

## The Effect of the Alcoholic Extract of the Leaves of the Capparis Spinosa Plant in the Prevention of Liver and Kidney Cancer Induced by Benzo[a]Pyrene in Female Balb/c Mice

Dr. Nahla Nasser Ibrahim\*  
Dr. Rana Mohsen Issa\*\*  
Fatma Naji Daboul\*\*\*

(Received 23 / 7 / 2023. Accepted 14 / 12 / 2023)

### □ ABSTRACT □

Cancer is a global health problem, its incidence increased in the early twentieth century as a result of environmental pollution resulting from the great industrial revolution that the world witnessed in addition to the lack of therapeutic or preventive measures for this disease and its high cost if any. Our current study aimed to investigate the protective effect of an extract of Capparis spinosa leaves against cancer The liver and kidneys caused by a compound of benzo[a]pyrene in vivo, the study included 60 individuals of female Balb/c mice distributed equally into four groups: the first group as a control was given water and food throughout the experiment period, the second group was dosed daily 100 mg / kg of Capparis spinosa leaf extract with oral feeding The third diseased group was injected with 30 mg/kg of benzo[a]pyrene into the abdominal peritoneum three times a week. The fourth, preventive group, was injected with 30 mg/kg of benzo[a]pyrene in conjunction with a daily dose of 100 mg/kg of Capparis spinosa leaf extract. At the end of the 10 month experiment all rats were sacrificed. The previous groups were dissected to prepare the tissue sections. A microscopic study of the liver and kidney tissues was conducted to study the carcinogenic effects and histopathological changes resulting from the administration of benzo[a]pyrene in addition to testing the role of alcoholic Capparis spinosa extract in reducing these changes.

Our current results did not document the occurrence of tumors, whether benign or malignant, in the liver and kidneys of experimental mice treated with benzo[a]pyrene compound for a period of 10 months. On the other hand, the extract of alcoholic Capparis spinosa leaves played a major role in preventing the toxic effects of this compound, because it contains phenolic compounds that played an effective role as antioxidants capable of removing free radicals and getting rid of their harmful effects inside the body.

**Keywords:** benzo[a]pyrene, Capparis spinosa plant, liver cancer, kidney cancer, antioxidants, histological study.

**Copyright**



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

\* Associate Professor, Department of Zoology, Faculty of Science, Tishreen University, Lattakia, Syria.

\*\*Assistant Professor , Department of Pathological Anatomy, Faculty of Human Medicine, Tishreen University, Lattakia, Syria.

\*\*\* Postgraduate student(Master), Department of Zoology, Faculty of Science, Tishreen University, Lattakia, Syria. fatmadaboul@gmail.com

## تأثير المستخلص الكحولي لأوراق نبات القبار في الوقاية من سرطان الكبد والكلية المحدث بمركب بنزوألفا بيرين عند إناث فئران Balb/c

د. نهلة نصر ابراهيم\*

د. رنا محسن عيسى\*\*

فاطمة ناجي دعبول\*\*\*

(تاريخ الإيداع 23 / 7 / 2023. قِيلَ للنشر في 14 / 12 / 2023)

### □ ملخص □

يعتبر السرطان مشكلة صحية عالمية، تزايد معدل الإصابة به بأوائل القرن العشرين وذلك نتيجة للتلوث البيئي الناتج عن الثورة الصناعية الكبرى التي شهدها العالم بالإضافة لقلّة التدابير العلاجية أو الوقائية لهذا المرض وارتفاع تكلفتها إن وجدت. هدفت دراستنا الحالية لتقصي التأثير الوقائي لمستخلص أوراق نبات القبار ضد سرطان الكبد والكلية المسبب بمركب بنزوألفا بيرين داخل الجسم الحي. تضمنت الدراسة 60 فرد من إناث الفئران البيضاء Balb/c، وزعت بالتساوي على أربع مجموعات، المجموعة الأولى شاهدة أعطيت الماء والغذاء طيلة فترة التجربة، المجموعة الثانية جرعت يوميا 100مغ/كغ من مستخلص أوراق القبار بالتغذية الفموية، المجموعة الثالثة المرضية حققت بنزوألفا بيرين 30 مغ/كغ ضمن صفاق البطن ثلاث مرات بالأسبوع، المجموعة الرابعة الوقائية حققت بنزوألفا بيرين 30 مغ/كغ بالتزامن مع تجريع 100مغ/كغ من مستخلص أوراق القبار يوميا، وفي نهاية فترة التجربة التي استمرت 10 أشهر، تم التضحية بفئران جميع المجموعات السابقة وتشریحها لتحضير المقاطع النسيجية، تم إجراء دراسة مجهرية لأنسجة الكبد والكلية لدراسة التأثيرات المسرطنة والتبدلات النسيجية المرضية الناتجة عن إعطاء بنزوألفا بيرين بالإضافة لاختبار دور مستخلص القبار الكحولي في الحدّ من تلك التبدلات.

لم توثق نتائجنا الحالية حدوث أورام سواء حميدة أو خبيثة في كبد وكلية فئران التجربة المعاملة بمركب بنزوألفا بيرين مدة 10 أشهر، ولكنها أظهرت حدوث تبدلات نسيجية مرضية سمية وتبدلات نووية في هذه الأنسجة وخاصة الكبدية والتي قد تكون مؤهبة للتسرطن. بالمقابل لعب مستخلص أوراق القبار الكحولي دورا كبيرا في الوقاية من التأثيرات السمية لهذا المركب وذلك لاحتوائه مركبات فينولية مارست دورا فعالا كمضادات أكسدة قادرة على إزالة الجذور الحرة والتخلص من آثارها الضارة داخل الجسم.

**الكلمات المفتاحية:** بنزوألفا بيرين، نبات القبار، سرطان الكبد، سرطان الكلية، مضادات أكسدة، دراسة نسيجية.



حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص

CC BY-NC-SA 04

\* أستاذ مساعد - قسم علم الحياة الحيوانية - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\* مدرس - قسم التشريح المرضي - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

\*\*\*طالبة ماجستير - قسم علم الحياة الحيوانية - كلية العلوم - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية. fatmadaboul@gmail.com

## مقدمة:

سرطان الخلية الكبدية هو ورم شرس يحدث بشكل متكرر في حالات الإصابة بتليف الكبد وأمراض الكبد المزمنة، يعتبر سرطان الخلايا الكبدية خامس أنواع السرطانات شيوعاً عند الذكور، وسابع أنواع السرطانات شيوعاً عند الإناث، وهو السبب الرئيسي الثالث للوفاة المرتبطة بالسرطان في جميع أنحاء العالم (Liu *et al.*, 2015)، أما سرطان الكلى يشمل عدة أنواع من الأورام تشتق من خلايا الظهارة الأنبوبية الكلوية (Пожарисский and Ten, 2006)، تختلف عن بعضها البعض بالدورات السريرية والاستجابة للعلاج (Linehan and Ricketts, 2013)، ينتج السرطان بشكل رئيسي عن عوامل بيئية، من صنع الإنسان أو من أصل طبيعي (Marks, 1989)، وقد أشارت العديد من الدراسات البشرية إلى أن التعرض لمواد مسرطنة مرتبطة بالبيئة أو النظام الغذائي قد تسبب السرطان (Hecht, 2012)، بحيث يكون لهذه المواد القدرة على إثارة تلف الحمض النووي من خلال مجموعة متنوعة من الآليات (Smith *et al.*, 2016; Chakarov *et al.*, 2014).

ينتمي بنزوألفا بيرين benzo[a]pyrene (BaP) لمجموعة الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات (PAHs) polycyclic aromatic hydrocarbon، والتي تعد ملوثات بيئية واسعة الانتشار، يعتبر بنزوألفا بيرين مادة مسرطنة ومؤكدة وسامة للخلايا بشكل كبير (Ellard *et al.*, 1991; Miller and Ramos, 2001; Srogi, 2007)، ينطلق أثناء الاحتراق غير الكامل للمواد العضوية، ويعتبر استنشاق دخان التبغ واستهلاك اللحوم المشوية أو المدخنة، التعرض البيئي الأكثر شيوعاً له عند البشر (Ba *et al.*, 2015; Souza *et al.*, 2016)، يدخل بنزوألفا بيرين الجسم عن طريق الفم والاستنشاق والجلد (Walle *et al.*, 2006; Ramesh *et al.*, 2001)، ليتراكم بكثرة في الكبد والكلى والمثانة (Yamazaki *et al.*, 1987; Verma *et al.*, 2012)، ومن بعدها يتم استقلابه في الخلايا ليمارس تأثيره المسرطن داخل الجسم (Sims and Grover, 1974).

منذ آلاف السنين، تم استخدام النباتات الطبية لعلاج العديد من الأمراض والوقاية منها (Bamola *et al.*, 2018)، كأمراض القلب والأوعية الدموية، والالتهابات وتقليل مخاطر الإصابة بالسرطان (Škrovánková *et al.*, 2012)، وعلى الصعيد العالمي تم اشتقاق حوالي 85% من أدوية الرعاية الصحية الأولية من النباتات (Farnsworth, 1988)، يعد نبات القبار الشوكي Capparis spinosa أحد أهم الأنواع الاقتصادية في عائلة Capparidaceae، ينمو بكثرة في المناطق البرية القاحلة في آسيا وإفريقيا والمملكة العربية السعودية وأوروبا (Nabavi *et al.*, 2016)، موطنه الأصلي حوض البحر الأبيض المتوسط وينتشر على نطاق واسع من المغرب إلى شبه جزيرة القرم وإيران (Ramezani-Gask *et al.*, 2008)، وهو نبات عشبي أو شجيري منتصب أو متسلق ونادراً ما يشكل أشجار، شجيرته شوكية معمّرة متعددة الفروع، ثنائية الفلقة، يمكن أن تنمو حتى ارتفاع 1m (Barbera and Di Lorenzo, 1983)، تم عزل العديد من المكونات الكيميائية النباتية النشطة بيولوجياً من نبات القبار والتعرف عليها، والتي كانت مسؤولة بمفردها أو مجتمعة عن أنشطتها الدوائية المختلفة (Zhang and Ma, 2018)، تحتوي أجزاء النبات الهوائية مكونات رئيسية منها hypoxanthine, uracil, kaempferol, thevetiaflavone, rutin, kaempferol-3-glucoside, kaempferol-3-rutinoside, kaempferol-3-rhamnorutinoside, isorhamnetin 3-O-rutinoside, quercetin 3-O-glucoside, glucocapparin cadabicine 26-O-β-D-glucoside, capparispinine 26-O-β-D-glucoside, and للجذر فهي stachydrine، في حين تحتوي البذور على glucocapparin (Shahrajabian *et al.*, 2021)، يمتلك القبار

