

تقييم التأثيرات الوقائية المحتملة لثيمول و كارفكرول ضد السمية القلبية المستحثة في الجرذان بدوكسوروبيسين

رسالة علمية مقدمة لنيل درجة الماجستير في العلوم الصيدلانية
(تخصص علم الأدوية والسموم)

مقدمة من

الصيدلى / محمد سمير عبد الحميد عبدالرحمن

بكالوريوس العلوم الصيدلانية- كلية الصيدلة- جامعة عين شمس- القاهرة- مصر (2007)

تحت إشراف

د/ أحمد محمد إبراهيم منصور

أ.د/أسامة محمد شحاته ابو سالم

أستاذ مساعد علم الأدوية والسموم

أستاذ علم الادوية والسموم

كلية الصيدلة (بنين)

كلية الصيدلة (بنين)

جامعة الأزهر- القاهرة

جامعة الأزهر- القاهرة

قسم علم الأدوية والسموم

كلية الصيدلة - جامعة الأزهر

القاهرة - مصر

2016

الملخص العربي

قد تم تصميم هذه الدراسة لفحص فاعلية ثيمول و كارفكرول أوخليطهما في تخفيف الآثار السامة الناجمة عن دوكسوروبيسين في الجرذان عن طريق تثبيط التلف التأكسدي، الإلتهاب وموت الخلايا المبرمج. تم تخصيص أثنان و سبعون من ذكور الجرذان البالغة البيضاء و التي تم تقسيمها إلى تسع مجموعات (كل مجموعة 8 جرذان) حيث يزن كل جرذ من 200 إلى 220 جرام وتم استخدام أثنان من الجرذان من كل مجموعة لفحص الأنسجة هستولوجياً على النحو التالي:

المجموعة الأولى (المجموعة الضابطة): المجموعة المعالجة بمحلول ملحي وفيها تم إعطاء الجرذان محلول ملح عن طريق الفم.

المجموعة الثانية: المجموعة المعالجة بزيت الذرة (كمذيب)

المجموعة الثالثة: تم إعطائها ثيمول بجرعة مقدارها 20 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم يومياً عن طريق الفم لمدة 16 يوم.

المجموعة الرابعة: تم إعطائها كارفكرول بجرعة مقدارها 25 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم يومياً عن طريق الفم لمدة 16 يوم.

المجموعة الخامسة: تم إعطائها ثيمول بجرعة مقدارها 20 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم و كارفكرول بجرعة مقدارها 25 ملليجرام / كيلو جرام من وزن الجسم يومياً عن طريق الفم لمدة 16 يوم.

المجموعة السادسة: تم حقنها بدوكسوروبيسين بجرعة واحدة عن طريق الوريد الذليلي مقدارها 10 ميلليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم في اليوم الرابع عشر من التجربة.

المجموعة السابعة: تم إعطائها ثيمول بجرعة مقدارها 20 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم عن طريق الفم يومياً لمدة 16 يوم و حقنها بجرعة واحدة عن طريق الوريد من دوكسوروبيسين مقدارها 10 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم في اليوم الرابع عشر.

المجموعة الثامنة: تم إعطائها كارفكرول بجرعة مقدارها 25 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم يومياً عن طريق الفم لمدة 16 يوم و حقنها بجرعة واحدة عن طريق الوريد من دوكسوروبيسين مقدارها 10 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم في اليوم الرابع عشر.

المجموعة التاسعة: تم إعطائها خليط من ثيمول (20 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم) و كارفكرول (25 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم) عن طريق الفم لمدة 16 يوم و حقنها بجرعة

واحدة عن طريق الوريد من دوكسوروبيسين مقدارها 10 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم في اليوم الرابع عشر.

في نهاية التجربة (48 ساعة بعد حقن دوكسوروبيسين) و بعد تخدير الحيوانات بمادة الأثير، تم جمع عينات الدم من الضفيرة الوريدية الرجعية المدارية من أجل قياس مؤشرات المصل، تم قتل الحيوانات عن طريق خلع العنق و فصل القلب من كل جرد للتحليل الكيمياء الحيوى و فحص التغيرات الهستولوجيه فى نسيج القلب. و لقد تضمن التحليل قياس المؤشرات التالية: محتويات انسجة القلب من caspase-3 "كدلالة للعلامات البيولوجية لموت الخلايا المبرمج"، كمية الدهون المؤكسدة (MDA) و الجلوتاثيون المختزل وكذلك نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل SOD و CAT كمقياس للإجهاد التأكسدي.

