

Research Article**Effect of P-cymene on Chronic Immobilization-induced Oxidative Stress in Testis of Adult Male Rats****Yasaman Peirovy¹, Masoumeh Asle-Rousta^{2*}**

1. Nanobiotechnology Research Center, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran

2. Department of Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran

*Corresponding author: mrousta58@gmail.com

Received: 3 March 2024

Accepted: 27 April 2024

Abstract

Chronic immobility is considered a stress that damages various body organs by inducing oxidative stress. In the study, the effect of the monoterpene p-cymene on oxidative stress induced by chronic immobility was investigated in the testes of adult male Wistar rats. Forty rats were divided into four groups (10 rats each) control, cymene, stress, and stress-cymene. The stress and stress-cymene groups were placed in the restrainer for 2.5 hours every day for 14 consecutive days. Cymene and stress-cymene groups also received p-Simon (50 mg/kg) intraperitoneally during the same period. At the end of the course, the levels of malondialdehyde, glutathione, the activity of superoxide dismutase, and glutathione peroxidase enzymes were measured in the testicles of the animals. The level of malondialdehyde in the stress-cymene group was significantly lower ($P < 0.01$), while the level of glutathione was higher in this group compared to the stress group ($P < 0.05$). The activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase showed a significant increase in the stress-cymene group compared to the stress group ($P < 0.001$). It is concluded that p-cymene can reduce the oxidative stress caused by chronic immobility in the testes of rats and possibly has therapeutic potential for testicular dysfunction.

Keywords: P-cymene, Testis, Oxidative stress, Chronic immobilization, Rat.

مقاله پژوهشی

اثر p-سایمن بر استرس اکسیداتیو القاشده توسط بی‌حرکتی مزمن در بیضه رت‌های نر بالغ

یاسمن پیروی^۱، معصومه اصل‌روستا^{۲*}

۱- مرکز تحقیقات نانو بیوتکنولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

۲- گروه فیزیولوژی جانوری، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران

* مسئول مکاتبات: mrousta58@gmail.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۸

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۱۳

چکیده

بی‌حرکتی مزمن نوعی استرس محسوب می‌شود که با القای استرس اکسیداتیو به اندام‌های مختلف بدن آسیب می‌زند. در این مطالعه، اثر مونوترین p-سایمن بر استرس اکسیداتیو القاشده توسط بی‌حرکتی مزمن در بیضه رت‌های نر بالغ نژاد ویستار بررسی شد. ۴۰ سر رت به چهار گروه (هر گروه ۱۰ رت) کنترل، سایمن، استرس و استرس-سایمن تقسیم شدند. گروه‌های استرس و استرس-سایمن به مدت ۱۴ روز متوالی هر روز ۲/۵ ساعت در داخل مقیدکننده قرار گرفتند. گروه‌های سایمن و استرس-سایمن نیز در همین دوره، p-سایمن (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) را به صورت درون صفاقی دریافت نمودند. در پایان دوره، سطح مالون دی‌آلدید، گلوتاتیون، فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در بیضه حیوانات سنجیده شد. سطح مالون دی‌آلدید در گروه استرس-سایمن در مقایسه با گروه استرس به طور معنی‌داری کمتر بود ($p < 0/01$) در حالی که سطح گلوتاتیون در این گروه در مقایسه با گروه کنترل بالاتر بود ($p < 0/05$). فعالیت سوپراکسیددیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز در گروه استرس-سایمن، افزایش چشمگیری را در مقایسه با گروه استرس نشان داد ($p < 0/001$). بنابراین، p-سایمن می‌تواند استرس اکسیداتیو ناشی از بی‌حرکتی مزمن را در بیضه رت‌ها کاهش دهد و احتمالاً دارای پتانسیل درمانی برای اختلال عملکرد بیضه است.

کلمات کلیدی: p-سایمن، بیضه، استرس اکسیداتیو، بی‌حرکتی مزمن، رت.