فوائد طبية وعلاجية كثيرة، فقد استخدمت البراعم الزهرية والثمار في علاج أمراض الروماتيزم والالتهابات Hassan (1986, Ageel et al., 2011; Haciseferogullari et al., 2010; and Mohammad, 2010)، ومضادات للسكر ولخفض شحوم الدم (Mishra et al., 2012; Zhou et al., 2010)، كما استخدم النبات بأكمله مع الجذور كمضاد ميكروبات (Al-Said et al., 1988)، بينما استخدمت البراعم كمضاد فيروسي ومناعي (Aghel et al., 2012; Alsbabri et al., 2007)، أما البذور فقد استخدمت ضد العقم الأثنوي وعسر الطمث ومثبط للنسخة العكسية لفيروس HIV-1، وأيضاً استخدمت البذور المطحونة في علاج القرحة والصدفية، أما الأوراق المسحوقة فقد استخدمت ضد الصداع وتخفيف آلام الأسنان (El-Ansari et al., 2018)، كما استخدم النبات كمضاد سرطان فقد بينت دراسات (Moghadamnia et al., 2019) أن مستخلص القبار يلعب دوراً مهماً في منع تكاثر الخلايا الخبيثة في المختبر لثلاث أنماط من الخطوط السرطانية وهي سرطان عنق الرحم وسرطان الثدي وسرطان العظام، بالإضافة لاستخدامه كمضاد لسرطان البروستات حسب دراسة (Rathee et al., 2012)، أشارت دراسات أخرى إلى أن مستخلص نبات القبار يلعب دور مضادات أكسدة تحمي من الإجهاد التأكسدي لبعض المواد المؤكسدة مثل برومات البوتاسيوم (Al-Anaz et al., 2021).

### أهمية البحث وأهدافه:

يتعرض البشر باستمرار لمركبات الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات وبالأخص مركب بنزوألفابيرين، الذي يسبب مجموعة كبيرة من السرطانات البشرية وأذيات سمية جادة في نسيجي الكبد والكلية، لذلك يبدو من الضروري إدخال بعض المركبات النباتية الطبيعية في النظام الغذائي اليومي للبشر للتخلص من الأضرار الناجمة عن هذا المركب داخل الجسم، تحقيقاً لذلك قمنا بتسليط الضوء على نبات واسع الانتشار في بيئتنا المحلية وهو نبات القبار الشوكي ودراسة آثاره الوقائية ضد بنزوألفابيرين كونه يحوي كما أشارت الدراسات السابقة تراكيز عالية من المركبات الفينولية ومضادات الأكسدة، وعليه هدفت دراستنا الحالية تقييم التأثير الوقائي لمستخلص أوراق القبار الكحولي ضد التأثيرات المسرطنة أو السمية الخلوية المحدثة بمركب بنزوألفابيرين عند إناث فئران Balb/c.

### طرائق البحث ومواده:

#### 1. المواد الكيميائية المستخدمة ومصدرها التجاري:

استخدم في هذا البحث مواد كيميائية متنوعة منها بنزوألفابيرين تم الحصول عليها من Merck #986، ثنائي ميثيل سلفوكسيد (DMSO) dimethyl sulfoxide تم الحصول عليه من Belgium، فورمالين تم الحصول عليه من Spian، ماء مقطر.

#### 2. حيوانات التجربة:

أجريت الدراسة الحالية على 60 فرد من إناث الفئران البيضاء نوع Balb/c، عمر (3-4) أشهر، تراوحت أوزانهم بين (25-30) غ، تم شرائهم من قسم التقانة الحيوية في هيئة الطاقة الذرية بالشام، ووضعت في مخابر قسم علم الحياة الحيوانية - جامعة تشرين، تم إيواء الفئران في أحواض زجاجية ذات أرضية مغطاة بنشارة الخشب، مع مراعاة العناية بنظافة الأحواض وتعقيمها بالمطهرات كل يوم، تركت الفئران لتتكيف مع

الظروف المختبرية 12 ساعة ضوء و 12 ساعة ظلام، درجة حرارة 25° مدة أسبوعين للتأكد من خلوها من الأمراض، مع إعطائها الماء والغذاء الخاص بها يوميا.

### 3. تحضير مستخلص نبات القبار:

تم تحضير المستخلص النباتي وفقا لطريقة الباحث (Moghadamnia *et al.*, 2019)، حيث جمعت أوراق نبات القبار خضراء خلال شهري أيار وحزيران من ضفاف النهر الكبير الشمالي بريف اللاذقية، وتركت في الظل بدرجة حرارة الغرفة لمدة شهر تقريبا حتى جفافها، ثم طحنت لمسحوق ناعم باستخدام طاحونة كهربائية، في مرحلة لاحقة تم خلط (100غ) من المسحوق مع (300مل) من الإيثانول (80%) لمدة 72 ساعة باستخدام حاضنة، رشح المنقوع بعد ذلك باستخدام أوراق ترشيح خاصة Whatman، ثم جففت الخلاصة وتم تخيير الكحول منها باستخدام المبخر الدوار عند درجة حرارة 40°، جمعت المستخلصات النباتية الجافة، وتم تخزينها في قوارير زجاجية مغطاة بورق الألمنيوم في الثلاجة بدرجة حرارة -4° لحين الاستخدام. أجريت مختلف مراحل هذا العمل في مخابر قسم علم الحياة الحيوانية\_ كلية العلوم \_ جامعة تشرين، ومخابر المعهد العالي لبحوث البيئة \_ جامعة تشرين.

### 4. تحضير محلول الجرعة من المادة المسرطنة (BaP)

تم حل (1 غ) من بنزوألفا بيرين في (50 مل) من ثنائي ميثيل سلفوكسيد، للحصول على محلول تركيزه (20غ/ل) حفظ بدورق زجاجي مغطى بورق الألمنيوم بدرجة حرارة المختبر لحين الاستخدام. تم حقن إناث الفئران البيضاء بجرعة مناسبة لوزن الفأر وقدرها (30مغ/كغ) داخل صفاق البطن ثلاث مرات بالأسبوع (Deng *et al.*, 2020).

### 5. تحضير محلول الجرعة من المستخلص النباتي (مستخلص أوراق القبار الكحولي)

تم حل (1غ) من خلاصة أوراق القبار في محلول مكون من (5مل ثنائي ميثيل سلفوكسيد + 45مل ماء مقطر) للحصول على محلول تركيزه (40 مغ/مل)، جرعت الفئران فمويا بالتغذية الأنبوبية بجرعات (100مغ/كغ) مناسبة لوزن الفأر (Al-Anaz *et al.*, 2021).

### 6. تصميم التجربة

قسمت حيوانات التجربة (60 فأر) بالتساوي إلى أربع مجموعات (كل مجموعة 15 فأر).

- 1- المجموعة الأولى (المجموعة الشاهدة): أعطيت غذاء وماء مقطر فقط وبشكل حر طيلة فترة التجربة.
- 2- المجموعة الثانية (مجموعة التحكم بالمستخلص النباتي): جرعت مستخلص أوراق القبار 100مغ/كغ.
- 2- المجموعة الثالثة (مجموعة التحكم بينزوألفا بيرين): حقنت بنزوألفا بيرين 30مغ/كغ.
- 3- المجموعة الرابعة (المجموعة التجريبية لاختبار الأثر الوقائي لمستخلص القبار): حقنت بنزوألفا بيرين 30مغ/كغ بالتزامن مع تجريع مستخلص القبار 100 مغ/كغ.

تم تجريع الحيوانات بمستخلص القبار كل يوم فمويا بالتغذية الأنبوبية، أما المادة المسرطنة بنزوألفا بيرين حقنت داخل صفاق البطن ثلاث مرات بالأسبوع بفاصل زمني يوم واحد بين كل جرعة والتي تليها، بالإضافة لإعطاء جميع المجموعات الماء والغذاء طيلة فترة التجربة والتي استمرت مدة عشرة أشهر، تمت مراقبة الحيوانات يوميا وبعبارة فائقة.

### 3. الدراسة النسيجية:

في نهاية التجربة تم تخدير الحيوانات بقطنة مبللة بالكوروفورم وتشريحها، غمرت أنسجة الكبد والكلى في 10% فورمالين، تم تقطيع الأنسجة لأجزاء صغيرة وضعت في كاسيتات ثم وضعت في الفورمالين مرة أخرى، نقلت الكاسيتات الحاوية على الخزع لجهاز خاص بالتثبيت وتحضير الأنسجة حيث مرت بعدة مراحل وهي: فورمالين 4% لمدة ساعة-

كحول 70% لمدة ساعة- كحول 96% لمدة ساعة (مرتين متتاليتين)- كحول 100% لمدة ساعتين (مرتين متتاليتين)- كزليلين لمدة ساعة (ثلاث مرات متتالية)- بارافين بدرجة حرارة 60° لمدة نصف ساعة (مرتين متتاليتين)- بارافين بدرجة حرارة 60° لمدة ساعة، تم صب قوالب الشمع بعدها، ووضعت في البراد بدرجة حرارة -14°، قطعت قوالب الشمع باستخدام جهاز الميكروتوم بسماكة 4 ميكرون ثم وضعت في المحمّ لتذويب الشمع عن السلايد، لونت بعد ذلك بالطريقة التقليدية هيماتوكسيلين\_أيوزين، تم الفحص النسيجي العام تحت المجهر الضوئي من قبل أخصائي في الأورام والتشريح المرضي. تمت مراحل هذا العمل في مستشفى تشرين الجامعي وفي مخابر خاصة خارج المستشفى.

