتخليق أنزيم الأروماتيز في بانيات العظم للفئران سبب زيادة في سمك وكثافة المعادن في العظم الحويجزي وقلة في عدد ناقضات العظم (Sjogren *etal.*, 2009). ذكرت دراسة Vandenput *etal.* (2002) التي اتفقت مع نتائج الدراسة الحالية إن إزالة مستقبلات الأستروجين من الفئران سببت أنخفاض في تطور ونمو العظم الحويجزي والعظم القشري. فضلاً عن ذلك فقد بينت دراسة أن الطفرات في مورثات أنزيم الأروماتيز أو في مستقبلات الأستروجين سببت أنخفاض تركيز الأستروجين في الدم مع كتلة عظمية منخفضة ونقص في انغلاق مشاش العظم في الرجال (Bilezikian *etal.*, 1998).

سببت المعاملة ببذور الكتان والميرامية في الدراسة الحالية أنخفاض معنوي في النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ ومن عمر الفطام، ولم تسبب المعاملة ببذور الكتان مع اللتروزول والميرامية مع اللتروزول تحسن في النسبة المئوية للمساحة السطحية للعظم وسمك الحويجزات العظمية في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ ومن عمر الفطام مقارنة مع مجموعة اللتروزول. وقد يعود السبب في التأثير السلبي للمعاملات المنفردة والمعاملات المزدوجة في الدراسة الحالية إلى الجرعة المستخدمة لبذور الكتان والميرامية، حيث ذكرت دراسة أن الأستروجينات النباتية يمكن أن تحافظ على صحة العظم وتؤخر أو تمنع حدوث تخلخل العظم، لكن تأثيرها في بانيات العظم وأسلاف الخلايا العظميةosteoprogenitor يكون ثنائي الطورbiphasic ومعتمداً على الجرعة ، حيث إنها تحفز تكوين العظم بالجرع المنخفضة وتثبط تكوين العظم في الجرع العالية (Dang and Lowik, 2005). وذكر Anderson *etal.* (1998) إن الجرع المنخفضة للجنستين (0.5 ملغم / يوم) عملت كشادة لمستقبلات الأستروجين بينما الجرع العالية من الجنستين (5 ملغم / يوم) كانت أقل فعالية وأحدثت تأثيرات معاكسة على العظام في الجرذان. ولم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Filipovic *etal.* (2018)بينت إن إعطاء جنستين الصويا بجرعة (30 ملغم / كغم) تحت الجلد لذكور الجرذان المستأصلة الخصى سبب زيادة في مساحة العظم الحويجزي cancellous bone area وسمك الحويجزات وعددها.

5-7 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على عدد خلايا لايدك، خلايا سرتولي، قطر النبيب المنوي وسمك ظهارة النبيب المنوي.

بينت نتائج الدراسة الحالية إن إعطاء اللتروزول سبب أنخفاض معنوي في عدد خلايا لايدك في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام. ويرافق الأنخفاض في عدد خلايا لايدك مع أنخفاض تركيز الأستروجين في الدم الملاحظ في هذه المجموعة، حيث يخلق الأستروجين في خلايا لايدك، سرتولي والخلايا الجرثومية والحاوية على مستقبلات لهرمون الأستروجين مما يدل على إن الأستروجين يؤدي دور مهم في وظيفة ونمو هذه الخلايا (Abney, 1999; Carreau *etal.*, 2003). وقد يعود سبب قلة عدد خلايا لايدك إلى نقص تركيز الأستروجين المسبب لموتها حيث يمنع الأستروجين حدوث الموت المبرمج للخلايا، وتسبب المتقدرات بدء حدوث الموت المبرمج وذلك من خلال تحرر السايتوكروم – C منها وبالتالي يقل مستوى السايتوكروم –C في أغشية المتقدرات وبالتالي حدوث خلل في السلسلة التنفسية للمتقدرات، وقد وجد إن الأسترادايول يمنع تحرر السايتوكروم من المتقدرات وبالتالي يزيد كفاءة السلسلة التنفسية ويقلل من تكوين البيروكسيد ويمنع حدوث الموت المبرمج للخلايا (Andrabi *etal.*, 2004).

ذكر Verma and Krishna (2017) إن إعطاء اللتروزول لذكور الفئران سبب تغيرات في نسيج الخصى وتكاثر الخلايا وبقائها وسبب حدوث الموت المبرمج من خلال تأثيره على تكوين الهرمونات الستيرويدية. وقد يعود السبب في حدوث موت الخلايا إلى نقص تركيز الأستروجين الذي قد يسبب أنخفاض مستقبلات الأنسولين في خلايا الخصى وبالتالي يقل تأثير الأنسولين فيها ويتثبط نقل الكلوكوز إلى داخل الخلايا وان أنخفاض مستوى الكلوكوز في خلايا الخصية قد يقلل من اللاكتات lactate الذي يجهز الطاقة اللازمة لتطور وحياة الخلايا وبالتالي يقلل تكاثر الخلايا وبقائها ويزيد الموت المبرمج لهذه الخلايا (Verma and Krishna, 2017).

وبينت الدراسة الحالية أن أعطاء بذور الكتان سبب أنخفاض معنوي في عدد خلايا لايدك في ذكور الجرذان المعاملة بعمر الفطام وان أعطاء اللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية سبب أنخفاض معنوي في عدد خلايا لايدك مقارنة مع مجموعة اللتروزول ولم يحسن في أعداد هذه الخلايا، وقد يكون السبب في التأثير السلبي لبذور الكتان هو تأثيره كمضاد للأستروجين، حيث أشارت دراسة قام بها Musameh *etal.* (2014) أن أعطاء الجنستين لإناث الجرذان الحوامل (10 و100 ملغم / كغم) والاستمرار بالأعطاء خلال مدة الرضاعة إلى عمر 5 أسابيع ممكن أن يكون له تأثير مضاد للأستروجين أو يكون له تأثير أستروجيني على

تطور ووظيفة الجهاز التناسلي، انعكس ذلك من خلال الأنخفاض في وزن الخصى وتركيز التستوستيرون مع عدم حدوث تغييرات ايجابية على اقطار النبيبات المنوية وسمك الظهارة المنوية وخلايا لايدك وسرتولي (Musameh *et al*., 2014). وقد يرجع الأنخفاض في عدد خلايا لايدك عند المعاملة بالأستروجينات النباتية في الدراسة الحالية إلى أن الأستروجينات النباتية قد سببت حدوث موت مبرمج لهذه الخلايا، حيث إن أعطاء كميات كبيرة من الأستروجينات النباتية مع الغذاء قد تسبب خلل في عملية تكوين النطف وتزيد من حدوث الموت المبرمج للخلايا الجرثومية وأورمات النطف (Assinder *etal*., 2007). ويمكن أن يرجع الأنخفاض في عدد خلايا لايدك في الدراسة الحالية إلى أن المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان والميرامية سببت أنخفاض معنوي في تركيز الهرمون اللوتيني في الدم وهذا ما ظهر في نتائج الدراسة الحالية. الهرمون اللوتيني يؤدي دور رئيسي في تنظيم وظيفة وتكاثر خلايا لايدك (Rao, 2005). واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Musameh *etal*. (2014) ذكرت إن أعطاء الجنستين (10 و100 ملغم / كغم) لإناث الجرذان الحوامل والاستمرار بالمعاملة خلال مدة الرضاعة إلى عمر 5 أسابيع لم يكن له تأثير محسن وايجابي على خلايا لايدك وخلايا سرتولي.

وبينت نتائج الدراسة الحالية إن إعطاء اللتروزول سبب أنخفاض معنوي في قطر النبيبات المنوية وفي سمك الظهارة المنوية، أتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها At-Taras *etal*. (2013) ذكرت أن إعطاء اللتروزول (0.1 ملغم / كغم) من عمر أسبوع واحد إلى عمر 8 أشهر لذكور الخنازير سبب قلة في قطر تجويف النبيب المنوي وأنخفاض وزن الخصى وعدد أقل من أرومات النطف وخلايا سرتولي لدى ذكور الجرذان البالغة وذكور الجرذان المعاملة باللتروزول منذ الفطام الى عمر البلوغ. قد يعود السبب في أنخفاض قطر النبيبات المنوية وسمك الظهارة المنوية إلى غياب دور الأستروجين عند إعطاء اللتروزول، ذلك إن الأستروجين يؤدي دور مهم في تنظيم تطور ووظيفة الخصى وعملية تكوين النطف، وهو يمنع الموت المبرمج للخلايا الجرثومية داخل النبيبات المنوية (Oliveira *etal*., 2005). وإن أنخفاض تركيز الأستروجين في الدراسة الحالية سبب تغيرات نسجية في خصى ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ ومن عمر الفطام الشكل (2، 3، 10، 11) تمثلت بعدم انتظام الإنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف spermatogenic cells وخلو تجاويف بعض النبيبات المنوية من النطف وأرومات النطف مع وجود تنكس ونخر في خلايا سرتولي والخلايا المبطنة للنبيبات المنوية وأنخفاض في وزن الخصى، وأن التغييرات النسجية هذه بمجملها قد تكون المسؤولة عن الأنخفاض في قطر النبيبات المنوية وسمك الظهارة المنوية. وبينت دراسة

إن إزالة مستقبلات الأستروجين – ألفا من خلال أعطاء مضاد الأستروجين ICI 182, 780 (astrazeneca) لذكور الفئران لمدة 100 – 150 يوماً سببت ضمور الخصى وفقدان الخصوبة وأنخفاض في أرتفاع ظهارة القنيوات الصادرة ولم يتم قياس قطر النبيبات المنوية في هذه الدراسة لضمورها (Oliveira *etal.*, 2001) . يمكن أن يكون الخلل الناتج عن نقص تركيز الأستروجين والمتمثل بفقدان النبيبات المنوية لوظيفتها السوية في عملية تكوين النطف والأنخفاض المعنوي في عدد النطف في الدراسة الحالية مما أدى إلى أنخفاض اقطارها وسمك ظهارتها المنوية، حيث سببت إزالة مستقبلات الأستروجين من ذكور الفئران عدد أقل من النطف في البربخ وعدم انتظام الظهارة المنوية مع عدد قليل من الخلايا المنشئة للنطف وأنخفاض في قطر النبيب وغالبا احتوى النبيب المنوي على خلايا سرتولي فقط مع وجود خلل في عملية تكوين النطف وتنكس في النبيبات المنوية (Eddy *etal.*, 1996).

وبينت الدراسة الحالية إن إعطاء بذور الكتان والميرامية مع اللتروزول لذكور الجرذان بعمر البلوغ ومن عمر الفطام سبب أنخفاض معنوي في قطر النبيبات المنوية ولم تحدث المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية انخفاض في قطر النبيب المنوي وسمك الظهارة المنوية في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ وذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام، بينما لم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Poorhassan *etal.* (2018) بينت إن إعطاء بذور الكتان لذكور الجرذان البالغة التي وضعت في غرفة قليلة الأوكسجين hypoxia chamber سبب تحسن في التأثيرات الضارة الناتجة عن نقص الأوكسجين في خصى الجرذان ومن ضمنها زيادة في قطر النبيبات المنوية وسمك ظهارة النبيبات المنوية. يمكن أن يعود السبب لذلك في الدراسة الحالية إلى التغييرات النسجية الحاصلة في خصى الجرذان المعاملة حيث أظهرت عدم انتظام الإنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف، نخر مع توسف لخلايا سرتولي والخلايا المبطنة للنبيب المنوي احتقان مع نزف في الخصية، ويمكن أن ترجع هذه التغيرات النسجية إلى الجرعة المستخدمة من بذور الكتان والميرامية حيث أن الأستروجينات النباتية يمكن أن تحدث تأثيرات ثنائية بالاعتماد على الجرعة وهي يمكن أن تعمل كأستروجينات نباتية في الجرع الواطئة ولها تأثيرات مضادة للأستروجين في الجرع العالي (Dang and Lowik, 2005). ويعمل الجنستين كشاد لمستقبلات الأستروجين بالجرع المنخفضة ويعمل كضاد لمستقبلات الأستروجين في الجرع العالية وتكون له تأثيرات ضارة على الأنسجة (Anderson *etal.*, 1998). وقد يعود التأثير السلبي لمستخلص الميرامية على قطر النبيبات المنوية وسمك الظهارة المنوية كونها تحتوي مادة الكويرستين quercetin (Lu and Foo, 2002)، حيث ذكرت دراسة قام بها Ranawat *etal.* (2012)

إن إعطاء مادة الكويرستين لذكور الفئران بجرعة (2 و8 و20 ملغم / كغم) بالحقن بالبريتون سبب تأثيرات سلبية على الخصى انعكست بفقدان معنوي للخلايا الجرثومية وأنخفاض في سمك ظهارة النبيبات المنوية مع زيادة في قطر تجويف النبيبات المنوية. إعطاء الجنستين بجرعة (10 و100 ملغم / كغم) للجرذان الحوامل من اليوم العاشر والاستمرار بعد الولادة إلى 5 أسابيع سبب تأثيرات مضادة للأستروجين ظهرت بأنخفاض وزن الخصى وتركيز هرمون التستوستيرون ولم تحسن أقطار وسمك ظهارة النبيبات المنوية للمواليد (Musameh *etal.*, 2014). اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة ذكرت إن إعطاء بذور الكتان (20% و40%) مع العليقة لأناث الجرذان خلال مدة الرضاعة واستمرار إعطاء العليقة نفسها لصغار الجرذان من الذكور لمدة 70 يوماً سبب أنخفاض معنوي في أقطار النبيبات المنوية (Sprando *etal.*, 2000b).

5-8 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على السلوك الجنسي.

بينت نتائج الدراسة الحالية إن إعطاء اللتروزول لذكور الجرذان بعمر البلوغ سبب توقف سلوكها الجنسي حيث إن الذكور المعاملة لم تظهر سلوك جنسي عند خلطها مع الإناث، فضلاً عن إن المعاملة باللتروزول سببت أنخفاض معنوي في عدد مرات الصعود والولوج والقذف والمدة من بداية الخلط إلى أول صعود وولوج وقذف والمدة ما بين صعود وآخر وولوج وآخر وقذف وآخر. يؤدي الأستروجين دوراً مهماً في الوظيفة الجنسية الذكرية وهو مهم في تنظيم الشهوة libido والوظيفة الانتصابية وعملية تكوين النطف، وقد وجد بإن مستقبلات الأستروجين فضلاً عن أنزيم الأروماتيز تكون شائعة في الدماغ والقضيب والخصى وهي الأعضاء الضرورية للوظيفة الجنسية حيث يزداد تخليق الأستراديول في المناطق المرتبطة مع الإثارة الجنسية sexual arousal من الدماغ (Schulster *etal.*, 2016). تحول الخلايا العصبية والخلايا الدبقية النجمية الشكل التستوستيرون إلى أستروجين بواسطة أنزيم الأروماتيز وتحتوي المنطقة ما قبل البصرية والجزء الأمامي من تحت المهاد على أعلى مستوى من أنزيم الأروماتيز ومستقبلات الأستروجين في ذكور القوارض ويتأثر السلوك الجنسي في الثدييات بالفرمونات التي تولد زيادة في فعالية ونشاط المنطقة الأنسية ما قبل البصرية medial preoptic area والجزء الأمامي من تحت المهاد (Savic *etal.*, 2005; Gillies Mc Arthur, 2010). ويعمل التستوستيرون على المنطقة ما قبل البصرية في الدماغ لتحفيز السلوك الجنسي للذكور وخصوصا سلوك الصعود وللأستروجين تأثير على عمل التستوستيرون، ويعمل الأستروجين عمل التستوستيرون في تسريع الصعود، ويتثبط هذا التأثير بواسطة مثبطات الأروماتيز في ذكور القردة والجرذان وطائر السمان (Bonsall *etal.*, 1992). إن تأثير اللتروزول على السلوك الجنسي لذكور الجرذان البالغة أتفق مع دراسة قام بها Honda *etal.* (1998) بينت إن تثبيط أنزيم الأروماتيز

في ذكور الفئران أحدث أنخفاض في عدد مرات الصعود في الأستجابة للأُنثى. وذكر Bonsall *etal.* (1992) أن معاملة ذكور الجرذان بمثبط الأروماتيز الفدروزول لمدة 2-4 أسابيع قلل عدد مرات القذفات والولوج. إن إعاقة مسار الأستروجين أو إعطاء الأدوية التي تسبب نقص الأستروجين في ذكور الفئران سبب إعاقة شديدة في السلوك الجنسي (Couse and Korach, 1999). وأحدث تثبيط أنزيم الأروماتيز ومستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا في ذكور الفئران أنخفاضا معنويا في عدد مرات الصعود ومدة كمون طويلة قبل الصعود (Honda *etal.*, 1998; Ogawa *etal.*, 2000). وقد ذكر Davidson and Allinson (1969) إن للجرع العالية من الأسترادايول بنزويت تأثير محفز لذكور الجرذان المخصية فهو يسبب تأثيرات أندروجينية على السلوك الجنسي ويحافظ على المسار القذفي ويؤثر على مدة الكمون قبل الولوج وعدد مرات الولوج والمدة ما بعد القذف ويكون له تأثير مشابه للتستوستيرون.

سبب إعطاء بذور الكتان ومستخلص الميرامية في الدراسة الحالية أنخفاض معنوي في عدد مرات الصعود والولوج والقذف في ذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ بينما سبب أعطاء مستخلص الميرامية زيادة معنوية في المدة من بداية الخلط مع الأُنثى إلى أول صعود وأول ولوج وأول قذف ولم تحدث المعاملة ببذور الكتان مع اللتروزول والميرامية مع اللتروزول تحسن في جميع معايير السلوك الجنسي ولم تسبب حدوث سلوك التزاوج للذكور خلال مدة الاختبار (15 دقيقة) لم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Shah *etal.* (2016) بينت إن إعطاء زيت بذور الكتان مع الغذاء بجرعة (125 و 150 مل/اليوم) للثيران له تأثير مفيد على التكاثر وسبب زيادة في شهوة الثيران. ولم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة ثانية قام بها Bansode *etal.*(2015) بينت إن إعطاء مستخلص جذر الميرامية *Salvia Haematodes* بجرعة (50 ملغم/كغم) لمدة 30 يوماً سبب زيادة في عدد مرات الصعود ومنعكس القضيب ومدة الكمون للقذف.ejaculation latency وذكر Schulster *etal.* (2016) أن الأسترادايول في الذكور مهم في تنظيم الشهوة والوظيفة الإنتصابية وعملية تكوين النطف.

إن التأثير السلبي على معايير السلوك الجنسي لذكور الجرذان البالغة والمعاملة ببذور الكتان والميرامية قد يعود إلى الأنخفاض الحاصل في تركيز الأستروجين في هذه الحيوانات حيث سببت المعاملة ببذور الكتان أنخفاض معنوي في تركيز الأستروجين وسببت المعاملة بالميرامية أنخفاض حسابي في تركيز الأستروجين في الدم، فضلاً عن ذلك فأن معاملة ذكور الجرذان البالغة ببذور الكتان مع اللتروزول والميرامية مع اللتروزول لم تحدث زيادة معنوية في تركيز الأستروجين مقارنة مع المجموعة المعاملة باللتروزول لوحده، وبذلك فقد يكون نقص الأستروجين مسؤول عن التأثير السلبي لبذور الكتان والميرامية على السلوك الجنسي. ويمكن أن يكون

الأنخفاض الحاصل في معايير السلوك الجنسي عائد إلى الأنخفاض في تركيز التستوستيرون في الدم حيث إن المعاملة ببذور الكتان والميرامية في الدراسة الحالية سببت أنخفاض حسابي في تركيز التستوستيرون في الدم. حيث ذكر Shah *etal.* (2016) أن زيادة الشهوة في الثيران تعود إلى الزيادة الحاصلة في تكوين هرمون التستوستيرون. ويمكن أن يعود تأثير بذور الكتان والميرامية إلى كون كل منهما أستروجينات نباتية وان الأستروجينات النباتية ممكن أن تظهر تأثيرات مضادة للأستروجين، حيث ذكر Brooks and Thompson (2005) إن اللكنان الموجود في بذور الكتان يعد مثبط تنافسي competitive inhibitors لأنزيم الأروماتيز. وذكرت دراسة قام بها Monsefi *etal.* (2015) أن معاملة أناث الجرذان البالغة بمستخلص الميرامية جعلت للخلايا الظهارية للثدي فعالية أستروجينية وقد وجد بأن الجرعة نفسها من مستخلص الميرامية قللت معنويا نمو وأنقسام خلايا ظهارة الثدي في إناث الجرذان المعرضة لمواد تسبب سرطان الثدي، لذلك فأن عشبة الميرامية تظهر تأثيران مختلفان بسبب تراكيز الأستروجين الداخلية.

5-9 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على أعداد المواليد، أوزان المواليد، النسبة المئوية للولادة، أعداد الذكور، أعداد الإناث والنسبة الجنسية.