مقدمه

محور اندوکرینی هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال نیز تحریک شده و غلظت گلوکوکورتیکوئیدها در خون افزایش می‌یابد (۱۰، ۲۳). بی‌حرکتی، یکی از متداول-ترین روش‌های القای استرس در موش‌ها است که با قرارداد حیوان در داخل مقیدکننده، بر اساس مدت زمان قرارگیری در آن، حیوان را به صورت حاد و یا مزمن در مواجهه با استرس قرار می‌دهد (۱۲). تحقیقات نشان داده است که استرس مزمن، علاوه بر افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدها در خون، به کاهش

سیستم‌های بدن به صورت ذاتی برای حفظ یک حالت ثابت، برنامه‌ریزی شده‌اند (هومئوستاز). این حالت پایدار (که برای بقا لازم است) توسط عوامل نامطلوب درونی یا بیرونی (که عوامل استرس‌زا نامیده می‌شوند) به چالش کشیده می‌شود. بنابراین استرس، یک حالت ناهماهنگی است که با مجموعه پاسخ‌های فیزیولوژیکی و یا رفتاری که برای حفظ هومئوستاز به راه افتاده‌اند مقابله می‌کند. در شرایط مواجهه با استرس، علاوه بر فعال‌شدن سیستم عصبی سمپاتیک،

بی‌حرکتی نیز موثر باشد. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر p-سایمن بر استرس اکسیداتیو القاشده توسط بی‌حرکتی مزمن در بیضه‌رت‌های نر بالغ مواجه شده با بی‌حرکتی مزمن انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این تحقیق تجربی در مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان انجام شد. ۲۰ سر رت نر نژاد ویستار به وزن ۲۰۰-۲۲۰ گرم از دانشگاه علوم پزشکی زنجان خریداری شده و در شرایط استاندارد (دمای ۲۳-۲۵ درجه سانتی‌گراد، دوره ۱۲/۱۲ ساعته تاریکی/روشنایی و دسترسی آسان به آب و غذا) نگهداری شدند. حیوانات پس از یک هفته نگهداری در آزمایشگاه و سازش با محیط جدید، به چهار گروه (۵ سر رت در هر گروه) تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه سایمن، گروه استرس و گروه استرس-سایمن. گروه‌های استرس و استرس-سایمن برای مواجهه با استرس بی‌حرکتی مزمن، به مدت ۱۴ روز متوالی هر روز ۲/۵ ساعت در داخل مقیدکننده قرار گرفتند (۲۱). گروه‌های سایمن و استرس-سایمن نیز در همین دوره هر روز یک بار، p-سایمن (mg/kg ۵۰) را به صورت درون‌صفاقی دریافت می‌کردند (۸). در پایان دوره، پس از آسان‌کشی، بیضه راست حیوانات برداشته و به دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد تا برای مطالعات بیوشیمیایی استفاده شود. در این تحقیق، سطح MDA و گلوتاتیون (GSH) و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) اندازه‌گیری شد. ابتدا نمونه‌ها همراه با بافر تریس هیدروکلراید در هموژنایزر قرار گرفتند و سپس بافت هموژن شده، در سانتریفیوژ (۱۲۰۰۰ دور در دقیقه، به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد) قرار گرفت. غلظت پروتئین با استفاده از آلبومین سرم گاوی توسط روش لوری

عملکرد استروئیدوژنیک و اسپرماتوژنیک بیضه منجر می‌شود (۱۳). این اثرات با تضعیف سیستم آنتی-اکسیدانی در بیضه همراه است. به طوری که بی-حرکتی مزمن به کاهش فعالیت کاتالاز و گلوتاتیون ترانسفراز و افزایش غلظت مالون‌دی‌آلدهید (MDA) در بیضه‌رت‌ها منجر می‌گردد (۲). استرس اکسیداتیو که بر اثر تولید بالای رادیکال‌های آزاد (به طوری که بیش از ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن باشد) ایجاد می‌شود رابطه نزدیکی با پیدایش التهاب در بیضه دارد و یک فاکتور بسیار مهم در پیدایش ناباروری مردان محسوب می‌شود (۹، ۲۴). این موضوع، اهمیت آنتی-اکسیدان‌ها را در کاهش اثرات سوء ناشی از استرس و بهبود فعالیت بیضه در شرایط استرس نمایان می‌کند. ترکیبات طبیعی با منشأ گیاهی، گزینه مناسبی برای کاهش ناباروری در مردان هستند. اثرات محافظتی این ترکیبات، عمدتاً از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب میانجی‌گری می‌شود (۲۰).

p-سایمن (1-methyl-4-(1-methylethyl)-benzene) یک مونوترپن تک‌حلقه‌ای است که در گیاهان مختلفی نظیر درمنه، اوکالیپتوس، زنیان و همچنین در ترکیبات غذایی متنوعی نظیر دارچین، هویج، انگور و نارنگی یافت می‌شود. این مونوترپن که پیش‌ساز تیمول و کارواکرول است، در صنایع غذایی به عنوان یک طعم‌دهنده استفاده می‌شود و از سوی سازمان غذا و داروی امریکا یک ماده ایمن معرفی شده است (۵). تحقیقات نشان داده است که p-سایمن یک آنتی-اکسیدان قوی در شرایط *in vivo* بوده و به همین علت، احتمال پتانسیل درمانی برای بیماری‌های ناشی از استرس اکسیداتیو را برای آن در نظر گرفته‌اند (۷). اثرات ضدالتهابی (۶)، ضددیابتی (۳)، و نوروپروتکتیو (۱۵) این مونوترپن نیز به اثبات رسیده است. با توجه به مطالبی که ذکر شد این فرضیه به وجود آمد که احتمالاً p-سایمن در کاهش آسیب اکسیداتیو ناشی از