## النتائج والمناقشة:

### 1. المشاهدة العيانية للأورام المتشكلة

بعد انتهاء فترة التجربة وتشريح الفئران من جميع مجموعات الدراسة، لم نلاحظ عيانيا وجود أي كتل ورمية واضحة في نسيجي الكبد والكلى بالنسبة لفئران المجموعة الثالثة التي حقنت بنزوألفابيرين فقط 30 مغ/كغ، لكن من ناحية أخرى سبب بنزوألفابيرين سمية كبدية وكلوية أدت لنفوق عدد كبير من فئران هذه المجموعة بنسبة 46.6% كما كانت التبدلات النووية المؤهبة للتسرطن في نسيج الكبد والمسببة بمركب بنزوألفابيرين مرتفعة جدا 60%. أما بالنسبة للمجموعة الرابعة الوقائية تبين أن تجريع المستخلص النباتي 100 مغ/كغ يوميا أدى لخفض نسبة النفوق والسمية الكبدية والكلوية لبنزوألفابيرين عند افراد هذه المجموعة إلى 20% وأصبحت أقرب للطبيعية، كما عمل المستخلص أيضا على التقليل من نسبة التبدلات المرضية وخاصة التبدلات على مستوى أنوية الخلايا الكبدية لتصبح 6.6%. لم تكن حالات النفوق 6.6% عند افراد المجموعة الثانية التي جرعت مستخلص القبار فقط 100 مغ/كغ ذات اهمية تذكر وقد يعود سببها للشيخوخة والتقدم بالعمر، والدليل على ذلك ان المستخلص لم يسبب نسيجيا أي تبدلات مرضية أو سمية كبدية أو كلوية تذكر وكان ذلك مشابه للمجموعة الأولى الشاهدة الجدول (1).

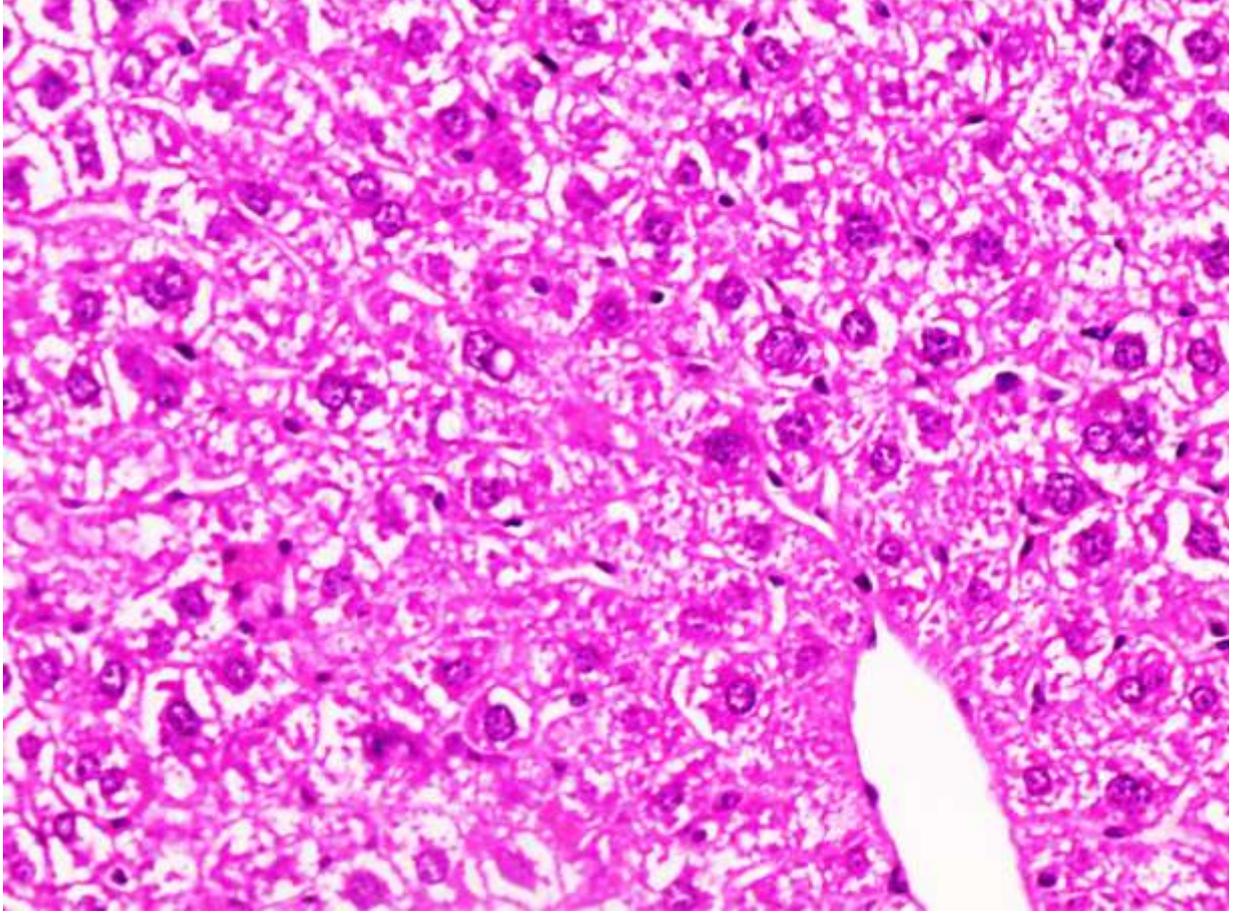
الجدول 1: يبين عدد حالات النفوق وعدد حالات التبدلات النووية في نسيج الكبد عند فئران مجموعات الدراسة.

النسبة	عدد حالات التبدلات النووية المؤهبة للتسرطن	النسبة	عدد حالات النفوق	المجموعة
0%	15/0	0%	15/0	المجموعة الأولى
0%	15/0	6.6%	15/1	المجموعة الثانية
60%	15/9	46.6%	15/7	المجموعة الثالثة
6.6%	15/1	20%	15/3	المجموعة الرابعة

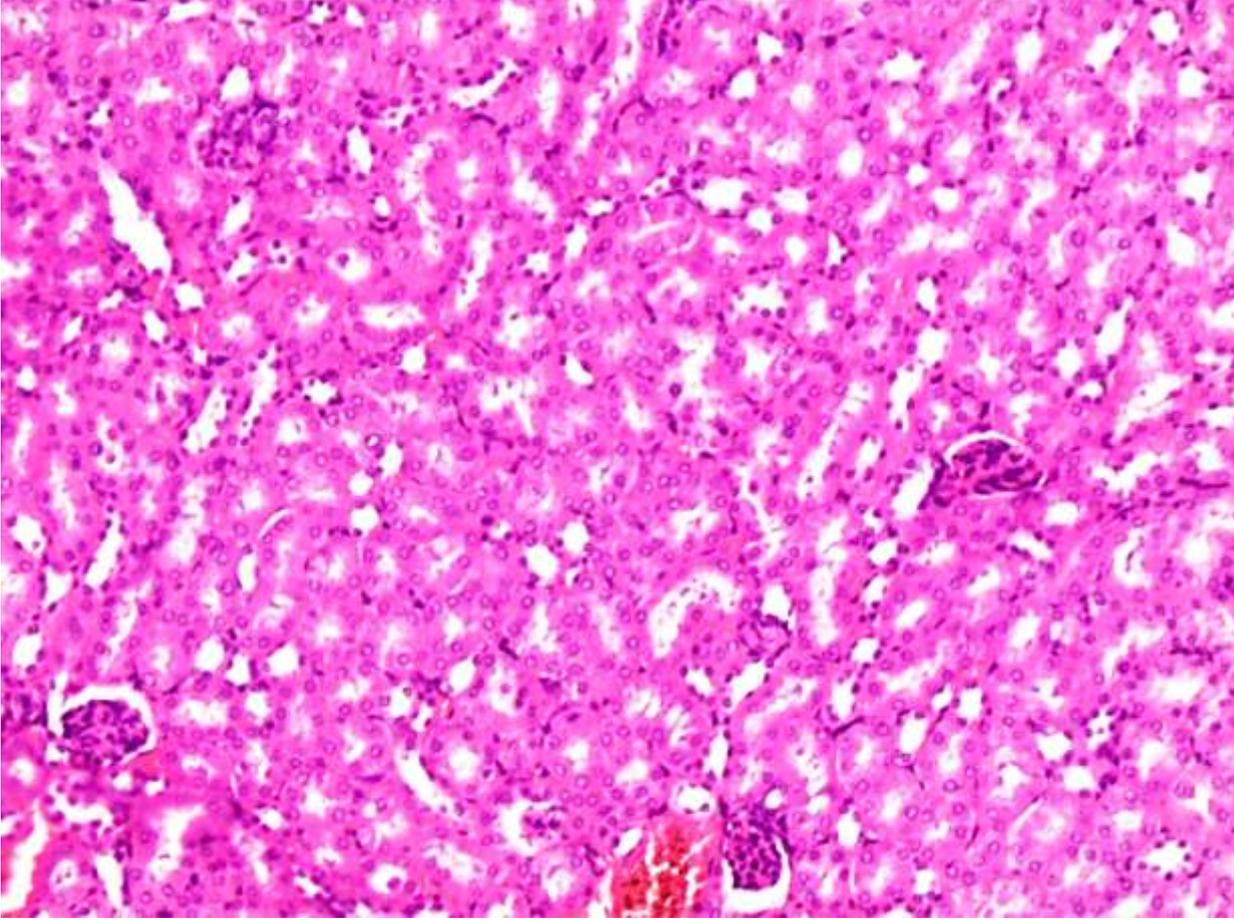
الجدول 1: المجموعة الأولى (شاهدة) أعطيت ماء مقطر وغذاء فقط وبشكل حر طيلة فترة التجربة، المجموعة الثانية (مجموعة لمستخلص القبار) جرعت مستخلص أوراق القبار 100 مغ/كغ يوميا، المجموعة الثالثة (مجموعة بنزوألفابيرين) حقنت ضمن صفاق البطن بنزوألفابيرين 30 مغ/كغ ثلاث مرات بالأسبوع، المجموعة الرابعة (المجموعة الوقائية) حقنت بنزوألفابيرين 30 مغ/كغ بالتزامن مع تجريع مستخلص القبار 100 مغ/كغ يوميا.