سبب إعطاء اللتروزول لذكور الجرذان بعمر البلوغ في الدراسة الحالية أنخفاض معنوي في عدد المواليد فعند خلط الذكور البالغة المعاملة باللتروزول مع إناث سليمة متقبلة جنسيا لم تحدث ولادات (عدد المواليد صفر) بمعنى عدم حدوث حمل وحدث أنخفاض معنوي في المدة من بدء خلط الذكور مع الإناث حتى الولادة، أعداد المواليد، أوزان المواليد، النسبة المئوية للولادات، أعداد الذكور والإناث والنسبة الجنسية حيث كانت القيم صفر وذلك لعدم وجود ولادات. يعود السبب في نتائج الدراسة الحالية الى توقف السلوك الجنسي في تجارب الدراسة الحالية فضلا عن ان عدد النطف اصبح صفر ونسبة النطف الحية صفر والزيادة في النطف الميتة والمشوهة بسبب المعاملة باللتروزول والذي سبب أنخفاض في تركيز الأستروجين في الدم وبالتالي غياب دور وعمل الأستروجين في الخصوبة. تتواجد مستقبلات الأستروجين في النطف مع احتواء أغشية النطف على بروتينات متعلقة بمستقبلات للأستروجين estrogen receptor related protein قادرة على الأرتباط مع الستيرويدات (Luconi *etal.*, 2002). وترتبط المستقبلات في أغشية النطف مع مسار تحويل الإشارات singal transduction pathway التي تتضمن أستجابة سريعة مثل قنوات الكالسيوم ومعقد الكالسيوم-كالموديولين calcium-calmodulin complex والمتعلقة بقابلية الحركة والاخصاب للنطف والنضج الوظيفي للنطف capacitation (وهي التغييرات في غشاء خلية النطفة التي خلالها تصبح المستقبلات متوفرة بإزالة طبقة

الكلايكـوبروتين مـع تغييـر فـي مسـاحة قلنسـوة الاكروسـوم وبـذلك يمكـن حـدوث تفاعـل الأكروسوم) (Revelli *etal.*, 1998). ويؤثر الأستروجين على نقل ونضج النطف في البربخ (Meistrich *etal.*, 1975) وأن هذه العمليات ضرورية للنطف لاكسابها القابلية على الحركة والإخصاب، وتساهم التغييرات في نقل ونضج النطف الناتجة عن فقدان مستقبلات الأستروجين وبالتالي غياب فعل الأستروجين في تقليل حركة النطف وقد تكون السبب الرئيسي في فشل هذه النطف على أحداث الإخصاب (Yanagimachi, 1994). وقد تكون هذه الأسباب افقدت الجرذان سلوكها الجنسي وخصوبتها. حيث ذكرت دراسة قام بها السبعاوي (2009) إن معاملة ذكور الجرذان بالأسترادايول بنزويت (0.01 و0.1 مايكروغرام/حيوان) أحدثت زيادة معنوية في خصـوبة الـذكور عـن طريـق الزيـادة المعنويـة فـي عـدد الإنـاث الوالـدة المخلوطـة مـع ذكـور معاملـة بالأسـترادايول بنزويـت فضـلاً عـن أرتفـاع معنـوي فـي عـدد مواليـد كـل أُنثـى وعـدد المواليد الحية لكل أُنثى والأنخفاض المعنوي في عدد المواليد الميتة. وذكرت دراسة قام بها Murata *etal.* (2002) إن تثبيط أنزيم الأروماتيز في ذكور الفئران من خلال أحداث خلل في الجين19 cyp سبب إعاقة السلوك الجنسي وخلل في عملية تكوين النطف خلال وقت مبكر وهي مدة التغييرات الشكلية للنطف وذلك بسبب زيادة في حدوث الموت المبرمج لأرومات النطف الدائرية وان هذه الدراسة عكست الادوار المتعددة للأستروجين في المحافظة على الخصوبة والسلوك الجنسي. وقد يعود السبب في عدم حدوث ولادات في الدراسة الحالية إلى أن إعطاء اللتروزول سبب قلة في عدد النطف وفي النسب المئوية للنطف الحية وزيادة في النسب المئوية للنطف الميتة والمشوهة وتوقف السلوك الجنسي الذي اثبتته الدراسة الحالية. حيث إن إزالة أنزيم الأروماتيز في الفئران سبب أنخفاض معنوي في حركة النطف وتركيز النطف والنطف الناضجة وعند اجراء اختبار السلوك الجنسي فإن هذه الفئران المزال منها أنزيم الأروماتيز لم تحاول الصعود على الأناث، وعند اجراء اختبار قابلية النطف الناضجة على اخصاب البويضة خارج الجسم فأن النطف الماخوذة من الفئران بعمر 15 أسبوع والمزالة أنزيم الأروماتيز كانت قادرة على اخصاب البويضة بينما النطف الماخوذة من الفئران بعمر 1 سنة والمزالة أنزيم الأروماتيز كانت غير قادرة على اخصاب البويضة (Robertson *etal.*, 2001). وذكر Eddy *etal.* (1996) أن النطف الماخوذة من فئران مزالة مستقبلات الأستروجين وبعمر (8 –16) أسبوع أظهرت أنخفاض في الحركة وكانت غير فعالة في إخصاب البويضة خارج الجسم وعندما خلطت الذكور مزالة مستقبلات الأستروجين مع إناث سليمة متقبلة جنسيا في أقفاص لمدة ليلة كونت عدد أقل من سدادات الجماع copulatory plugs في الأناث مقارنة مع السيطرة مما أكد أن للأستروجين دوراً مهماً في خصوبة ذكور الفئران وإن إزالة مستقبلات

الأستروجين من الفئران قادت إلى أنخفاض في عدد مرات التزاوج والى عدد نطف منخفض وخلل في وظيفة النطف.

سبب إعطاء بذور الكتان مع اللتروزول والميرامية مع اللتروزول لذكور الجرذان تحسن في الخصوبة حيث حدثت ولادات لهذه الذكور عند خلطها مع إناث سليمة مع اطالة المدة من الخلط إلى الولادة، مع نسبة مئوية للولادات منخفضة معنويا مقارنة مع السيطرة، وكانت أوزان المواليد منخفضة معنويا في المجموعة المعاملة ببذور الكتان مع اللتروزول مقارنة مع السيطرة بينما لم يكن هناك اختلاف في عدد المواليد وعدد الذكور والإناث والنسبة الجنسية مقارنة مع السيطرة قد يرجع السبب في حدوث ولادات عند المعاملة بالميرامية وبذور الكتان مع اللتروزل الى زيادة عدد النطف، هرمون التستوستيرون في الميرامية مشابه لقيم السيطرة ، نسبة النطف المشوهة في الميرامية انخفض، نسبة النطف الميتة قل في الميرامية، وازدادت نسبة النطف الحية في الميرامية.

إن التأثير الايجابي لبذور الكتان على قابلية إخصاب النطف قد يعود لكون بذور الكتان مصدر غني بالحامض الدهني اللينولنك (n-3) والذي هو مادة بادئة غير مباشرة للبروستاكلاندينات التي بدروها تسرع حركة النطف واختراقها للمخاط الموجود في عنق الرحم (Bygedeman, 1987). حيث ذكرت دراسة قام بها Mourvaki *etal* (2010) إن تغذية ذكور الأرانب على غذاء احتوى (5%) بذور الكتان الغنية بالحامض الدهني لينولنك (n-3) سبب زيادة في النسبة ما بين حامض اللينولنك \ حامض اللينولك n-3 \ n-6 في الغذاء التي نتج عنها إعادة ترتيب لمكونات الأحماض الدهنية للنطف التي هي غالبا أحماض دهنية متعددة غير مشبعة وأن الدهون والأحماض الدهنية في أغشية ذيل النطفة كانت الأكثر تأثرا، وهذه التغييرات سببت أستجابة أعلى للنطف في المحاليل منخفضة الاوزموزية وبالتالي سرعة اكبر للنطف، فضلاً عن ذلك سبب إعطاء بذور الكتان للأرانب تحسن في سلامة أغشية النطف وحيويتها والغنية بحامض اللينولنك ومن ناحية أُخرى فإن وجود اللكنان في بذور الكتان يقلل الكولسترول في السائل المنوي وبالتالي فإن إعطاء بذور الكتان سبب تحسن في نوعية النطف من خلال تحوير دهون النطف (Mourvaki *etal.*, 2010). تستخدم الأحماض الدهنية غير المشبعة (اللينولنك) و(اللينولك) لتحسين الأداء التناسلي الذكري من خلال تحوير الأحماض الدهنية والمحافظة على سلامة غشاء النطفة، وللأحماض الدهنية غير المشبعة القابلية على إبقاء حركة النطف وحيويتها وخصوبتها خلال التجميد فضلاً عن تحسين تطور الخصى وعملية تكوين النطف في أنواع عديدة من الحيوانات (Tran *etal.*, 2017). وترتبط حيوية وسلامة النطف بسلامة أغشية المتقدرات التي تمثل الدهون الفوسفورية اغلب مكوناتها وتحتوي على

مستويات عالية من الأحماض الدهنية غير المشبعة التي تستخدم لأنتاج الطاقة في النطف في حالة غياب الكاربوهدرات الذائبة القابلة للأكسدة، التي تتحطم عند تأكسدها بفعل أصناف الأوكسجين الفعالة وبالتالي تكون حركتها ضعيفة ومعاقة وغير سوية (Alvarez and Storey, 1982).

وقد يعود التأثير الايجابي لبذور الكتان في الدراسة الحالية إلى تأثيره كمضاد للأكسدة وهذا ما اثبتته الدراسة الحالية من خلال النتائج التي حصلنا عليها حيث ان تركيز الكلوتاثايون كان مرتفعاً وتركيز المالونداياالديهايد منخفض، حيث ذكرت دراسة قام بها Safarinejad and Safarinejad (2012) إن إعطاء الأوميكا omega-33− للإنسان سبب زيادة في الفعالية المضادة للأكسدة في السائل المنوي. وقد يعود التأثير الايجابي للميرامية على الخصوبة في الدراسة الحالية إلى كونها مصدر غني بمضادات الأكسدة حيث تحتوي على حامض الروزمارنك والكارنوسك ومشتقاتهما التي تعد من المركبات المضادة للأكسدة المهمة وهي فعالة في منع حدوث بيروكسدة الدهون (Cuvelier *etal.*, 1996). حيث أشارت دراسة قام بها Monton *etal*. (2015) إن إضافة نبتة الشمرة fennel أو مستخلص الميرامية بتراكيز مختلفة حسن حيوية وسلامة اكروسوم acrosome integrity نطف البربخ في الثيران خلال ساعتين بعد الحضن في الطبق، وتستخدم الميرامية في حفظ الخلايا في الطبق وذلك بسبب خصائصها المضادة للأكسدة. ويمكن أن يرجع تأثير الميرامية على الخصوبة إلى تأثيراتها المحسنة لعدد النطف والنسب المئوية للنطف الحية والميتة والمشوهة في الدراسة الحالية مما سبب حدوث حمل في الإناث عند خلط الذكور المعاملة معها. حيث ذكرت. Bansode *etal* (2015) إن إعطاء مستخلص جذور الميرامية بجرعة (50 و300 ملغم / كغم) لمدة 30 يوماً لذكور الجرذان سبب زيادة معنوية في أعداد أرومات النطف في الخصى وفي معدل الإنتاج اليومي للنطف وعدد النطف في البربخ مما يدل على أن مستخلص جذور الميرامية سبب زيادة في الفعالية البنائية ووظيفة الخصية في الجرذان، وقد يعزى التأثير الايجابي للميرامية إلى التأثير الأستروجيني حيث إن إعطاء الميرامية مع اللتروزول لذكور الجرذان في الدراسة الحالية سببت زيادة حسابية في تركيز الأستروجين في الدم وان هذه الزيادة قد تكون انعكست ايجابيا على خصوبة الذكور المعاملة، حيث أن أعطاء مزيج من الميرامية ونبات الفصفصة alfalfa لإناث الفئران البالغة سبب زيادة معنوية في تركيز الأستراديول (Mohaisen *etal*., 2013). ويمكن أن يرجع تأثير الميرامية إلى احتوائها على فيتامينE وC واللذان يمتلكان تأثير مفيد في علاج فقدان الخصوبة في ذكور الفئران (Agrwal *etal*., 2005). ويمكن ان يرجع السبب في حدوث ولادات للاناث عندما خلطت مع الذكور المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان والميرامية على الرغم من كون هذه

الذكور لم تظهر سلوك جنسي في اختبار السلوك الجنسي ان فترة الاختبار قصيرة (15) دقيقة بينما فترة خلط الذكور المعاملة مع الاناث في اختبار الخصوبة اطول (15) يوم، كما ان مراقبة الحيوانات في اختبار السلوك الجنسي قد يشعر الحيوان بالخوف مما يسبب تقليل في السلوك الجنسي لهذه الذكور.

5-10 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على التغيرات المرضية النسجية لخصى ذكور الجرذان .

أوضح الفحص النسجي المجهري لخصى الجرذان المعاملة باللتروزول بعمر البلوغ وخصى الجرذان المعاملة من عمر الفطام وجود تغييرات نسجية تمثلت باضطراب في أشكال النبيبات المنوية وأحجامها فضلاً عن تنكس وتنخر في ظهارة النبيبات المنوية مع وجود فجوات خالية من الخلايا في ظهارة النبيب المنوي وتحطم الغشاء القاعدي لبعض النبيبات المنوية، مع عدم انتظام الإنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف وخزب بين النبيبات المنوية فضلاً عن وجود توسع في تجاويف بعض النبيبات المنوية وخلوها من أرومات النطف والنطف مع وجود احتقان شديد للأوعية الدموية. وسببت معاملة ذكور الجرذان باللتروزول من عمر الفطام انسلاخ في ظهارة النبيبات المنوية ونقصان في سمكها مع عدم انتظام الغشاء القاعدي للنبيبات ووجود خلايا عملاقة تحتوي أنوية متعددة مكثفة condense nuclear giant cell وتجمع الخلايا وسط النبيبات المنوية. سبب نقص الأستروجين الطويل الامد تغييرات شكلية في النبيبات المنوية وخلايا لايدك في خصى الجرذان ووجود فسح فارغة في الظهارة المنوية ناتجة عن انسلاخ الخلايا الجرثومية غير الناضجة، ويسبب نقص الأستروجين خلل في الالتصاق مابين خلايا سرتولي والخلايا الجرثومية ويسبب فقدان الخلايا الجرثومية غير الناضجة وبالتالي حدوث فجوات وفسح في الظهارة المنوية (Kondarewicz *etal.*, 2011). إن توسع تجاويف النبيبات المنوية في الدراسة الحالية سببه قلة تركيز هرمون الأستروجين والذي يسبب أنخفاض في التعبير الوراثي وتخليق البروتينات التي تدخل في إعادة امتصاص الماء (Zhou *etal.*, 2001) وبالتالي يحدث أنخفاض في إعادة امتصاص السوائل خلال القنيوات الصادرة ولاحقا يحدث توسع وتورم في النبيبات المنوية ناتج عن الزيادة في السوائل وان الزيادة في ضغط السوائل تسبب تحطم في النبيبات المنوية وخلل في عملية تكوين النطف مقترنة مع ضمور الخصى. إن التعرجات وعدم انتظام النبيبات المنوية قد يكون بسبب نقص الأستروجين المحدث لتغييرات مشابهة لتغيرات الشيخوخة حيث بينت دراسة إن الخلايا الخلالية في خصى جرذان عوملت باللتروزول كانت غنية بحبيبات اللايبوفيوسين lipofucin granules التي تدعى صبغة الشيخوخة age pigment وهي تعد علامة على حدوث الشيخوخة (Terman and Brunk, 2004).

ويرافق عملية الشيخوخة حدوث زيادة سمك وعرض وظهور بروزات تشبه الفتق hernia-like protrusions في الغشاء القاعدي للنبيبات المنوية وزيادة في ترسب اللايبوفيوسين في خلايا لايدك (Sampson *etal.*, 2007). وتوجد مادة اللايبوفيوسين أيضاً في خلايا سرتولي وخلايا لايدك والبلعميات الكبيرة (Terman and Brunk, 1998). يعود السبب في عدم انتظام عملية تكوين النطف والتنكس مع النخر في الخلايا الجرثومية وأرومات النطف والنطف إلى تأثير اللتروزول في خفض تركيز الأستروجين في الدراسة الحالية، حيث يصنع الأستروجين في الخلايا الجرثومية في الفئران ويؤثر على خلايا سرتولي paracrine effect التي تفرز عوامل تنظم تطور الخلايا الجرثومية فضلاً عن ذلك تساهم فعالية الأروماتيز في خلايا لايدك في تنظيم تطور الخلايا الجرثومية فضلاً عن أن الأستروجين المصنع في الخلايا الجرثومية يعمل بشكل داخليintracrine مما يجهز مصدر موضعي للأستروجين له دور في السيطرة على عملية تكوين النطف (Robertson *etal.*, 1999). وظهر تطور القلنسوة acrosome في نطف الفئران المزالة أنزيم الأروماتيز بشكل غير طبيعي وذلك من خلال وجود حويصلات عديدة في القلنسوة acrosomal vesicles وعدم انتشار القلنسوة فوق سطح النواة، حيث لوحظ وجود أنزيم الأروماتيز بكثرة في أرومات النطف الدائرية وخصوصا في جهاز كولجي؛ ولذلك فأن التعبير الوراثي الموضعي للأروماتيز قد يكون مهم لتكوين القلنسوة السوية (Robertson *etal.*, 1999). سبب إعطاء اللتروزول لذكور الجرذان فقدان الخلايا الجرثومية بحدوث الموت المبرمج لهذه الخلايا وبالتالي ظهور الخلايا العملاقة متعددة الأنوية multinucleated gaint cells (Sinha Hikim and Swerdloff, 1999). ويتحدد عدد الخلايا في النبيبات المنوية من خلال التوازن مابين التكاثر والموت المبرمج وإن أي فقدان للتوازن مابين العمليتين قد يسبب تغييرات نسجية في الظهارة المنوية ومن ضمنها زيادة في عدد الخلايا العملاقة متعددة الأنوية (Chen *etal.*, 2008). وتتكون الخلايا العملاقة متعددة الأنوية عندما لاتتحول أرومات النطف الدائرية إلى أرومات النطف الطولية وتنفصل عن النبيب المنوي وتتجمع وتكون خلايا عملاقة متعددة الأنوية وتخضع للموت المبرمج (Wu *etal.*, 2016). وإن تأثير المعاملة باللتروزول على خلايا لايدك في الدراسة الحالية ظهر بأمتلائها بحبيبات اللأيبوفيوسين، وبذلك فإن هذه الخلايا تعد غير متمايزة وإن وظيفتها لإنتاج الستيرويدات تكون محدودة وأفراز الهرمون اللوتيني منها يكون محدود (Paniagua *etal.*, 1986). حيث يسبب تجمع حبيبات اللايبوفيوسين أنخفاض في عضيات السايتوبلازم وبالتالي غيابها من سايتوبلازم الخلية (Giannessi *etal.*, 2005). اتفقت النتائج النسجية في الدراسة الحالية مع دراسة سابقة قام بها Kondarewicz *etal.* (2011) أشارت إلى أن معاملة ذكور الجرذان البالغة باللتروزول (1 ملغم / كغم وزن الجسم) لمدة 6 أشهر سببت

انسلاخ في الخلايا الجرثومية غير الناضجة للظهارة المنوية إلى تجويف النبيب المنوي ووجود فجوات في الظهارة المنوية intraepithelial vacuolization وخلايا عملاقة متعددة الأنوية تتكون من خلايا جرثومية غير ناضجة ووجود رواسب خلوية cell debris وعدم انتظام مع تعرج وانطواء الغشاء القاعدي للنبيبات، فضلاً عن تغيرات مشابهة للتغييرات الحاصلة في مرحلة الشيخوخة في النسيج الخلالي للخصية. وإن إعطاء اللتروزول (0.01 ملغم / كغم) لذكور الفئران لمدة (4 و8 أسابيع) سبب تحطم في نسيج الخصى وقلل كثافة النطف رافقها زيادة معنوية في الموت المبرمج للخلايا وحدوث خزب في النسيج الخلالي للخصية وتنكس في النبيبات المنوية مع تطور بطئ وظهارة رقيقة واضطراب في خلايا الظهارة المنوية (Wan *etal.*, 2018).

وبينت نتائج الدراسة الحالية إن المعاملة ببذور الكتان ومستخلص الميرامية لذكور الجرذان بعمر البلوغ ومن عمر الفطام سببت تغييرات نسجية في خصى الجرذان تمثلت بعدم الانتظام في أشكال وأحجام النبيبات المنوية وعدم الانتظام في الإنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف مع خلو تجاويف بعض النبيبات المنوية من أرومات النطف والخلايا النطفية، ووجود تنخر وتوسف ونزف في خلايا سرتولي وفي أرومات النطف والنطف فضلاً عن احتقان شديد للأوعية الدموية والخزب في النسيج الخلالي بين النبيبات المنوية وتنكس فجوي في خلايا لايدك واحتقان الأوعية الدموية في الغلالة الغمدية. بينما أظهر الفحص النسجي لمقاطع أُخرى التركيب السوي للنبيبات المنوية مع انتظام أشكالها وأحجامها والأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف وسليفات النطف في خصى الحيوانات المعاملة بالميرامية وبذور الكتان. وفي دراسة سابقة قلل فيها الجنستين قابلية خلايا لايدك الحاوية على مستقبلات الأستروجين ألفا وبيتا على تكوين الستيرويدات (Weber *etal.*, 2001). وقلل الجنستين الغذائي (أيزوفلافون الصويا) الخطوات المبكرة لتصنيع التستوستيرون في خلايا لايدك وبالاعتماد على الجرعة (Svechnikov *etal.*, 2005). ويقترن التأثير السلبي هنا للجنستين مع فعاليته الشادة للأستروجين (Weber *etal.*, 2001). أن الجنستين (أيزوفلافون الصويا) قد يزيد مستوى الأستروجين في الدم وقد يرتبط مع مستقبلات الأستروجين، وبذلك فانه يسبب فعل مشابه للأستروجين وفي الوقت نفسه فإن المستويات العالية من الأيزوفلافون قد تحفز فعالية أنزيم الأروماتيز والذي يعمل على تحويل الأندروجين إلى أستروجين ويسبب زيادة في مستوى الأستروجين الداخلي، وهذه الزيادة بدورها سوف تقلل وتحدد مستوى التستوستيرون (Pilsakova *etal.*, 2010)، ويزيد مستخلص الجنستين مستوى الحامض النووي الرايبوزي الناقل – ألفا للانهبين inhibinα –mRNA ويقلل مستوى الهرمون المحفز للجريبات في الزرع

النسجي (Yin *etal.*, 2014)، ويعمل كل من الهرمون المحفز للجريبات والتستوستيرون على زيادة تكاثر خلايا سرتولي؛ ولذلك فأن النقص في مستواهما قد يقلل من أعداد هذه الخلايا (Sharpe *etal.*, 2003) وان قلة عدد خلايا سرتولي بدورها تسبب قلة في عدد الخلايا المولدة للنطف، حيث إن زيادة عدد خلايا سرتولي يسبب زيادة في قابلية تكوين النطف (Meena *etal.*, 2017). فضلاً عن وجود علاقة مابين الخلايا الجرثومية واشارات مستقبلات الأندروجين في خلايا سرتولي (O'Hara and Smith, 2015) حيث تفرز خلايا سرتولي عامل النمو محول الشكل Transforming growth factor والمنشط – A(activinA) وحامض الريتنويك retinoic acid والمهمة والضرورية لتمايز الخلايا الجرثومية وتكاثرها (Qi-En and Oatley, 2015). وهذا يتفق مع التغيرات السلبية للأستروجينات النباتية (بذور الكتان والميرامية) على خلايا سرتولي وخلايا لايدك والخلايا الجرثومية وأورمات النطف والنطف في نسيج الخصى في الدراسة الحالية حيث يعتمد تمايز الخلايا المولدة للنطف على عدد خلايا لايدك، خلايا سرتولي وتركيز الهرمون المحفز للجريبات ومستقبلاته، التخليق الحيوي للأندروجين، تركيز الهرمون اللوتيني ومستقبلاته وقد يقل تركيز الهرمون اللوتيني المتحرر في الجرذان التي تستهلك الجنستين (Kim and Park, 2012). ويمتلك الأيزوفلافون ألفة عالية لمستقبلات الأستروجين – ألفا في خلايا لايدك وهذه المستقبلات بدورها تثبط فعالية الأنزيمات التي تصنع الستيرويدات ومن ضمن هذه الأنزيمات الأروماتيز – p450 و5– ألفا ريدكتيز وبالتالي تقلل من إفراز التستوستيرون ويرتبط الأيزوفلافون مع مستقبلات الأستروجين بيتا في خلايا سرتولي التي بدورها تؤثر على تكاثر الخلايا الجرثومية (Retana-Marquez *etal.*, 2012). وبينت الدراسة الحالية أن معاملة ذكور الجرذان بعمر البلوغ ومن عمر الفطام باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية سبب تحسن بسيط وجزئي في التغيرات النسجية لخصى هذه الجرذان حيث أظهرت بعض النبيبات المنوية انتظام الأنقسامات الخلوية للخلايا المنشئة للنطف وانتظام عملية حؤولها إلى خلايا نطفية واتسمت هذه المقاطع بوضوح النطف في تجاويف النبيبات المنوية فيما أظهرت مقاطع أُخرى تغيرات مرضية سلبية. وقد يعود التأثير المحسن للميرامية إلى تأثير مكوناتها من الفلافونويدات ومضادات الأكسدة التي تحفز نمو الخصى ونضج النطف (Al-Chalabi *etal.*, 2016). وقد يرجع التأثير الايجابي لبذور الكتان لاحتوائها كميات كبيرة من حامض اللينولنك وهو اغنى مصدر للكنان والذي بدوره يشابه الأستروجينات الداخلية المنشأ ويحدث تأثيرات أستروجينية (Jordon *etal.*, 1985). واتفق التأثير السلبي لبذور الكتان والميرامية في الدراسة الحالية على نسيج الخصى مع دراسة قام بها Eustache *etal.*(2009) ذكرت بإن التعرض المزمن للجنستين في الغذاء من الحمل والى البلوغ يمكن أن يكون له تأثير ضار على تطور الجهاز التناسلي الذكري والأعضاء التناسلية

للبالغين والخصوبة. وذكرت دراسة ثانية إن إعطاء المستخلص الكحولي لمادة أيزوفلافون التمبه tempeh isoflavone وهومستحضر اندنوسي يستخلص من الصويا بجرعة (0.5غم / كغم وزن الجسم) وإعطاء المستخلص الأيثانولي للجنستين (5.2 مغم / كغم) لإناث الفئران الحوامل وخلال مدة الرضاعة سبب أنخفاض معنوي في عدد خلايا سرتولي والخلايا المولدة للنطف في صغار ذكور الأمهات المعاملة مما يدل على أن مادة الأيزوفلافون والجنستين تسبب خلل في تكوين خلايا سرتولي والخلايا المولدة للنطف (Satriyasa *etal.*, 2018). وذكر Piotrowska *etal.* (2011) أن معاملة امهات الجرذان في مدة الحمل والرضاعة بالأيزوفلافون والديادزين (أيزوفلافون في فول الصويا) والجنستين بجرعة (200 ملغم / كغم وزن الجسم) والاستمرار بمعاملة صغار الذكور بالجرعة نفسها إلى عمر البلوغ (3 أشهر) سببت تغييرات شكلية للظهارة المنوية لخصى الجرذان مع زيادة معنوية في تركيز الأستروجين في دم الحيوانات المعاملة.

