جمهورية العراق

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل/ كلية العلوم

قسم علوم الحياة

تأثيرُ الفطر الريشي *Ganoderma lucidum* على بعض التغيرات النسيجية والكيموحيوية المستحثة بعَقارِ Mirabegron في إناثِ الجرذان

حميد مهدرس رحيل نزال

أُطروحة دكتوراه

علوم الحياة / علم الحيوان

بإشراف

الأُستاذ المساعد الدكتور وعد صبري شاهر حسين

1445هـ 2024 م

الخلاصة

أُجريت الدراسة الحالية في مختبرات كل من قسم علوم الحياة ـ كلية العلوم ومختبرات كلية الطب البيطري/جامعة الموصل للمُدَّة من ٢٠٢٢/٢/١ لغاية ٢٠٢٢/١٢/١ وذلك لمعرفة تأثير عَقار Mirabegron على بعض المعايير الوزنية والكيموحيويَّة والنسجيَّة فضلًا عن المعايير الدموية لإناث الجرذان البيض البالغة ولمُدَّة زمنية بلغت ٦٠ يوم ومن ثم ملاحظة الدور الوقائي بفطر *G.lucidum* ضد تأثيرات العَقار، واشتملت الدراسة على (60) فردًا من إناث الجرذان البيض البالغة من نوع *Rattus norvegicus* بعمر (2-3) أشهر بوزن (250) غم، قسمت الحيوانات إلى (6) مجاميع وكل مجموعة تضم (10) إناث، المجموعة الأُولى مجموعة السيطرة جرعت بالماء المقطر، والمجموعة الثانية جُرِّعت بعَقار Mirabegron بتركيز (5) ملغم/كغم لمرة واحدة يوميًا، المجموعة الثالثة جرعت بعَقار Mirabegron بتركيز (١٠) ملغم/كغم المجموعة الرابعة جُرِّعت بمستخلص فطر *G.lucidum* بتركيز 500 ملغم/كغم ، المجموعة الخامسة جُرِّعت بعَقار Mirabegron بتركيز (5) ملغم/كغم + بفطر *G.lucidum* بتركيز 500 ملغم/كغم ، المجموعة السادسة جُرِّعت بعَقار Mirabegron بتركيز (١٠) ملغم/كغم + بفطر *G.lucidum* بتركيز 500 ملغم/كغم ، أَظهرت نتائج الدراسة الحالية تأثير العَقار في وزن الجسم، إذ لوحظ انخفاض غير معنوي في معدل وزن الجسم عند التركيز ٥ و ١٠ ملغم/كغم من العَقار، أَمَّا في مجاميع العَقار والفطر فلم يلاحظ وجود فروقات معنوية في معدل وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة. وبيَّنت النتائج ارتفاع معنوي في معدل فعالية إنزيمات الكبدALT وAST في المجاميع المعاملة بعَقار Mirabegron عند التركيز ٥ و١٠ملغم/كغم. أَمَّا إنزيم ALP فلوحظ ارتفاع معنوي عند التركيز ٥ ملغم/كغم وانخفاض غير معنوي عند التركيز ١٠ملغم/كغم مقارنةً مع مجموعة السيطرة، أَمَّا في مجموعة فطر *G.lucidum* فإنَّ معدَّل فعالية الإنزيمات ALP،AST،ALT بقيت محافظة على مستوياتها الطبيعية مقارنة مع مجموعة السيطرة. وفيما يتعلق بتراكيز اليوريا والكرياتينين فقد كان لعَقار Mirabegron لكلا التركيزين تأثيرٌ أَدَّى إلى حصول ارتفاع معنوي مقارنةً مع مجموعة السيطرة، أَمَّا مجموعة فطر *G.lucidum* فإنَّ تركيز اليوريا والكرياتينين كانت في مستوياتها الطبيعية، وبيَّنت نتائج مرتسم الدهون تأثيراً لعَقار Mirabegron تمثلت بحصول زيادة غير معنوية في معدل تركيز الكوليسترول لكلا التركيزين مقارنة مع مجموعة السيطرة، وارتفاع معنوي في معدل تركيز الكليسريدات الثلاثية للتركيز ٥ ملغم/كغم وغير معنوي للتركيز ١٠ ملغم/كغم مقارنة مع مجموعة السيطرة، بينما حصلت زيادة غير معنوية في تركيز HDL وLDL لكلا التركيزين للعَقار مقارنة مع مجموعة السيطرة،