## 2. تحديد السمات النسيجية للكبد والكلى عند فئران مجموعات الدراسة

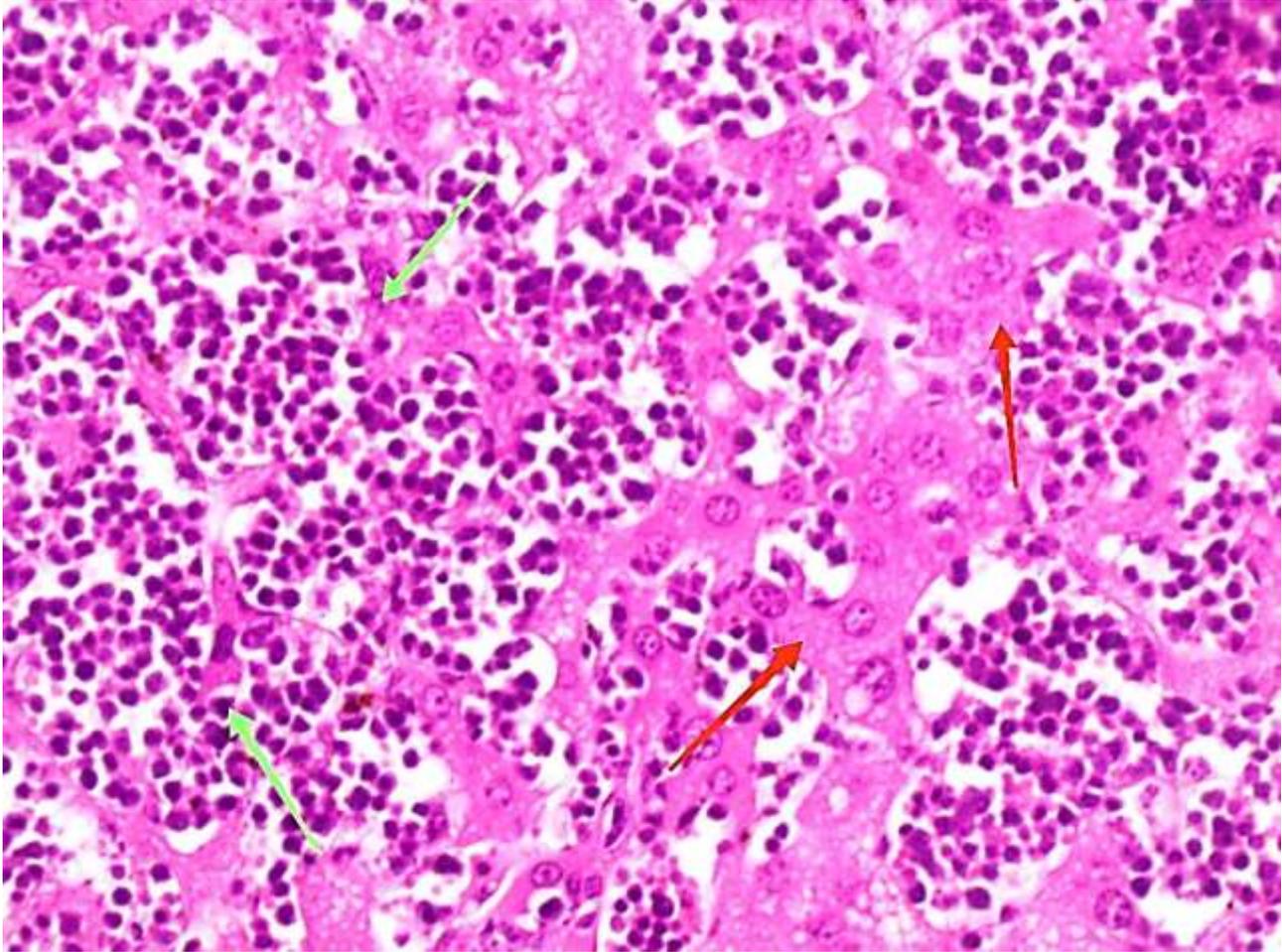
في دراستنا الحالية قمنا بإجراء تلوين هيماتوكسيلين-أيوزين لأنسجة الكبد والكلى من فئران جميع المجموعات بهدف تحديد كل من التبدلات المرضية الناجمة عن حقن بنزوالفابيرين والتأثيرات الوقائية الناجمة عن تجريع مستخلص أوراق القبار، ثم مقارنتها مع السمات الطبيعية للأنسجة السليمة في المجموعات الشاهدة، بين الفحص المجهرى لنسيج الكبد عند فئران المجموعة الثالثة (حقنت بنزوالفابيرين فقط) تبدلات مرضية عديدة منها وجود رشاحة التهابية متوسطة لغزيرة جدا (لمفيات وكثيرات نوى وبالعات) الشكل(3) مع تجمعات لبؤر نخرية الشكل(4)، أظهرت أنوية الخلايا الكبدية أشكالا وأحجاما غير منتظمة مع تكثف كروماتين شديد الشكل(5) عند 60% من أفرادها الجدول(1). شوهدت في بعض الحالات بالعات صباغ صفراوي وبدون ركودة صفراوية قنوية، كانت السمية الكبدية واضحة بين أفراد هذه المجموعة وذات درجات متفاوتة في الارتفاع، أما الأذيات الكلوية فكانت محدودة جدا اقتصرت على توسع الأنابيب ووجود تبدلات فجوية في خلاياها مع احتقان دموي أحيانا الشكل(6). أما بالنسبة للمجموعة الرابعة الوقائية فقد عمل المستخلص النباتي على الحد من السمية الكبدية والكلوية المسببة بمركب بنزوالفابيرين وقلل من الرشاحة الالتهابية الناتجة عن نخر الخلايا الكبدية بشكل كبير كما خفض نسبة التبدلات النووية في نسيج الكبد إلى 6.6% الجدول(1) بحيث أصبحت تباينات الأنوية خفيفة جدا وقريبة من الطبيعي الشكل (7)، كان نسيج الكلى عند فئران هذه المجموعة شبيه جدا بالطبيعي دون تبدلات تذكر الشكل (8). لم تبد أنسجة الكبد والكلى عند فئران المجموعة الثانية أي تبدلات مرضية أو سمية خلوية حيث تميز النسيج الكبدى ببنية طبيعية مفصصة وواضحة يميز كل فصيص كبدي وريد مركزي تشع منه الخلايا الكبدية على شكل حبال نحو المحيط، تميزت الخلايا الكبدية بأشكال وأحجام منتظمة وأنوية متشابهة الشكل(1). أما نسيج الكلى أبدى منطقتين مميزتين وهما القشرة الكلوية المحيطة بالنخاع أو اللب الكلوي الحاوي على الانابيب القريبة والبعيدة والجامعة بينها شبكة من الأوعية الدموية، كان قطر الأنابيب طبيعي ولم تظهر الخلايا أي تبدلات في الشكل أو الحجم أو تبدلات نووية غريبة الشكل(2).



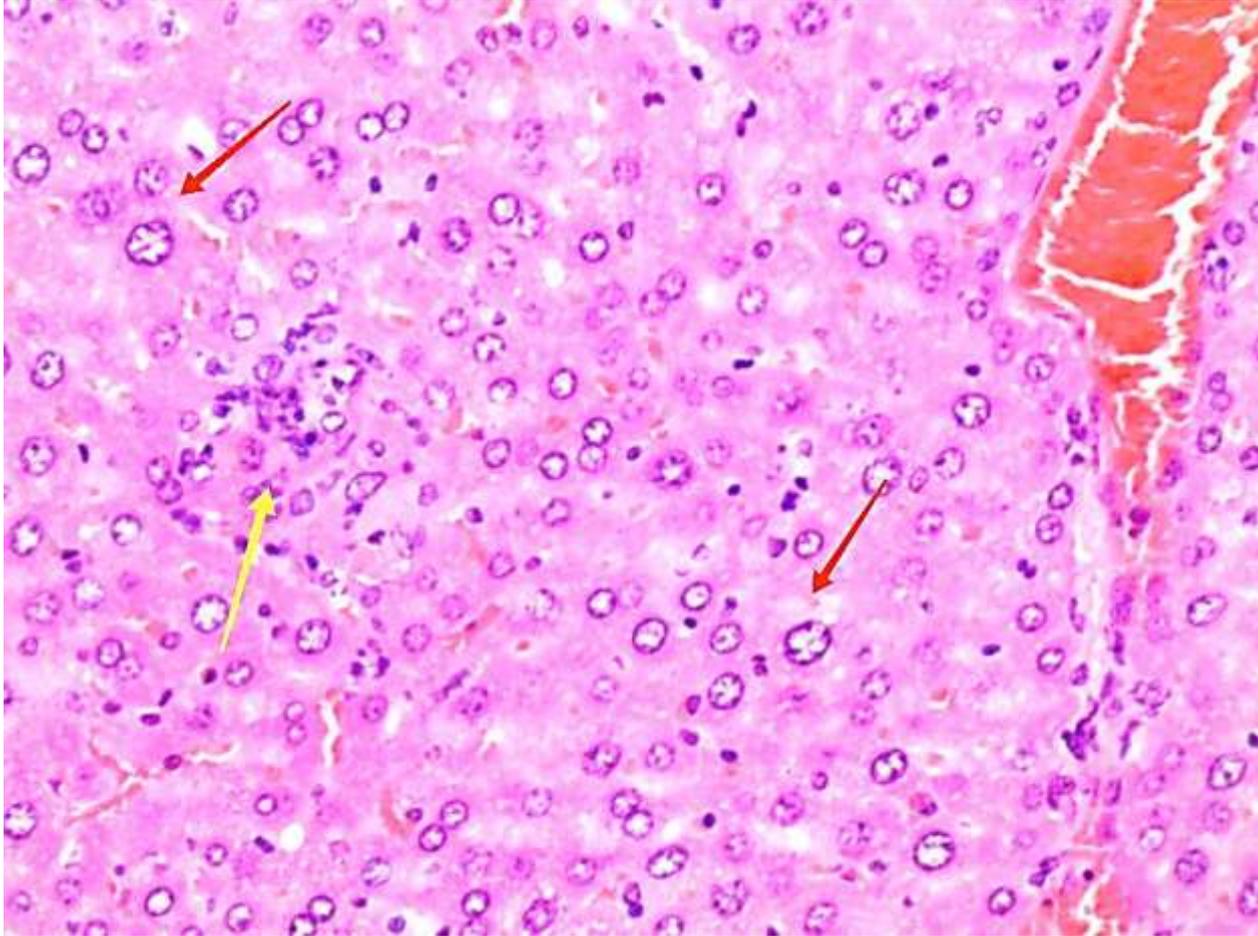
الشكل 1: نسيج كبد طبيعي عند الفأر يبدي وريد مركزي وخلايا كبدية منتظمة الأشكال والأحجام.  
(تلوين هيماتوكسيلين - أوزين، تكبير 10×20).