5-11 تأثير المعاملة باللتروزول، بذور الكتان والميرامية على التغيرات النسجية لعظم الفخذ.

أوضح الفحص النسجي المجهري لعظم الفخذ للحيوانات المعاملة باللتروزول بعمر البلوغ ومن عمر الفطام قلة في تكوين العظم في الحويجزات العظمية وعدم اكتمال نموها وظهرت هذه الحويجزات أقل سمكا مقارنة مع مجموعة السيطرة فضلاً عن وضوح عدد من الخلايا العظمية وخلايا بانيات العظم وناقضات العظم وكمية من نخاع العظم في الحيز بين الحويجزات العظمية. اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة قام بها Bouillon *etal.* (2004) اشارت إلى إن إعطاء الأستروجين للذكور بعمر 17 سنة والمصابين بنقص أنزيم الأروماتيز سبب تحسن في النمو الطولي للعظم وحجم العظم وسمك القشرة. واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة ثانية ذكرت اقتران نقص الأستروجين الخلقي الناتج عن طفرات في مستقبلات الأستروجين ونقص في أنزيم الأروماتيز في الذكور مع حدوث تخلخل وقلة العظم (Rochira *etal.*, 2002). ويعود الأنخفاض في سمك وكمية الحويجزات إلى ثقب perforation الحويجزات ولاحقا توسع التجاويف من قبل ناقضات العظم الذي يسبب فقدان في سلامة تركيب العظم الحويجزي (Abe *etal.*, 1999). يقود نقص الأستروجين إلى زيادة في عدد الوحدات الرئيسة متعددة الخلايا (التي هي فعالية ناقضات العظم وبانيات العظم مقترنة مع حيز تشريحي محدد) (Frost, 1983). ويوسع زيادة عدد مرات تنشيط الوحدات الرئيسة متعددة الخلايا من حيز إعادة التشكيل في العظم ويزيد خلخلة القشرة cotical porosity ويكبر مساحة ارتشاف العظم في السطوح الحويجزية ويحدث هذا التأثير من خلال زيادة تكوين ناقضات العظم (Weitzmann and pacifici, 2005). فضلاً عن إن نقص الأستروجين يزيد عمق التآكل erosion depth من خلال اطالة طور الارتشاف لدورة إعادة التشكيل عن طريق زيادة مدة

حياة ناقضات العظم وذلك بتقليل الموت المبرمج للخلايا (Hughes *etal.*, 1996). ويحدث نقص الأستروجين زيادة في الموت المبرمج لبانيات العظم وبالتالي الزيادة في تكوين العظم في عملية إعادة تشكيل العظم تكون غير كافية لتعوض الزيادة الحاصلة في ارتشاف العظم (Kousteni *etal.*, 2001). وبينت دراسة إن نقص الأستروجين الناتج عن إزالة المبايض في أناث الجرذان لمدة سنة سبب فقدان 55% من العظم الحويجزي الفقري vertebral trabecular bone وسبب أنخفاض معنوي في عدد الحويجزات وسمكها (Glatt, 2001). وذكرت دراسة بأن تثبيط الأروماتيز بواسطة الفوروزول (مثبط أروماتيز) يزيد من ارتشاف العظم ويقلل كثافة المعادن في العظام في الجرذان السليمة المسنة ويمنع هذا التأثير بإعطاء الأستروجين (Sanyal *etal.*, 2008). ويزيد أنخفاض الأستروجين من إنتاج السايتوكاينات الالتهابية مثل الانترليوكين –7 وعامل النخر الورمي التي بدورها تحدد وتقلل فعالية بانيات العظم الناضجة (Weitzmann *etal.*, 2002). ويمكن أن يكون تأثير الأستروجين على العظام من خلال الإجهاد التأكسدي والآليات المضادة للأكسدة حيث وجد إن إعطاء مواد تزيد من تركيز مضاد الأكسدة الكلوتاثايون داخل الخلية يمنع فقدان العظم الحاصل بسبب نقص الأستروجين في الفئران بينما نفاذ الكلوتاثايون في الخلايا يزيد من فقدان العظم (Lean *etal.*, 2003).

واوضح الفحص النسجي المجهري لعظام المجموعة المعاملة باللتروزول مع بذور الكتان واللتروزول مع الميرامية بعمر البلوغ ومن عمر الفطام وجود اختلاف مع قلة في سمك الحويجزات العظمية وظهر بعض منها غير نامي بشكل كامل مع قلة في أعداد الخلايا العظمية وخلايا بانيات العظم. في حين لم تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة ذكرت إن إعطاء طحين بذور الكتان مع الغذاء(25 غم/ 100غم عليقة) سبب زيادة في كثافة ومحتوى المعادن والمساحة الكلية لعظم الفخذ لذكور الجرذان خلال مدة الرضاعة والاستمرار بالإعطاء إلى عمر 180 يوماً (Maira *etal.*, 2018). وقد يعود السبب في أن المعاملة ببذور الكتان ومستخلص الميرامية لم تسبب تحسن في تركيب العظم والقلة الحاصلة في سمك الحويجزات في الدراسة الحالية إلى قصر مدة المعاملة (60 – 70) يوماً في الدراسة الحالية في حين أن معاملة ذكور الجرذان بطحين بذور الكتان مع الغذاء لمدة 180 يوماً سبب زيادة في كثافة المعادن، والمساحة الكلية للعظام وتحسن في تركيب عظم الفخذ (Maira *etal.*, 2018). وقد ذكر Kaludjerovic and ward (2010) أن تأثير أيزوفلافون الصويا قد يعتمد على الجرعة ومدة المعاملة والجنس حيث أن المعاملة سببت تحسن في تركيب العظم لأناث الفئران المستأصلة المبايض ولكن ليس في ذكور الفئران المستأصلة الخصى. اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة

سابقة ذكرت أن تعرض صغار الفئران إلى أيزوفلافون الصويا خلال مدة الرضاعة من عمر يوم واحد إلى عمر 8 أشهر عن طريق الحقن تحت الجلد وعند بلوغ هذه الفئران عمر 4 أشهر تم إزالة المبايض من الإناث وإزالة الخصى من الذكور لتقليل الستيرويدات الجنسية لهذه الفئران سبب زيادة في سمك العظام الحويجزية للشوكة القطنية lumbar spine وتحسن في تركيب العظم للإناث ولكن لم تحدث المعاملة تحسن في سمك وتركيب العظام لذكور الفئران (Kaludjerovic and ward, 2010).

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

1- إن للأستروجين دور مهم في الوظيفة التكاثرية لذكور الجرذان تمثل ذلك من خلال التأثير السلبي الناتج عن خفض تركيز الأستروجين باستخدام مثبط الأروماتيز اللتروزول على عملية تكوين النطف ونسيج الخصى.

2- ان خفض الاستروجين من خلال اعطاء اللتروزول كان أكثر تأثيرا وضررا على عملية تكوين النطف في ذكور الجرذان المعاملة من عمر الفطام الى عمر 90 يوم.

3- أحدث نقص تركيز الأستروجين في الدم تأثير سلبياً على السلوك الجنسي تمثل باضطراب السلوك الجنسي للجرذان المعاملة.

4- أنخفاض تركيز الأستروجين في الدم أحدث خلل في خصوبة الذكور المعاملة أتضح من خلال عدم حدوث حمل للإناث السليمة عندما جمعت مع الذكور المعاملة.

5- سبب خفض تركيز الأستروجين من خلال إعطاء اللتروزول تأثيرات سلبية مع تغييرات نسجية في عظم الفخذ.

6- سببت المعاملة باللتروزول وخفض الأستروجين تأثير ضاراً من خلال إحداثه كرباً تأكسديا وانعكس ذلك بأنخفاض تركيز الكلوتاثايون وزيادة تركيز المالوندايالديهايد.

7- لم تحسن المعاملة ببذور الكتان لوحدها والميرامية لوحدها الكفاءة التناسلية ونمو وفسلجة عظم الفخد لذكور الجرذان المعاملة بعمر البلوغ ومن عمر الفطام إلى عمر 90 يوم.

8- لم يحدث إعطاء ذكور الجرذان اللتروزول مع بذور الكتان تحسن في أغلب معايير الدراسة بينما سببت المعاملة باللتروزول مع مستخلص الميرامية تأثير أكثر ايجابية على معايير الدراسة.

التوصيات

1- دراسة تأثير المعاملة باللتروزول وتوقفها على خصائص الجهاز التناسلي الذكري والعظام لمعرفة امكانية استعادة الحالة الطبيعية للذكور.

2- اجراء دراسة يعطى فيها اللتروزول لأمهات الجرذان خلال مدة الحمل والرضاعة لمعرفة مدى تأثير معاملة الأمهات على المواليد من الذكور والإناث.

3- تقييم تأثير إعطاء جرع عالية وجرع منخفضة من مستخلصات بذور الكتان والميرامية على ذكور الجرذان لمعرفة التأثيرات الأستروجينية والتأثيرات المضادة للأستروجين الناتجة عن هذه الجرع.

4- التقصي عن تأثيرات المعاملة لمدة طويلة ببذور الكتان والميرامية.

5- تقدير معايير ارتشاف العظم وبناء العظم الأُخرى في عملية إعادة تشكيل العظم.

6- تقدير تركيز هرمون النمو وعامل النمو الشبيه بالأنسولين ومعرفة علاقتهما مع نقص الأستروجين في الجرذان.

7- قياس مستوى الكالسيوم في الدم.

المصادر العربية والاجنبية

المصادر العربية

السبعاوي، واقد حسين محمد (2009). دراسة تأثير جرعات مختلفة من الأسترادايول بنزويت على نمو وفعالية الجهاز التناسلي الذكري في الجرذان. رسالة ماجستير، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل.

السعدي، حسين عبدالكريم (1989). التناسل لاصطناعي. الجزء الأول. وزارة التعليم العالي والبحث العلمي، جامعة بغداد.

السنافي، علي اسماعيل عبيد (1990). تأثير الأعطاء المزمن للديازيبام على الكفاءة التناسلية لذكور الجرذان. رسالة ماجستير، كلية الطب البيطري، جامعة بغداد.

نوري، ماجدة عبدالرضا (1989). علم تقنية الشرائح المجهرية. مطبعة التعليم العالي في جامعة الموصل، العراق.

المصادر الاجنبية

Abdallah, I. Z. A.; Khattab, H. A. H.; Sawiress, F. A. R. and EL- Banna, R. A. S. (2010). Effect of *Salvia Officinalis* (sage) herbs on osteoporotic changes in aged non- cycling female rats. Med. J. Cairo Univ. 78(1): 1-9.

Abdou, H. M. and Newairy, A. A. (2006). Hepatic and reproductive toxicity of lead in female rats and attenuation by flaxseed lignans. Journal of the Medical Research Institute. 27(4): 295- 302.

Abe, T.; Sato, K.; Miyakoshi, N.; Kudo, T.; Tamura, Y.; Tsuchida, T. and Kasukawa, Y. (1999). Trabecular remodeling processes in the ovariectomized rat: Modified node- strut analysis. Bone. 24: 591-596.

Abney, T. O. (1999). The potential roles of estrogens in regulating leydig cells development and function: A review. Steroid S. 64 (9): 610-617.

Abu- Darwish, M. S.; Cabral, C.; Ferrira, I. V.; Goncalves, M. J.; Cavaleiro, C. and Cruz, M. T. (2013). Essential oil of common sage (*Salvia officinalis L.*) from Jordan: assessment of safety in mammalian cells and its antifungal in mammalian cells and its antifungal and anit-inflammatory potential. Biomed. Res. Int:538940.

Abuelgassim, A. O. (2010). Effect of flaxseeds and date palm leaves extracts on serum concentrations of glucose and lipids in alloxan diabetic rats. Pak. J. Biol. Sci. 13(23): 1141- 1145.

Adlercreutz, H. (1995). Phytoestrogens: epidemiology and apossible role in cancer protection. Environ. Heath perspect. 103(7): 103- 112.

Agrwal, A.; Prabakaran, S. A. and Said, T. M. (2005). Prevention of oxidative stress injury to sperm. J. Androl. 26(6); 654- 660.

Ahmadi, R.; Balali, Sh.; Tavakoli, P., mafi, M. and Haji, Gh. (2013). The effect of hydroalcoholic leaf extract of *salvia officinalis* on serum levels of FSH, LH, testosterone and testicular tissue in rats. Journal of kashan University of Medical sciences. 17(3). 225- 231.

Al- bediry, H. K.S. and Al- maamori, A. I. (2013). Physiological efficiency of sage tea (*Salvia Officinalis, L*.) administration on fertility in adult female rats. Journal of Wassit for Science and Medicine. 6(1): 93- 104.

AL- Chalabi, S. M. M.; Shukri, H.; Mahmood, R. T. and Khalid, L.B. (2016). Effect of *Salvia Officinalis L*. (sage) aqueous extract on liver and testicular function of diabetic albino male rats. Journal of Babylon University/ Pure and Applied Science. 24(2): 390- 399.

Al- harbi, N. Y.; Hadi, M. A. and Abbase, FA. (2017). Effect of flax seeds (*linum usitatissimum L*.) extract in male reproductive system of albino rat treated with cyproterone acetate. Journal of Globl pharma Technology. 9(10): 221- 231.

Alexandre, C. (2005). Androgens and bone metabolism. Joint Bone Spine. 72: 202- 206.

Aliahmat, N. S.; Mohd Noor, M. R.; Yusof, W. J. W.; Makpol, S.; Zurinah, W.; Ngah, W. and Yusof, Y. A.M. (2012). Antioxidant enzyme activity and malondialdehyde levels can be modulated by piper betle, tocotrienol rich fraction and *Chlorella Vulgairs* in aging C57BL 16 mice C. L. I. N. I. C. S. 67(12): 1447- 1454.

Allison, J. L.; Stephen, H. and Richard, E. (2000). Measurment of osteocalcin. Ann. Clin. Biochem. 37: 432- 46.

Alshubaily, F. A.; and Jambi, E. J. (2018). The possible protective effect of sage (*Salvia officinalis L*.) water extract against testes and heart tissue damage of hypercholesterolemic rats. International journal of pharmaceutical and Phytopharmacological Research (EIJPPR). 8(1): 62- 68.

Alvarez, J. G. and Storey, B. T. (1982). Spontaneous lipid peroxidation in rabbit epididymal spermatozoa its tffect on sperm motility. Biol Reprod. 27: 1102- 08.

Amin, A. and Hamza, A. A. (2005). Hepatoprotective effects of hibiscus, rosmarinus and salvia on azathioprine- induced toxicity in rats. Life Sciences. 77: 266- 278.

Amin, S.; Zhang, Y.; Sawin, C. T.; Evaus, S. R.; Hannan, M. T.; Kiel, D. P; Wilson, P. W. F. and Felson, D. T. (2000). Association of hypogonadism and estradiol levels with bone mineral density in elderly men from the Framingham study. Ann intern. Med. 133: 951- 963.

Amresh, G.; Zeashan, H.; Gupta, R. J.; Kant, R.; Rao, C. V. and Singh, P. N. (2007). Gastroprotective effects of ethanolic extract from *Cissampelos pareira* in experimental animals. J. Nat. Med. 61: 323- 328.

Anderson, J. J. B.; Ambrose, W. W. and Garner, S. C. (1998). Biphasic effects of genistein on bone tissue in the ovariectomized lactating rat model. Proc . Soc. Exp. Biol. Med. 217(3): 345- 350.

Andrabi, S. A.; Sayeed, I.; Siemen, D.; Wolf, G. and Horn, T. F. (2004). Direct inhibition of the mitochonderial permeability transition pore: a possible mechanism responsible for anti-apoptotic effects of melatonin. FASEB J. 18(7): 869- 871.

Aonuma, H.; Migakoshi, N.; Hongo, M.; Kasukawa, Y. and Shimada, Y. (2009). Low serum levels of undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women receiving and inhibitor of bone resorption. Tohoku J. Exp. Med. 218: 201- 5.

Aquila, S.; Sisci, D.; Gentile, M.; Middea, E.; Catalano, S.; Carpino, A.; Rago, V. and Ando, S. (2004). Estrogen recptor alpha dn ER beta are both expressed in human ejaculated spermatozoa: evidence of their direct interaction with phosphatidylinositol-3- OH kinase/ Akt pathway. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 89: 1443- 1451.

Arjmandi, B. H.; Alekel, L. and Hollis, B. W. (1996). Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovarectiomized rat model of osteoporosis. J. Nutr. 126: 161- 167.

Arjmandi, B. H.; Juma, S.; Lucas, E. A.; Wei, L. L.; Venkatesh, S. and Kahn, D. A. (1998). Effects of flaxessed supplementation on bone metablolism in postmenopausal women. Proc. Flaxseed 58th ed. pp. 65- 74.

Aron, P. M. and Kennedy, J. A. (2008). Flavan- 3-ols: nature, occurrence and biological activity. Mol. Nutr. Food Res. 52: 79- 104.

Ashkenazi, A. and Dixit, V. M. (1999). Apoptosis control by death and decoy receptors. Curr. Opin. Cell. Biol. 11(2): 255-60.

Assinder, S.; Davis, R.; Fenwick, M. and Glover, A. (2007). Adult- only exposure of male rats to diet of high phytoestrogen content increases apoptosis of meiotic and post- meiotic germ cells. Rep. Bioscientifica. 133(1): 11-19.

At- Taras, E. E.; Berger, T.; McCarthy, M. J.; conley A. J.; Nitta- Oda, B. J. and Roser, J. F. (2013). Reducing estrogen synthesis in developing boars increases testis size and total sperm production. Journal of Andrology. 27(4): 19.

At- Taras, E. E.; Berger, T.; Mccarthy, M.J.; Conley, A.J.; Nitta-oda, B. J. and Roser, J. F. (2006). Reducing estrogen synthesis in developing boars increases testis size and total sperm production. Journal of Andrology. 27(4): 552- 559.

Atkinson, C.; Compston, J. E.; Day. N. E.; Dowsett, M. and Bingham, S. A. (2004). The effects of phytoestrogens isoflavones on bone density in women: adouble- blind randomized placebo- controlled trial. Am. J. Clin. Nutr. 79: 326- 33.

Ayatollahi, A.; Shojaii, A.; Kobarfard, F.; Mohammadzadeh, M. and Choudhary, M. (2009). Two flavones from *Salvia Leriaefolia*. Iran J. Pharm. Res. 8: 197- 84.

Babu, S. R.; Sadhnani, M. D.; Swarna, M.; Padmavathi, P. and Reddy, P. P. (2004). Evaluation of FSH, LH and testosterone levels in different subgroups of infertile males. Indian Journal of Clinical Biochemistry. 19 (1): 45- 49.

Bacciottini, L.; Falchetti, A.; Pampaloni, B.; Bartolini, E. Carossion, A. M. and Brandi, M. L. (2007). Phytoestrogens: Food or drug? Clinincal Cases in Mineral and Bone Metabolism. 4(2): 123- 130.

Bagatell, C. J.; Dahl, K. D. and Bremner, W. J. (1994). The direct pituitary effect of testosterone to inhibit gonadotrophin secretion in men is partially mediated by aromatization to estradiol. Journal of Andrology. 15: 15-21.

Bahr, H. I. and Ibrahim, A. E. (2015). phytopreventive effect of *salvia officinalis L.* on infertility induced by hypothyroidism in male albino rats. International Journal of Scientific Research. 4(1): 40-44.

Bajpai., A.; Simmp, P. J.; Mcpherson, S. J.; Russo, V. C.; Azar, W. J.; Wark, J. D.; Risbridge, G. P. and Werther, G. A. (2010). Peripubertal aromatase inhibition in male rats has adverse long-term effects on bone strength and growth and induces prostatic hyperplasia. J. Endocrinol. 207: 27- 34.