خریداری شد. این کیت با اندازه‌گیری مصرف نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADPH) توسط آنزیم GPx، سطح فعالیت این آنزیم را مشخص می‌کند. نمونه‌ها طبق دستورالعمل کیت، تهیه شده و از اسپکتروفتومتری برای اندازه‌گیری جذب در طول موج ۳۴۰ نانومتر استفاده می‌شود.

فعالیت هر دو آنزیم SOD و GPx با واحد U بر میلی‌لیتر ارابه می‌شود. بررسی آماری با استفاده از SPSS v.16 انجام شد. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد میانگین ارائه شد. مقایسه بین گروه‌ها توسط one way ANOVA و تست Tukey انجام گرفت و $p < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری نتایج در نظر گرفته شد.

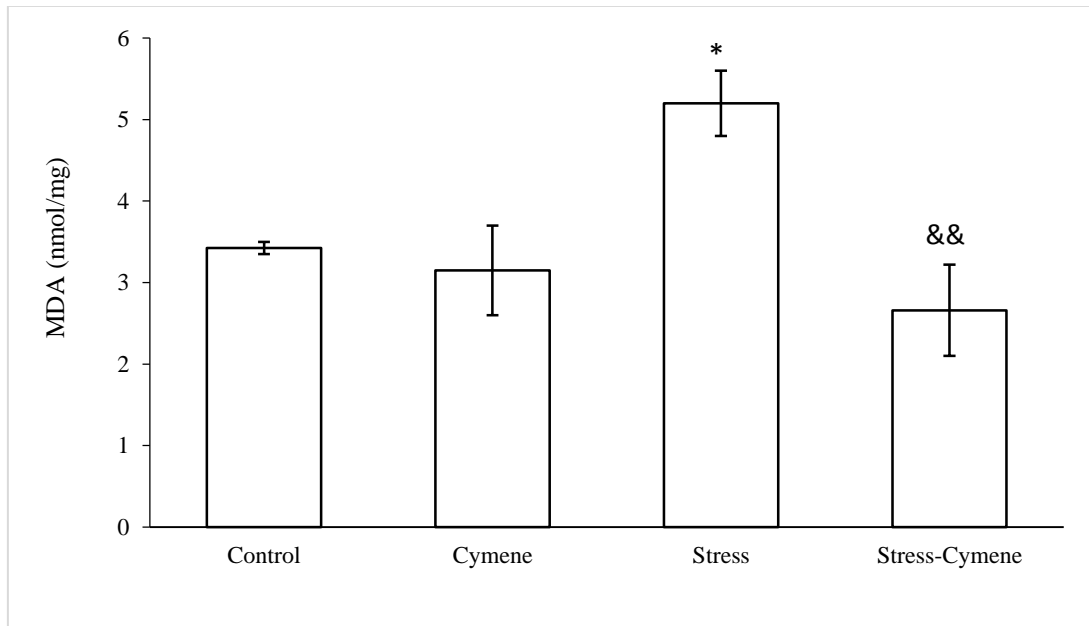
نتایج

چهارده روز بی‌حرکتی موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در بیضه رت‌ها شد زیرا سطح MDA در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود ($p < 0/05$). تیمار p-سایمن از این پدیده جلوگیری نمود به طوری که سطح MDA در گروه استرس-سایمن در مقایسه با گروه استرس به طرز معنی‌داری کمتر بود ($p < 0/01$) (نمودار ۱). سطح GSH نیز در گروه استرس در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود ($p < 0/01$). p-سایمن تا حد زیادی از کاهش GSH در حیوانات مواجه شده با بی‌حرکتی مزمن جلوگیری کرد به طوری که سطح GSH در گروه استرس-سایمن در مقایسه با گروه استرس به طرز معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0/05$) (نمودار ۲). بی‌حرکتی مزمن فعالیت آنزیم SOD را در بیضه رت-ها کاهش داد. فعالیت SOD در گروه استرس در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر بود ($p < 0/05$) در حالی که فعالیت آن در گروه استرس-سایمن در مقایسه با گروه استرس به طور معنی‌داری