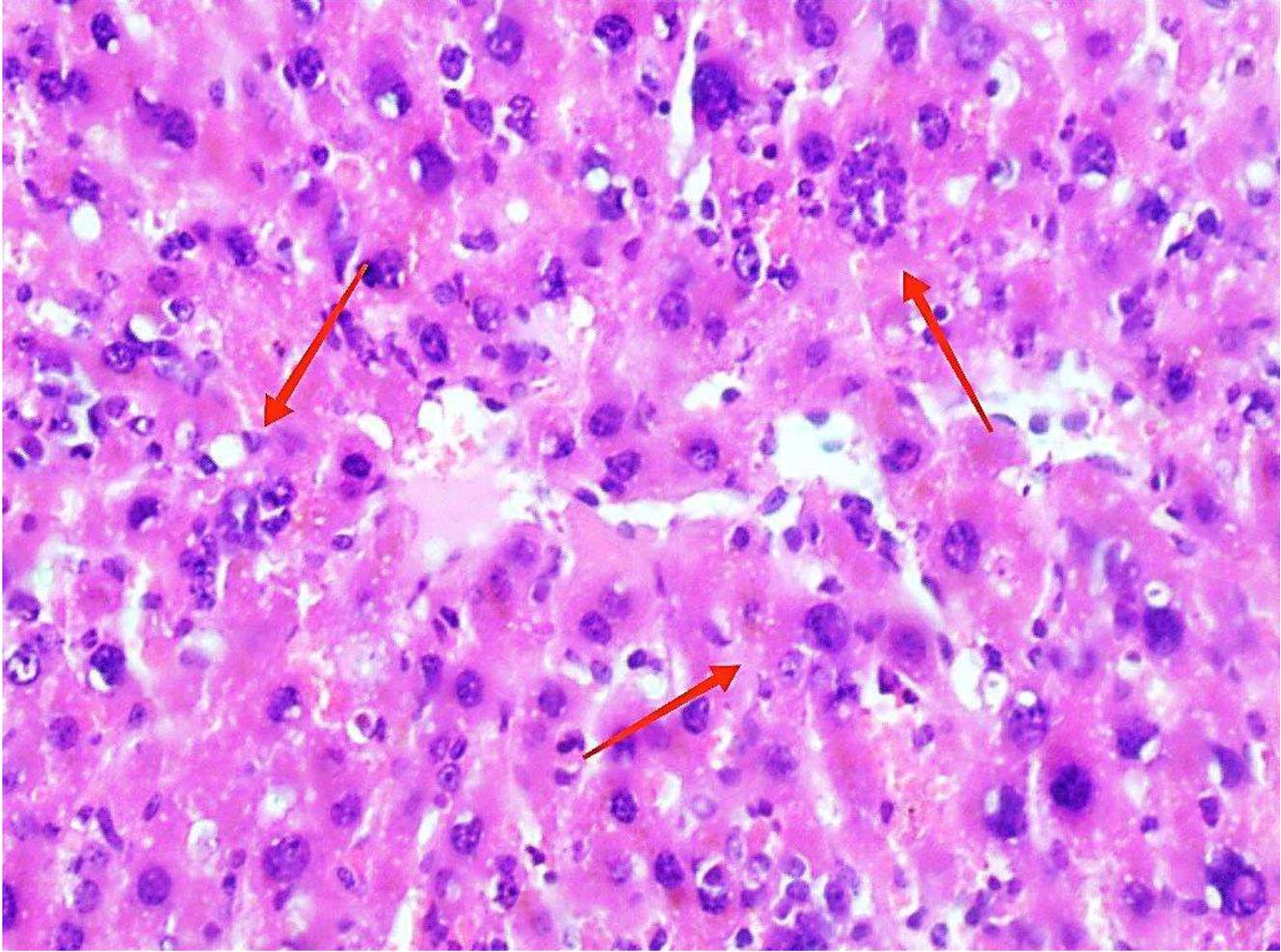
الشكل 2: نسيج كلّي طبيعي عند الفأر ببدي كبيبات وأنايب كلوية ذات أقطار منتظمة.  
تلوين (تلوين هيماتوكسيلين - أيوزين، تكبير 10×10).



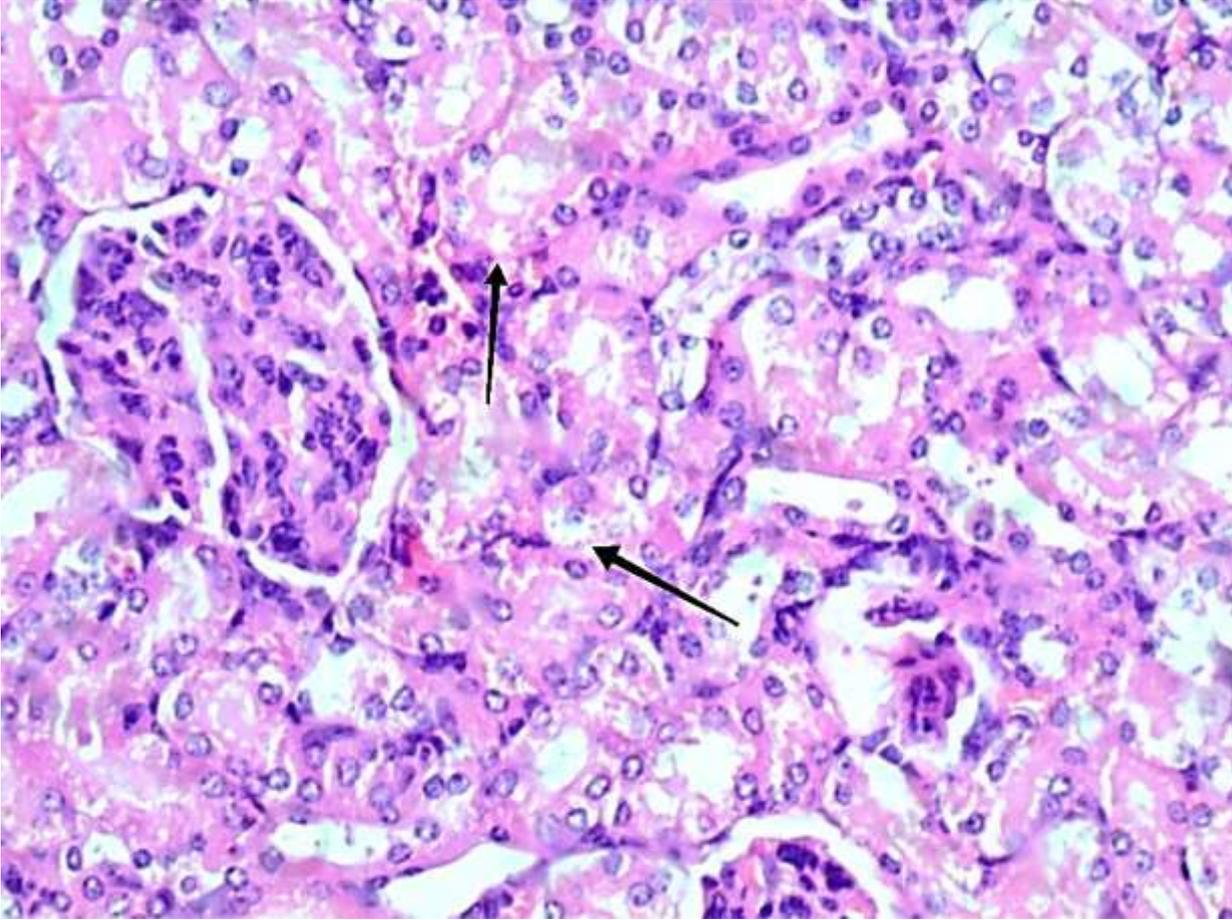
الشكل 3: نسيج كبد مرضي عند الفأر يبدي رشاحة التهابية غزيرة (الأسهم الخضراء) وتباين في الأنوية الكبدية (الأسهم الحمراء).  
(تلوين هيماتوكسيلين - أوزين، تكبير 10×20).