Baker, M. E. (2013). What are the physiological estrogens?. Steroids. 78: 337- 340.

Balen, A. H. and Jacobe, H.S. (1997). Male factor infertility. In: Balen A. H., Jacobs H.S (eds) Infertilit in practice. Churchill Livingstone, London, pp 213- 240.

Bansode, F. W.; Rajendran, S.M. and Singh, R. K. (2015). Dose-dependent effects of ethanol extract of *salvia haematodes* wall roots on reproductive function and copulatory behavior in male rats. Andrologia., 47(3): 266- 275.

Bantista, D. S.; Saad, Z.; Chambers, A. F.; Tankin, K. S.; O'malley, F. P. and singhal, H. (1996). Quantification of osteopontin in human plasma with an ELISA: basal levels in pre and menopausal women. Clin Biochem. 29; 231- 239.

Baranauskiene, R.; Dambrauskiene, E. and Venskutonis, P. (2011). Influence of harvesting time on the yield and chemical composition of sage (*Salvia Officinalis L*.). Food balt. 105- 9.

Baravalle, C.; Salvetti; N. R.; Mira, G. A.; Pezzone, N. and Ortega, H. H. (2006). Microscopic characterization of follicular structures in letrozole induced polycystic ovarian syndrome in the rat. Arch. Med. Res. 37: 830- 9.

Baricevic, D. and Bartol, T. (2000). The bioligcal/ Pharmacological activity of the salvia genus. In: kintzios, S. E. (eds.), sage - The genus salvia. Harwood Academic Publishers. Amsterdam, The Netherlands pp 143- 184.

Bartkiene, E. (2011). Enterolignans enterolactone and enterodiol formation from their precursors by action of intestinal microflora and their relationship with nonstarch plysaccharides in various berries and vegetables. Food Sci. technol. 44: 48- 53.

Basar, M. M. and Tuglu, D. (2009). Aromatase inhibitors in infertile patients: effect on seminal parameters, serum and seminal plasma testosterone levels and estradiol levels during short- term follow-up. Turk J. Med. Sci. 39(4): 519- 524.

Bertram, K. G. (2004). (Basic and Clinical Pharmacology). 9th ed. MC. Craw. Hill companies. pp 662- 664.

Bhatnagar, A. S. Brodie, A. M.; Long, B. J.; Evans, D. B. and Miller, W. R. (2001). Intracellular aromatase and its relevance to the pharmacological efficacy of aromatase inhibitors. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 76: 199- 202.

Bierenbaum, M. L.; Reichstein, R. and Watkins, T. R. (1993). Reducing altherosclerosis risk in hyperlipemic humans with flaxseed supplementation: A preliminary report. J. Am. Coll. Nutr. 12: 501-504.

Bilezikian, J. P; Morishima, A.; Bell, J. and Grumbach, M. M. (1998). Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. N. Engl. J. Med. 339: 599- 603.

Biswas, S. K. and Rahman, I. (2009). Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: The role of glutathione. Mol. Aspects Med. 30(1-2): 60-70.

Blesbois, E.; Lessire, M.; Grasseau, I.; Hallouis, J. M. and Harmier, D. (1997). Effect of dietary fat on the fatty acid composition and fertilizing ability of fowl semen. Biol. Repod. 56: 1216- 1220.

Boden, S. D. and Kaplan, F. S. (1990). Calcium homeostasis orthop. Clin. North. Am. 21: 31- 42.

Bondy, K. L. and Zacharewski, T. R. (1993). Acontrol for investigating estrogen responsive genes. Nucleic Acids Res. 21: 5277- 5278.

Bonsall, R. W., Clancy, A.N. and Michael, R. P. (1992). Effects of the nonsteroidal aromatase inhibitor fadrozole on sexual behavior in male rats. Horm. Behave. 26: 240- 254.

Booth, S. L.; Broe, K. E.; Gagnon, D. R.; Tucker, K.L.; Hannan, M. T. and mclean, R. R. (2003). Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. Am. J. Clin Nutr. 77: 512- 6.

Borras, C.; Sastre, J.; Garcia- Sala, D.; Lloret, A.; pallardo, F. V. and Vina, J. (2003). Mitochoudria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. Free Radic. Biol. Med. 34: 546- 552.

Borriello, S. P.; Setchell, K. D.; Axelson, M. and Lawson, A. M. (1985). Production and metabolism of lignin by the human faecal flora. J. Appl. Bacteriol. 58: 37- 43.

Bouillon, R.; Bex, M.; Vanderschueren, D. and Boonen, S.(2004).Estrogens are essential for male pubertal periosteal bone expansion . Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.89:6025-6029.

Brant, L. H. C.; Cardozo, L. F. M. D.; Velarde, L. G. C. and Boaventurea, G. T. (2012). Impact of flaxseed intake upon metabolic syndrome indicators in female wistar rats. Acta. Cir Bras. 27(8): 1-11.

Braquet, P.; Senn, N. and Robin, J. P. (1986). Endogenous lignans a potential endogenous digitalis. J. Hyperten. 5: 161- 164.

Brodie, A. M. (1994). Aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. J. steroid. Biochem. Mol. Biol. 49: 281- 287.

Brooks, J. D. and Thompson, L. U. (2005). Mammalian lignans and genistein decrease the activities of aromatase and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in MCF- 7 cells. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 94(5): 461- 467.

Brooks, J. D.; Ward, W. E.; Lewis, J. E.; Hilditch, J.; Nickell, L.; Wong, E. and Thompson, L. U. (2004). Supplementation with flaxseed alters estrogen metablolism in postmenopausal women to agreater extent than dose supplementation with an equal amount of soy. Am. J. Clin. Nutr. 79(2): 318- 325.

Burke, W. H. and Henry, M. H. (1999). Gonadal development and growth of chickens and turkeys hatched from eggs injected with an aromatase inhibitor. Poult. Sci. 78: 1019- 1033.

Bygedeman, M.; Gottlieb, C.; Swanborg, K. and Swahn, M. L. (1987). Role of prostaglandin in human reproduction: recent advances in: Advances in prostaglandin thromboxane and leukotriene research 17. (Samueission B., Paoletti R. and Ramwell P. W. eds.), pp. 1112- 1116. Raven Press. New York, NY.

Cairns, J. R. and Price, P. A. (1994). Direct demonstration that the vitamin K-dependent bone Gla protein is incompletely gamma carboxylated in humans. J. Bone Miner. Res. 9: 1989- 97.

Cancel, A.; M.; Chapman, D. A. and killian, G. T. (1999). Osteopontin localization in the Holstein bull reproductive tract. Biol. Reprod. 60: 454- 460.

Capek, P. H. V. (2004). Water-soluble polysaccharides from *Salvia Officinalis L.* possessing immunomodulatory activity. Phytochemistry. 65(13): 1983-1992.

Cardozo, L. F. M. D. F.; Boaventura, G. T.; Brant, L. H. C.; Pereira, V. A.; Velarde, L. G. C. and chagas, M. A. (2012). Prologned consumption of flaxseed flour increases the 17 B- estradiol hormone without causing adverse effects on the histomorphology of wistar rats penis. Food and Chemical Toxicology. 50: 4092-4096.

Carlson, C. S.; Tulli, H. M. and Jayo, M. J. (1993). Immunolocalization of noncollagenous bone matrix proteins in lumbar vertebrae from intact and surgically menopausal cynomogus monkeys J. Bone. Miner. Res. 8: 71-81.

Carlson, S. E.; Werkman, S. H.; Peeples, J. M. and Wilson, W. M., (1994). Growth and development of premature infants in relation to omega 3 and omega 6 fatty acid status. World Rev. Nutr. Diet. 75: 63- 69.

Carpino, A.; Romeo, F. and Rago, V. (2004). Aromatase immunolocalization in human ductuli efferentes and proximal ductus epididymis. J. Anat. 204 (3): 217- 20.

Carreau, S.; Lambard, S.; Delalande, C.; Denis- Galeraud, I.; Bilinska, B. and Bourguiba, S. (2003) . Aromatase expression and role of estrogens in male gonad: a review. Reprod. Biol. Endocrinol. 11(1): 35.

Carreau. S.; Bourguiba, S.; Lambard, S.; Galerau d-Denis, L.; Genissel, C. and Bilinska B. (2002). Reproductive system. aromatase and estrogens. Mol. Cell Endocrinol. 193(1-5): 137- 43.

Center, J. R.; Nguyen, T. V.; Sambrook, P. N. and Eisman, J. A. (1999). Hormonal and biochemical parameters in the determination of osteoporosis in elderly men. J. Clin Endocrinal Metab. (84): 3626-35.

Chagin, A. S. and Savendahl, L. (2009). Genes of importance in the normal regulation of growth plate cartilage. Horm. Res. 71(2): 41-47.

Chang, I. C.; Chiang, T. Y. and Yah, K. T. (2010). Increased serum osteopontin is arisk factor for osteoporosis in menopausal women. Osteoporosis Int. 21(8): 1401- 9.

Chen, J. Q.; Delannoy, M.; cooke, C. and Yager, J. D. (2004). Mitochondrial localization of ER alpha and ER beta in human MCF7 cells. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 286: 1011- 1022.

Chen, J.; Tan, K. P.; Ward, W. E. and Thompson, L. U. (2003). Exposure to flaxseed or its purified lignan during suckling inhibits chemically induced rat mammary tumorigenesis Exp. Biol. med. (May wood). 228: 951- 958.

Chen, Y.; Bal, B. S. and Gorski, J. P. (1992). Calcium and collagen binding properties of osteopontin, bone sialoprotein and bone acidic glycoprotein- 75 from bone. J. Biol. chem. 267: 24871-2487.

Chen, Y.; Zuo, Z. and Chen, S. (2008). Reduction of spermatogenesis in mice after tributyltin administration. Toxicology. 251: 21- 27.

Chiang, S. S. and Pan, T. M. (2013). Beneficial effects of phytoestrogens and their metabolites produced by intestinal microflora on bone heath. Microbiol. Biotechnol. 97: 1489- 1500.

Chiang, T. I.; Chang, I. C. and Lee, H. S. (2011). Osteopontin regulates anabolic effect in human menopausal osteoporosis with intermittent parathyroid hormone treatment. Osteoporos. Int. 22: 577- 585.

Chiechi, L. M.; Secreto, G. and D'Amore, M. (2002). Efficacy of soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: the Menfis randomized trial. Maturitas. 42: 295- 300.

Chien, C. F.; Wu, Y. T. and Tsai, T. H. (2011). Biological analysis of herbal medicines used for the treatment of liver disease. Biomed. Chromatogr. 25(1-2): 21- 38.

Christensen, K. B.; Jorgenson, M.; Kotowska, D.; Peterson, R. K.; Kristiansen, K. and Christensen, L. P. (2010). Activation of the nuclear receptor PPAR∝ by metabolites isolated from sage (*Salvia Officinalis L*.). J. Ethnopharmacol. 132: 127-33.

Christoforidis, A.; Maniadaki, I. and Stanhope, R. (2005). Growth hormne/ insulin- like growth factor- l axis during puberty. Pediatr Endocrinol. Rev. 3(1): 5- 10.

Cintra, D. E.; Costa, A. G.; Peluzio, M. C.; Matta, S. L.; Silva, M. T. and Costa, N. M. (2006). Lipid profile of rats fed high- fat diets based on flaxseed, peanut, trout or chicken skin. Nutrition. 22(2): 197-205.

Clancy, A. N. and Micheal, R. P. (1994). Effects of testosterone and aromatase inhibition on estrogen receptor- like immuno-reactivity in male rat. Neuroendocrinology. 59: 552- 560.

Clancy, A. N.; Zumpe, D. and Michael, R. P. (1995). Intracerebral infusion of an aromatase inhibitor, sexual behavior and brain estrogen receptor gene. Proc. Natl. Acad. USA. 90: 98- 111.

Claus, R.; Dimmick, M. A.; Gimenez, T. and Hudson, L. W. (1992). Estrogens and Prostaglandin f 2 ∝ in the semen and blood plasma of stallions. Theriogenology. 38. 687- 693.

Clutton, S. (1997). The importance of oxidative stress in apoptosis. Br. Med. Bull. 53: 662- 668.

Compston, J. E. (2001). Sex steroids and bone. Physiol. Rev. 81(1): 419-447.

Correa, L. B. N. S; Cardozo, L. F. M. D.; Ribeiro, I. C. D. A; Boaventura, G. T. and Changas, M. A. (2017). Influence of prolonged flaxseed (*Linum Usitatiissmum*) consumption over epididymis and testicale histoarchitecture of wistar rats. Pesq. Vet. Bras. 37(6): 650- 656.

Cos, P.; De bruyne, T.; Apers, S.; Berghe, D. V.; Pieters, L. and Vlietinck, A. J. (2003). phytoestrogens: Recent development. Planta Medica. 69: 589- 599.

Couse, J. F. and korach, K. S. (1999). Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us. Endocrine Reviews. 20: 358- 417.

Coutant, R.; De casson, F. B. and Rouleau, S. (2004). Divergent effect of endogenous and exogenous sex steroids on the insulin- like growth factor- l response to growth hormone in short normal adolecents. J. Clin. Endocrinol. Metab. 89(12): 6185- 6192.

Cristova, F. L.; Paula, B. A. and Rosa, M. S. (2005). The drinking of *Salvia Officinilis* infusion improves liver antioxidant status in mice and rats. Journal of Ethnopharmacology. 97: 383- 389.

Cunnane, S. C.; Hamadeh, M.J., Liede, A. C.; Thompson, L. U.; Wolever, T. M. S. and Jenkins, D. J. A. (1995). Nutritional attributes of traditional flaxseed in healthy young adults. Am. J. Clin. Nutr. 61: 62-68.

Cuvelier, M. E.; Richard, H.and Berset, C. (1996). Antioxidative activity and phenolic composition of pilot-plant and commercial extracts of sage and rosemary. J. Am. Oil Chem. Soc. 73: 645- 652.

Dang, Z. C. and Lowik, C. (2005). Dose dependent effects of phytoestrogens on bone. Trends in Endocrinology and Metabolsim. 16(5): 207- 213.

Davidson, J. M. and Allinson, P. A. (1969). Effects of estrogen on the sexual behavior of male rats. Endocrinology. 84(6): 1365- 1372.

Davis, D. L. and Bradlow, H. (1995). Can environmental estrogens cause breast cancer? Scientific American. 2: 144- 149.

De oliveira, M. C.; Campos- shimada, L. B.; Marcal- Natali, M. R.; Ishii-Iwamoto, E. L. and Salgueiro- pagadigorria, C. L. (2018). Along-term estrogen deficiency in ovariectomized mice is associated with disturbances in fatty acid oxidation and oxidative stress. Rev. Bras. Ginecol. obstet. 40(5).

De ronde, W. and De jong, F. H. (2011). Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. Reprod. Biol. Endocrinol. 9: 93.

Degli- Esposti, M. (1999). To die or not to die -the quest of the TRAIL receptors. J. Leukocyte Biol. 65: 535.

Delclos, K. B.; Bucci, T. J.; Lomax, L. G.; Latendresse, J. R.; Warbritton, A. and Weis, C. C. (2001). Effects of dietary genistein exposure during development on male and female (sprague- dawley) rats. Reprod. Toxicol. 15: 647- 63.

Delmas, P. D. (1993). Biochemical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis. Osteoporosis Intl. 3(1): 81-86.

Delrio, D.; Stewart, A. J. and pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological markers of oxidative stress. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 15(4): 316- 28.

Demark- Wahnefried, W.; Price, D. T.; Polascik, T. J.; Robertson, C. N.; Anderson, E. E.; Paulson, D. F.; Walther, P. J.; Gannon, M. and vollmer., R. T. (2001). Pitot study of dietary fat restriction and flaxseed supplementation in men with prostate causcer before surgery: exploring the effects on hormonal levels, prostate- specific antigen and histopathologyic features. Urology. 58: 47- 52.

Desousa, D.P. (2012). Medicinal essential oils chemical pharmacological and therapeutic aspects. 1st ed. New York. USA: Nova Science publishers. pp 236.

Diamond, M. P.; Legro, R. S. and Coutifaris, R. (2015). Letrozole, Gonadotropin or clomiphene for unexplained Infertility. N. Engl. J. Med. 373 (13): 1230- 1240.

Divya, S.; Sabyasachi, S. and, Naibedya, C.H. (2011). The role of estrogen in bone growth and formation changes at puberty. Cell Health and Cytoskeleton 3: 1-12.

Dixon, R. A. (2004). Phytoestrogens Annual Review of plant. Biology. 55: 225- 261.

Dowd, T. L.; Rosen, J. F., Li, L. and Gundberg, C. M. (2003). The three-dimensional structure of bovine calcium ion bound osteocalcin using 1 H NMR spectroscopy. Biochemistry. 42: 77769- 7779.

Dowsett, M. (1989). Dose- related endocrine effects and pharmacokinetics of oral and intramuscular 4- hydroxy androstenedione in postmenopausal breast cancer patients. Cancer Res. 49: 1306- 1312.

Drury. R. A. B.; Wailgton, E. A. and Cameron, S. R. (1985). Carleton's histological tehniques 4th ed., Oxford University Press, New York, PP 327- 363.

Du, H.; Vander, A.D.; Boshuizen, H.C.; Forouhi, N. G.; Wareham, N.J.; Halkjaer, J.; Tjonneland, A.; Overvad, K.; Jakobsen, M. U.; Boeing, H.; Buijsse, B.; Masala, G.; Palli, D.; Sorensen, T. I; Saris, W. H. M. and Feskens, E. J. (2010). Dietary fiber and subsequent changes in body weight and waist circumference in European men and women. Am. J. Clin. Nutr. 91(2): 329-336.

Dukes, M.; Edwards, P. N.; Large, M.; Smith, I. K. and Boyle, T. (1996). The preclinical pharmacology of arimidex (anastrozole ZD 1033) a potent selective aromatase inhibitor. J. Steroid Biochem .Mol. Biol. 58(4): 439-445.

Duncan, A. M.; Phipps, W. R. and Kurzer, M. S. (2003). Phytoestrogens. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 17(2): 253- 271.

Dupasquier, C. M.; Dibrov, E.; Stenuk, A. L.; Yeganeh, B.; Moghadasian, M. H. and Pierce, G. N. (2007). The beneficial effects of dietary flaxseed on atherosclerosis in the LDL recptor deficient mouse occur in part through anti- proliferatine and anti-inflammatory actions. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 293(4): 2394- 2402.

Dupont, S.; Krust, A.; Gansmuller, A.; Dierich, A.; Chambon, P. and Mark, M. (2000).Effect of single and compound knockouts of estrogen receptors alpha (ER alpha) and beta (ER beta) on mouse reproductive phenotypes. Develompent. 127: 4277- 4291.

Eastell, R. (2003). Pahtogenesis of postmenopausal osteoporosis In: Favus MJ (ed) primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5th ed. American Society for Bone and Mineral Resarch. Washington DC. pp 314- 316.

Eddy, E. M.; Washburn, T. F.; Bunch, D. O.; Goulding, E. H.; Gladen B. C.; Lubahn, D. B. and Korach, K. S. (1996). Targeted disruption of the estrogen receptor gene in male mice causes alteration of spermatogenesis and infertility. Endocrinology. 137: 4796- 4805.

Eidi, M.; Eidi, A. andZamanizadeh, H. (2005). Effect of *Salvia Officinalis L*. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin- induced diabetic rats. J. Ethnopharmacol. 100: 310-313.

El- Tanani, M. K.; Campbell, F. C.; Kuristty, V.; Jin, D.; Mccann, M. and Rudland, S. P. (2006). The regulation and role of osteopontin in

malignant transformation and cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 17(6): 463- 474.

Ellem, S. J. and Risbridge G. P. (2009). The dual, Opposing roles of estrogen in the prostate.Ann.N.Y.Acad.Sci. 1155: 174- 86.

El-serwy, E. E.and Abdel-hameid M. Y. (2012). Influence of sage (*Salvia Officinalis L.*) and purslane (*Portulaca Oleracea L.*) on weight reduction and some biochemical parameters in rats suffering from obesity. Egypt. J. of Nutrition and Health. 7(1): 15- 30.

El-wakf, A. M.; El-habibi, E. M. and Abd El-Ghany E. (2015). preventing male infertility by marjoram and sage essential oils through modulating testicular lipid accumulation and androgens biosynthesis disruption in a rat model of dietary obesity. Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences. 2(3): 167- 175.

Emery, J. G.; McDonnell, P.; Burke, M.B.; Deen, K. C.; Lyn, S. and Silverman, C. (1998). Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. J. Biol. Chem. 273: 14363-7

Erdman, J. W.; Stillman, R. J. and Lee, K. F. (1996). Short- Term effects of soybean isoflavones on bone in postmenopausal women. proceedings from the second international symposium in the role of soy in preventing and treating chronic disease. Brussels Belgium. 15- 18.

Eriksen, E. F.; Langdahl, B.; Vesterby, A.; Rungby, J. and Kassem, M. (1999). Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity a histomorphometric study in early postmenopausal women. J. Bone Miner. Res. 14: 1217- 1221.

Esteban, J. M. (1992). Detection of intratumoral aromatase in breast carcinomas. An immunohistochemical study with clinicopathologic correlation Am. J. pathol. 140: 337- 343.

Eustache, F.; Mondon, F.; Canivenc- Lavier, M. C.; Lesaffre, C.; Fulla, Y.; Berges, R.; Cravedi, J. P.; Vaiman, D. and Auger, J. (2009). Chronic dietary exposure to a low- dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome and fertility. Environ. Health perspect. 117(8): 1272-1279.

Falahati- Nini, A.; Riggs, B.L., Atkinson, E. J.; O'fallon, W.M.; Eastell, R. and Khosla, S. (2000). Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. J. Clin. Invest. 106(12): 1553- 1560.

Fang, H.; Tong, W.; Shi, L. M.; Blair, R., Perkins, R.; Branham, W.; Hass, B. S.; Xie, Q.; Dial, S. L., Moland, C. L. and Sheehan, D. M.

(2001). Structure- activity relationships for a large diverse set of natural, synthetic and environmental estrogens. Chemical Research in Toxicology. 14: 280- 294.

Farhoudi, M.; Ghodratizadeh, S. and Ghodratizadeh, S. (2011). Effects of salvia officinalis extract on carbon tetrachloride Induced hepatotoxicity. Global Veterinaria. 7(4): 353- 357.

Farooqi, Z. H. and Aboul- Enein, H. Y. (1994). Conformational flexibility of cyclohexyl amino glatethimide: a potent aromatase inhibitor. comparsion of the three configurations of the cyclohexyl moiety. Cancer Let. 87: 121.