اندازه‌گیری شد (۱۸). سطح MDA با استفاده از کیت سنجش پراکسیداسیون لیپیدی (ساخت شرکت آرسام فرازیست، ایران) و طبق دستورالعمل‌های ارائه شده در کیت اندازه‌گیری شد. عملکرد کیت بر پایه واکنش MDA و تیوباربیتوریک اسید که محلول صورتی رنگی را تولید می‌کند طراحی شده است. ابتدا تری-کلرواستیک اسید به مایع رویی حاصل از سانتی‌فیوژ نمونه‌ی همورژنه اضافه شده و در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه می‌گردد. در مرحله بعد، مایع رویی پس از سانتی‌فیوژ برداشته شده و تیوباربیتوریک اسید به آن اضافه می‌شود و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه می‌گردد. جذب توسط اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۳۲ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. غلظت MDA بر اساس نانومول بر میلی‌گرم پروتئین اعلام می‌شود. برای تعیین مقدار GSH نیز از کیت مربوطه (ساخت شرکت آرسام فرازیست، ایران) استفاده شد. مخلوطی از مایع رویی حاصل از سانتی‌فیوژ بافت همورژنه، با محلول نمکی بافر فسفات و سولفوسالیسیلیک اسید ۰/۸ درصد تهیه می‌شود. سپس، مخلوط به مدت ۱۰ دقیقه روی یخ سرد شده و در نهایت، سانتی‌فیوژ می‌گردد. مایع رویی با بافر تریس ۳۰۰ میلی‌مولار و ۵،۵-دیتیوبیس (۲-نیتروبنزوئیک اسید) مخلوط شده و سپس، جذب در ۴۱۲ نانومتر خوانده می‌شود. مقدار GSH به صورت میکرومول بر میلی‌گرم ارابه می‌شود. برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیم SOD از کیت سنجش Nasdox™ شرکت نوند سلامت (ایران) استفاده شد. این کیت با مهار اکسیداسیون پیروگالول و تعیین نیمه عمر اکسیداسیون آن در غلظت خاصی کار می‌کند. با مقایسه مهار اکسیداسیون پیروگالول توسط SOD در یک زمان معین در طول موج ۴۰۵ نانومتر با غلظت کنترل، می‌توان غلظت SOD را در یک نمونه ناشناخته تعیین کرد. برای اندازه‌گیری فعالیت GPx نیز کیت Nagpix™ از شرکت نوند سلامت (ایران)

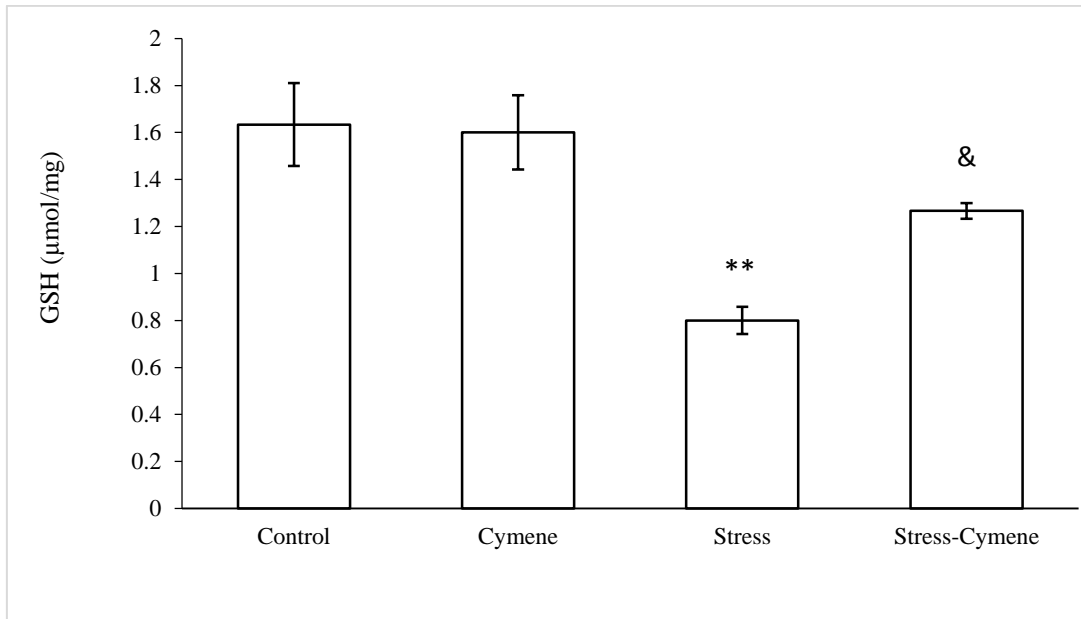
GSH در گروه سایمن در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان نداد (نمودار ۴). فعالیت هر دو آنزیم GPx و SOD در گروه استرس-سایمن در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود (برای SOD $p < 0/05$ و برای GPx $p < 0/001$) (نمودارهای ۳، ۴).