وانخفاض معنوي لـ VLDL عند التركيز ١٠ ملغم/كغم للعَقار. بينما كان لعَقار Mirabegron بتركيز ٥ و١٠ ملغم/كغم تأثيرٌ في خفض مستوى البروتين الكلي معنوياً عند التركيز ١٠ ملغم/كغم مقارنة بالسيطرة وحصول ارتفاع معنوي في مستويات الألبومين والبيليروبين لكلا التركيزين من العَقار مقارنة بالسيطرة، وكان للفطر دورٌ في ارتفاع مستوى البروتين الكلي معنوياً في مجموعة العَقار والفطر بتركيز ١٠ ملغم/كغم مقارنة بمجموعة السيطرة. وأشارت النتائج أَنَّه لم يكن هناك تأثير معنوي لعَقار Mirabegron في مستوى هرمونات FSH وLH والبرولاكتين مقارنة مع مجموعة السيطرة ، بينما لوحظت زيادة معنوية في هرمون البرولاكتين في مجموعة العَقار بتركيز ٥ ملغم/كغم والفطر. سبب عَقار Mirabegron لوحده والعَقار والفطر وللتركيزين زيادة معنوية في تركيز الهيموكلوبين والعدد الكلي لـ RBC وWBC مقارنة بالسيطرة، وزيادة غير معنوية في العدد الكلي لـ PLT وHCT. أَظهرت نتائج الدراسة النسيجية أن عَقار Mirabegron سبب حدوث تغيرات نسجية مرضية في أَنسجة الكبد والكلية والمبيض. فقد بيَّنت المقاطع النسجيَّة في الكبد لمجموعة العَقار بتركيز ٥ ملغم/كغم احتقاناً في الأَوعيَّة الدموية فضلًا عن توسعها وتنكس فجوي وتوسع الجيبانيات وارتشاح وتجمع للخلايا الالتهابية وفرط تنسج خلايا كوبفر وتليف وتنخّر تجلطي. بينما أَظهرت المقاطع النسجيَّة للمجموعة المعاملة بالعَقار بتركيز ١٠ملغم/كغم تغيرات نسجية مرضية أَكثر شدة تمثلت بحدوث تنخر حاد ونخر تجلطي للخلايا الكبدية وفرط تنسج وظهور خلايا كبدية عملاقة وظهور الخلايا الشبح والتليف والنزف الخلالي، أَمَّا في الكلية فقد أَظهرت المقاطع النسجيَّة للكلية لمجموعة العَقار بتركيز ٥ ملغم/كغم احتقان دموي جزئي في عدد من الأَوعيَّة الدموية وتلف في جدران هذه الأَوعيَّة وتوسع في حيز بومان والنزف الخلالي وتنكّس في عدد من الخلايا الظهارية العمودية في الطبقة المخاطية مع ظهور آفة التزجج في النبيبات الكلوية. بينما سبب العَقار بتركيز ١٠ ملغم/كغم حدوث تغيرات نسجية مرضية في أَنسجة الكلية تضمنت حدوث نزف وتنخر الخلايا الظهارية للنبيبات الكلوية وترسب ألياف الكولاجين محدثة التليف وضمور اللمة الكبيبية وتوسع حيز بومان، أَمَّا الفحص المجهري للمقاطع النسجيَّة في المبيض للمجموعة المعاملة بالعَقار تركيز ٥ ملغم/كغم فقد أَظهرت ارتشاح الخلايا الالتهابية وتنكس فجوي في الخلايا الصفراويَّة للجسم الأَصفر وفي الطبقة الحبيبية للجريب المبيضي، أَمَّا في المجموعة المعاملة بالتركيز ١٠ ملغم/كغم فقد سبب العَقار تغيرات نسجية مرضية أَكثر حدة تمثلت بحدوث احتقان شديد وترسب ألياف الكولاجين وتليف أَنسجة المبيض وتنكس الخلايا الصفراويَّة وتكون الهيموسدرين وظهور آفة التزجج وترسب الدهون. بينما أسفرت نتائج الفحص المجهري للمقاطع النسجيَّة المعاملة بالعَقار لكلا التركيزين والفطر الريشي *G.lucidum*