Fetrow, C. and Avila, J. (2001). Professionals Handbook of complementary and Alternative Medicine, 2nd ed. Spring house, PA.: Spring house Corporation. pp 272- 274.

Filipovic, B.; Sosic- Jurjevic, B.; Ajdzanovic, V.; Zivanovic, J.; Manojlovic- Stojanoski, M.; Nestorovic, N.; Ristic, N.; Trifunovic, S. S. and Milosevic, V. (2018). The phytoestrogen genistein prevents trabecular bone loss and affects thyroid follicular cells in male rat model of osteoporosis. Journal of Anatomy. 233.(2).

Finkelstein, J. S.; O'Dea, L. S.; Comb R. W. and Crowley, W. F. (1991). Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. Effect of estradiol administration in normal and gonadotropin-releasing hormone -deficiet men. The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism. 73: 621- 628.

Fiorentin, T. R.; Mello, M. B. D.; Aquino, A. M. K.; Rigo, B. An.; Loss, C. G.; Schwanz, M.; Junoir, A. E. H. and Macedo, S. M.D. (2013). Anti ulcerogenic potential of *Salvia Officinalis L*. extract in rats. Journal of Applied Pharmaceutical Science. 3(8). 032- 035.

Foidart, A.; Tlemcani, O.; Harada, N.; Abe-Dohmae, S. and Balthazart, J. (1995). Pre- and- post- translational regulation of aromatase by steroidal and non-steroidal aromatase inhibitors. Brain Res. 701: 267- 278.

Frenay, M.; Milano, G.; Formento, J. L.; Francoval, M.; Moll, J. L. and Namer M. (1991). Estrogen and progesterone receptor status in bone biopsy specimens from patients with breast cancer. Eur. J. Cancer. 27: 115- 118.

Frost, H. M. (1983). Bone histomorphometry: analysis of trabecular bone dynamies. In bone histomorphometry: techniques and interpretation. R. R. Recker (ed) editor CRC. Press. Boca Raton. Florida. USA. pp 109- 131.

Fukumitsu, S.; Aida, K.; Shimizu, H.; Toyoda, K. (2010). Flaxseed lignin lowers blood cholesterol and decreases liver disease risk factors in moderately hypercholesterolemic men. Nutr. Res. 30 (7): 441- 446.

Gao, Y. H. and Yamaguchi, M. (1999). Suppressive effects of genistein on rat bone osteoclasts: apoptosis is reduced through ca signaling. Biol. Pharm. Bull. 22: 805-9.

Garreau, S.; Devienne, C. and Galeraud- Denis, I. (2008). Aromatase and estrogens in man reproduction: a review and latest advances. Adv. Med. Sci. 1(1): 5- 30.

Garrett, I. R.; Bayce, B. F.; Oreffo, R. O.; Bone- Wald, L.; Poser, J. and Mundy, G. R. (1990). Oxygen- derived free radicals stimulate osteoclastic bone resorption in rodent bone *invitro* and *invivo*. J. Clin. Invest. 85: 632- 639.

Geisler, J.; Haynes, B.; Anker, G.; Dowsett; M. and Lonning, P. E. (2002). Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in randomized cross- over study. J. Clin Oncol. 20: 751- 757.

Gericke, A.; Qin, C.; Spevak, L.; Fujimoto, Y.; Butter, W.T.; Sorensen, E. S. and Boskey, AL. (2005). Importance of phosphorylation for osteopontin regulation of biomineralization. Calcif. Tissue. Int. 77(1):45- 54.

Ghosh, D.; Lo, J.; Morton, D.; Valette, D.; Xi, J.; Griswold, J.; Hubbell, S.; Egbuta, C.; Jiang, W.; An, J. and Davies, H. M. L. (2012). Novel aromatase inhibitors by structure- guided design. J. Med. Chem. 55: 8464- 8476.

Giachelli, C. M. and Steitz, S. (2000). Osteopontin aversatile regulator of inflammation and biomineralization. Matrix Biol. 19(7): 615-622.

Giannessi, F.; Giambelluca, M. A.; Scavuzzo, M. C. and Ruffoli, R. (2005). Ultrastructure of testicular macrophages in aging mice. J. Morphol. 263: 39- 46.

Gill- Sharma, M. K.; Balasinor, N.; Parte, P.; Aleem, M. and Juneja, H. S. (2001). Effects of tamoxifen metabolites on fertility of male rats. contraception. 63: 103- 109.

Gillies, G. E. and Mc Arthur, S. (2010). Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: a case for sex-specific medicines. Pharmacol. Rev. 62: 155 – 98.

Glatt, M. (2001). The Bisphosphonate zoledronate prevents vertebral bone loss in mature estrogen- deficient rats as assessed by micro-computed tomography. European Cells and Materials: 1. 18- 26.

Golden, R. J.; Noller, K. L.; Titus- Emstodd, L.; Kaufman, R. H.; Mittendorf, R.; Stillman, R. and Reese, E. A. (1998). Environmental endocrine modulators and human health: an assessment of the biological evidence. Crit. Rev. Toxicol. 28: 109-227.

Golds, G.; Houdek, D. and Arnason, T. (2017). Male hypogonadism and osteoporosis: The effects, Clinical consequences and treatment of testosterone deficiency in bone health. Int. J. Endocrinal. 2017: 4602129.

Gopaul, R.; Knaggs, H. E. and Lephart, E. D. (2012). Biochemical investigation and gene analysis of equol: a plant and soy- derived isoflavonoid with antiaging and antioxidant properties with potential human skin applications. Biofactors. 38: 44- 52.

Goss, P. E. and Gwyn, K. M. (1994). Current perspectives on aromatase inhibitors in breast Cancer. Journal of Clinical Oncology. 12(11): 2460- 2470.

Gruber, C. J.; Tschugguel, W.; Schneeberger, C. and Huber, J. C. (2002). Production and actions of estrogens. The New England Journal of Medicine. 346: 340- 352.

Habenicht, U. F. and Etreby, M. F. (1989). Selective inhibition of androstendeione- induced prostate growth in intact beagle dogs by acombined treatment with the anti androgen cyproterone acetate and the aromatase inhibitor 1- methyl- androsta- 1, 4- diene- 3, 17 dione (1-methyl- ADD). The Prostate. 14(4): 309- 22.

Hall, J. M. and Mcdonnell, D. P. (1999). The estrogen receptor modulates E R alpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and anti estrogens. Endocrinology. 140: 5566- 5578.

Hamidpour, M.; Hamidpour, R. and Shahlari, M. (2014). Chemistry, Pharmacology and Medicinal property of sage (Salvia) to prevent and cure illnesses such as obesity, diabetes, depression, dementia, lupus, autism, heart disease and cancer. J. Tradit. Complement Med. 4(2): 82- 88.

Han, H.; Qiu, F.; Zhao, H.; Tang, H.; Li, X. and Shi, D. (2017). Dietary flaxseed oil prevents western- type diet- induced nonalcoholic fatty liver disease in apoliporotein- E. Knockout mice. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017. 3256241: 13.

Hasanein, P.; Felehgari, Z. and Emamjomeh, A. (2016). Preventive effects of *Salvia Officinalis L*. against learning and memory deficit induced by diabetes in rats: possible hypoglycemic and antioxidant mechanisms. Neurosic Lett. 27(622): 72-77.

Hauschka, P. V.; Lian, J. B.; Cole, D. E. and Gundberg, C. M. (1989). Osteocalcin and matrix Gla protein: vitamin K-dependent proteins in bone. physiol. Rev. 69(3): 990- 1047.

Hayes, F.; Seminara, S.; Decruz; S.; Boepple, P. and Crowley, W.; J. (1999). Absence of testosterone (T) negative feedback on FSH in the male: In program and Abstracts, 81st American Endocrine Society, San Diego: The Endocrine Society press. pp 2-1.

Haynes, B. P; Dowsett, M.; Miller, W. R.; Dixon, J. M. and Bhatnagar, A. S. (2003). The pharmacology of letrozole. J. steroid Biochem. Mol. Biol. 87: 35- 45.

Heather, C. M. (2012). Effects of non- steroidal aromatase inhibitor on human ovarian function. Thesis degree of master of science. Department of obstetrics. Gynecology and Reproductive sicence. Univerisity of Saskatchewan. Saskatoon.

Henderson, V. W. (1997). The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. Neurol. suppl. 48: 27- 35.

Hero, M.; Wickman, S. and Dunkel, L. (2006). Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty. Clin. Endocrinol. 64: 510- 513.

Hertzog, D. I. and Tica, O. S. (2012). Molecular mechanism underlying the anticancerous action of flavonoids. Current Health Sciences Jornal 38(4): 145- 149.

Hess, R. A. (2003). Estrogen in the adult male reproductive tract: Areview. Reprod. Biol. Endocrinol. 1:52.

Hess, R. A. (2014). Disruption of estrogen receptor signaling and similar pathways in the efferent ductules and initial segment of the epididymis. Spermtagenesis. 4: 979103.

Hess, R. A. and Carnes, K. (2004). The role of estrogen in testis and the male reproductive tract a review and species comparison. Anim Reprod. 1(1): 5- 30.

Hess, R. A.; Bunick, D.; Lee, K. H.; Bahr, J.; Taylor, J. A.; Korach, K. S. and Lubahn, D. B. (1997a). A role for estrogens in the male reproductive system. Nature. 390: 509- 512.

Hess, R. A.; Fernandes, S. A.; Gomes, G. R.; Oliverira, C. A.; Lazari, M. F. and Porto, C. S. (2011). Estrogen and its receptors in efferent ductules nad epididymis. Journal of andrology. 32: 600- 613.

Hess, R. A.; Gist, D. H., Bunick, D.; Lubahn, D. B.; Farrell, A.; Bahr, J.; Cooke, P. S. and Greene, G. L. (1997b). Estrogen receptor (alpha and beta) expression in the excurrent ducts of the adult male rat reproductive tract. Journal of andrology. 18: 602- 611.

Hess, R. A.; Zhou, Q.; Nie, R.; Oliveira, C.; Cho, H. and Nakaia, M. (2001). Estrogens and epididymal function. Reprod. Fertil. Dev. 13(4): 273- 83.

Hill, R. A.; Pompolo, S.; Jones, M. E. ; Simpson, E. R. and Boom, W. C. (2004). Estrogen deficiency leads to apoptosis in dopaminergic neurons in the medial preoptic area and arcuate nucleus of male mice. Mol. Cell. Neuro. Sci. 27 (4): 466- 76.

Hishikawa, K.; Nakaki, T.; Marumo, T.; Suzuki, H.; Kato, R. and Saruta, T. (1995). UP regulation of nitric oxide synthase by estradiol in human aortic endothelial cells. FEBS. Lett. 360: 291- 293.

Hochberg, Z.; Schechter, J.; Benderly, A.; Leiberman, E. and Rosler, A. (1985). Growth and pubertal development in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 11- beta- hydroxylase deficiency. Am. J. Dis. Child. 139(8): 771- 776.

Hofbauer, L. C. and Heufelder, A. E. (2001). Role of receptor activator of nuclear factor- kappa B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. J. Mol. Med. 79: 243- 53.

Honda, S.; Harada, N.; Ito, S.; Takagi, Y. and Maeda, S. (1998). Disruption of sexual behavior in male aromatase- deficient mice lacking exons 1 and 2 of the cyp 19 gene. Biochemical and Biophysical Research Communications. 252: 445- 449.

Hong, Y. and Chen, S. (2006). Aromatase Inhibitors. Structural features and Biochemical characterization. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1089: 237- 251.

Howell, A.; Cuzick, J.; Baum, M.; Buzdar, A.; Dowsett, M.; Forbes, J. F.; Hoctin- Bose, G.; Houghton, J.; Locker, G. Y. and Tobias, J. S. (2005). Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, alone or in combination) trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. Lancet. 365 (9453): 60- 2.

Hoyer, J. R.; Otvos, L. J. and Urge, L. (1995). osteopontin in urinary stone formation. Ann. N. Y. Acad Sci. 760: 257- 265.

Hughes, D. E. and Boyce, B. F. (2000). Estrogen transforming growth factor- beta and the regulation of bone metabolism in health and disease. The Endocrinologist 8: 55- 61.

Hughes, D.E.; Dai, A.; Tiffee, J.C.; Li, H. H.; Mundy, G. R. and Boyce, B. F. (1996). Estrogen promotes apoptosis of murine osteoclasts mediated by TGF- beta. Nat. Med. 2: 1132- 1136.

Hwang, C. S.; Kwak, H. S.; Lim, H. J.; Lee, S. H.; Kang, Y. S. and Choe, T. B. (2006). Isoflavone metabolites and their *invitro* dual functions: They can act as an estrogenic agonist or antagonist depending on the estrogen concentration. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 101: 246- 53.

Ikeda, T.; Utsuyama, M. and Hirokawa, K. (2001). Expression profiles of receptor activator of nuclear factor kb and osteoprotegerin messenger RNA in aged and ovariectomized rat bones. Journal of Bone and Mineral Research. 16(8):1416-25.

Imanshadi, M. and Hossienzadeh, H. (2006). The pharmacological effects of Salvia species on the central nervous system. Phytother. Res. 20: 427- 37.

Ingram, R. T.; Park, Y. K.; Clarke, B. L. and Fitzpatrick, L. A. (1994). Age and gender related changes in the distribution of osteocalcin in the extracellular matrix of normal male and female bone. Possible involvement of osteocalcin in bone remodelling. J. Clin. Invest. 93: 989- 97.

Ishijima, M.; Tsuji, K. and Rittling, S. R. (2007). Osteopontin is required for mechanical stress-dependent signals to bone marrow cells. J. Endocrinol. 193(2): 235-243.

Ismail, B. H. and Hammed, S. M. (2013). Effect of *Salvia Officinalis* on the histological parameters and physiological creteria of male reproductive system in mice. Al- Anbar J. Vet. Sci. 6(1): 157- 162.

Itani, W. S.; El- banna, S. H.; Hassan, S. B.; Larsson, R. L.; Bazarbachi, A.; Gali- Mutasib, H. U. (2008). Anti colon cancer components from Lebanese sage (*Salvia Libanotica*) essential oil. cancer Biol. Ther. 7: 1765- 73.

Ivaska, K. K.; Hentunen, T. A.; Vaaraniemi, J.; Ylipahkala, H.; pettersson, K. and Vaananen, H. K. (2004). Release of intact and fragmented osteocalcin molecules from bone matrix during bone resorption *invitro*. J. Biol. Chem. 279: 18361-9.

Janssen, J. M.; Bland, R.; Hewison, M.; Cought- rie M. W.; Sharp, S.; Arts, J.; Pols, H. A. and Vanleeuwen, J. P. (1999). Estradiol

formation by human osteoblasts via multiple pathways: relation with osteoblast function. J. Cell. Biochem. 75(3): 528-537.

Jedinak, A.; Muckova, M.; Kostalova, D.; Maliar, T. and Masterova, I. (2006). Antiprotease and antimetastatic activity of ursolic acid isolated from *Salvia Officinalis*. Z. Naturforsh C. 61: 777- 782.

Jefferson, W. N.; Patisaul, H. B. and Williams, C. J. (2012). Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. Reproduction. 143: 247- 260.

Johansen, J. S.; Birk Jensen, S.; Riis, B. J.; Rasmussen, L.; Zachmann, M. and Christiansen, C. (1990). Serum bone Gla- protein: a potential marker of growth hormone deficiency and the response to GH therapy J. Clin. Endocrinol Metab. 71: 122- 126.

Johnston, D. S.; Jelinsky, S. A.; Bang, H. J.; Dicandeloro, P.; Wilson, E. and Kopf, G. S. (2005). The mouse epididymal transcriptome: transcriptional profiling of segmental gene expression in the epididymis. Biol. Reprod. 73 (3): 404- 13.

Johnston, P. V. (1995). Flaxseed oil and cancer: alpha- linolenic acid and carcinogenesis. In: Flaxseed in human nutrition (cunnane S. C. and Thompson. L. U., eds.) AOCS Press. Chamlpagne pp 207- 218.

Jones, M. E.; Mclnnes, K.; Maffei, L.; carani, C. and Simpson, E. R. (2007). Recognizing rare disorders: aromatase dificiency. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metabol. 3: 414- 421.

Jordon, V. C.; Mittal, S.; Gosden, B.; Koch, R. and Lieberman, M. E. (1985). Structure- activity relationship of estrogens. Enviorn. Health perspect. 61: 97- 110.

Junker walker, U. and Nogues, V. (1994). Changes induced by treatment with aromatase inhibitors in testicular leydig cells of rats and dogs. Experimental Toxicology and pathology 46: 211- 213.

Kafali, H.; lriadam, M.; Ozardali, I. and Demir, N. (2004). Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease. Shulman Arch. Med. Res. 35 (2): 103- 108.

Kaludjerovic, J. and Ward, W. E. (2010). Neonatal administration of isoflavones attenuates deterioration of bone tissue in female but not male mice. The Journal of Nutrition. 140 (4): 766-772.

Kamatou, G. P. P.; Viljoen, A. M. and Gono- Bwalya, A. B. (2005). The in vitro Pharmacolgoical activities and achemicla investigation of three south aftrican salvia species. Joural of Ethnopharmacology. 102 (3): 382- 390.

Kaneda, T.; Nojima, T. and Nakagawa, M. (2000). Endogenous production of TGF-beta is essential for osteoclastogenesis induced by acombination of receptor activator of NF- Kappa B lig and macrophage-colony stimulating factor. J. Immunol. 165: 4254-4263.

Karpas, A. E.; Matsumoto, A. M.; Paulsen, C. A. and Bremner, W. J. (1983). Elevated serum follicle stimulating hormone levels in men with normal seminal fluid analysis. Fertility and Sterility. 39(3): 333- 336.

Kasimay, O.; Sener, G.; Cakir, B.; Yuksel, M.; Cetinel, S. and contuk, G. (2009). Estrogen protects against oxidative multiorgan damage in rats with chronic renal failure. Renal Failure. 31(8): 711- 725.

Kasote, D. M. (2013). Flaxseed phenolics as natural antioxidants. International food Research Journal. 20(1): 27-34.

Kawakami, E.; Hirano, T.; Hori, T. and Tsutsui T. (2004). Improvement in. spermatogenic function after subcutaneous implantation of a capsule containing an aromatase inhibitor in four oligozoospermic dogs and one azoospermic dog with high plasma estradiol- 17 B concentrations. Theriogenology. 62: 165- 178.

Khan, A.; Najeeb, U. R.; Alkharfy, K. and Gilani, A. (2011). Antidiarrheal and antispasmodic activities of *Salvia Officnalis* are mediated through activation of kt channels. J. Bangladesh Pharmacol. Soc. 6: 111-6.

Khosla, S.; Atkinson, E.; J.; Dunstan, C. R. and Fallon, W. M. O. (2002). Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 87(4): 1550- 1554.

Kijima, I. (2006). Grape seed extract is an aromatase inhibitor and suppressor of aromatase expression. Cancer Res. 66: 5960- 5967.

Kim, S.H. and Park, M. J. (2012). Effects of phytoestrogen on sexual development. Korean J. Pediatr. 55: 265-71.

Kirmani, S.; Atkinson, E. J.; Melton, L.J.; Riggs, B. L.; Mmin, S. and Khosla, S. (2011). Relationship of testosterone and osteocalcin levels during growth. J. Bone Miner. Res. 26: 2212- 2216.

Kleerebezem, M. and Quadri, L. E. (2001). Peptide pheromone-dependent regulation of antimicrobial peptide production in Gram positive bacteria: a case of multicellular behavior. Peptides. 22 (10): 1579- 96.

Kokras, N.; Pastromas, N.; Porto, T. H.; Kafatzopoulos, V.; Mavridis, T.; and Dalla, C. (2014). Acute but not sustained aromatase inhibition displays antidepressant properties. J. Neurop. Sychopharmacol. 17: 1307- 1313.

Kondarewicz, A.; Kolasa, A.; Zawislak, B.; Baranowska- Bosiacka, I.; Marchlewicz, M.; Wenda- Rozewicka, L. and Wiszniewska, B. (2011). Testis morphology in rats chronically treated with letrozole an aromatase inhibitor. Folia Histochem. Cytobiol. 49(4): 677- 684.

Kong, Y. Y.; Boyle, W. J. and Penninger, J. M. (2000). Osteoprotegerin ligand: a regulatior of immune responses and bone physiology. Immunol. Today. 21: 495- 502.

Koustem, S. (2001). Nongenotropic sex non- specific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. Cell. 104: 719- 730.

Kousteni, S.; Bellido, T.; Plotkin, L. I.; O'Brien, C. A.; Bodenner, D.L; Han, L.; Han K.; Digregorio, G. B., Katzenellenbogen, J. A.; Katzenellenbogen, B. S.; Roberson, P. K.; Weinstein, R. S.; Jilka, R. L. and Manolagas, S. C. (2001). Nongenotropic, Sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity Cell. 104: 719- 730.

Krassas, G. E. and Papadopoulon P. H. (2001). Estrogen action on bone cells. J. Musculoskel. Neuron. Interact. 2(2): 143- 151.

Kuiper, G. G.; Carlsson, B. and Grandien, K. (1997). Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. Endocrinology. 138 (3): 863-870.

Kuiper, G.G.; Lemmen, J. G.; Carlesson, B.; Corton, J. C. and safe, S. H. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. Endocrinology. 139(10): 4252- 63.

Kumar, P. and Sait, S. F. (2011). Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction. J. Hum. Reprod. Sci. 4(1): 2-7.

Kumar, S. and pandey, A. K. (2013). Chemistry and biological activities of flavonoids: Au overview. The scientific world tournal. 2013: 1-16.

Kumru, S.; Yildiz, A. A.; Yilma, Z.B.; Sandal, S. and Gurates, B. (2007). Effects of aromatase inhibitors letrozole and anastrozole on bone metabolism and steroid hormone levels in intact female rats. Gyncol. Endocrinol. 23(10): 556- 61.

Kusec, V.; Virdi, A. S.; Prince, R. and Triffitt, J. T. (1998). Localization of estrogen receptor- alpha in human and rabbit skeletal tissue. J. Clin. Endocrinol. metab. 83(7): 2421- 2428.

Laue, L.; Kenigsberg, D. and Pescovitz, O. H. (1989). Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone. N. Engl. J. Med. 320 (8): 496- 502.

Lazari, M. F. M.; Lucas, T. F.G.; Yasuhara, F.; Gomes, G. R.O.; Siu, E. R.; Royer, C.; Fernandes, A. F. and Porto, C.S. (2009). Estrogen receptors ∝ and β function in the male reproductive system. Endocrinol. Metab. 53(8): 923- 33.