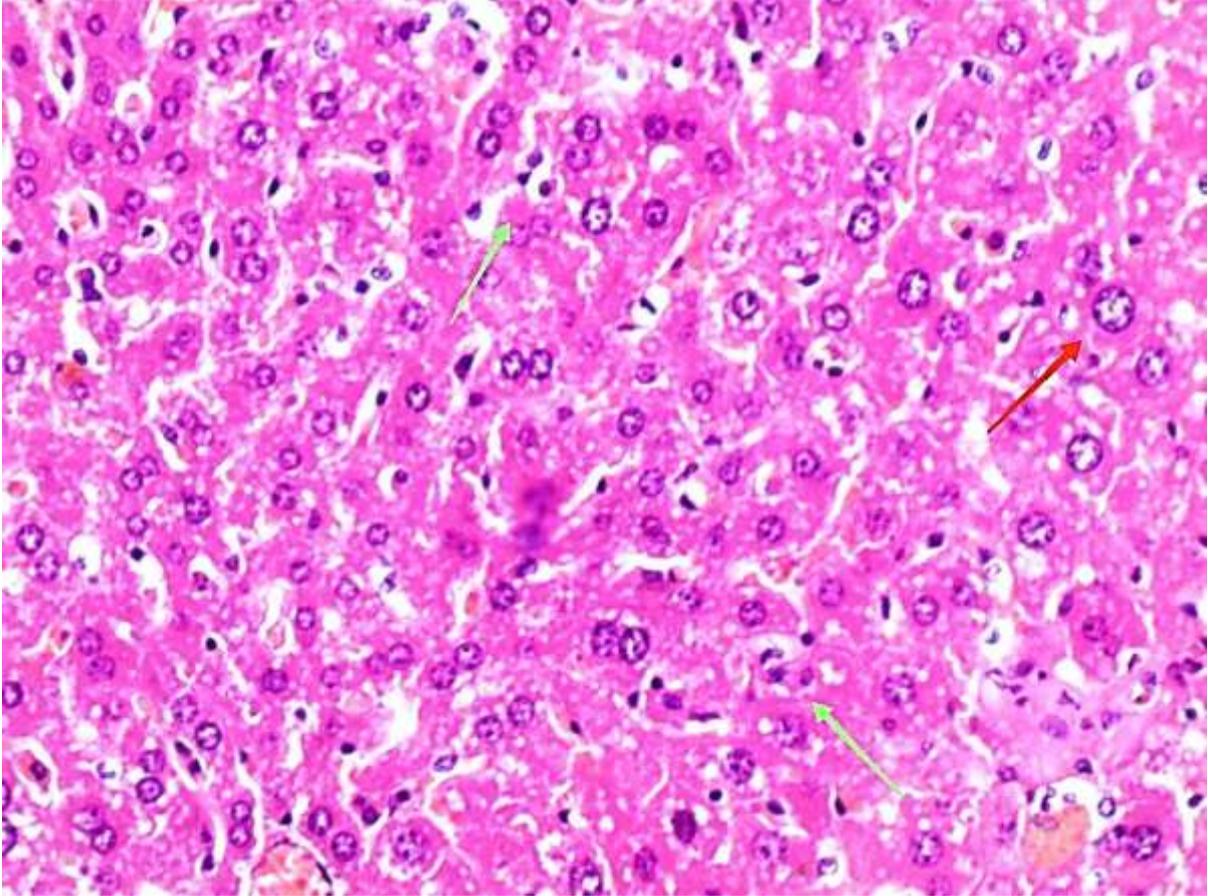
الشكل 4: نسيج كبد مرضي عند الفأر يبدي بؤرة نخرية ( السهم الأصفر) وتباين في الأنوية الكبدية ( الأسهم الحمراء).  
( تلوين هيماتوكسيلين - أيوزين، تكبير 10×20).



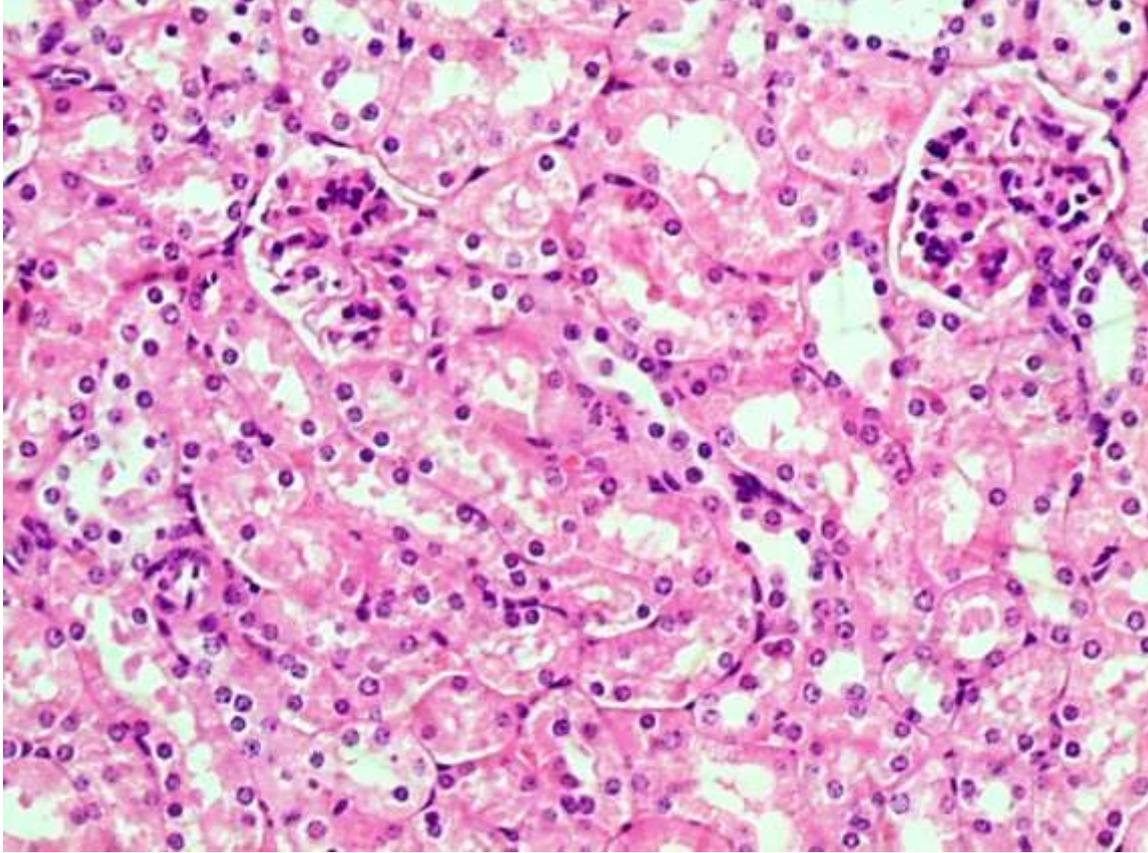
الشكل 5: نسيج كبد مرضي عند الفأر يبدي تبدلات نووية شديدة وكثافة في الكروماتين (الأسهم الحمراء).  
(تلوين هيماتوكسيلين - أيزون، تكبير 10×20).



الشكل 6: نسيج كلئ مرضي عند الفأر يبدي تفجفي في الأنابيب القريبة ( الأسهم السوداء).  
( تلوين هيماتوكسيلين - أيوزين، تكبير 40×10).



الشكل 7: نسيج كبد عند فأر من المجموعة الوقائية يبدي رشاحة التهابية خفيفة جدا (الأسهم الخضراء) وتبدلات نووية خفيفة (الأسهم الحمراء). (تلوين هيماتوكسيلين - أيزون، تكبير 10×20).



الشكل 8: نسيج كلّي عند فأر من المجموعة الوقائية يبدى بنية طبيعية (تلوين هيماتوكسيلين - أيزون، تكبير 10×20).

يعد بنزوالفابيرين المركب الأكثر سمية بين مركبات الهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات *Samanta et al.* (2002)، وقد صنفته الوكالة الدولية لأبحاث السرطان أنه مادة مسرطنة للإنسان (IARC, 1983)، بينت نتائجنا أن حقن بنزوالفابيرين ضمن صفاق البطن مدة عشرة أشهر أدى لإصابة نسيجية كبدية بشكل أساسي عند فئران المجموعة الثالثة بينما كانت الأذية الكلوية أقل وضوحاً. تمثلت الأذيات الكبدية بتواجد رشاحة التهابية متفاوتة الغزارة من اللمفاويات والبالعات بشكل تجمعات ضمن الفصيصات الكبدية مع استثناء المسافات البابية الشكل (3)، بالإضافة إلى ظهور تبدلات نووية واضحة ضمن الخلايا الكبدية الشكل (5)، ولكن مع المحافظة على البناء العام للفصيصات الكبدية. أما بالنسبة للأذيات الكلوية عند فئران هذه المجموعة فكانت محدودة جداً واقتصرت على توسع الأنابيب ووجود فجوات في خلاياها الشكل (6)، كانت التبدلات النسيجية الناجمة عن التأثير السمي لبنزوالفابيرين في تجربتنا أوضح على مستوى النسيج الكبدى منه على النسيج الكلوي حيث لم يحدث نخر واضح للخلايا الأنبوبية الكلوية. من الممكن تفسير هذه النتائج بأن استقلاب بنزوالفابيرين يتم بشكل رئيسي في الكبد أكثر من الكلى وذلك لاحتواء الكبد على كميات غزيرة من أنزيمات السيتوكروم p450 المسؤولة عن عملية التمثيل الأيضي لهذا المركب (Mitchell et al., 1987)، إن نتائج الدراسات السابقة أظهرت قدرة بنزوالفابيرين على إحداث سمية كبدية وكلوية عند الفئران لدى تجريعها 10 mg/kg منه مرة كل 10 أيام لمدة 40 يوم (Cosan et al., 2008)، وفي دراسة أخرى أدى تزقيم ذكور جرذان Razi عن طريق الفم يومياً بجرعة قدرها (75 مغ/كغ) من بنزوالفابيرين ولمدة 28 يوم لإحداث سمية كبدية عن طريق زيادة موت الخلايا المبرمج وتعزيز إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (Barangi et al., 2020)، وبالرغم من اختلاف

طريقة ومدة الإغذاء إلا أننا حصلنا على نتائج مشابهة تقريبا. من ناحية أخرى لم يسبب بنزوألفايرين في تجربتنا الحالية سرطانات كبدية أو كلوية وإنما اقتصر تأثيراته على السمية الخلوية فقط بالإضافة لتسببه بتبدلات نووية واضحة، وبالتالي لم نستطيع تأكيد تأثير المادة المسرطن على كل من هذين النسيجين بالرغم من وجود دراسات تؤكد ذلك (Deng *et al.*,2020;Wester *et al.*,2012;Brahmie *et al.*,2011)، قد يكون السبب في ذلك هو تركيز الجرعة من المادة المسرطنة أو مدة الإغذاء وطريقته، كما أننا اعتمدنا في دراستنا على التبدلات النسيجية فقط لتحديد الدور المسرطن لهذا المركب. قد تكون التبدلات التي شوهدت على مستوى النوى في المقاطع الملونة روتينيا من فرط الكروماتين ووجود تباين نووي شكلي هي تعبير مورفولوجي عن وجود تبدل على مستوى الـ DNA ولذلك يستلزم إجراء دراسات جزيئية ومناعية كيميائية لتقدير طبيعة هذه التبدلات.

