جامعة الموصل
كلية التربية

تأثير بعض الأدوية المضادة لداء المقوسات على مستوى بعض المتغيرات الكيموحيوية في دم الفئران البيض المصابة تجريبياً وفي النساء الحوامل

منى إسماعيل إبراهيم

اطروحة دكتوراه
علوم الحياة /علم الحيوان

بإشراف

الأستاذ
الدكتور نبيل عناد صالح

الأستاذ المساعد
الدكتورة ليلى عبدالله مصطفى عبد الله

1433 هـ

2012 م

الخلاصة

تناولت الدراسة جوانب مهمة من النواحي الطبية ،البايولوجية والكيموحيوية لداء المقوسات Toxoplasmosis وعلاقة الطفيل المسبب *Toxoplasma gondii* وتأثيره على مستوى المتغيرات الكيموحيوية في مصل ومشائم النساء الحوامل مقارنة بالنساء غير الحوامل كمجموعة سيطرة ،وفي مصل الفئران غير الحوامل والحوامل المصابة وغير المصابة بداء المقوسات. كذلك تم دراسة تأثير التجريع بالأدوية سبايرامايسين ، كلندامايسين وحامض الفوليك منفردة ومقترنة مع بعضها البعض على مستوى المتغيرات الكيموحيوية وخلال فترات تجريع مختلفة تضمنت (أسبوعاً، أسبوعين،شهراً وشهرين) في الفئران المصابة غير الحوامل وفترة (أسبوع، أسبوعين وثلاثة أسابيع) في الفئران المصابة الحوامل ، فقد قيست المتغيرات الكيموحيوية والتي شملت (السوبر أوكسايد دسميوتيز (SOD) ، البيروكسيديز (Px)، الكلوتاثيون S– ترانسفيريز (GST)، اللاكتيت ديهادروجنيز (LDH) ، الأريل إستريز (AE)، الأسيتايل كولين إستريز (AchE)، الكلوتاثيون (GSH)،الالبومين (Alb)، حامض اليوريك (U.A)، المالونداياالديهايد (MDA)، البيروكسي نتريت (NO)، الفيتامينات C،E،A ، الصوديوم (Na^{+})، البوتاسيوم (K^{+})، الكلورايد(Cl^{-})، الكالسيوم (Ca^{++})، السلينيوم, (Se)، النحاس (Cu)، الخارصين (Zn)،الحديد (Fe)، المغنيسيوم (Mg) والمنغنيز (Mn).

إذ أجريت الدراسة الحاليةعلى 450 عينة من النساء [السليمة (225) والمصابة بداء المقوسات (225)] ، 24 عينة من المشائم[السليمة (6) والمصابة (18)] و 308 عينة من الفئران البيض السويسرية Swiss Albino Mice نوع *Mus musculus* السليمة والمصابة واستحدثت في تلك الفئران الإصابة تجريبياً بداء المقوسات . قسمت الفئران على مجموعتين الأولى مجموعة السيطرة،السيطرة السالبة (غير مصابة وغير مجرعة بالأدوية) بعدد(50) والسيطرة الموجبة (مصابة غير مجرعة بالأدوية) بعدد(50) والثانية مجموعة المعاملة المصابة والمجرعة بالأدوية وقسمت على فئران غير مصابة مجرعة بعدد (36) فئران مصابة غير حوامل مجرعة بعدد(36) فئران مصابة حوامل مجرعة بعدد(36) فئران حوامل غير مصابة وغير مجرعة بعدد (50) فئران حوامل مصابة غير مجرعة بعدد (50) وقد أعطيت الأدوية بالجرعة نفسها التي تعطى للنساء الحوامل وهي سبايرامايسين بجرعة 3000000 وحدة دولية ، كلندامايسين 150ملغم،حامض الفوليك 5 ملغم وبواقع مرتين يومياً لكل من السبايرامايسين وكلندامايسين ومرة واحدة يومياً لحامض الفوليك وعلى فترات تجريع مختلفة .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية مايأتي :

في مصل النساء الحوامل المصابة بداء المقوسات :

ارتفعت فعالية Px، GST،LDH و AchE،ارتفاعاً معنوياً في مصل النساء الحوامل المصابة بداء المقوسات في حين انخفضت فعالية SOD و AE انخفاضاً غير معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة. أظهرت حالات التداخل بين الإصابة وفترات الحمل المختلفة ارتفاعاً معنوياً لفعالية SOD، Px وAE في مصل النساء الحوامل المصابة خلال فترة الحمل من(1-3) أشهر، في حين ارتفع GST معنوياً خلال فترة الحمل من (3-6) أشهر وAchE خلال فترة من (6-9) أشهر .