Lean, J. M.; Davies, J. T.; Fuller, K.; Jagger, C. J.; Kirstein, B.; Partington, G. A.; Urry, Z. L. and Chambers, T. J. (2003). Acrucial role for thiol antioxidants in estrogen- deficiency bone loss. J. Clin. Invest. 112: 915- 923.

Lee, H. P.; Gourley, L. and Duffy, S. W. (1991). Dietary effects on breast- cancer risk in singapore. Lancet. 337: 1197- 200.

Lee, K. H.; Finnigan- Bunick, C.; Bahr, J. and Bunick, D. (2001). Estrogen regulation of ion transporter messenger RNA levels in mouse afferent ductules are mediated differentially through estrogen receptor alpha and beta. Biol. Reprod. 65(5): 1534- 41.

Lee, N. K.; Sowa, H.; Hinoi, E.; Ferron, M. Ahn, J. D. and Confavreux, C. (2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. Cell. 130: 456- 69.

Lehrer, S. (2007). Statin use to prevent aromatase inhibitor- induced fracture and cardiovascular complications. Med. Hypotheses. 68(6): 1417.

Lemay, A.; Dodin, S.; Kadri, N.; Jacques, H. and Forest, J. C. (2002). Flax seed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. Obstet. Gynecol. 100(3): 495- 504.

Lewis, S. E. M.; Boyle, P.M.; Inney, K. A.; Young, I. S. and Thompson, W. (1995). Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men. Fertility and Sterility. 64(4): 868- 870.

Li, B. and Yu, S. (2003). Genistein prevents bone resorption diseases by inhibiting bone resorption and stimulating bone formation. Biol. Pharm. Bull. 26(6): 780- 786.

Lima, C. F. and Femandes Ferreira, M. (2007). Drinking of *Salvia Officinalis* tea increases CCL_4 induced hepatotoxicity in mice. Food and Chemical Toxicology. 45(3): 456- 464.

Limaa, C. F.; Valentao, P. C. R.; Andrade, P. B.; Seabra, R. M.; Fernandes- Ferreira, M. and Pereira- Wilson, C. (2007). Water and methanolic extracts of *Salvia Officinalis* protect Hep Gs cells from-B HP induced oxidative damage. Chem. Biol. Interact.: 167- 107.

Lindi, L.; Haolin, C.; Michael, A.; Trush M. D.; Show, M.; Anway, D. and Barry Zirkin, R. (2005). Aging and the brown norway rat leydig cell antioxidant defense system. J. Androl. 22: 32- 37.

Lipton, A. (1995). Letrozole (CGS 20267) a phase I study of a new potent oral aromatase inhibitor of breast cancer. Cancer. 75: 2132- 2138.

Lo, J.; Dinardo, G.; Griswold, J.; Egbuta, C.; Jiang, W.; Gilardi, G. and Ghosh, D. (2013). Structural basis for the functional roles of critical residues in human cytochrome p 450 aromatase. Biochemistry. 52: 5821- 5829.

Lopresti, A. L. (2017). Salvia (Sage):A review of its potential cognitive-enhancing and protective effects. Drugs R. D. 17(1): 53- 64.

Loves, S.; Ruinemans- Koerts, J. and Deboer, H. (2008). Letrozole once a week normalizes serum testosterone in obesity-related male hypognadism. Eur. J. Endocrinol. 158: 741- 747.

Lu, Y. and Foo, L.Y. (2002). Polyphenolics of salvia a review. Phytochemistry. 59(2): 117- 140.

Luconi, M.; Forti, G. and Baldi, E. (2002). Genomic and nongenomic effects of estrogens: molecular mechanisms of action and action and clinical implications for male reproduction. J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 80: 369- 381.

Luna, L.G.(1968).Manual of histological staining of the armed forces institute of pathology, 3rd ed . Mc-Graw-Hill.Newyork. pp 249.

Lund, S. A. ; Giachelli, C. M. and Seatena, M. (2009). The role of osteopontin in inflammatory processes. J. Cell Commun. Signal. 3(3-4): 311- 322.

Lund, S. A.; Murdoch, J.; Vankirk, E. A. and Murdoch, W. J. (1999). Mitagenic and antioxidant mechanisms of estradiol action in preovulatory ovine follicles: Relevance to luteal function. Biology of Reproduction. 61(2): 388- 392.

Mac Calman, C. D.; Getsios, S.; Farookhi, R. and Blaschuk, O. W. (1997). Estrogens potentiate the stimulatory effects of follicle

stimulating hormone of N-cadherin messenger ribonucleic acid levels in cultured mouse Sertoli cells. Endocrinology. 138: 41- 48.

Maggio, D.; Barabani, M.; pierandrei, M.; polidori, C.; Catani, M.; Mecocci, p., Senin, U., pacifici, R. and Cherubini, A.(2003).Marked decrease in plasma antioxidants in aged osteoporotic women:results of across-sectional study.The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.88(4):1523-1527.

Maira, D. C. D.; Leticia; R. P.; Da Costa, L. R.; Boueri, B. F. D. B.; Carolina R. P.; Pereira, A. D.; Ribeiro; D. C.; Dasilva, E. M.; Da costa, C. A.S.; and Gilson, T. B. (2018). Flaxseed (*linumusitatissimum*) flour contributes to bone health in adult male rats. Nutrition 49: 48- 50.

Makela, S.; Santii, R.; Salo, L. and Mclachlan. J. A. (1995). Phytoestrogens are partial estrogen agonists in the adult male mouse. Environ. Heath perspet. 103: 123- 127.

Malo-Ranta, U.; Yla- Herttuala, S.; Metsa- Ketela, T.; Jaakkola, O.; Moilanen, E.; Vuorineu, P. and Nikkari, T. (1994). Nitric oxide donor GEA 3162 inhibits endothelial cell- mediated oxidation of low density lipoprotein. FEBS. Lett. 337: 179- 183.

Mancini, A.; Raimondo, S.; Persano, M.; Disegni, C.; Cammarano, M.; Gadotti, G.; Silvestrini, A.; Pontecorvi, A. and Meucci, E. (2013). Estrogens as antioxidant modulators in human fertility. Int. J. Endocrinal. 607939: 1-9.

Manneras, L.; Cajander, S.; Holmang, A.; Seleskovic, Z.; Lystig, T. Lonn, M. and Stener-Victorin, E. (2007). A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovarian syndrome. Endocrinology. 148: 3781- 3791.

Marin, G.; Domene, H. M.; Barnes, K. M.; Blackwell, B. J.; Cassorla, F. G. and Cutler, G. B. J. (1994). The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine- insulin in normal girls and boys. J. Clin. Endocrinol. Metab. 79(2): 537- 541.

Martin, P. M.; Horwitz, K. B.; Ryan, D. S. and Mcguire, W. L. (1978). Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. Endocrinology. 103: 1860-7.

Matthew; P. R; Das, R. E. G. and Balen, A. H. (2000). Definition and measurement of follicle stimulating Hormone. Endocrine Reviews. 21(1): 5-22.

Mauras, N. (2001). Growth hormone and Sex steroids. Interaction in puberty. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 30(3): 529- 544.

Mauras, N.; Bell, J.; Snow, B. G. and Winslow, K. L. (2005). Sperm analysis in growth hormone deficient adolescents previously treated with an aromatase inhibitor: comparison with normal controls. Fertility and Sterility. 84: 239- 242.

Mauras, N.; Gonzalez de pijem, L.; Hsiang, H. Y.; Desrosiers, P.; Rapaport, R.; Schwartz, I. D.; Klein, K.O.; Singh, R. J.; Miyamoto, A. and Bishop, K. (2008). Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, Placebo- controlled multicenter trial for one to three years. Jornal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 93: 823- 831.

Mauras, N.; O'Brien, K. O.; Klein, K. O. and Hayes, V. (2000). Estregen suppression in males: metabolic effects. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 85: 2370- 2377.

Mazur, A. and Both, A. (1998). Testosterone and dominance in men. Behavioral and Brain sciences. 21: 353- 397.

Mckee, M. D. and Nanci, A. (1995). Osteopontin and the bone remodeling sequence. Colloidal gold immunocyto-chemistry of an interfacial extracellular matrix protein. Ann N. Y. Acad. Sci. 760: 177- 189.

Mclachlan, J. A. and Arnold, S. F. (1996). Enviromental estrogens. Amer. Sci. 84: 452- 461.

Mcpherson, S. J.; Wang, H.; Jones, M. E.; Pedersen, J.; Iismaa, T.P.; Wreford, N.; Simpson, E. R. and Risbridger, G. P. (2001). Elevated androgens cause enlargement, but not malignancy, of the prostate gland. Endocrinology. 142: 2458- 2467.

Meena, R.; Supriya, C.; Pratap Reddy, K. and Sreenivasula Reddy, P. (2017). Altered spermatogenesis, Steroidogenesis and suppressed fertility in adult male rats exposed to genistein anon-steroidal phytoestrogen during embryonic development Food chem. Toxicol. 99: 70-7.

Meistrich, M. L.; Hughes, T. J. and Bruce, W. R. (1975). Alternations of epididymal sperm transport and maturation in mice by estrogen and testosterone. Nature. 258. 145- 147.

Merz, H. and Brain, P. (2000). Effects of oral application of some medicinal plants extract used in Jordan on social aggression as well

as testicular and preputial gland structures in male mice. Pakistan J. of Bio. Sci. 3(3): 398- 415.

Messsina, M. and Messina, A. (2000). Soyfoods, soybean isovlavones and bone health: a brief overview. J. Ren Nutr. 10: 63- 68.

Metzger, D. L. and Kerrigan, J. R. (1994). Estrogen receptor blockade with tamoxifen diminishes growth hormone secretion in boys: evidence for a stimulatory role of endogenous estrogens during male adolescence. J. Clin. Endocrinol. Metab. 79(2): 513- 518.

Miksicek, R. J. (1993). Commonly occurring plant flavonoids have estrogenic activity. Molec. Parmacol. 44: 37- 43.

Miller, W. L. and Auchus, R. J. (2011). The molecular biology, biochemistry and physiology of human steroidogenesis and its disorders. Endocrine reviews. 32: 81- 51.

Miner, M.; Barkin, J. and Rosenberg, M. T. (2014). Testosterone deficiency, myth, facts, and controversy. Can. J. Urol. 21(2): 39-54.

Mirsky, M. L.; Sivaraman, L. and Houle, C. (2011). Histologic and cytologic detection of endocrine and reproductive tract effect of exemestane in female rats treated for upto twenty- eight days. SAGE Journals. 2:1-31.

Mitwally, M. F. M. and Casper, R. F. (2003). Aromatase inhibitors for the treatment of infertility. Expert. Opin. Investig. Drugs. 12: 353- 71.

Mitwally, M. F. M.; Casper, R. F. and Diamond, M. P. (2005). The role of aromatase inhibitors in ameliorating deleterious effects of ovarian stimulation on outcome of infertility treatment. Reprod. Biol. Endocrinol. 3: 54.

Mohaisen, H.; Adaay, S. S. A. D. and Ferial, K. K. (2013). Effect of aqueous extract of *Medicago Sativa* and *Salvia Officinalis* mixture on hormonal ovarian and uterine parmeters in mature femal mice. Journal of Material and Environmental Science. 4(4): 424- 33.

Mohammed, N. S.; Turki, K. M. and Munshed, M. H. (2015). Serum osteocalcin and serum osteopontin levels in osteoporotic postmenopausal women with and without vertebral fractures. J. Fac. Med. Baghdad. 57(3): 257- 262.

Mokbel, K. (2002). The evolving role of aromatase inbibitors in breast cancer. Int. J. Clin. Oncol. 7 (5): 279- 83.

Monsefi, M.; Abedian, M.; Azarbahram, Z. and Ashraf, M. J. (2015). *Salvia Officinalis* induces alveolar bad growing in adult female rat mammary glands. Avicenna J. Phytomed. 5(6): 560- 567.

Monsefi, M.; Nadi, A. and Alinejad, Z. (2017). The effects of *Salvia Officinalis L*. on granulosa cells and *invitro* maturation of Oocytes in mice. Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd). 15(10): 649- 660.

Monton, A.; Gil, L.; Malo, C.; Olaciregui, M.; Gonzalez, N. and De blas, I. (2015). Sage (*Salvia Officinalis*) and fennel (*Foeniculum Vulgare*) improve cryopreserved Boar epididymal semen quality study. Cryoletters. 36(2): 83- 90.

Mooradian, A. D. (1993). Antioxidant properties of steroids. J. Steroid. Biochem. mol. Biol. 45: 509- 511.

Morinobu, M.; Ishijima, M. and Rittling, S. R. (2003). Osteopontin expression in osteoblasts and osteocytes during bone formation under mechanical stress in the calvarial suture *invivo*. J. Bone Miner Res. 18: 1706- 1715.

Mourvaki, E.; Cardinali, R.; Dal bosco, A.; Corazzi, L. and Casteillini, C. (2010). Effects of flaxseed dietary supplementation on sperm quality and on lipid composition of sperm subractions and prostatic granules in rabbit. Theriogenology. 73(5): 629- 37.

Muhlbauer, R. C.; Lozano, A.; Palacio, S.; Reinli, A. and Felix, R. (2003). Common herbs, essential oils and monoterpenes potently modulate bone metabolism. Bone. 32: 372- 380.

Murata, Y.; Robertcon, K. M.; Tones, M. E. E. and Simpson, E. R. (2002). Effect of estrogen deficiency in the male: The Arko mouse model. Molecular and Cellular Endocrinology. 193(1-2): 7-12.

Murkisa, A. L.; Wilcox, G. and Davis, S. R. (1997). Clinical review 92: phytoestrogens. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 83(2): 297- 303.

Murray, R. (2001). Role of anti- aromatase agents in post- menopausal advanced breast cancer. Cancer Chemoth. Pharmacol. 48: 259- 265.

Musameh, N. I.; Zin, S. R. M. and Kassim, N. M. (2014). Effects of genistein on male Sprague dawley rats reproductive development. Biomedical Research. 25(3): 1-8.

Niedernhofer, L. J.; Daniels, J. S.; Rouzer, C. A.; Greene, R. E. and Marnett, L. J. (2003). Malondialdehyde a product of lipid peroxidation is mutagenic in human cells. The Journal of Biological Chemistry. 278 (33): 31426- 31433.

Nielsen, F.; Mikkelsen, B. B.; Nielsen, J. B.; Andersen, H. R. and Grandjean, P. (1997). Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life- style factors. Clinical Chemistry. 43(7): 1209- 1214.

Nijveldt, R. J.; Van Nood, E. L. S.; Vanttoorn, D. E.; Boelen, P. G.; Van Norren, K. and Van Leeuwen, P. A. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. The American Journal of Clinical Nutrtion. 74(4): 418- 425.

Nikavar, B.; Abohasani, L. and Izadpanah, H. (2008). Alpha- amylase inhibitory activities of six salvia species. Iran J. Pharm. Res. 7: 297- 303.

Nikolic, I. L. J.; Savic- Gajic, I. M.; Tacic, A. D and Savic, I. M. (2017). Classification and biological activity of phytoestrogens areview. Advanced technologies. 6(2): 96- 106.

Nilsson, S.; Makela, S.; Treuter, E.; Tujague, M.; Thomsen, J.; Andersson, G. (2001). Mechanisms of estrogen action. Physiol. Rev. 81(4): 1535- 65.

Ninomiga, K.; Matsuda, H.; Shimoda, H.; Nishida, N.; Kasajima, N. and Youshinon, T. (2004). Carnosic acid a new class of lipid absorption inhibitor from sage. Bioorg. Med. Chem. Lett. 14: 1943- 6.

O'Neal Johson, J. and Metcalf, B. W. (1984). Aromatase: a target enzyme in breast cancer in sunkara ps (1st ed): Novel approaches to cancer chemotherapy. New York. NY, Academic. pp 307- 328.

Oakenfull, D. (1996). Saponins in the treatment of hypercholesterolemia. In: Spiller (1st ed.). Handabook of lipids in human nutrition. CRC press, Boca Raton. pp 107- 112.

O'Donnell, L.; Robertson, K.M.; Jones, M. E. and Simpson, E. R. (2001). Estrogen and spermatogenesis. Endocrine Review. 22: 289- 318.

Ogawa, S.; Chester, A. E.; Hewitt, S. C.; Walker, V. R.; Gustafsson, J. A.; Smithies, O.; Korach, K. S. and Pfaff, D. W. (2000). Abolition of male sexual behaviors in mice lacking estrogen receptors alpha and beta (alpha beta ERKO). Proceeding of the National Academy of Scienes of the United States of America. 97: 14737- 14741.

O'Hara, L. and Smith, L. B. (2015). Androgen receptor roles in spermatogenesis and infertility. Best pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 29: 595- 605.

Ohlsson, C. and Vandenput, L. (2009). The role of estrogens for male bone health.European Journal of Endocrinology. 160 (6): 883- 889.

Oldberg, A.; Franzen, A and Heinegard, D. (1986). Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) CDNA reveals an arg-gly- asp cell- binding sequences. proc. Natl. Acad. Sci. USA 83: 8819- 8823.

Oliveira, C. A.; Carnes, K.; Franca, L. R.; Hermo, L. and Hess, R. A. (2005). Aquaporin-1 and – 9 are differentially regulated by estrogen in the efferent ductule epithelium and initial segment of the epididymis. Biol. Cell. 97 (6): 385- 95.

Oliveira, C. A.; Carnes, K.; Franca, L., R. and Hess, R. A. (2001). Infertility and testicular atrophy in the anti estrogen treated adult male rat. Biology of Reproduction, 65(3): 913- 920.

Onoe, Y.; Miyaura, C.; Ohta, H.; Nozawa, S. and Suda, T. (1997). Expression of estrogen receptor- B in rat bone. Endocrinology. 138: 4509- 4512.

Orcheson, L. J.; Rickard, S. E.; Seidl, M. M. and Thompson, L.U. (1998). Flaxseed and its mammalian lignin precursor cause lengthening or cessation of estrous cycling in rats. cancer lett. 125: 69- 76.

Ososki, A. L. and Kennelly, E. J. (2003). Phytoestrogens: a review of the present state of research. Phototherapy Research.17 (8): 845- 869.

Ozo, K.; Zerwkh, J. E.; Fisher, C.; Graves, K.; Nanu, L.; Millsaps, R. and Simpson, E. R. (2000). Bone has a sexually dimorphic response to aromatase deficiency. Journal of Bone and mineral Research. 15: 507- 514.

Pagel, C. N.; Wijesinghe, D. K.W. Esfandouni, N. T. and Mackie, E. J. (2014). Osteopontin, inflammation and myogenesis: influencing regeneration, fibrosis and size of skeletal muscle. J. Cell Commun. signal 8(2): 95- 103.

Paniagua, R.; Amat, P.; Nistal, M. and Martin, A. (1986). Ultrastructure of leydig cells in human ageing testes. J. Anat 146: 173- 183.

Parini, P.; Angelin, B. and Rudling, M. (1997). Importance of estrogen receptor in heaptic LDL receptors regulation. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 17: 1800- 1805.

Pavlovich, C. P.; King, P.; Goldstein, M. and Schlege, P. N. (2001). Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. J. Urol. 165: 837- 841.

Pearl, C. A.; At- taras, E.; Berger, T. and Roser, J. F. (2007). Reduced endogenous estrogen delays epididymal development but has no effects on efferent duct morphology in boars. Reproduction. 134 (4): 593- 604.

Pereira, A. D.; Ribeiro, D. C.; De Santana, F. C.; Desousa dos santos, A.; Mancini-Filho, J.; Do nascimento- saba, C. C.; Verlarde, L. G.; Da costa, C. A. and Bonaventura, G. T. (2016). Maternal flaxseed oil during lactation enhances bone development in male rat pups. Lipids. 51(8): 923-9.

Perez, E. A.; Josse, R. G.; Pritchard; K. I., Ingle, J. N.; Martino, S.; Findlay, B.P.; shenkier; T. N.; Tozer, R. G.; Palmer, M. J.; shepherd; L. E.; Liu, S.; Tu, D. and Goss, P. E. (2006). Effect of letrozole versus palacebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: acompanion study to NCIC CTG MA. 17. J. Clin Oncol. 24: 3629- 3635.

Peterson, J.; Dwyer, J.; Adlercreutz, H.; Scalbert, A.; Jacques, P. and Mccullough, M. L. (2010). Dietary lignans: physiology and potential for cardiovascular disease risk reduction. Nutrition. Reviews. 68(10): 571- 603.

Pilsakova, L.; Riecansky, I. and Jagla, F. (2010). The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. Physiol. Res. 59: 651- 64.

Pino, J. D.; Gomez, E.M.; Rodriguez, M. M.; Sosa, C.L.; Cordero, M. and Lanchares, J. L. (1991). Influence of sex age and menopause in serum osteocalcin (BGP) levels. J. Mol. Med. 69(24): 1135-8.

Piotrowska, K.; Baranowska- Bosiacka, I.; Marchlewicz, M.; Gutowska, I. Nocen, I.; Zawislak, M.; Chlubek, D. and Wiszniewska, B. (2011). Changes in male reproductive system and mineral metabolism induced isoflavones administered to rats from prenatal life until sexual maturation. Nutrition. 27: 372- 379.

Pitteloud, N.; Dwyer, A. A.; Decruz, S.; Lee, H.; Boepple, P. A.; Crowley, W. F. and Hayes, F. J. (2008). Inhibition of luteinizing hormone secretion by testosterone in men requires aromatization for its pituitary but not its hypothalamic effects: Evidence from the tandem stuady of normal and gonadotropin releasing hormone-deficient men. J. clin. Endocrinol. Metab. 93(3): 784- 791.

Pizzorno, J. (2014). Glutathione. Integr. Med. 13(1): 8- 12.

Plourde, P. V. (1995). Arimidex: a new oral once a-day aromatase inhibitor. J. steroid Biochem. Mol. Biol. 53: 175- 179.

Poorhassan, M.; Navae, F.; Mahakizadeh, S.; Bazrafkan, M.; Nikmehr, B.; Abolhassani, F.; Ijaz, S.; Yamini, N.; Dashti, N.; Mehrannia, K.; Hassanzadeh, G. and Akbari, M. (2018).Flax seed can reduce hypoxia – induced damage in rat testes. Int. J. Fertil. Steril. 12(3): 235- 241.

Prasad, K. (1997). Dietary flaxseed in prevention of hypercholesterolemic atherosclerosis. Atherosclerosis. 132: 69- 76.

Price, P. A.; Otsuka, A. A.; Poser, J. W.; Kristaponis, J. and Roman, N. (1976). Characterization of agamma carboxyglutamic acid containing protein from bone.Proc Natl. Acad. Sci. USA. 73: 1447- 51.

Prins, G. S. and Korach, K. S. (2008). The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. Steroids. 73(3): 233- 44.

Qi-En, Y. and Oatley, J. M. (2015). Sertoli Cell biology. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier. pp 81- 98.