عن تحسّن ملحوظ في الأَعضاء المدروسة، فضلًا عن الظهور السوي أَحيانًا للنسيج مع بقاء بعض التغيرات النسجيَّة البسيطة مثل التنكس الفجوي في الخلايا الصفراويَّة، وترسب مادة حمضية في النسيج الخلالي.

Sammary

The current study was conducted in the laboratories of the Department of Biology - College of Science and the laboratories of the College of Veterinary Medicine / University of Mosul for the period from 2/1/2022 to 12/1/2022 in order to determine the effect of Mirabegron on some weight, biochemical and histological parameters, as well as blood parameters of female rats. Adult eggs for a period of time amounting to 60 days, and then observing the protective role of the *G.lucidum* mushroom extract against the effects of the drug. The study included (60) individuals of adult female white rats of the Rattus norvegicus type, aged (2-3) months, and with weights that ranged between (250 - 200 grams. The animals were divided into (6) groups, and each group included (10) females, The first group, the control group, was dosed with distilled water. The second group was dosed with Mirabegron at a concentration of (5) mg/kg once daily. The third group was dosed with Mirabegron at a concentration of (10) mg/kg once daily. The fourth group was dosed with *G.lucidum* mushroom extract at a concentration of 500. mg/kg once daily. The fifth group was dosed with Mirabegron at a concentration of 5 mg/kg + *G.lucidum* fungus at a concentration of 500 mg/kg once daily. The sixth group was dosed with Mirabegron at a concentration of 10 mg/kg + with *G.lucidum* fungus. lucidum at a concentration of 500 mg/kg once daily. The results of the study showed the effect of the drug on body weight, as a significant increase in the average body weight was observed at a concentration of 5 mg/kg of the drug, and a decrease in the average body weight at a concentration of 10 mg/kg did not reach the level of significance. As for the drug and mushroom groups, no significant differences were observed in average body weight compared to the drug alone at a concentration of 10 mg/kg.The results showed a significant increase in the concentration of liver enzymes ALT and AST in the groups treated with Mirabegron at concentrations of 5 and 10 mg/kg. As for the ALP enzyme, a significant increase was observed at the concentration of 5 mg/kg and a non-

significant decrease at the concentration of 10 mg/kg compared with the control group. As for the *G. lucidum* fungus group, the concentration of the enzymes ALT, AST, and ALP remained at their normal levels compared with the control group.With regard to the levels of urea and creatinine, the Mirabegron drug had an effect on both concentrations, leading to a significant increase compared to the control group. As for the *G.lucidum* Comparison with two drug groups Mirabegron. The results of lipid profiles also showed an effect of the drug Mirabegron, represented by a non-significant increase in the average cholesterol concentration for both concentrations compared with the control group, and a significant increase in the average concentration of triglycerides for the 5 mg/kg concentration and non-significant for the 10 mg/kg concentration compared with the control group, While there was a non-significant increase in the concentration of HDL and LDL for both concentrations of the drug compared to the control group, and a significant decrease in VLDL at the concentration of 10 mg/kg of the drug, while the results showed a non-significant decrease in the average cholesterol concentration in the groups of the drug and mushrooms compared to the drug alone and a decrease Significant decrease in triglyceride concentration and significant decrease in HDL and LDL compared to the drug alone.While Mirabegron had concentrations of 5 and 10 mg/kg It had a significant effect in reducing the level of total protein at the concentration of 10 mg/kg compared to the control, and a significant increase in the levels of albumin and bilirubin for both concentrations of the drug compared to the control. Mushrooms had a role in significantly increasing the level of total protein in the drug group and mushrooms at a concentration of 10 mg/kg compared to the drug. Albumin and bilirubin levels were significantly reduced in groups treated with the drug and mushrooms compared to groups treated with the drug alone.The results indicated that there was no significant effect of Mirabegron on the levels of FSH, LH, and prolactin hormones compared with the control group. The drug also did not cause a significant effect on the levels