ارتفع مستوى GSH، MDA و NO ارتفاعاً معنوياً في حين انخفض Alb و U.A مقارنة مع مجموعة السيطرة. أظهرت حالات التداخل بين الإصابة وفترات الحمل ارتفاعاً معنوياً في مستوى GSH خلال فترة الحمل (1-3) أشهر، وارتفاعاً معنويا في مستوى MDA وغير معنوي في مستوى NO خلال فترة الحمل من (6-9) أشهر، في حين انخفض معنوياً في مستوى Alb و U.A في مصل النساء الحوامل المصابة .

ارتفع مستوى فيتامين C ارتفاعاً معنوياً في حين انخفض مستوى فيتامين A و E معنوياً في مصل النساء الحوامل المصابة. أظهرت حالات التداخل بين الإصابة وفترات الحمل ارتفاعا معنويا في مستوى فيتامين A، وارتفاعاً غير معنوي لمستوى فيتامين C خلال فترة الحمل (6-9) أشهر ، في حين ارتفع مستوى فيتامين E معنوياً خلال فترة الحمل (3-6) أشهر .

وأظهر قياس مستوى الشوارد ارتفاعاً معنوياً في مستوى Na^+، K^+ و Ca^{++} في حين انخفض مستوى Cl^- في مصل النساء الحوامل المصابة. أظهر التداخل بين الإصابة وفترات الحمل ارتفاعاً في مستوىNa^+، K^+ خلال فترة الحمل (1−3) أشهر وCa^{++} خلال فترة الحمل (3-6) أشهر في حين انخفض Cl^- خلال فترات الحمل في مصل النساء الحوامل المصابة.

وأظهرت العناصر النزره ارتفاعاً معنوياً في مستوى Se، Cu، Zn و Mg وارتفاعاً غير معنوياً في مستوى Mn في حين انخفض انخفاضا غير معنوي مستوى Fe خلال فترات الحمل في مصل النساء الحوامل المصابة. أظهر التداخل بين الإصابة وفترات الحمل ارتفاع معنوي في مستوى كل من Se و Zn خلال فترة الحمل (3-6) أشهر وارتفاعا معنوي لمستوى Cu وMg وغير معنوي لمستوى Mn خلال فترة الحمل (6-9) أشهر, في حين انخفض مستوى Fe .

أظهرت النتائج لمشائم النساء الحوامل المصابة بداء المقوسات :

ارتفاع غير معنوي في فعالية SOD ، LDH ,GST وAchE خلال فترة الحمل(6-9) أشهر، وارتفعت فعالية AE خلال فترة الحمل (1-3) أشهر في حين انخفضت فعالية Px خلال فترات الحمل في مشائم النساء الحوامل المصابة .

وأظهر مستوى GSH وU.A ارتفاعاً معنوياً خلال فترة الحمل (6-9) أشهر وMDA خلال فترة الحمل (1-3) أشهر ، وارتفاعاً غير معنوي لمستوى NO خلال فترة الحمل (3-6) أشهر.

وأظهرت الفيتامينات ارتفاعاً غير معنوي في مستوى فيتامين E وانخفاضاً غير معنوي في مستوى فيتامين A و C خلال فترات الحمل في مشائم النساء الحوامل المصابة.

واظهرت الشوارد ارتفاعا معنوياً في مستوى Na^+ وK^+ خلال فترة الحمل (1-3) أشهر ، كماارتفع مستوى Ca^{++} خلال فترة الحمل من (3-6) أشهر في حين انخفض مستوى Cl^- خلال فترات الحمل في مشائم النساء الحوامل المصابة.

وأظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً في مستوى كل من Se، Fe وMg خلال فترة الحمل (6-9) أشهر وغير معنوي في مستوى Cu خلال فترة الحمل (3-6) أشهر وانخفض مستوى Zn وMn خلال فترات الحمل في مشائم النساء الحوامل المصابة.

أما في مصل الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل المجرعة وغير المجرعة بالأدوية:

انخفضت فعالية الإنزيمات قيد الدراسة باستثناء LDH و AchE إذ ارتفعا ارتفاعاً معنوياً في مصل الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل غير المجرعة.وعند التجريع بالأدوية ارتفعت فعالية كل من Px، GST، LDH و AE وخلال فترات التجريع المختلفة ، في حين انخفضت فعالية SOD و AchE في مصل الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل المجرعة.

ارتفع مستوى GSH ، Alb ، U.A ، MDA و NO معنوياً في مصل الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل غير المجرعة.وعند التجريع بالأدوية انخفضت المتغيرات الكيموحيوية في مصل الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل باستثناء مستوى Alb الذي ارتفع في الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل المجرعة.