Raal, A.; Orav, A. and Arak, E. (2007). Composition of the essential oil of *Salvia Officinalis L*. from various European countries. Natural Product. Research. 21(5): 406- 411.

Rad, S. K.; Forouhari, S.; Dehaghani, A. S.; Vafaei, H.; Sayadi, M. and Asadi, M. (2016). The effect of *Salvia Officinalis* tablet on hot flashes night sweating and estradiol hormne in postmenopausal women. International Journal of Medical Research and Health Sciences. 5(8): 257- 263.

Ralston, S. H. (2009). Bone structure and metabolism. Medicine. 37(9): 469- 474.

Rami, K. and Li, Z. (2011). Antimicrobial activity of essential oil of *Salvia Officinalis L*. collected in Syria. Afr. J. Biotech. 10: 8397- 402.

Ramos, S. P.; Goessler, K. F.; Ruiz, R. J.; Ferraril, O.; Polito, M.D. and Salles, M. J. S. (2013). Exercise protects rat testis from cylclopho phamide- induced damage. Acta Scientiarum. Biological Sciences. 35(1): 105- 113.

Ranawat, P.; Kaushik, G.; Saikia, U. N.; Pathak, C. M. and Khanduja, K. L. (2012). Quercetin impairs the reproductive potential of male mice. Andrologia. 45(1).

Rao, A. J. (2005). Hormonal regulation of leydic cell proliferation and differentiation in rodent testis: a dynamic interplay between gonadotrophin and testicular factors. Reproductive Biomedicine. 11(4): 507- 518.

Rathore, B.; Singh, M.; Kumar, V. and Misra, A. (2016). Osteocalin: an emerging biomarker for bone turnover. International Journal of Research in medical sciences. 4(9): 3670-3674.

Ratnasooriya, W. D.; Ratnayake, S. S.K. and Jayatuage, Y. N. A. (2002). Effects of pyrethroid insecticide ICONS (Iamda cyhalothrin) on reproductive competence of of male rats. Asian J. Androl. 4(1):35-41.

Raven, G.; De Jong, F. H.; Kaufman, J. M. and De Ronde, W. (2006). Peripheral estradiol levels directly reflect the action of estrogens at the hypothalamo- pituitary level to inhibit gonadotropin secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 91: 3324- 3328.

Red, S.; Forouhari, S.; Dehaghani, A. S.; Vafaei, H.; Sayadi, M. and Asadi, M. (2016). The effect of *Salvia Officinalis* tablet on hot flashes, night sweating and estradiol hormone in postmenopausal woman. International Journal of Medical Research and Health Sciences. 5: 257- 263.

Reinehr, T. and Roth, C. L. (2010). A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children befor and after weight loss. Int. J. Obes. (Lond). 34: 852- 858.

Retana- Marquez, S.; Hernandez, H.; Flores, J. A.; Munoz- Gutierrez, M.; Duarte, G. and Vielma, J. (2012). Effect of phytoestrogens on mammalian reproductive physiology. Tropical and subtropical. Agroecosystems. 15(1): 129- 45.

Revelli, A.; Massobrio, M. and Tesarik, J. (1998). Nongenomic actions of steroid hormones in reproductive tissue. Endocr. Rev. 19: 3-17.

Riggs, B. L.; Khosla, S. and Melton, L. J. (2002). Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr. Rev. 23: 279-302.

Robertson, K. M.; O' Donnell, L.; Jones M. E. E.; Meachem, S. J.; Boon, W. C.; Fisher, C. R.; Graves, K. H.; Mclachlan, R. I. and Simpson, E. R.(1999). Impairment of spermatogenesis in mice lacking a functional aromatase (Cyp 19) gene. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96(14): 7986- 7991.

Robetson, K. M; Simpson, E. R.; Lacham- Kaplan, O. and Jones, M. E.E. (2001). Characterization of the fertility of male aromatase knockout mice. Jouranal of Andrology 22(5): 825- 830.

Rocha- Cadman, X.; Massie, M.J. and Hamel, K. D. (2012). Aromatase inhibitors and mood disturbances. Palliative Supportive Care. 10: 225- 227.

Rochira, V. and Carani, C. (2009). Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. Nature Reviews Endocrinology. 5: 559- 568.

Rochira, V.; Balestrieri, A.; Madeo, B.; Spaggiari, A. and Carani, C. (2002). Congenital estrogen deficiency in men: a new syndrome with different phenotypes, clinical and therapeutic implications in men. Molecular and Cellular Endocrinology. 193: 19- 28.

Rochira, V.; Faustini-fustini, M.; Balestriri, A. and carani, C. (2000). Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: effect of different doses of transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters. The Journal of Clinical Endocrinology and Metaboloism. 85: 1841- 1845.

Rochira, V.; Granata, A. R.; Madeo, B.; Zirilli, L.; Rossi, G. and Carani, C. (2005). Estrogens in males: what have we learned in the last 10 years. Asian Journal of Andrology 7: 3-20.

Rochira, V.; Kara, E. and Carani, C. (2015). The endocrine role of estrogens on human male skeleton. International Journal of Endocrinology. 2015 ID 165215: 1-15.

Rochira, V.; Madeo, B.; Dizzic, C.; Zirill L.; Daniele, S. and Caranic, C. (2016). Estrogens and male reproduction. Endotext. 24: 1-51.

Rochira, V.; Madeo, B.; Zirilli, L.; Caffagni, G.; Maffei, L. and Carani, C. (2007). Estradiol replacement treatment and glucose homeostasis in two men with congenital aromatase deficiency: evidence for a role of estradiol and sex steroids imbalance on insulin sensitivity in men. Diabetic medicine: Journal of the British Diabetic Association. 24: 1491- 1495.

Ruenitz, P. C.; Shen, Y. and Li, M. (1998). Specific bone- protective effects of metabolites derivatives of tamoxifen and clomiphene in ovariectomized rats. Bone. 23: 537- 42.

Ruiz- Larrea, M. B.; Leal, A.M.; Liza, M.; Lacort, M.and De-groot, H. (1994). Antoixidant effects of estradiol and 2-hydroxyestradiol no iron- induced lipid peroxidation of rat liver microsomes. Steroids. 59: 383- 388.

Safarinejad, M. R. and safarinejad, S. (2012). The roles of omega- 3 and omega- 6 fatty acids in idiopathic male infertility. Asian J. Androl. 14(4): 514- 515.

Sainvitu, P.; Nott, K., Richard, G.; Blecker, C.; Jerome, C.; Wathelet, J.; Paquot, M. and Deleu, M. (2012).Structure properties and obtention routes of flax seed lignan secoisolariciresind:a review. Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 16(1): 115- 124.

Sakamoto, J. and Hashimoto, K. (1986). Reproductive toxicity of arylamide and related compound in mice effect on fertility and sperm morphology. Arch. Toxicol. 59: 201- 205.

Saltzstein, D. S. P.; Morris, T. and Gallo, J. (2005). Prevention and management of bicalutamide- induced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologyic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole. Prostate Cancer Prostatic Dis. 8: 75- 83.

Sampson, N.; Untergasser, G.; Plas, E. and Berger, P. (2007). The ageing male reproductive tract. J. Pathol. 211: 206-218.

Santanam, N.; Shern- Brewer, R.; Meclatchey, R.; Castellano, P. Z.; Murphy, A. A.; Voelkel, S. and parthasarathy, S. (1998). Estradiol as antioxidant: incompatible with its phsiologyical concentratious and function. The Journal of lipid Research. 39: 2111- 2118.

Santen, R. J. (1981). Suppression of estrogens with aminoglutethimide and hydrocortisone (medical adrenalectomy) as treatment of advanced breast carcinoma: a reivew. Breast Cancer Res.Treat. 1: 183- 202.

Santen, R. J. (1990). Clinical use of aromatase inhibitors: current data and therapeutic perspective. J. Enzym Inhib. 4: 79- 99.

Santen, R. J. (1991). Clinical use of aromatase inhibitors in human breast carcinoma. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 40: 247- 253.

Santen, R. J. and Harvey, H. A. (1999). Use of aromatase inhibitors in breast carcinoma. Endocr. Relat. Cancer. 6: 75- 92.

Santner, S.J.; pauley, R. J.; Tail, L.; Kaseta, J. and Santen, R.J. (1997). Aromatase activity and expression in breast cancer and benign tissue stromal cells. J. Clin. Endocrinol. Metab. 82: 200- 208.

Santollo, J. and Daniels, D. (2015). Control of fluid intake by estrogens in the female rat: role of the hypothalamus. Front. Syst. Neurosci. 9: 25.

Sanyal, A.; Hoey, K. A. and Modder, UI. (2008). Regulation of bone turnover by sex steroids in men. J. Bone Miner. Res. 23: 705- 14.

Sasano, H.; Uzuki, M. and Sawai, T. (1997). Aromatase in human bone tissue. Journal of Bone and Mineral Research. 12(9): 1416- 1423.

Satriyasa, B. K.; Ni, N. B. and Karmaya, N. M. (2018). Changes in male reproductive system induced by tempeh ethanol extract administered to rats form prenatal until weaning period of life. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. 11. (5): 109- 113.

Savic, I.; Berglund, H. and Lindstrom, P. (2005). Brain response to putative phermones in homosexual men. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 7356- 61.

Scatena, M.; Liaw, L. and Giachelli, C. M. (2007). Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 27(11): 2302-2309.

Schlegel, P. N. (2012). Aromatase inhibitors for male infertility. Fertil. Steril. 98. (6): 1359- 62.

Schmidt, A. J.; Krieg, J. C. and Vedder H. (2002). Differenctial effects of glucocorticoids and gonadal steroids on glutathione levels in neuronal and glial cell systems. Journal of Neuroscience Research. 67 (4): 544- 550.

Schmidt, A. J.; Krieg, J. C. and Verdder, H. (2005). Antioxidative and steroid systems in neurological and psychiatric disorders. World Journal of Biological Psychiatry. 6(1): 26- 35.

Scholey, A. B.; Tildesley, N. T.; Ballard, C. G.; Wesnes, K. A.; Tasker, A. and Perry, E. K. (2008). An extract of salvia (sage) with anticholinesterase properties improves memory and attention in healthy older volunteers. Psychopharmacology (Berl). 198 (1): 127- 139.

Schulster, M.; Bernie, A. M. and Ramasamy R. (2016). The role of estradiol in male reproductive function. Asian J. Androl. 18 (3): 435- 440.

Sener, G.; Arbak, S.; Kutaran, P.; Gedik, N. and Yegen, B. C. (2005). Estrogen protects the liver and intestines against sepsis- induced Injury in rats. Journal of Surgical Research. 128(1): 70- 78.

Senger, D. R.; Peruzzi, C. A.; Papadopoulos, A. and Tenen, D. G. (1989). Purification of a human milk protein closely similar to tumor secreted phosphoprotein and ostespontin. Biochem. Biophys. Acta. 996: 43- 48.

Serraino, M. R. and Thompson, L. U. (1991). The effect of flaxseed supplementation on early risk markers for mammary carcinogenesis. Cancer Lett. 60: 135- 142.

Setchell, K. D. and Lydeking- Olsen, E. (2003). Dietary phytoestrogens and their effect on bone: Evidence from *invitro* and *invivo* human observational and dietary intervention studies. Am. J. Clin. Nutr. 78(35): 593- 609.

Setchell, K. D. (1998). Phytoestrogens: The biochemistry physiology and implications for human health of soy isoflavones. Mm. J. Clin. Nutr. 68(6): 1333- 1346.

Shah, S. M. H.; Ali, S.; Zubair, M.; Jamil, H. and Ahmad, N. (2016). Effect of supplementation of feed with flaxseed (Linumusitatisimum) oil on libido and semen quality of nilli- ravi buffalo bulls. J. Anim. Sci. Technol. 58: 25- 38.

Shahidi, F. (2000). Antioxidants in food and food anitoxidants. Food. Nahrung. 44(3): 158- 163.

Shalhoub, V.; Faust, J. and Boyle, W. J. (1999). Osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand effects on osteoclasts formation from human peripheral blood mononuclear cell precursors. J. Cell. Biochem. 72: 251- 261.

Sharpe, R. M.; Mekinnell, C.; Kivlin, C. and Fisher, J. S. (2003). Proliferation and functional maturation of sertoli cells and their relevance to disorders of testis function in adulthood proliferation and their relevance to disorders of testis function in adulthood. Reproduction. 125: 769- 84.

Shetty, G.; Krishnamurthy, H.; Krishnamurthy, H. N.; Bhatnagar, A. S.and Moudgal, N. R. (1998). Effect of long- term treatment with aromatase inhibitor on testicular function of adult male bonnet monkeys. Steroids. 63: 414- 420.

Shimada, K. and Saito, N. (2000). molecular mechanisms of sex determination and sex differentiation. Japanese Poultry Science. 37: 3- 11.

Shioya, N. and Wakabayashi, K. (1998). *Invivo* bioactivities and kinetic parameters of rat luteinizing hormone components. Endocrine J. 45: 307- 314.

Shirai, M.; Sakurai, K.; Saitoh, W.; Matsugama, T.; Teranishi, M.; Furukawa, T.; sanbuissho, A. and Manabe, S. (2009). Collaborative work on evaluation of ovarian toxicity 8- tow- or- four- week repeated- dose studies and fertility study of anastrozole in female rats. J. Toxicol. Sci. 34: Sp 91- 90.

Shozu, M.; Sebastian, S.; Takayama, K.; Hsu, W. T.; Schultz, R. A.; Neely, K.; Bryant M. and Bulun, S. E. (2003). Estrogen excess associated with noval gain of function mutation affecting the aromatase gene. N. Engl. J. Med. 348: 1855- 1865.

Shulman, D. I.; Francis, G. L.; Palmert, M. R. and Eugster, E. A. (2008). Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with

disorders of growth and adolescent development. Pediatrics. 121 (4): 975- 983.

Shultz, T. D. and Howie, B. J. (1986). *Invitro* binding of steroid hormones by natural and purified fibers. Nutr. Cancer. 8: 141- 147.

Sigman, M. and Jarow, J. P. (2002). Male infertility In: Walsh P. C., Retic A. B. camphell's Urology, 7th edition. PhiladelphiaW. B. Saunders. pp 1475- 1531.

Simm, P. J.; Bajpai, A.; Russo, V. C. and Wether, G. A. (2008). Estrogens and growth. pediatric Endocrinol. Rev. 6(1): 32- 41.

Simpson, E. R. (2003). Sources of estrogen and their importance. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 86(3-5): 225- 30.

Simpson, E. R.; Mahendroo, M. S.; Means, G. D.; Kilgore, M. W.; Hinshelwood, M. M.; Graham- Lorences, S.; Amarneh, B.; Ito, Y.; Fisher, C. R. and Michael, M. D. (1994). Aromatase cytochrome P 450 the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. Endocrine Reviews. 15: 342- 355.

Simpson, E.; Rubin, G. and Clyne, C. (1999). Local estrogen biosynthesis in males and females. Endorcr. Relat. Cancer. 6(2): 131- 137.

Sims, N. A.; Dupont, S. and Krust, A. (2002). Deletion of estrogen receptors reveals a regulatory role for estrogen receptors- beta in bone remodeling in females but not in males. Bone. 30 (1): 18- 25.

Sinha Hikim, A. P. and Swerdloff, R. S. (1999). Hormonal and genetic control of germ cell apoptosis in the testis. Rev. Reprod. 4: 38-47.

Sirotkin, A. V. and Harrath, A. (2014). phytoestrogens and their effects. Eurpean Jornal of pharmacology. 741: 230- 236.

Sjogren, K.; Lagerquist, M. and Moverare- Skrtic, S. (2009). Elevated aromatase expression in osteoblasts lead to increased bone mass without systemic adverse effects. Journal of Bone and Mineral Research. 24(7). 1263- 1270.

Skakkeback, N. E. (2004). Testicular dysgenesis syndrome: New epidemiological evidence. Int. J. Androl. 27: 189- 201.

Smach, M. A.; Hafsa, J.; Charfeddine, B.; Dridi, H., and Limem, K. (2015). Effects of sage extract on memory performance in mice and acetylcholinesterase activity. Ann. Pharm. Fr. 73(4): 281- 288.

Smith, E. P.; Boyd, J. and Frank G. R. (1994). Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. N. Engl. J. Med. 331(16): 1056- 1061.

Smith, R. G. and Elbrecht, A. (1992). Aromatase enzyme activity and sex determination in chickens. Science. 255 (5043): 467- 70.

Snyder, P. T.; Peachey, H.; Hannoush, P.; Berlin, J. A.; Loh, L. and Holmes, J. H. (1999). Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 1966- 72.

Sodek, J.; Ganss, B. and Mckee, M.D. (2000). Osteopontin. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 11(3): 279-303.

Sodersten, P. (1972). Mounting behavior in the female rat during the estrous cycle after ovariectomy and after estrogen or testosterone administration. Hormones and Behavior. 3(4): 307- 320.

Spink, D. C.; Johnson, J. A.; Connor, S. P.; Aldous, K. M. and Gierthy, J. F. (1994). Stimulation of 17- estradiol metabolism on MCF- 7 cells by bromochloro a chloromethyl substituted dibenzo- p- diox and dibenzofurans: correlations with an estrogenic activity. J. Tox. Environ. Heal. 41: 451- 466.

Sprando, R. L.; Collinos, T. F.; Black, T. N.; Olejnik, N.; Rorie, J. I.; Scott, M.; Wiesenfeld, P.; Babu, U. S.and O'Donnell, M. (2000a). The effect of maternal exposure to flaxseed on spermatogenesis in F (1) generation rats. Food Chem. Toxicol. 38(4): 325-34.

Sprando, R. L.; Collins, T. F. X.; Wiesenfeld, P.; Babu, U. S.; Rees, C.; Black, T.; Olejnik, N. and Rorie, J. (2000b). Testing the potential of flaxseed to affect spermatogenesis: Morphometry. Food and Chemical Toxicology. 38(10): 887- 892.

Spyridopoulos, I. ; Sullivan, A. B.; Kearney, M.; Isner, J. M. and Losordo, D. W. (1997). Estrogen- mediated inhibition of human endothelial cell apoptosis: estradiol as a survival factor. Circulation. 95: 1505- 1514.

Stanojevic, D.; Comic, L.; Stefanovic, O. and Solujic- Sukdolak, S. (2010). Synergistic antibacterial activity of *Saliva Officinalis* and some preservatives. Arch. Biol. Sci. Belgrade. 62: 175- 83.

Steel, R. G. D. and Torrie, J. H. (1980). Principles and procedures of statistics. 2nd ed. New York: MC Graw- Hill Book company Inc. pp 78- 80.

Stein, B. and Yang, M. X. (1995). Repression of the interlukin- 6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF- Kappa B ac/EBP beta. Mol. Cell Biol. 15: 4971- 4979.

Stejskal, D.; Bartek, J.; Pastorkova, R.; Ruzicka, V.; oral I.; Horalik, D. (2001). Osteoprotegerin RANK- RANKL. Biomed. Papers. 145(2): 61-64.

Stocco, C. (2012). Tissue Physiology and pathology of aromatase. Steroids 77: 27-35.

Stochmalova, A.; Kadasi, A.; Alexa, R. and Sirotkin, A. (2014). Plant molecules quercetin and resverstrol can affect ovarian cells and invert FSH action. Endocrine Abstracts. 34: 318.

Strain, G. W.; Zumoff, B.; Miller, L. K.; Rosner, W.; Levit, C.; Kalin, M.; Hershcopf, R. J. and Rosenfeld, R. S. (1988). Effect of massive weight loss on hypothalamic pituitary gonadal function in obese men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 66: 1019- 1023.

Styne, D. M. (2003). The regulation of pubertal growth. Horm. Res. 60(1): 22- 26.

Suda, T.; Takahashi, N.; Udagawa, N.; Jimi, E.; Gillespie, M. T.; Martin, T. J. (1999). Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. Endocr. Rev. 3: 345-57.

Sulniute, V.; Ragazinskiene, O. and Venskutonis, P. R. (2016). Oxidative stress and *Salvia Miltiorrhiza* in aging- associated cardiovascular diseases. Oxid. Med. cell Longev: 4797102.

Svechinkov, K.; Supornsilchai, V.; Strand, M. L.; Wahlgren, A.; Seidlova- Wuttke, D. and Wattke, W. (2005). Influence of long-term dietary administration of procymidone afungicide with anti-androgenic effects or the phytoestrogen genistein to rats on the pituitary gonadal axis and leydig cell steroidogenesis. J. Endocrinol. 187: 117- 124.

Syn, W. K.; Choi, S. S.; Liaskou, E.; Karaca, G. F.; Agboola, K. M.; Oo, Y. H.; Mi, Z.; Pereira, T. A.; Zdanwicz, M.; Malladi, P.; Chen, Y.; Moylan, C.; Jung, Y.; Bhattachargya, S. D.; Teaberry, V.; Omeneti, A.; Abdelmalek, M. F.; Guy, C. D.; Adams, D.H.; Kuo, P. C.; Michelotti, G. A.; whitington, P. F. and Diehl, A.M. (2011). Osteopontin is induced by hedgehog pathway activation and promotes fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 53(1): 106- 115.

Takayama, K.; Zeitoun, K.; Gunby, R. T.; Sasano, H.; Carr, B. R. and Bulun, S.E. (1998). Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. Fertil. Steril. 69: 709-713.

Tashjian, A.H.; Voelkel, E.F.and Levine, L.(1972).Evidence that the bone resorption-stimulating factor produced by mouse fibrosarcoma cells in prostaglandinE2:a new model for the hypercalcemia of cancer.J.Exp.Med.136:1329-1343.

Terman, A. and Brunk, U. T. (1998). Lipofuscin: Mechanism of formation increase with age. APMIS. 106: 265- 276.

Terman, A. and Brunk, U. T. (2004). Lipofucin. Int. J. Bioch. Cell Biol. 36: 1400- 1404.

Tham, D. M.; Gardner, C. D. and Haskell, W. L. (1998).Clinical review 97: potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical epidemiological and mechanistic evidence. J. Clin. Endocrinol. Metab. 83: 2223- 35.

Thompson, L. U.; Rickard, S. E.; Orcheson L. J. and Seidl, M. M. (1996). Flaxseed and its lignin and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogensis. carcinogenesis. 17: 1373-1776.

Thompson, L. U.; Robb, P.; Serraino, M. and Gheung, F. (1991). Mammalian lignin production from various foods. Nautr. Cancer. 16: 43- 52.

Thornton, M. J. (2013). Estrogens and aging skin. Dermatoendocrinology. 5: 264- 270.