of FSH and LH in the drug and mushroom groups compared to the drug alone groups, while a significant increase in the hormone prolactin was observed in the drug group at a concentration of 5 mg/kg and mushrooms compared to the drug alone groups. Mirabegron alone, the drug and mushrooms, and the two concentrations caused a significant increase in hemoglobin concentration and the total number of RBC and WBC compared to the control, and a non-significant increase in the total number of PLT and HCT.The results of the histological study showed that Mirabegron caused pathological histopathological changes in the tissues of the liver, kidney and ovary. Histological sections of the liver of the drug group at a concentration of 5 mg/kg showed congestion in the blood vessels, as well as their expansion, vacuolar degeneration, enlargement of the sinusoids, infiltration and accumulation of inflammatory cells, Kupffer cell hyperplasia, fibrosis, and thrombonecrosis. While the histological sections of the group treated with the drug at a concentration of 10 mg/kg showed more severe histopathological changes, represented by the occurrence of acute necrosis, coagulative necrosis of hepatic cells, hyperplasia, the appearance of giant hepatic cells, the appearance of ghost cells, fibrosis, and interstitial hemorrhage. As for the kidney, the histological sections of the kidneys of the group of the drug at a concentration of 10 mg/kg showed 5 mg/kg: Partial blood congestion in a number of blood vessels, damage to the walls of these vessels, expansion of Bowman’s space, interstitial bleeding, and degeneration in a number of columnar epithelial cells in the mucous layer, with the appearance of a vitrification lesion in the renal tubules. While the drug was caused by a concentration of 10 mg/kg Histopathological changes occurred in kidney tissue, including bleeding, necrosis of epithelial cells of renal tubules, deposition of collagen fibers, causing fibrosis, atrophy of the glomerular lumen, and expansion of Bowman's space. Microscopic examination of histological sections of the ovaries of the group treated with the drug at a concentration of 5 mg/kg showed infiltration of inflammatory cells and vacuolar degeneration in

the bile cells of the corpus luteum and in the granular layer of the ovarian follicle. As for the group treated with a concentration of 10 mg/kg, the drug caused more severe histopathological changes, represented by severe congestion, deposition of collagen fibers, fibrosis of ovarian tissue, degeneration of bile cells, formation of hemosiderin, the appearance of vitrification lesions, and fat deposition.While the results of microscopic examination of tissue sections treated with both concentrations of the drug and the reishi mushroom *G.lucidum* resulted in a noticeable improvement in the organs studied, in addition to the sometimes normal appearance of the tissue, with some minor histological changes remaining such as vacuolar degeneration in the bile cells and deposition of an acidic substance in the interstitial tissue.

The Republic of Iraq

Ministry of Higher

Education Scientific

Mosul University/College of Science

Department of biology

The effect of the reishi fungus *Ganoderma lucidum* on some histological and biochemical changes induced by Mirabegron In female rats

Hamid Muhadras Rahil Nizal

Ph.D. Dissertation

Biology /Zoology

Supervised by

Assistant Proressor

Dr.Waad Sabri Shaher Hussein

٢٠٢٤A.D **١٤٤٥A.H**