انخفض مستوى فيتامين A وE و C ، في مصل الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل غير المجرعة. وعند التجريع بالأدوية انخفض مستوى فيتامين C،E في مصل الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل في حين ارتفع مستوى فيتامين A في مصل الفئران غير الحوامل المجرعة.

اما مستوى الشوارد فقد ارتفع مستوى كل من Na^+ ، K^+ و Ca^{++} معنويا بينما انخفض مستوى Cl^- في مصل الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل غير المجرعة .وعند التجريع بالأدوية انخفض معنوياً مستوى Na^+ و Cl^- وارتفع معنويا مستوى K^+ و Ca^{++} في كلا من الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل المجرعة .

ومستوى العناصر النزره ارتفع مستوى Zn غير معنوي ، ومعنوياً مستوى Fe و Mn في مصل الفئران المصابة قيد الدراسة في حين انخفض مستوى كل من Se ، Cu و Mg معنوياً في مصل الفئران المصابة غير الحوامل والحوامل غير المجرعة. وعند التجريع بالأدوية انخفض مستوى كل من Se و Mn في حين ارتفع مستوى Cu ، Zn ، Fe و Mg في مصل الفئران المصابة غير الحوامل المجرعة في حين ارتفع مستوى Se، Cu ،Zn و Fe وانخفض مستوى Mg و Mn في الفئران المصابة الحوامل المجرعة.

Abstract

The present study was conducted aiming at investigating the medical, biological and biochemical importance of toxoplasmosis and the effect of the causative agent, *Toxoplasma gondii* ,on the level of the biochemical parameters in the serum and placentae of infected pregnant women compared to non-pregnant, non- infected women (control group) and in serum of non- pregnant and pregnant mice, experimentally infected with toxoplasmosis. The study also investigated the effect of treatment with Spiramycin, Clindamycin and Folic acid, separately and mixed together, on the level of biochemical parameters during different treatment periods (one week, two weeks, one and two months) in infected, non- pregnant mice and one, two and three weeks in infected, pregnant mice. The criteria taken into consideration are: Superoxide dismutase (SOD) , Peroxidase (Px) , Glutathione- S- transferase (GST) , Lactate dehydrogenase (LDH) , Aryl esterase (AE) , Acetylcholine esterase (AchE) , Gluathion (GSH) , Albumine (Alb) , Uric acid (UA) , Malondialdehyde (MDA) , Peroxinitrate (NO) , Vitamine A,C and E, Sodium (Na^{+}) , Potassium (K^{+}) , Chloride (Cl^{-}) , Calcium (Ca^{++}) , Selenium (Se) , Cupper (Cu) , Zinc (Zn) , Iron (Fe) , Magnesiume (Mg) and Manganese (Mn) .

The study included 450 specimens of Pregnant women , 225 out of them were non- infected and 225 were infected with toxoplasmosis, 24 specimens of placentae , out of them, 6 were non- infected and 18 were infected. 308 specimens of Swiss Albino mice of the species *Mus musculus* (BALB/c strain). They were experimentally infected with toxoplasmosis. They were divided into two groups, negative control group (non- infected, non- treated) 50 and positive control group (infected, non- treated) 50. The treated group (208) was divided into non- infected, treated, non- pregnant (36 mice) , infected, non- pregnant, treated (36 mice), infected, pregnant, treated (36 mice) ,pregnant, non- infected, non- treated (50 mice) and pregnant, infected, non- treated (50). Spiramycin was given at a dose 3000000 I U, Clindamycin 150 mg and Folic acid 5mg twice/ day for Spiramycin and Clindamycin and once a day for Folic acid at different treatment periods.

Results of the present studyon the serum of pregnant infected women showed:

A significant increase ($p \leq 0.01$) in activity of Px, GST ,LDH and AchE whereas non-significant decrease in activity of SOD and AE was noticed, compared to control group.Interference between infection and different pregnancy periods showed a significant increase ($p \leq 0.01$) in activity of SOD, Px, LDH and AE in serum of pregnant, infected women during 1-3 months pregnancy period , whereas GST increased significantly ($p \leq 0.01$) in activity during 3-6 months pregnancy period and AchE during 6-9 months pregnancy period.

A significant increase ($p \leq 0.01$) in level of GSH, MDA and NO whereas Alb and U.A decreased, compared to control group.Interference between infection and pregnancy periods showed an significant increase ($p \leq 0.01$) in level of GSH during 1-3 months pregnancy period and MDA and non- significant increase in level of NO during 6-9 months pregnancy period. Alb and UA levels decreased,as significantly ($p \leq 0.01$) in serum of pregnant, infected women.