تعود قدرة بنزوألفايرين على إحداث تبدلات مرضية في نسيجي الكبد والكلية لعملية التمثيل الأيضي له داخل الجسم، من بين جميع الأعضاء يحوي الكبد على معظم الإنزيمات اللازمة للتنشيط الحيوي لبنزوألفايرين Ekström *et al.*,1982)، حيث يتأكسد بسهولة بواسطة إنزيمات السيتوكروم (P450 (1A1-1A2-1B1)، ثم يتحلل لاحقا بواسطة إنزيم هيدرولاز إيبوكسيد ليشكل مركب (BaP-4-5diol) (Hreljac and Filipič,2009)، ومن ثم يتحول لمستقلب (BPDE) B[α]P-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide، الذي يتفاعل مباشرة مع الحمض النووي مشكلا مقاربات BPDE\_DNA adducts قد تبدأ بالتسطن (Arlt *et al.*,2015)، من ناحية أخرى قد يؤدي توليد مستقلبات بنزوألفايرين إلى تكوين أنواع أكسجين تفاعلية ROS أو قد يعطل نقل الإلكترون في الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى تكوين المزيد من ROS و نضوب الطاقة (Elbekai *et al.*,2004)، تعمل التراكيز المرتفعة من ROS على إتلاف الهياكل الخلوية، وإحداث إجهاد تأكسدي (Poli *et al.*,2004)، وذلك من خلال أكسدة الأحماض الدهنية العشائية المتعددة غير المشبعة وإتلاف الغشاء، ونخر الخلية، وإضعاف نشاط إنزيمات مضادات الأكسدة (Asha and Girija,2015)، تمتلك مضادات الأكسدة الطبيعية دورا وقائيا ضد الإجهاد التأكسدي والعمليات المرضية المرتبطة به (Gulcin,2020)، وذلك من خلال مقاومتها للجذور الحرة داخل الجسم والحفاظ على الوظائف الخلوية، لقد تم العثور على عدد كبير من مضادات الأكسدة الطبيعية في النباتات (Aguilar *et al.*,2016)، يعد نبات القبار الشوكي من أهم النباتات الطبية المستخدمة على نطاق واسع في علاج العديد من الأمراض، بينت نتائجنا الحالية أن تجريع الفئران يوميا بمستخلص أوراق القبار 100مغ/كغ يحمي من الأذيات النسيجية الكبدية والكلوية المسببة بمركب بنزوألفايرين ويحافظ على بيئة شبه طبيعية في كلا النسيجين الشكل (7) و(8)، يعود ذلك لاحتواء نبات القبار وخاصة الأوراق، نسبة عالية من مضادات الأكسدة كالمركبات الفينولية و rutin والتوكوفيرول والكاروتينات وفيتامين C (et al.,2010) (Tlili)، كان للأوراق محتوى أعلى من rutin بين جميع أجزاء النبات الأخرى (Moghaddasian *et al.*,2012)، حيث بلغت كميته في كل من الأوراق والأزهار والثمار (61.09 - 43.72 - 6.03 مغ/100غرام) على التوالي (Ramezani *et al.*,2008)، تعمل هذه المركبات مجملها على إرجاع الجذور الحرة وتنشيط تأثيراتها السلبية على الخلايا الحية بتحويلها لمنتجات أكثر استقراراً (Gortzi *et al.*,2008;Aleksic and Knezevic,2014) وذلك بمنحها إلكترونات أو ذرات هيدروجين (Bors and Saran,1987;Husain *et al.*,1987;Tsimogiannis and Oreopoulou,2004)، أو من خلال قدرتها على تخليب أيونات المعادن كالحديد والنحاس، والتي تعتبر محفزات لتوليد الجذور الحرة (Kehrer,1993)، توافقت نتائجنا مع دراسات سابقة أجريت على الفئران وأظهرت التأثير الوقائي لمستخلص القبار المائي والكحولي عند تجريعه بتركيز (100 - 200 - 400 مغ/كغ مدة 5 أيام متتالية) ضد السمية

الكلوية التي يسببها سيكلوفوسفاميد، حيث كانت التراكيز 200-400 مغ/كغ أكثرها أهمية (Kalantar *et al.*, 2016)، ومع دراسة أخرى على الجرذان أوضحت أن التجريع بمستخلص أوراق القبار الكحولي 80 مغ/كغ لمدة 8 أسابيع يحمي من السمية الكبدية المحدثة بمركب رباعي كلور الكربون CCL4، ومن أمراض الكلى المسببة بمركب السيسبلاتين (Tlili *et al.*, 2010).

### الاستنتاجات والتوصيات:

أدى حقن الفئران البيضاء بمركب بنزوألفايريين لمدة 10 أشهر لسمية خلوية على مستوى النسيج الكبدي بشكل أساسي وعلى مستوى النسيج الكلوي بشكل أقل، بينما لعب المستخلص الكحولي لأوراق نبات القبار دورا كبيرا في حماية الأنسجة السابقة من التبدلات المرضية المسببة ببنزوألفايريين ومنع تأثيراته الضارة داخل الجسم، لذلك نوصي بمزيد من الدراسات فيما يخص مركب بنزوألفايريين من حيث انتشاره ومعرفة نسبة تواجده في بيئتنا المحلية كالماء والهواء والترية وخاصة بعد الانتشار الكبير للملوثات الناتجة عن مخلفات الحرب وعدم القدرة على الحد منها او تصريفها بالشكل السليم، كما نوصي بإجراء تجارب مكثفة على الحيوانات باستخدام تراكيز منخفضة من بنزوألفايريين ولفترات زمنية أطول لمعرفة الأضرار والأمراض التي يمكن أن يسببها داخل الجسم على المدى الطويل، نوصي أيضا باستخدام تقنيات الكيمياء الجزيئية والتلوينات المناعية النسيجية بهدف تحديد التبدلات الجزيئية الدقيقة الحاصلة في الخلايا والتي من الممكن أن تكون مؤهبة للتسرطن، وأخيرا نوصي بدراسات أكثر بالنسبة لنبات القبار وعزل المواد الفعالة الموجودة فيه لمعرفة أي المركبات ذات فعالية أكبر في الوقاية من الأضرار الكبدية والكلوية، وبالتالي إمكانية إدخال هذه المركبات الطبيعية في تركيب عقاقير طبية علاجية أو استخدامها كمتومات غذائية في النظام الغذائي اليومي للبشر.

### References:

1. Ageel, A. M., Parmar, N. S., Mossa, J. S., Al-Yahya, M. A., Al-Said, M. S., & Tariq, M. (1986). Anti-inflammatory activity of some Saudi Arabian medicinal plants. *Agents and actions*, 17(3), 383-384.
2. Aghel, N., Rashidi, I., & Mombeini, A. (2007). Hepatoprotective activity of Capparis spinosa root bark against CCl4 induced hepatic damage in mice
3. Aguilar, T. A. F., Navarro, B. C. H., & Pérez, J. A. M. (2016). Endogenous antioxidants: a review of their role in oxidative stress. *A master regulator of oxidative stress-the transcription factor nrf2*, 3-20.
4. Al-Anazi, K. M., Al-Mareed, A. A., Farah, M. A., Ali, M. A., Hailan, W. A., & Al-Hemaid, F. M. (2021). Protective Effect of Capparis spinosa Extract against Potassium Bromate Induced Oxidative Stress and Genotoxicity in Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.
5. Aleksic, V; Knezevic, P. (2014). *Antimicrobial and antioxidative activity of extracts and essential oils of Myrtus communis L.* Microbiological Research, 169(4), 240-254.
6. Alsabri, S. G., Zetrini, A. E., Ermeli, N. B., Mohamed, S. B., Bensaber, S. M., Hermann, A., & Gbaj, A. (2012). Study of eight medicinal plants for antioxidant activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4(8), 4028-31.
7. Al-Said, M. S., Abdelsattar, E. A., Khalifa, S. I., & El-Feraly, F. S. (1988). Isolation and identification of an anti-inflammatory principle from Capparis spinosa. *Die Pharmazie*, 43(9), 640-641.

8. Arlt, V. M., Kraus, A. M., Godschalk, R. W., Rizzo-Vasquez, Y., Mrizova, I., Roufosse, C. A., ... & Spina, D. (2015). Pulmonary inflammation impacts on CYP1A1-mediated respiratory tract DNA damage induced by the carcinogenic air pollutant benzo [a] pyrene. *Toxicological Sciences*, 146(2), 213-225.
9. Asha, S., & Giriya, D. (2015). Benzo [a] pyrene induced liver and kidney cancer in swiss albino mice. *Research in Pharmacy*, 1(4).
10. Bamola, N., Verma, P., & Negi, C. (2018). A review on some traditional medicinal plants. *International Journal of Life-Sciences Scientific Research*, 4(1), 1550-1556.
11. Ba, Q., Li, J., Huang, C., Qiu, H., Li, J., Chu, R., ... & Wang, H. (2015). Effects of benzo [a] pyrene exposure on human hepatocellular carcinoma cell angiogenesis, metastasis, and NF- $\kappa$  B signaling. *Environmental Health Perspectives*, 123(3), 246-254.
12. Barangi, S., Mehri, S., Moosavi, Z., Hayes, A. W., Reiter, R. J., Cardinali, D. P., & Karimi, G. (2020). Melatonin inhibits Benzo (a) pyrene-Induced apoptosis through activation of the Mir-34a/Sirt1/autophagy pathway in mouse liver. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 196, 110556.
13. Barbera, G., & Di Lorenzo, R. (1983, May). The caper culture in Italy. In *IV International Symposium on Spice and Medicinal Plants 144* (pp. 167-172).
14. Bors, W., & Saran, M. (1987). Radical scavenging by flavonoid antioxidants. *Free radical research communications*, 2(4-6), 289-294.
15. Brahmi, D., Ayed, Y., Bouaziz, C., Zourgui, L., Hassen, W., & Bacha, H. (2011). Hepatoprotective effect of cactus extract against carcinogenicity of benzo (a) pyrene on liver of Balb/C mice. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(18), 4627-4639.
16. Chakarov, S., Petkova, R., Russev, G. C., & Zhelev, N. (2014). DNA damage and mutation. Types of DNA damage. *BioDiscovery*, 11, e8957.
17. Cosan, D., Basaran, A., Gunes, H. V., Degirmenci, I., & Aral, E. (2008). The effect of doxorubicin on rats that received toxic and carcinogenic benzo (a) pyrene. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 46(3), 367-372.
18. Deng, J., Chen, X., Wang, D., Song, Y., Chen, Y., Ouyang, D., ... & Li, M. (2020). Protective effect of hawthorn extract against genotoxicity induced by benzo (<math>\alpha</math>) pyrene in C57BL/6 mice. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 200, 110761.
19. Ekström, G., von Bahr, C., Glaumann, H., & Ingelman-Sundberg, M. (1982). Interindividual variation in benzo (a) pyrene metabolism and composition of isoenzymes of cytochrome P-450 as revealed by SDS-gel electrophoresis of human liver microsomal fractions. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 50(4), 251-260.
20. El-Ansari, M. A., Ibrahim, L. F., & Sharaf, M. (2018). Capparis spinosa L.: a natural source of pharmaceuticals. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, 17(2), 61.
21. Elbekai, R. H., Korashy, H. M., Wills, K., Gharavi, N., & El-Kadi, A. O. (2004). Benzo [a] Pyrene, 3-Methylcholanthrene and  $\beta$ -Naphthoflavone induce oxidative stress in Hepatoma Hepa 1c1c7 cells by an AHR-dependent pathway. *Free radical research*, 38(11), 1191-1200.
22. Ellard, S., Mohammed, Y., Dogra, S., Wölfel, C., Doehmer, J., & Parry, J. M. (1991). The use of genetically engineered V79 Chinese hamster cultures expressing rat liver CYP1A1, 1A2 and 2B1 cDNAs in micronucleus assays. *Mutagenesis*, 6(6), 461-470.
23. Farnsworth, N. R. (1988). Screening plants for new medicines. *Biodiversity*, 15(3), 81-99.
24. Gortzi, O; Lalas, S; Chinou, I; Tsaknis, J. (2008). Reevaluation of bioactivity and antioxidant activity of *Myrtus communis* extract before and after encapsulation in liposomes. *European food research and technology*, 226(3), 583-590.