بیشتر بود ($p < 0/001$) (نمودار ۳). فعالیت آنزیم GPx در گروه استرس در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ($p < 0/01$) اما فعالیت این آنزیم در گروه استرس-سایمن در مقایسه با گروه استرس به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0/001$) (نمودار ۴). فعالیت GPx و SOD و سطح MDA و



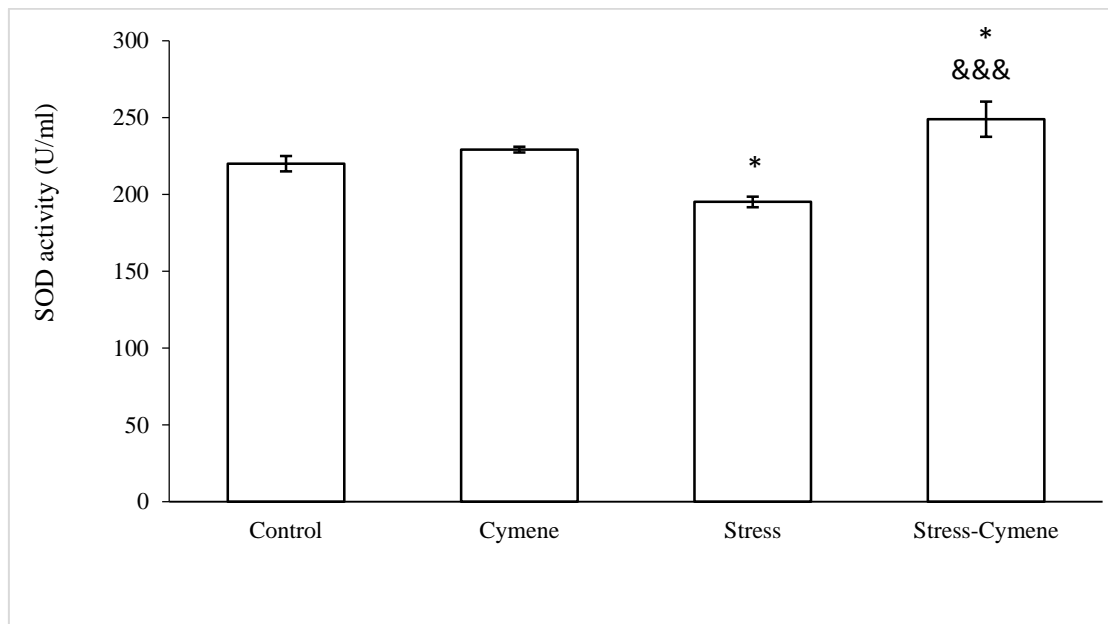
نمودار ۱- اثر p-سایمن بر سطح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در بیضه رت‌های مواجه شده با استرس بی‌حرکتی مزمن. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار ارائه شده است. $p < 0/05$ * در مقایسه با گروه کنترل و $p < 0/01$ && در مقایسه با گروه استرس.

Fig 1. The effect of p-cymene on the level of malondialdehyde (MDA) in the testes of rats exposed to chronic immobility stress. The results are presented as mean \pm standard error. * $p < 0.05$ compared to the control group and && $p < 0.01$ compared to the stress group.



