جامعة الموصل

كلية التربية للعلوم الصرفة

تقييم دور الميلاتونين ضد التأثيرات الجانبية لعقار الجمستابين في بعض المعايير الفسلجية والنسجية في الجرذان

سلوان وعد الله يوسف محمود

اطروحة دكتوراه

علوم الحياة

بإشراف

الاستاذ	الاستاذ
الدكتور غـادة عبد الرحمن طاقة	الدكتور أمـيـر مـحـمـود طـه

١٤٤٤هـ ٢٠٢٢م

الخلاصة

صممت الدراسة الحالية لمعرفة تأثير الميلاتونين خارجي المنشأ بتركيز 10 ملغم/ كغم من وزن الجسم ضد التأثيرات الجانبية المحدثة بواسطة عقار الجمستابين المضاد للسرطان بتركيزين 25 و50 ملغم/كغم من وزن الجسم على بعض المعايير الفسلجية والنسجية في ذكور الجرذان البيض Albino rats اذ تم استخدام 64 جرذاً ذكراً ووزعت عشوائيا إلى ثمان مجاميع، كل مجموعة تحتوي على 8 جرذ وبعمر 3–4 أشهر وتضمنت مجموعة السيطرة التي جرعت بالماء المقطر عن طريق الفم وحقنت بالمحلول الملحي الفسلجي تحت الخلب لمدة 3 أيام من اليوم 19 الى اليوم 21 من التجربة، مجموعة الميلاتونين اذ تم التجريع بالميلاتونين عن طريق الفم طوال مدة التجربة وهي 28 يوم، مجموعة عقار الجمستابين قسمت الى مجموعتين ثانويتين حسب تركيز الدواء وهي مجموعة 25 ومجموعة 50 ملغم/كغم حقنت تحت الخلب لمدة ثلاثة ايام من اليوم 19–21 من التجربة، مجموعة الحماية تحتوي أيضاً على مجموعتين فرعية حسب جرعة عقار الجمستابين 25–50 ملغم/كغم من وزن الجسم وجرعت حيوانات هذه المجموعة بالميلاتونين من اليوم الأول إلى اليوم 18 من التجربة ثم حقنت بالجمستابين من اليوم 19– 21 وتركت إلى انتهاء فترة التجربة والتي استغرقت 28 يوما ، أما المجموعة الأخيرة وهي مجموعة الحماية والمعالجة وهي المجموعة التي تم فيها إعطاء الميلاتونين عن طريق التجريع الفموي قبل وبعد إعطاء عقار الجمستابين طوال فترة التجربة مع إعطاء الجمستابين من اليوم 19–21 أيضا تضمنت مجموعتين فرعية حسب جرعة عقار الجمستابين 25–50 ملغم/كغم من وزن الجسم.

أظهرت النتائج حدوث انخفاض معنوي في اوزان الحيوانات عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) في المجاميع المعاملة بعقار الجمستابين مقارنة مع مجاميع السيطرة والميلاتونين، كذلك حدث ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) بالوزن في بقية المجاميع المعاملة بالميلاتونين مع الجمستابين بكلا التركيزين 25 و 50 ملغم/كغم مقارنةً مع مجاميع الجمستابين والميلاتونين.

حدوث انخفاض معنوي عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) في صورة الدم CBC والتي شملت كريات الدم الحمر RBC وتركيز الهيموكلوبين Hb وحجم خلايا الدم المرصوصة PCV وعدد الصفيحات الدموية Pl وخلايا الدم البيض WBC والخلايا اللمفية والخلايا المحببة في المجاميع المعاملة بالجمستابين بكلا التركيزين 25 و 50 ملغم/كغم مقارنةً بمجوعة السيطرة والميلاتونين، في حين حدث ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) في المجاميع

الأخرى المعاملة بالميلاتونين والجمستابين سويةً مقارنةً مع مجاميع الجمستابين والميلاتونين والسيطرة.

أظهرت نتائج الدراسة قدرة الميلاتونين على إحداث تأثير وقائي وعلاجي بالمجاميع التي عوملت به مقارنةً بالمجاميع التي عوملت بالجمستابين وبكلا التركيزين، اذ حدث ارتفاع معنويٌ عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) في أنزيم الكاسبيز-3 وقيمة بروتين سي التفاعلي CRP في المجاميع المعاملة بالجمستابين لوحده بكلا التركيزين 25 و 50 ملغم/كغم مقارنةً بمجوعة السيطرة والميلاتونين في حين حدث انخفاض معنوي في المجاميع التي عوملت بالميلاتونين والجمستابين سوية مقارنة مع مجاميع الجمستابين لوحده والسيطرة والميلاتونين .

كذلك انخفضت معنوياً عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) مضادات الأكسدة والتي شملت انزيم الكتاليز CAT والكلوتاثيون GSH وارتفع معنوياً مستوى المالونداياالديهايد MDA وجذر البيروكسي نيتريت، في المجاميع المعاملة بالجمستابين بكلا التركيزين مقارنة مع مجموعة السيطرة والميلاتونين كما رتفعت معنويا GSH وCAT وانخفض معنوياً مستوى MDA وجذر البيروكسي نيتريت في المجاميع المعاملة بالميلاتونين والجمستابين سوية مقارنة مع مجاميع الجمستابين لوحده والسيطرة والميلاتونين .