A significant increase ($p \leq 0.01$) in levels of vitamin C and a significant decrease in levels of A and E,in serum of infected pregnant women compared to control group. Interference between infection and pregnancy periods showed a significant increase ($p \leq 0.01$) in level of vitamin A and non- significant increase in level of vitamin C during 6-9 months pregnancy period, whereas level of vitamin E increased significantly ($p \leq 0.01$) during 3-6 months pregnancy period.

A significant increase ($p \leq 0.01$) in level of Na^+, K^+ and Ca^{++} whereas Cl^- decreased. in serum of infected pregnant women Interference between infection and pregnancy periods showed a significant increase ($p \leq 0.01$) in the level of $Na^+$and K^+ during 1-3 months and non- significant increase in

level of Ca^{++} during 3-6 months whereas Cl^{-} decreased during pregnancy periods in serum of infected pregnant women.

A significant increase ($p \leq 0.01$) in levels of Se, Cu, Zn and Mg and a non- significant increase in level of Mn, whereas the level of iron showed non-significant decreased decreased.Interference between infection and pregnancy periods showed a significant increase ($p \leq 0.01$) in levels of Se and Zn during 3-6 months and a significant increase ($p \leq 0.01$) in levels of Cu and Mg and a non – significant increase in level of Mn during 6-9 months, whereas the level of iron in all period of pregnancy.

For the placentae of infected pregnant women, the results showed:

A non- significant increase in activity of SOD, GST, LDH and AchE during 6-9 months, and activity of AE during 1-3 months, whereas the activity of Px decreased in all period of pregnancy.

A significant increase ($p \leq 0.01$) in levels of glutathione and U.A during 6-9 months and MDA during 1-3 months and a non- significant increase in NO during 3-6 months.

A non- significant increase in level of vitamin E and anon-significant decrease in levels of vitamin A and C during pregnancy periods in placentae of infected pregnant women.

A significant increase ($p \leq 0.01$) in levels of Na^{+} and K^{+} during 1-3 months and Ca^{++} during 3-6 months whereas the level of Cl^{-} decreased during pregnancy periods.

A significant increase ($p \leq 0.01$) in levels of Se, Fe and Mg during 6-9 months and a non- significant increase in level of Cu during 3-6 months, whereas the level of Zn and Mn decreased in all period of pregnancy .

For treated and non- treated experimentally – infected mice, the results showed:

Activity of enzymes decreased in serum of non- pregnant mice during infection, whereas only LDH and AchE increased in activity, also activity of enzymes decreased in serum of infected, non- treated pregnant mice except that of LDH and AchE which increased significantly ($p \leq 0.01$).

Activity of Px, GST, LDH, AE and AchE increased at different treatment periods, whereas activity SOD decreased in serum of infected, treated , non- pregnant and pregnant treated mice. Activity of enzymes increased in serum of pregnant, pregnant, treated mice at different treatment periods whereas activity of SOD and AchE decreased at different treatment periods.

An increase in levels of GSH, Alb, U.A, MDA and NO in serum of infected, non- pregnant and pregnant, non- treated mice.

A decrease in levels of biochemical parameters in serum of infected, non- pregnant and pregnant, treated mice, except in level for Alb which increased in level in infected, non- pregnant and pregnant, treated mice.

A decrease in level of vitamin A,E and C in serum of infected, non-pregnant, pregnant, non – treated mice.

A decrease in levels of vitamin E and C with an increase in level of vitamin A in serum of infected, treated , non- pregnant and pregnant mice.

An increase in level of Na^{+}, K^{+} and Ca^{++} with a decrease in level of Cl in serum of infected, non- pregnant and pregnant, non- treated mice.

A decrease in levels of Na and Cl^{-} with an increase in K and Ca in serum of infected, non- pregnant and pregnant treated mice.

A non- significant increase in levels of Zn with a significant increase ($p \leq 0.01$) in levels of iron and Mn in serum of infected, non- treated significatly mice whereas levels of Se, Cu and Mg decreased in serum of infected, non- pregnant and pregnant, non- treated mice.

A decrease in levels of Se and Mn with an increase in levels of Cu, Zn, Fe and Mg in serum of infected, non- pregnant treated mice whereas Se, Cu, Zn and Fe increased in level with a decrease in levels of Mg and Mn in serum of infected, pregnant, treated mice.

University of Mosul
College of Education

Effect of Some Antitoxoplasmosis Drugs on the Level of Some Biochemical Parameters in Blood of Experimentally Infected Mice and in Pregnant Women

Muna Ismail Ibraheem

Ph. D. Thesis
Biology/ Zoology

Supervised By

Professor
Dr. Nabeel E. Salih

Assist. Prof.
Dr. Layla A. Mustafa Abdula

2012 A.D. **1433 A.H.**