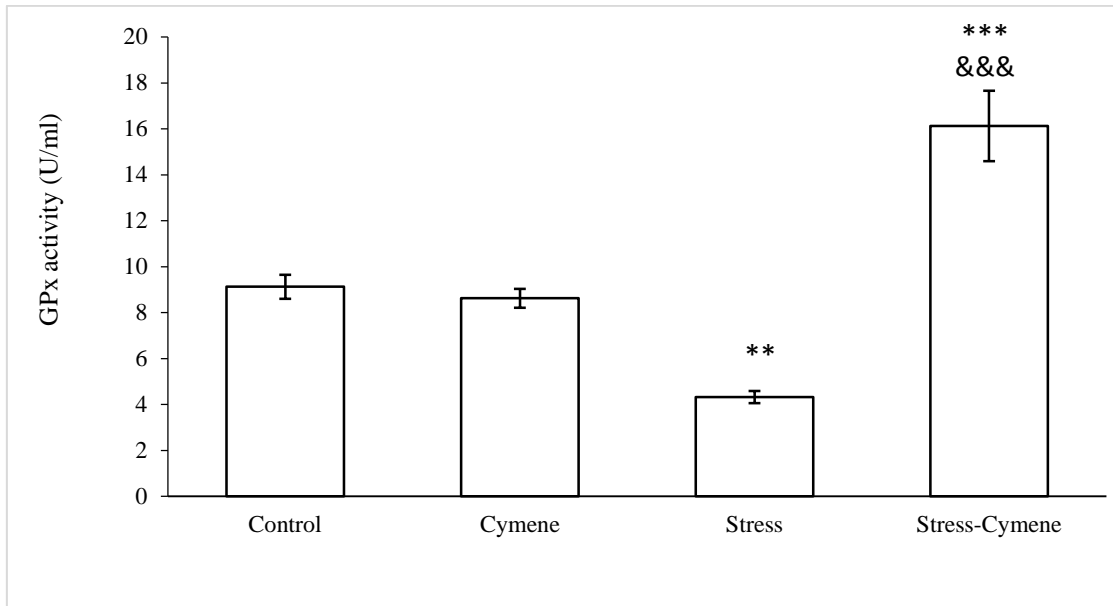
نمودار ۲- اثر p-سایمن بر سطح گلوتاتیون (GSH) در بیضه رت‌های مواجه شده با استرس بی‌حرکتی مزمن. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار ارایه شده است. $p < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل و $p < 0.05$ در مقایسه با گروه استرس.

Fig 2. The effect of p-cymene on the level of glutathione (GSH) in the testes of rats exposed to chronic immobility stress. The results are presented as mean \pm standard error. $** p < 0.01$ compared to the control group and $& p < 0.05$ compared to the stress group.



نمودار ۳- اثر p-سایمن بر فعالیت سوپراکسیددیسموتاز (SOD) در بیضه رت‌های مواجه شده با استرس بی‌حرکتی مزمن. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار ارایه شده است. $p < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل و $p < 0.001$ در مقایسه با گروه استرس.

Fig 3. The effect of p-cymene on superoxide dismutase (SOD) activity in the testes of rats exposed to chronic immobility stress. The results are presented as mean \pm standard error. $* p < 0.05$ compared to the control group and $&&& p < 0.001$ compared to the stress group.



نمودار ۴- اثر p-سایمن بر فعالیت گلوپاکسیداز (GPx) در بیضه رت‌های مواجه شده با استرس بی‌حرکتی مزمن. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار ارایه شده است. $p < 0.01$ ** و $p < 0.001$ *** در مقایسه با گروه کنترل و $p < 0.001$ *** در مقایسه با گروه استرس.

Fig 4. Effect of p-cymene on glutathione peroxidase (GPx) activity in testes of rats exposed to chronic immobility stress. The results are presented as mean \pm standard error. $p < 0.01$ ** and $p < 0.001$ *** compared to the control group and $p < 0.001$ compared to the stress group.

بحث

MDA در موکوس معده رت‌های مدل زخم معده القاشده توسط اتانل می‌شود. تاکنون گزارشی مبنی بر اثر p-سایمن بر سیستم آنتی‌اکسیدانی بیضه گزارش نشده است اما اخیراً ثابت شده است که عصاره *Nigella sativa* موجب تقویت تحرک اسپرم و بهبود ساختار هیستولوژیکی در بیضه رت‌های دریافت کننده نانوذره اکسید تیتانیوم می‌شود. بررسی ترکیبات عصاره نشان داده است که p-سایمن، ترکیب اصلی و عمده آن می‌باشد (۱). کاهش تحرک اسپرم‌ها و تضعیف اسپرماتوزنز، رابطه مستقیمی با وقوع استرس اکسیداتیو و تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی دارد (۴، ۱۶). بنابراین احتمالاً اثر عصاره‌ی حاوی p-سایمن بر فعالیت بیضه، تا حد زیادی به توانایی این مونوترپن در مهار استرس اکسیداتیو و التهاب بستگی دارد. از محدودیت‌های این تحقیق می‌توان به عدم بررسی بیان عوامل پیش‌التهابی و ضدالتهابی در بیضه گروه‌های