حدوث ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية $P\leq0.05$ في مستوى أنزيمات الكبد في المجاميع التي عوملت بالجمستابين بكلا التركيزين والتي شملت ALP وALT وAST وكذلك ايضاً مستوى اليوريا والكرياتينين مقارنة مع مجاميع السيطرة والميلاتونين ، وحدوث انخفاضا معنويا في نفس المعايير السابقة في المجاميع المعاملة بالميلاتونين مع الجمستابين سوية مقارنة مع مجاميع الجمستابين لوحده والسيطرة والميلاتونين ، كما ارتفعت معنوياً عند مستوى احتمالية ($P\leq0.05$) كمية الدهون الكلية والكلوكوز مع المجاميع المعاملة بالجمستابين بكلا التركيزين مقارنة مع مجموعة السيطرة والميلاتونين وانخفضت معنويا في المجاميع المعاملة بالجمستابين والميلاتونين سوية مقارنة مع مجموعة الجمستابين لوحده والسيطرة ةالميلاتونين ، وانخفضت كمية البروتين الكلي في المجاميع المعاملة بالجمستابين لوحده مقارنة مع مجموعة السيطرة والميلاتونين وارتفعت كمية البروتين في المجاميع المعاملة بالجمستابين مع الميلاتونين سوية مقارنة مع مجموعة الجمستابين لوحده والسيطرة والميلاتونين مما يدل على قدرة الميلاتونين الوقائية والعلاجية في التخفيف من الاضرار الجانبية الذي احدثه عقار الجمستابين .

أما نتائج الدراسة النسجية فقد أظهر الميلاتونين قدرته على التقليل من التغيرات المرضية النسجية التي احدثها عقار الجمستابين بكلا التركيزين 25 و50 ملغم/كغم على أعضاء الكبد والكلية والتي تمثلت بحدوث نخر واحتقان في الأوعية الدموية وحدوث حالات النزف وارتشاح

الخلايا الالتهابية والتنكس الغيمي واحتقان الجيبانيات الدموية هذا على مستوى الخلايا الكبدية وكانت هذه التاثيرات اكثر تاثرا وشدة عند الجرعة 50 ملغم /كغم من وزن الجسم اما على مستوى نسيج الكلية فقد اظهرت الدراسة النسجية المرضية حدوث العديد من التغيرات في المجاميع المعاملة بعقار الجمستابين بكلا التركيزين 25 و50 ملغم /كغم من وزن الجسم وكانت هذه التغيرات اكثر حدة في المجموعة المعاملة بتركيز 50 ملغم /كغم من وزن الجسم بعقار الجمستابين حيث شملت هذه التغيرات حدوث توسع واحتقان وتنكس في النبيبات الكلوية وحدوث تخثر ونزف في الاوعية الدموية مع ارتشاح للخلايا الالتهابية في النسيج الخلالي للكلية . اما عند استخدام الميلاتونين بتركيز 10 ملغم /كغم من وزن الجسم نلاحظ قلة التغيرات والتاثيرات المرضية وخفتها في المجاميع المعاملة بالميلاتونين والجمستابين سوية مقارنة مع مجاميع المعاملة بعقار الجمستابين لوحده والسيطرة والميلاتونين اذ لوحظ انخفاض النزف وارتشاح الخلايا الالتهابيه وحالات الاحتقان الى جانب الخلايا شبه السوية والطبيعية.

نستنتج مما تم التوصل اليه أن للميلاتونين بتركيز 10 ملغم /كغم من وزن الجسم دور مضاد للأكسدة والألتهابات من خلال التقليل من الأجهاد التأكسدي وكبح الجذور الحرة وتحسين المعاييرالفسلجية والكيموحيوية والنسجية والتقليل من الاثار الجانبية والضرر الذي احدثه عقار الجمستابين بكلا التركيزين مما يؤكد دوره الوقائي والعلاجي .

Summary

The current study is designed to find out the effect of exogenous melatonin with a concentration of 10 mg/ kg of body weight against the side effects induced by anti -cancer gemcitabine drug with two concentrations of 25 and 50 mg/ kg of body weight on some physiological and histological parameters in male albino Rats, as 64 prepares were used. Male and randomly distributed to eight groups. Each group contains 8 rats aged 3-4 months. The control group that dominated the distilled water through the mouth and injected with the saline solution intraperitonial for 3 days from day from 19 to day 21 of the experiment, the melatonin group was given orally throughout the experiment period is 28 days, the group of gemcitabine was divided into two secondary groups according to the concentration of the drug, which is a group of 25 and a group of 50 mg/kg that was injected intraperitonial for three days from the day 19-21 of the experiment, the protection group also contains two sub-groups according to the dose of gemcitabine, 25-50 mg/kg of body weight, and the animals of this group dose with melatonin from the first day to the day 18 of the experiment, then they were injected with gemcitabine from the day 19-21 and left until the end of a period The experiment that took 28 days, while the last group, which is the protection and treatment group, which is the group in which the melatonin was given by oral dose before and after giving gemcitabine throughout the experiment period, with gemcitabine giving from the day 19-21, also included two sub-groups according to the dose of gemcitabine 25- 50 mg/kg of body weight.