Thurlimann, B.; Keshaviah, A.; Coates, A. S.; Mouridsen, H.; Mauriac, L.; Forbes, J. F.; Paridaens, R.; Castiglione- Gertsch, M.; Gelber, R. D.; Rabaglio, M.; Smith, I.; Wardley, A.; Price, K. N. and Goldhirsch, A. (2005). Acomparison of letrozole and tamoxifen postmenopausal women with early breast cancer. N. Engl. J. Med. 353: 2747- 2757.

Tiboni, G. M.; Marotta, F.; Rossi, C. and Giampietro, F. (2008). Effects of the aromatase inhibitor letrozole on in utero development in rats. Human reproduction. 23(8): 1719- 1723.

Tildesly, N. T.; Kennedy, D. O.; Perry, E. K.; Ballard, C. G.; Wesnes, K. A. and Scholey, A. B. (2005). Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of *Salvia Lavandulaefolia* essential oil to healthy yong volunteers. physiol. Behav. 83: 699- 709.

Toke, J.; Czirjak, G.; Bezzegh, A.; Vasarhelyi, B.; Racz, K. and Patocs, A. (2014). Effects and significane of estradiol in men. Orvosi Hetilap. 155(23): 891.

Tomkinson, A.; Gevers, E. F.; Wit, J. M.; Reeve, J. and Noble, B. S. (1998). The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. J. Bone Miner. Res. 13: 1243- 1250.

Tou, J. C. L. (1999). The effects of flaxseed and its components on reproductive indices and cancer risk in rats. Adoctor Thesis. University of Toronto. Canada.

Tou, J. C.; Chen, J. and Thompson, L. U. (1998). Flaxseed and its lignin precursor secoisolaricresinol diglycoside affect pregnancy outcome and reproductive development in rats. J. Nutr. 128(11): 1861- 8.

Tou, J. C.; Chen, J. and Thompson, L. U. (1999). Dose, Timing and duration of flaxseed exposure affect reproductive indices and sex hormone level in rats. Journal of Toxicology and Environmental health, Part A. 56(8): 555-70.

Traganos, F.; Ardelt, B.; Halko, N.; Bruno, S. and Darzyukiewicz, Z. (1992). Effects of genistein on the growth and cell cycle progression of normal lymphocytes and human leukaemic MOLT-4m and HL- 60 cells. Cancer Res. 52: 6200- 6208.

Tran, L. V.; Malla, B. A.; Kumar, S. and Tyagi, A. K. (2017). polyunsaturated fatty acids in male ruminant reproduction A review. Asian- Australas J. Animi Sci. 30 (5): 622- 637.

Trujillo, E. P. and Broughton, K. S. (1995). Ingestion of N- 3 polyunsaturated fatty acids and ovulation in rats. J. Reprod. Fertil. 105: 197- 203.

Tsunenari, T.; Takenaka, M.; Fukase, M. and Fujita, T. (1988). Can serum osteocalcin levels predict bone turnoner in patients with osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Metabolism. 6(3): 12-17.

Turner, K. J.; Morley, M.; Alanassona, N.; Swanston, I. D. and Sharpe, R. M. (2000). Effect of chronic administration of an aromatase inhibitor to adult male rats on pituitary and testicular function and fertility. Journal of Endocrinology. 164: 225- 238.

Turner, R. T.; Riggs, B. L. and spelsburg, T.C. (1994). Skeletal effects of estrogen. Endocr. Rev. 3: 275- 300.

Ulloa- Aguirre, A. and Timossi, C. (1998). Structure- function relationship of follicle- stimulating hormone and its receptor. Human Reproduction Update. 4 (3): 260- 283.

Vaananen, H. K. and Harkonen, P. L. (1996). Estrogen and bone metablolism. International Journal of Midlife Health Beyou. 23: 65- 69.

Vagell, M. E. and Mc ginuis, M. Y. (1997). The role of aromatization in the restoration of male rat reproductive behavior. J. Neuroedocrinol. 9: 415- 421.

Valizadeh, E. and Seratinouri, H. (2013). Effects of garlic extract, anti-estrogens and aromatase inhibitor on sex differentiation in embryo. Int. J. Women's Heal the Reproduction Sci. 1(2): 2330- 4456.

Vandenput, L.; Boonen, S.; Van Herck, E.; Swinnen, J. V.; Bouillon, R. and Vanderschueren, D. (2002). Evidence from the aged orchidectomized male rat model that 17 beta- estradiol is amore effective bone- sparing and anabolic agent than 5 apha-dihydrotestosterone. Journal of Bone and Mineral Research. 17(11): 2080- 2086.

Vandermolen, H. J.; Brinkmann, A. O.; De- Jong, F. H. and Rommerts, F. F. (1981). Testicular estrogens. J. Endocrinol. 89: 33- 46.

Vanderschueren, D.; Van Herk, E.; Nijs, J.; Ederveen, A.G.; De coster, R. and Bouillon, R. (1997). Aromatase inhibition impairs skeletal modeling and decreases bone mineral density in growing male rats. Endocrinology. 138: 2301- 2307.

Vari, C. E.; Osz, B. E.; Miklos, A.; Berbecaru- lovan, A. and Tero-Vescan, A. (2016). Aromatase inhibitors in men- off- label use, misuse, abuse and doping. Farmacia. 64(6): 813- 818.

Vari, C.; Osz, B.; Perian, M.; Marnsteri, M. S.; Miklos, A.; Bosa, P. and Tero-vescan, A. (2017). Do aromatase inhibitors reduce fertility and impair sexual behavior in an androgen doping modle in rats. Farmacia. 65(3): 336- 342.

Veeramachaneni, D. N. and Amann, R.P. (1991). Endocytosis of androgen- binding protein, clusterin and transferrin in the efferent ducts and epididymis of the ram. J. Androl. 12 (5): 288- 94.

Veldhuis, J. D.; Metzger, D. L. and Martha, P. M. (1997). Estrogen and testosterone, but not a non aromatizable androgen direct net work integration of the hypothalamo- somatotrope (growth hormone) insulin like growth factor- I axis in the human: evidence from pubertal pathophysiology and sex- steroid hormone replacement. J. clin. Endocrinol. metab. 82(10): 3414- 3420.

Veldhuis, J. D.; Roemmich, J. N. and Rogol, A. D. (2000). Gender. and sexual maturation- dependent contrasts in the neuroregulation of growth hormone secretion in prepubertal and late adolescent males and females- a general clinical research center- based study. J. clin Endocrinol. Metab. 85(7): 2385- 2394.

Venken, K.; De gendt, K. and Boonen, S. (2006). Relative impact of androgen and estrogen receptor activation in the effects of androgens on trabecular and cortical bone in growing male mice: a study in the androgen receptor knockout mouse model. J. Bone Miner. Res. 21(4): 576- 585.

Venken, K.; Schuit, F.; Van Lommel, L.; Tsukamoto, K.; Kopchick, J. J. Coschigano, K.; Ohlsson, C.; Moverare, S.; Boones, S. and Bouillon, R. (2005). Growth without growth hormone receptor: estradiol is amajor growth hormone- independent regulator of hepatic IGF-1 synthesis. Journal of Bone and Mineral Research 20: 2138- 2149.

Verit, F.F.; Yazgan, P.; and Geyikli, C. (2006). Diagnostic value of TRAP 5 b activity in postmenopausal osteoporosis. J. Turkish. German Gynecol. Assoc. 7(2): 120- 4.

Verma, R. and Krishna, A. (2017). Effect of letrozole a selective aromatase inhibitor on testicular activities in adult mice: Both *in vivo* and *invitro* study. General and comparative Endocrinology. 241: 57- 68.

Vidal, O.; Kindblom, L. G. and Ohlsson, C. (1999). Expression and localization of estrogen receptor- beta in murine and human bone. J. Bone Miner. Res. 14(6): 923- 929.

Vina, J.; Sastre, J.; Pallardo, F. V.; Gambini, J. and Borras, C. (2006). Role of mitochondrial oxidative stress to explain the different longevity between genders: protective effect of estrogens. free Radic. Res. 40: 1359- 1365.

Vingozzi, L.; Filippi, S.; Morelli, A.; Luconi, M.; Jannini, E. and Forti, G. (2008). Regulation of epididymal contractility during semen emission the first part of the ejaculatory process: a role for estrogen. Sex. Med. 5 (9): 2010- 6.

Wai, P. Y.; and Kuo, P. C. (2008). Osteopontin regulation in tumor metastasis. cancer metastasis Rev. 27(1): 103- 118.

Walch, S.; Tiuzoh, L.; Zimmerman, B.; Stuhlinger, W. and Lacheumeier, D. (2011). Antioxidant capacity and polyphenolic compositions as quality indicators for a queous infusions of *Salvia Officinlis L*. Front Pharmacol. 2: 29.

Waldschlager, J.; Bergemann, C.; Ruth, W.; Effmert, U.; Jeschke, U.; Richter, D. U.; Kragl, U.; Piechulla, B. and Briese, V. (2005). Flax seed extracts with phytoestrogenic effects on a hormone receptor positive tumour cell line. Anticancer Research. 25: 1817- 1822.

Walker, V. J. and Nogues, V. (1994). Changes induced by treatment with aromatase inhibitors in testicular leydig cells of rats and dogs. Exp. Toxic. Pathol. 46: 211- 213.

Wan, Y.; Tong, X.; Guo, T.; Sun, X. and Hua, J. (2018). Effect of letrozole on interstitial cell proliferation and spermatogeinc function regulation of mouse testicle. Int. J. Clin. Exp. Med. 11(3): 1940- 1947.

Wang, H. (2000). Estrogen receptors alpha and beta in the female reproductive tract of the rat during the estrous cycle. Biol. Reprod. 7(1): 3-20.

Wang, H. and Murphy, P. (1994). Isoflavone content in commercial soybean foods. J. Agri. Food Chem. 42: 1666- 1673.

Wang, J.; Sbang, F.; Mei, Q.; Wang J.; Zbang, R. and Wang, S. (2008). No- donating genistein prodrug alleviates bone loss in ovariectomised rats. Swiss. Med. Wkly. 138(41-42): 602-607.

Wang, T.; Takikawa, Y.; sotoh, T.; Yoshioka, K.; Tatemichi, Y. and Suzuki, K. (2011). camoisc acid prevents obesity and hepatic steatosis in ob/ob mice. Hepatology Research. 41: 87- 92.

Weber, K. S.; Setchell, K.D. R.; Stocco, D.M. and Lephart, E. D. (2001). Dietary soy- phytoestrogens decrease testosterone levels and prostate weight without altering LH., prostate 5∝- reductase or testicular steroidogenic acute regulatory peptide levels in adult male Sprague- Dawley rats. J. Endocrinol. 170: 591- 599.

Wei, R.; Wong, J. P. C.; and Kwok, H. F. (2017). Osteopontin a promising biomarker for cancer therapy. Journal of cancer. 8(12): 2173- 2183.

Weise, M.; De- levi, S.; Barnes, K. M.; Gafni, R. I.; Abad, V. and Baron, J. (2001). Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98(12): 6871- 6876.

Weitzmann, M. N. and pacifici, R. (2005). The role of T- lymphocytes in bone metablolsim. Immunol. Rev. 208: 154- 168.

Weitzmann, M. N. and Pacifici. R. (2006). Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. The Journal of Clinical Investigation. 116(5): 1186- 1194.

Weitzmann, M. N.; Roggia, C.; Toraldo, G.; Weitzmann, L. and Pacifici, R. (2002). Increased production of IL- 7 uncouples bone formation from bone resorption during estrogen deficiency J. Clin. Invest. 110: 1643- 1650.

Wibbels, T. (1992). Steroid hormone- induced male sex determination is an amniotic vertebrate. J. Exp. Zool. 262 (4): 454- 457.

Wichman, S.; Kajantie, E. and Dunkel, L. (2003). Effects of suppression of estrogen action by the p 450 aromatase inhibitor letrozole on bone mineral density and bone turnover in pubertal boys. Journal of clinical Endocrinology and metabolism. 88: 3785- 3793.

Wickman, S.; Sipila, I.; Ankarberg lindgren, C.; Norjavara, E. and Dunkel, L. (2001). Aspecific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial. Lancet. 357: 1743- 1748.

Wilborn, C.; Taylor, L.; Poole, C; Foster, C.; Willoughby, D. and Kreider, R. (2010). Effects of a purported aromatase and 5∝-reductase inhibitor on hormone profiles in college- age men. International Journal of sport Nutrition and Exercise Metabolism. 10: 1-9.

Wohlfahrt- veje, C.; Main, K. M. and Skakkebaek, N. E. (2009).Testicular dysgenesis syndrome : foetal origin of adult reproductive problems. Clin. Endoc. 71: 459- 465.

Wu, Y.; Hu, X.; Li, Z.; Wang, M.; Li, S.; Wang, X.; Lin, X.; Liao, S.; Zhang, Z.; Feng, X.; Wang, S.; Cui, X.; Wang, Y.; Gao, F.; Hess, R. A. and Han, C. (2016). Transcription factor RFX2 is a key regulator of mouse spermatogenesis. Scientific Reports. 6: 20435.

Yadav, S. and Mukundan, U. (2011). *Invitro* antioxidant properties of *Salvia Coccinea* Buc′hoz ex etl. and *Salvia Officinalis L*. Indian J. Fundam. Appl. Life Sci. 1: 232- 8.

Yahr, P. (2015). Two aromatase inhibitors inhibit the ability of a third to promote mating in male rats. J. Y. H. Beh. 75: 41-44.

Yanagimachi, R. (1994). Mammalian Fertilizaation. In. Knobil E, Neill J. D. (eds) the physiology of Reproduction, 2nd ed. Raven Press, New York vol 1.pp 189-317.

Yasuda, H. N.; Shima, N.; Nakagawa; K.; Yamaguchi, M.; Kinosaki, S.; Mochizuki, A.; Tomoyasu, K.; Yano, M. and Goto, A. (1998). Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin osteoclastogenesis- inhibitory factor and is identical to TRANCE/ RANKL. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95: 3597.

Yin, D.; Zhu, Y.; Liu, L.; Xu, H.; Huangg. J. and Li, Y. (2014). Potential detrimental effect of soy isoflavones on testis sertloli cells. Zhong Nan Daxue Xue Bao YiXue Ban. 39: 598- 604.

Yoon, G. and Park, S. (2014). Antioxidant action of soy isoflavones on oxidative stress and antioxidant enzyme activites in exercised rats. Nutrition Research and Practice. 8(6): 618- 624.

Yurtseven, S.; Cetin, M.; Sengiil, T. and sogut, B. (2008). Effect of sage extract (*Salvia Officinalis*) on growth performance, blood parameters, oxidative stress and DNA damage in partridges. S. Afr. J. Anim. Sci. 38: 145- 152.

Zacharewski, T. (1997). *Invitro* bioassays for assessing estrogenic substances. Environ. Sc. Technol. 31: 613- 623.

Zhang, G.; Qin, L.; Hung, W. Y.; Shi, Y. Y.; Leung, P. C.; Yeung, H. Y. and Leng, K. S. (2006). Flavonoids derived from herbal *Epimedium Bervicornum* maxim prevent OVX-induced osteoporosis in rats independent of its enhancement in intestinal calcium absorption. Bone. 38: 818- 825.

Zhao, L. and Brinton, R. D. (2006). Select estrogens within the complex formulation of conjugated equine estrogens (premarin) are protective against neurodegenerative insults: implications for a composition of estrogen therapy to promote neuronal function and prevent Al zheimer's disease. B. M. C. Neuroscience. 7(24).

Zhou, Q.; Clark, L.; Nie, R.; Carnes, K.; Lai, L. W.; Lien, Y. H.; Verkman, A.; Lubahn, D.; Fisher, J. S.; Katzenellen Bogen, B.S. and Hess, R. A. (2001). Estrogen action and male fertility roles of the sodium/ hydrogen exchanger-3 and fluid reabsorption in reproductive tract function. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America. 98: 14132- 14137.

Zhou, S.; Turgeman, G. and Harris, S. E. (2003). Estrogens activate bone morphogenetic protein- 2 gene transcription in mouse mesenchymal stem cells. Mol. Endocrinol. 17: 56- 66.

Zirilli, L; Maffei, L.; Meunier, P. J.; Chava Ssieux P.; Carani C. and Rochira V. (2009). The effects of long- term raloxifene and estradiol treatments on bone in a patient with congenital aromatase deficiency. Bone. 45: 827- 832.

Zohar, R.; Lee, W.; Arora, P; Cheifetz, S.; McCulloch, C. A. G and Sodek, J. (1997). Single cell analysis of intracellular osteoponitn in osteogenic cultures of fetal rat calvarial cells. J. Cell. Physiol. 170: 88- 98.

Zondek, B. (1934). Mass excretion of estrogenic hormone in the urine of the stallion. Nature. 133: 209- 210.

Zupko, I.; Mohmann, J.; Redei, D.; Flkay, G.; Janiesak, G. and Mathe, I. (2001). Antioxidant activity of leaves of salvia species in enzyme-dependent and enzyme- independent systems of lipid peroxidation and their phenolic constituents. Planta Medica. 67: 366- 368.

Zych, M.; Folwarczna, J.; Pytlik, M.; Sliwinski, L.; Golden, M. A.; Burczyk, J. and Trzeciak, H. I. (2010). Administration of caffeic acid worsened bone mechanical properties in female rats. Planta Med. 76(5): 407- 411.

ABSTRACT

The study was designed to know the effect of aromatase inhibitor on male rats reproductive system function, sexual behavior fertility and bone growth by the effect of letrozole on estrogen hormone. The study include three experments in the first experiment animals divided in to six groups control group, group treated with letrozole (1mg/kg b.w), group treated with flaxseed (25 g/100g diet), group treated with sage (1g/kg b.w), group treated with letrozole (1mg/kg b.w) and flaxseed (25g/100g diet) and group treated with letrozole (1mg/kg b.w) and sage (1g/kg b.w). Second experiment included male rate treated at 21 days age to 90 days age with the same treatments and doses of the first experiment. The third experiment included adult male rats with same groups, treatments and doses to the first and second experiments. The results showed that adult male rats treatment with letrozole caused significant decrease in testis, prostate weight, life sperms percentage, sperms number, estrogen, luteinizing hormone, glutathione concentration, seminiferous tubules diameter, seminiferous epithelial thickness, percentage of bone surface area, trabecular thickness of femur bone and significant increase in dead and abnormal sperms percentage, testosterone, folliculae stimulating hormone, osteocalcin, malondialdehyde concentration. In addition treated male sexual behavior disrupted, with no signs of pregnancy (number of pups zero). Histological examination revealed irregular shape and size and dilatation of seminiferous tubules, degeneration and necrosis of Sertoli cells, seminiferous tubules basement membrane damage, irregular cell division of spermatogonia, absence of spermatid, and sperms in some seminiferous tubules lumen, in addition bone histological examination showed decrease in the bone trabeculas thickness. Administration of flaxseed to adult male rats caused significant decrease in life sperms percentage and sperms count, decrease in mount number, intromission

and ejaculation, concentration fo estrogen, seminiferous tubules diameter and epithelial thickness, bone surface area percentage and trabecules thickness, accompanied with significant increase of dead sperm percentage and osteocalcin concentration.Histological examination showed irregular seminiferous tubules ships and size and dilatation, absence of sperms and irregular spermatogonia division, sertoli cells degeneration and necrosis and decrease in bone trabecules thickness. Treatment with sage extract caused significant decrease in the sperms counts, mounts, intromission and ejaculation, seminiferous tubules diameter, seminiferous epithelial thickness, bone surface area percentage and trabecular thickness of femur bone and significant increase from male and female mixing to first mounting, intromission and ejaculation, histological changes in testis and bone tissue similar to that of flaxseed treated group. Treatment with letrozole and flaxseed caused significant decrease in testosterone, follicule stimulating hormone, osteocalcin and malondialdehyde concentration and significant increase in glutathione concentration, percentage of birth from females mixed with treated males. Treatment with letrozole and sage extract caused significant decrease in dead, abnormal sperm percentage, follicule stimulating hormone, osteopontin and malondialdehyde concentration, and significant increase in testis and prostate weight, live sperms percentage, sperms count, glutathione concentration, birth percentage from females mixed with treated males. Administration flaxseed and sage extract with letrozole did not improve adult male sexual behavior. Administration of letrozole to male rats from weaning age (21 days) until puberty caused significant decrease in the body and testis weight, sperms count, estrogen, luteinizing hormone concentration, leydig cell number, seminiferous tubules diameter and thickness, bone surface area percentage and trabecules thickness and significant increase in follicule stimulating hormone,

osteopontin and malondialdehyde concentration.Treatment with flaxseed from caused significant decrease in the body and prostate weight, live sperms percentage, sperms number, osteocalcin concentration, leydig cell number, seminiferous tubules diameter and epithelial thickness, bone surface area percentage and significant increase in dead sperm percentage, luteinizing hormone concentration.Administration of sage extract caused significant decrease in body, prostate weight, sperms number, seminiferous tubules diameter, bone surface area percentage and trabecular thickness and significant increase in osteoponitin, glutathione concentration, all three treatments showed testis and bone histological changes similar to that in adult treated rats.Treatment with letrozole and flaxseed caused significant decrease in testosterone, follicle stimulating hormone, osteocalcin concentration, and significant increase in sperms number(appearance of sperms in the counting slide), the treatment did not improve other parameters of the study.Treatment with letrozole and sage extract caused significant decrease in testosterone, osteocalcin concentration, and significant increase in sperms number (appearance of sperms in counting slide), live sperms percentage, estrogen, while treatment did not cause improvement in other study parameters. We concluded from the study that aromatase inhibitor (letrozole) negatively affect on male reproductive system function, sexual behavior, fertility and bone physiology of adult male rats through it's effect on estrogen hormone concentration. Aromatase inhibitor letrozole negatively affect on male reproductive system and bones of male rats treated from weaning age till adulthood, treatment with sage caused improvement in some studied parameters,while treatment with flaxseed showed less positive effects, treatment with flaxseed and sage extract did not caused positive effects on sexual behavior and bone physiology in male rats.

Effec of Letrozole, Flaxseed and Sage on Reproductive Efficiency and Bone Physiology of Male Rats

A Thesis Submitted

By

Heba Mohammad Jassem

To

The Council of the College of Veterinary Medicine

University of Mosul

In

Partial Fulfillment of the Requirements

For the Degree of philosophy Doctorate

In

Veterinary Medicine / Veterinary physiology

Supervised by

Dr.Fadwa Khalid Tawfeek

2019 A.D. 1441 A.H.

University of Mosul
College of Veterinary Medicine

Effec of Letrozole, Flaxseed and Sage on Reproductive Efficiency and Bone Physiology of Male Rats

Heba Mohammad Jassem

Ph.D.Thesis
Veterinary Medicine / Veterinary physiology

Supervised by
Dr.Fadwa Khalid Tawfeek

2019 A.D. 1441 A.H.