25. Gulcin, İ. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: An updated overview. *Archives of toxicology*, 94(3), 651-715.
26. Haclseferogullari, H., Özcan, M. M., & Duman, E. (2011). Biochemical and technological properties of seeds and oils of Capparis spinosa and Capparis ovata plants growing wild in Turkey. *Journal of Food Processing and Technology*, 2(6).
27. Hassan, S., & Mohammad, N. A. (2010). Ethnobotanical and pharmaceutical evaluation of Capparis spinosa L, validity of local folk and Unani system of medicine. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(17), 1751-1756.
28. Hecht, S. S. (2012). Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *International journal of cancer*, 131(12), 2724-2732.
29. Hreljac, I., & Filipič, M. (2009). Organophosphorus pesticides enhance the genotoxicity of benzo (a) pyrene by modulating its metabolism. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 671(1-2), 84-92.
30. Husain, S. R., Cillard, J., & Cillard, P. (1987). Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids. *Phytochemistry*, 26(9), 2489-2491.
31. IARC (1983). Benzo[a]pyrene, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polynuclear Aromatic Compounds. Part One. Chemical. Environ. Exp. Data, 32: 33-224
32. Пожарисский, К. М., & Тен, В. П. (2006). Eble JN, Sauter G., Epstein JI, Sesterhenn IA (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary Systems and Male Genital Organs.-Lyon: IARC Press, 2004.-359 p. *Вопросы онкологии*, 52(2), 230-235.
33. Kalantar, M., Goudarzi, M., Khodayar, M. J., Babaei, J., Foruozaandeh, H., Bakhtiari, N., & Alidadi, H. (2016). Protective effects of the hydroalcoholic extract of Capparis spinosa L. against cyclophosphamide-induced nephrotoxicity in mice. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 11(4).
34. Kehrer, J. P. (1993). Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Critical reviews in toxicology*, 23(1), 21-48.
35. Linehan, W. M., & Ricketts, C. J. (2013, February). The metabolic basis of kidney cancer. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 23, No. 1, pp. 46-55). Academic Press.
36. Liu, C. Y., Chen, K. F., & Chen, P. J. (2015). Treatment of liver cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 5(9), a021535.
37. Marks, F. (1989). Chemical Carcinogenesis The Multistage Approach. *Interdisciplinary Science Reviews*, 14(3), 233-240
38. Miller, K. P., & Ramos, K. S. (2001). Impact of cellular metabolism on the biological effects of benzo [a] pyrene and related hydrocarbons. *Drug metabolism reviews*, 33(1), 1-35.
39. Mishra, P., Panda, P., Chowdary, K., & Panigrahi, S. (2012). Antidiabetic and antihyperlipidemic activity of Capparis spinosa extract. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 14(1), 38-43.
40. Mitchell, C. E., Fischer, J. P., & Dahl, A. R. (1987). Differential induction of cytochrome P-450 catalyzed activities by polychlorinated biphenyls and benzo [a] pyrene in B6C3F1 mouse liver and lung. *Toxicology*, 43(3), 315-323.
41. Moghadamnia, Y., Kani, S. N. M., Ghasemi-Kasman, M., Kani, M. T. K., & Kazemi, S. (2019). *The anti-cancer effects of capparis spinosa hydroalcoholic extract. Avicenna journal of medical biotechnology*, 11(1), 43.
42. Moghaddasian, B., Asli, D. E., & Eghdami, A. (2012). Determination of rutin content in caper (Capparis spinosa) by three analytical methods. *Annals of Biological Research*, 3(9), 4303-4306.

43. Nabavi, S. F., Maggi, F., Daglia, M., Habtemariam, S., Rastrelli, L., & Nabavi, S. M. (2016). Pharmacological effects of *Capparis spinosa* L. *Phytotherapy Research*, 30(11), 1733-1744.
44. Poli, G., Leonarduzzi, G., Biasi, F., & Chiarotto, E. (2004). Oxidative stress and cell signalling. *Current medicinal chemistry*, 11(9), 1163-1182.
45. Ramesh, A., Inyang, F., Hood, D. B., Archibong, A. E., Knuckles, M. E., & Nyanda, A. M. (2001). Metabolism, bioavailability, and toxicokinetics of Benzo ( $\alpha$ ) pyrenein F-344 rats following oral administration. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 53(4), 275-290.
46. Ramezani, Z., Aghel, N., & Keyghobadi, H. (2008). Rutin from different parts of *Capparis spinosa* growing wild in Khuzestan/Iran. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 11(5), 768-772.
47. Ramezani-Gask, M., Bahrani, M. J., Shekafandeh, A., Salehi, H., Taghvaei, M., & Al-Ahmadi, M. J. (2008). A comparison of different propagation methods of common Caper-bush (*Capparis spinosa* L.) as a new horticultural crop. *Int. J. Plant Dev*, 2, 106-110.
48. Rathee, P., Rathee, D., Rathee, D., & Rathee, S. (2012). In vitro anticancer activity of stachydrine isolated from *Capparis decidua* on prostate cancer cell lines. *Natural product research*, 26(18), 1737-1740.
49. Samanta, S. K., Singh, O. V., & Jain, R. K. (2002). Polycyclic aromatic hydrocarbons: environmental pollution and bioremediation. *TRENDS in Biotechnology*, 20(6), 243-248.
50. Shahrajabian, M. H., Sun, W., & Cheng, Q. (2021). Plant of the Millennium, Caper (*Capparis spinosa* L.), chemical composition and medicinal uses. *Bulletin of the National Research Centre*, 45, 1-9.
51. Sims, P., & Grover, P. L. (1974). Epoxides in polycyclic aromatic hydrocarbon metabolism and carcinogenesis. *Advances in cancer research*, 20, 165-274.
52. Škrovánková, S., Mišurcová, L., & Machů, L. (2012). Antioxidant activity and protecting health effects of common medicinal plants. *Advances in food and nutrition research*, 67, 75-139.
53. Smith, M. T., Guyton, K. Z., Gibbons, C. F., Fritz, J. M., Portier, C. J., Rusyn, I., ... & Straif, K. (2016). Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environmental health perspectives*, 124(6), 713-721.
54. Souza, T., Jennen, D., van Delft, J., van Herwijnen, M., Kyrteopoulos, S., & Kleinjans, J. (2016). New insights into BaP-induced toxicity: role of major metabolites in transcriptomics and contribution to hepatocarcinogenesis. *Archives of toxicology*, 90, 1449-1458.
55. Srogi, K. (2007). Monitoring of environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 5, 169-195.
56. Tlili, N., Khaldi, A., Triki, S., & Munné-Bosch, S. (2010). Phenolic compounds and vitamin antioxidants of caper (*Capparis spinosa*). *Plant foods for human nutrition*, 65, 260-265.
57. Tsimogiannis, D. I., & Oreopoulou, V. (2004). Free radical scavenging and antioxidant activity of 5, 7, 3', 4'-hydroxy-substituted flavonoids. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 5(4), 523-528.
58. Verma, N., Pink, M., Petrat, F., Rettenmeier, A. W., & Schmitz-Spanke, S. (2012). Exposure of primary porcine urothelial cells to benzo (a) pyrene: in vitro uptake, intracellular concentration, and biological response. *Archives of toxicology*, 86(12), 1861-1871.
59. Walle, T., Walle, U. K., Sedmera, D., & Klausner, M. (2006). Benzo [A] pyrene-induced oral carcinogenesis and chemoprevention: studies in bioengineered human tissue. *Drug metabolism and disposition*, 34(3), 346-350.

60. Wester, P. W., Muller, J. J. A., Slob, W., Mohn, G. R., Dortant, P. M., & Kroese, E. D. (2012). *Carcinogenic activity of benzo [a] pyrene in a 2 year oral study in Wistar rats. Food and chemical toxicology*, 50(3-4), 927-935.
61. Yamazaki, H., Terada, M., Tsuboi, A., Matsubara, C., Hata, T., & Kakiuchi, Y. (1987). Distribution and binding pattern of benzo (a) pyrene in rat liver, lung and kidney constituents after oral administration. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 15(1-2), 71-81.
62. Zhang, H., & Ma, Z. F. (2018). Phytochemical and pharmacological properties of Capparis spinosa as a medicinal plant. *Nutrients*, 10(2), 116.
63. Zhou, H., Jian, R., Kang, J., Huang, X., Li, Y., Zhuang, C., ... & Wu, X. (2010). Anti-inflammatory effects of caper (Capparis spinosa L.) fruit aqueous extract and the isolation of main phytochemicals. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(24), 12717-12721.