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان داد که ۱۴ روز بی‌حرکتی مزمن (هر روز ۲/۵ ساعت) به تضعیف سیستم آنتی‌اکسیدانی بیضه در رت‌ها و پیدایش استرس اکسیداتیو منجر شد. این نتایج با یافته‌های Mehfooz و همکاران (۱۹) و Yadav و همکاران (۲۵) همسو می‌باشد. علاوه بر این، نتایج نشان داد که تیمار چهارده روزه p-سایمن از افزایش سطح MDA، کاهش سطح GSH و کاهش فعالیت آنزیم‌های SOD و GPx در بیضه رت‌های مواجه شده با استرس بی‌حرکتی ممانعت کرد. مطالعات متعدد *in vitro* و *in vivo* اثر آنتی‌اکسیدانی p-سایمن را گزارش کرده‌اند. به طور مثال، Kazemi و همکاران (۱۵) ثابت نمودند که این مونوترپن می‌تواند پراکسید هیدروژن را از محیط کشت سلول‌های SH-SY5Y پاکسازی نماید. Shareef و همکاران (۲۲) نیز نشان دادند p-سایمن موجب افزایش فعالیت SOD و کاتالاز و کاهش سطح

می‌دهد. احتمالاً مونوترپن p-سایمن، گزینه مناسبی برای درمان آسیب‌های تولیدمثلی در مردان است و برای تقویت این فرضیه، مطالعات مولکولی و هیستولوژیکی نیز مورد نیاز می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از مسئولین و کارشناسان محترم مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان به جهت همکاری در اجرای پروژه قدردانی می‌شود.

منابع

1. Abouzaripour M., Daneshi E., Amiri F., Naseri S. 2023. Investigating the effect of *Nigella sativa* on the testicular function of first-generation offspring of mice treated with titanium oxide nanoparticles. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 13(5):541-550.
2. Al-Damegh M.A. 2014. Stress-induced changes in testosterone secretion in male rats: role of oxidative stress and modulation by antioxidants. *Open Journal of Animal Sciences*, 4(02):70-78.
3. Arabloei Sani M., Yaghmaei P., Hajebrahimi Z., Hayati Roodbari N. 2022. Therapeutic effect of P-cymene on lipid profile, liver enzyme, and Akt/Mtor pathway in streptozotocin-induced diabetes mellitus in wistar rats. *Journal of Obesity*, 2022:1015669-1015685.
4. Badade Z.G., More K., Narshetty J. 2011. Oxidative stress adversely affects spermatogenesis in male infertility. *Biomedical Research*, 22(3): 319-322.
5. Balahbib A., El Omari N., Hachlafi N.E., Lakhdar F., El Menyiy N., Salhi N., Mrabti H.N., Bakrim S., Zengin G., Bouyahya A. 2021. Health beneficial and pharmacological properties of p-cymene. *Food and Chemical Toxicology*, 153: 112259-112271.
6. Chen L., Zhao L., Zhang C., Lan Z. 2014. Protective effect of p-cymene on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Inflammation*, 37:358-364.

مختلف اشاره نمود. نکته جالب در نتایج این مطالعه آن است که p-سایمن نه تنها از کاهش فعالیت آنزیم‌های SOD و GPx در حیوانات مواجه شده با استرس بی‌حرکتی مزمن جلوگیری کرد بلکه فعالیت این آنزیم‌ها را به طور معنی‌داری از گروه کنترل نیز بالاتر برد. SOD قوی‌ترین آنزیم آنتی‌اکسیدان در سلول است که تبدیل آنیون سوپراکسید را به پراکسید هیدروژن و مولکول اکسیژن کاتالیز می‌کند. به دنبال کاهش سطح SOD، تشکیل رادیکال‌های آزاد در سلول افزایش می‌یابد. GPx نیز پراکسید هیدروژن را به آب تبدیل می‌کند. این آنزیم اهمیت ویژه‌ای در مهار پراکسیداسیون لیپیدی دارد. به همین علت، کاهش فعالیت این آنزیم موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و تشکیل MDA می‌شود (۱۱). با توجه به این که بی‌حرکتی مزمن باعث افزایش تولید گونه‌های واکنش‌پذیر اکسیژن/نیتروژن در بیضه می‌شود (۱۴) به نظر می‌رسد p-سایمن با افزایش فعالیت آنزیم‌های SOD و GPx برای مقابله با این پدیده اقدام نموده است. از مهم‌ترین گروه‌های ترکیبات طبیعی که در درمان ناباروری مردان ایفای نقش می‌کنند ترپنوئیدها هستند. به طور مثال، اسکین و لیکوپن می‌توانند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل را در بیضه افزایش دهند و با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد، از وقوع استرس اکسیداتیو در بیضه ممانعت کنند (۱۷). با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر به نظر می‌رسد که p-سایمن نیز احتمالاً با مهار استرس اکسیداتیو بتواند اسپرماتوژنز و استروئیدوژنز را در شرایط مواجهه با استرس حفظ کند.