وقد أظهرت النتائج هذه الدراسة أن حقن الجرذان بجرعة واحدة من دوكسوروبيسين عن طريق الوريد (10 ملليجرام/كيلو جرام من وزن الجسم) أدى إلى زيادة ملحوظة فى كل من لاكتات دى هيدروجيناز (120%)، اسبرتات ترانس اميناز (185%)، كرياتين فوسفوكايناز (135%)، CK-MB (249%)، معامل النخر الورمى-الفا (126%) و cTn I (195%) فى مصل الدم بالمقارنه بالمجموعة الضابطة. كما ادى دوكسوروبيسين إلى ارتفاع جوهرى فى محتوى انسجة القلب من caspase-3 (80%) و MDA (166%) وكان ذلك مصحوباً بإنخفاض كبير فى محتوى انسجة القلب من الجلوتاثيون المختزل (45%) و نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل CAT (42%) و SOD (40%) مقارنة بالمجموعة الضابطة. كما ادى دوكسوروبيسين إلى تغيرات مرضية فى أنسجة القلب مثل ظهور قليل من الخلايا الالتهابية المتخللة بين الحزم العضلية القلبية المدمرة.

و لقد أوضحت هذه الدراسة إلى أن علاج الجرذان بثيمول و كارفكرول أو خليطهما بالجرعات المختارة قبل وأثناء وبعد دوكسوروبيسين ادى إلى وقاية انسجة القلب ضد السمية المستحثة بدوكسوروبيسين و ذلك عن طريق تثبيط الضرر التأكسدي، الإلتهاب و موت الخلايا المبرمج. كما أدوا إلى خفض كبير فى مستوى لاكتات دى هيدروجيناز، كرياتين فوسفوكايناز، اسبرتات ترانس اميناز، CK-MB، معامل النخر الورمى-الفا و cTn I فى مصل الدم وكان ذلك مصحوباً بإنخفاض جوهرى فى محتوى انسجة القلب من caspase-3 و MDA و زيادة الجلوتاثيون المختزل و كذلك نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة (SOD و CAT) فى أنسجة القلب مقارنة مع المجموعة المعالجة بدوكسوروبيسين فقط. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت هذه الدراسة القدرة العلاجية للثيمول و كارفكرول أو خليطهما للحد من التغيرات الهستولوجية المرضية الناجمة عن دوكسوروبيسين فى أنسجة القلب.

ووفقا للنتائج السابقة يمكن أن نخلص إلى أن إستخدام دوكسوروبيسين يزيد من موت الخلايا المبرمج من خلال زيادة محتوى أنسجة القلب من caspase-3، الإلتهاب عن طريق زيادة معامل النخر الورمى-الفا فى مصل الدم و زيادة الاكسدة عن طريق زيادة كمية MDA و خفض محتوى الجلوتاثيون المختزل و كذلك إلى نقص نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة فى أنسجة القلب مما أدى هذا إلى إضطراب فى توازن أكسدة / مضادة للأكسدة وكذلك زيادة تلف أنسجة القلب و يظهر ذلك فى شكل زيادة مؤشرات مصل الدم و أنسجة القلب. و من ناحية اخرى فإن إعطاء ثيمول و كارفكرول أو خليطهما أدى إلى تحسين الأثار الناجمة عن دوكسوروبيسين التى تشمل موت الخلايا المبرمج، والإلتهاب، وإضطراب فى توازن أكسدة/مضادة للأكسدة من خلال خفض محتويات أنسجة القلب من caspase-3 و MDA و زيادة محتوياتها من الجلوتاثيون المختزل فضلا عن زيادة أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة مع إنخفاض معامل النخر الورمى-الفا فى مصل الدم .

الإستنتاج:

- ثيمول و كارفكرول أو خليطهما لهما تأثير وقائى على أنسجة القلب ضد السمية المستحثة بدوكسوروبيسين.
- ثيمول له تأثير أقوى من كارفكرول فى حماية أنسجة القلب.
- وأن مزيج من ثيمول و كارفكرول له تأثير أقوى من ثيمول او كارفكرول بمفرده فى حماية أنسجة القلب.
- وترجع هذه التأثيرات إلى الأنشطة المضادة للأكسدة، و المضادة للإلتهابات و المضادة لموت الخلايا المبرمج لهذه المركبات.
- ولذلك يعتبر ثيمول و كارفكرول أو خليطهما مرشحان بقوة لوقاية القلب من سمية دوكسوروبيسين المستخدم فى علاج السرطان.