The results showed a significant decrease in animal weights at the probability (P≤0.05) in the totals treated with gemcitabine compared to the control groups and melatonin, as well as a significant increase at the probability level (P≤0.05) in weight in the rest of the totals treated with melatonin with gemcitabine in both concentration 25 and 50 mg/kg compared to the groups of gemcitabine and melatonin.

A significant decrease at the probability (P≤0.05) in the blood of CBC, which included RBC Red blood cells, Hb hemoglobine concentration, the packed cell volume PCV blood cells, and the number of platelets PL, White blood cells WBC, lymphocytes, and granulocyte in the groups treated with gemcitabine with both concentrations 25 and 50 mg. /Kg compared to the control and melatonin group, while a significant increase occurred at the probability (P≤0.05) in other groups treated with melatonin and gemcitabine together compared to the groups of gemcitabine, melatonin and control.

The results of the study showed the ability of melatonin to have a preventive and therapeutic effect in the groups that were treated with it compared to the groups that were treated with gemcitabine and with both concentrations, as there was a significant increase at the probability level (P≤0.05) in the enzyme caspase-3 and the value of CRP in the groups treated with gemcitabine alone at both concentrations 25 and 50 mg/kg compared to the control and melatonin group, while there was a significant decrease in the groups that were treated with melatonin and gemcitabine together, compared with the groups of gemcitabine alone, control and melatonin.

Also, the antioxidant factors, which included CAT and GSH, decreased significantly at the potential level (P≤0.05), and the level of

MDA and the peroxynitrite radical increased significantly, in the groups treated with gemcitabine at both concentrations, compared with the control and melatonin groups. GSH and CAT also increased significantly, and the level of MDA and the peroxynitrite radical decreased in the treated groups. with melatonin and gemcitabine together compared with the groups of gemcitabine alone, control and melatonin.

There was a significant increase at the level of probability P≤0.05 in the level of liver enzymes in the groups that were treated with gemcitabine in both concentrations, which included ALP, ALT and AST, as well as the level of urea and creatinine compared with the control and melatonin groups, and there was a significant decrease in the same previous standards in the groups treated with melatonin with Gemcitabine together compared with the groups of gemcitabine alone, control and melatonin, and it increased significantly at the level of probability (P≤0.05) the amount of total fat and glucose with the groups treated with gemcitabine at both concentrations compared with the control and melatonin group and decreased significantly in the groups treated with gemcitabine and melatonin together compared with the group of gemcitabine alone and control Melatonin, and the total protein amount decreased in the groups treated with gemcitabine alone compared with the control and melatonin group, and the amount of protein increased in the groups treated with gemcitabine with melatonin together compared with the group of gemcitabine alone, control and melatonin, which indicates the preventive and therapeutic ability of melatonin in mitigating the side effects that caused It is the drug gemcitabine.

As for the results of the histological study, melatonin showed its ability to reduce the histopathological changes caused by the drug gemcitabine at both concentrations of 25 and 50 mg / kg on the organs of

the liver and kidneys, which were represented by the occurrence of necrosis and congestion in the blood vessels and the occurrence of bleeding cases, infiltration of inflammatory cells, cloudy degeneration and congestion of blood sinusoids. The level of liver cells, and these effects were more affected and severe at the dose of 50 mg / kg of body weight. As for the level of kidney tissue, the histopathological study showed the occurrence of many changes in the groups treated with gemcitabine at both concentrations of 25 and 50 mg / kg of body weight. These changes were It was more severe in the group treated with a concentration of 50 mg / kg of body weight with gemcitabine, as these changes included the occurrence of expansion, congestion and degeneration of the renal tubules, and the occurrence of coagulation and bleeding in the blood vessels with infiltration of inflammatory cells in the interstitial tissue of the kidney. But when using melatonin at a concentration of 10 mg / kg of body weight, we notice the lack of changes and pathological effects and their lightness in the groups treated with melatonin and gemcitabine together compared with the treatment groups with gemcitabine alone, control and melatonin, as it was observed that bleeding, infiltration of inflammatory cells and cases of congestion decreased along with semi-normal and normal cells.

We conclude from what has been reached that melatonin at a concentration of 10 mg / kg of body weight has an antioxidant and anti-inflammatory role by reducing oxidative stress, curbing free radicals, improving physiological, biochemical and histological parameters, and reducing side effects and damage caused by gemcitabine at both concentrations, which confirms its preventive and therapeutic role.

University of Mosul

College of Education

For Pure Science

Evaluation the Role of Melatonin Against the Side Effects of Gemcitabine in Some Physiological and Histological Parameters in Rats

Salwan Wadalla Yousif Mahmoud

Ph.D. Thesis
Biology

Supervised by

Prof.
Dr. Ghada Abdel Rahman Taqa

Prof.
Dr. Ameer Mahmmod Taha

2022 A.D **1444 A.H**