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که p-سایمن، استرس اکسیداتیو القاشده توسط استرس بی‌حرکتی مزمن را در بیضه رت‌ها کاهش

- Nrf2/HO-1 pathway in SD rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(13):4750.
15. Kazemi S., Safari S., Komaki S., Karimi S.A., Golipoor Z., Komaki A. 2023. The effects of carvacrol and p-cymene on A β 1-42-induced long-term potentiation deficit in male rats. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 30(3):e14459.
16. Kurkowska W., Bogacz A., Janiszewska M., Gabryś E., Tiszler M., Bellanti F., Kasperczyk S., Machoń-Grecka A., Dobrakowski M., Kasperczyk A. 2020. Oxidative stress is associated with reduced sperm motility in normal semen. *American Journal of Men's Health*, 14(5): 1557988320939731.
17. Li X., Zhang B., Yang H., Zhang L., Lou H., Zheng S. 2024. The emergence of natural products as potential therapeutics for male infertility. *Andrology*, 2024:1-18.
18. Lowry O., Rosebrough N., Farr A., Randall R. 1951. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *Journal of Biological Chemistry*, 193(1): 265-275.
19. Mehfooz A., Wei Q., Zheng K., Fadlalla M.B., Maltasic G., Shi F. 2018. Protective roles of Rutin against restraint stress on spermatogenesis in testes of adult mice. *Tissue and Cell*, 50:133-143.
20. Noh S., Go A., Kim D.B., Park M., Jeon H.W., Kim B. 2020. Role of antioxidant natural products in management of infertility: a review of their medicinal potential. *Antioxidants*, 9(10): 957.
21. Olave F.A., Aguayo F.I., Román-Albasini L., Corrales W.A., Silva J.P., González P.I., Lagos S., García M.A., Alarcón-Mardones M., Rojas P.S., Xu X. 2022. Chronic restraint stress produces sex-specific behavioral and molecular outcomes in the dorsal and ventral rat hippocampus. *Neurobiology of Stress*, 17: 100440.
22. Shareef S.H., Al-Medhtiy M.H., Ibrahim I.A., Alzahrani A.R., Jabbar A.A., Galali Y., Agha N.F., Aziz P.Y., Thabit
7. de Oliveira T.M., de Carvalho R.B., da Costa I.H., de Oliveira G.A., de Souza A.A., de Lima S.G., de Freitas R.M. 2015. Evaluation of p-cymene, a natural antioxidant. *Pharmaceutical Biology*, 53(3):423-428.
8. de Santana M.F., Guimarães A.G., Chaves D.O., Silva J.C., Bonjardim L.R., Lucca Júnior W.D., Ferro J.N., Barreto E.D., Santos F.E., Soares M.B., Villarreal C.F. 2015. The anti-hyperalgesic and anti-inflammatory profiles of p-cymene: Evidence for the involvement of opioid system and cytokines. *Pharmaceutical Biology*, 53(11):1583-1590.
9. Dutta S., Sengupta P., Slama P., Roychoudhury S. 2021. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(18):10043.
10. Hall J.E., Hall M.E. 2006. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. 11th ed. Elsevier Health Sciences, Philadelphia.
11. Ighodaro O.M., Akinloye O.A. 2018. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4):287-293.
12. Jaggi A.S., Bhatia N., Kumar N., Singh N., Anand P., Dhawan R. 2011. A review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurological Sciences*, 32:993-1005.
13. Joo J.S., Park K., Ahn K.Y., Park Y.I. 2006. The Effect of Long-term Immobilization Stress on Spermatogenesis and Testosterone Production. *Korean Journal of Urology*, 47(11): 1197-1203.
14. Karna K.K., Soni K.K., You J.H., Choi N.Y., Kim H.K., Kim C.Y., Lee S.W., Shin Y.S., Park J.K. 2020. MOTILIPERM ameliorates immobilization stress-induced testicular dysfunction via inhibition of oxidative stress and modulation of the

dysfunction. *Journal of Andrology*, 29(5):488-498.

25. Yadav A., Yadav K., Rajpoot A., Lal B., Mishra R.K. 2022. Sub-chronic restraint stress exposure in adult rats: An insight into possible inhibitory mechanism on testicular function in relation to germ cell dynamics. *Andrologia*, 54(11):e14575-e14591.

M.A., Agha D.N., Salehen N.A. 2022. Gastroprophylactic effects of p-cymene in ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Processes*, 10(7):1314-1333.

23. Tsigos C., Kyrou I., Kassi E. 2000. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. Endotext [Internet].

24. Turner T.T., Lysiak J.J. 2008. Oxidative stress: a common factor in testicular