جامعة الموصل

كلية العلوم

التغيرات النسجية والكيموحيوية في بعض اعضاء ذكور الجرذان السليمة والمعاملة بجرع مختلفة بعقار الدوكسوروبسين

إلهام عبد الله علي السليم

أطروحة دكتوراه

علوم حياة / حيوان

بإشراف

الأُستاذ الدكتور حمد جنداري جمعة

1435هـ 2014م

جامعة الموصل

كلية العلوم

التغيرات النسجية والكيموحيوية في بعض اعضاء ذكور الجرذان السليمة والمعاملة بجرع مختلفة بعقار الدوكسوروبسين

أطروحة تقدم بها

إلهام عبد الله علي السليم

إلى

مجلس كلية العلوم في جامعة الموصل وهي جزء من متطلبات

درجة الدكتوراه فلسفة في إختصاص حيوان

علوم حياة / حيوان

بإشراف

الأُستاذ الدكتور حمد جنداري جمعة

1435هـ **2014م**

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية تقصي تأثير عقار الدوكسوروبسين Doxorubicin في ذكور الجرذان البيض *Rattus norvegicus* وذلك عن طريق دراسة تأثير العقار على بعض المتغيرات الكيموحيوية والنسجية. أستخدم في هذه الدراسة 55جرذا بالغا بعمر (2.5– 3.5) شهر. قسمت الجرذان الى مجموعتين, المجموعة الاولى ضمت (35) جرذا, (30) منها حقنت بالعقار بالجرع(1 ,2 ,3 ,4 ,5 ,6) ملغم/كغم من وزن الجسم مرتين بالاسبوع لمدة ثلاثة أسابيع بواقع خمسة جرذان لكل جرعة, والـ (5) الأُخرى عدت مجموعة سيطرة وحقنت بالمحلول الملحي الفسلجي مرتين بالاسبوع لمدة ثلاثة أسابيع. المجموعة الثانية ضمت (20) جرذا, (15) منها حقنت بالعقار مرتين بالاسبوع لمدة ستة أسابيع بجرعة (1 ,2 ,3) ملغم/كغم من وزن الجسم بواقع (5) جرذان لكل جرعة والخمسة الاخرى عدت مجموعة سيطرة.

أدت المعاملة بالعقار الى أصابتها بالاسهال المائي ونضوح أحمر حول العينين, كما لوحظ حدوث تضخم بالكبد وتحوله الى فص واحد بدلا من ثلاثة فصوص عند الحقن بالعقار بجرعة (4 ,5) ملغم/كغم من وزن الجسم كما أدت المعاملة بالعقار بجرعة 6 ملغم/كغم من وزن الجسم الى نفوق جرذ واحد بعد الجرعة الرابعة وأربعة جرذان بعد الجرعة الخامسة.

أظهرت الدراسة حدوث انخفاض معنوي في تركيز الـ DNA في نسيج الكبد عند مستوى احتمالية ($P<0.05$) عند حقن الجرذان بالعقار بجرعة (1 ,2 ,3) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ستة أسابيع.

وقد سبب حقن الدوكسوروبسين في الجرذان بجرعة (3 ,4 ,5) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أسابيع الى حدوث انخفاض معنوي عند مستوى احتمالية ($P<0.05$) في فعالية أنزيم الـ Cytochrome-c-Oxidase مقارنة بجرذان مجموعة السيطرة, فضلا عن ذلك فأن حقن الجرذان بالدوكسوروبسين بجرعة(1 ,2 ,3 ,4) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أسابيع, سبب في حدوث انخفاض معنوي عند مستوى احتمالية ($P<0.01$) في النسبة المئوية لتكامل الغشاء الخارجي للمايتوكوندريا Mitochondria مقارنة بمجموعة السيطرة.

كما سبب العقار في حدوث ارتفاع معنوي عند مستوى ($P<0.01$) في تركيز البروتين في المايتوكوندريا عند الجرعة(3 ,4) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أسابيع, وعند الجرعة (1 ,2 ,3) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ستة أسابيع مقارنة بمجموعة السيطرة.

كما سبب العقار حدوث تغيرات في فعالية بعض الانزيمات في أمصال دماء الجرذان, حيث لوحظ حدوث ارتفاع معنوي في فعالية أنزيم اللاكتيت ديهايدروجنيز في الجرذان المحقونة بعقار الدوكسوروبسين بجرعة (1 ,2) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أسابيع والجرعة3 ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ستة أسابيع, كذلك أدت معاملة الجرذان بالعقار بالجرع (1 ,2 ,3 ,4 ,5) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أسابيع الى حدوث ارتفاع معنوي في فعالية أنزيم الكرياتين كاينيز مقارنة بمجموعة السيطرة.

كما أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية ($P<0.01$) في فعالية أنزيم ناقل امين الاسبارتيت عند حقن الجرذان بالعقار بجرعة (1 ,4 ,5) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أسابيع والجرعة(1 ,2) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ستة أسابيع ولوحظ حدوث انخفاض معنوي في فعالية هذا الانزيم عند حقن الجرذان بالعقار بجرعة 3 ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ستة أسابيع.

وبينت الدراسة انخفاض معنوي في تركيز الكلوتاثيون في نسيج الكبد عند مستوى احتمالية ($P<0.01$), عند معاملة الجرذان بجرعة (1 ,2 ,3 ,4 ,5) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أسابيع وعند الحقن بالجرعة(2 ,3) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ستة أسابيع مقارنة بمجموعة السيطرة, كما سبب عقار الدوكسوروبسين في حدوث ارتفاع معنوي عند مستوى احتمالية ($P<0.05$) في تركيز المالونديالديهايد في نسيج الكبد عند حقن الجرذان بالعقار بجرعة (1 ,2 ,3 ,4 ,5) و(2 ,3) ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أسابيع وستة أسابيع على التوالي.

مجهريا, أظهرت الدراسة النسجية الخثرة, الاحتقان في الأوعية الدموية للاعضاء الكبد, الكلية, القلب, الدماغ, الطحال, البنكرياس والتثخن في جدران الاوعية الدموية وأنسداد البعض منها والنزف بين النسيج, كما لوحظ أرتشاح الخلايا الالتهابية وأرتشاح بؤري للبعض منها والنخر وتحلل كريات الدم الحمر وترسب صبغة الهيموسدرين فيها كما لوحظ التفجي في خلايا الانسجة المدروسة, ولوحظت في الجرع العالية من العقار وعند زيادة الفترة الزمنية لمعاملة الجرذان بالعقار, نخر الخلايا الكبدية وتليف النسيج الكبدي والنسيج الخلالي للكلية, وظهرت الدهون في الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية ولوحظ التليف في الطحال وترسب صبغة الهيموسدرين بكثافة. وفي البنكرياس ظهرت جزيرات لانكرهانز صغيرة تتكون من عدة خلايا, تحولت بعض الخلايا العنبية الى خلايا صماوية وظهر توسع في القنوات خارجية الافراز في النسيج العنبي للبنكرياس.

وقد أظهرت النتائج حدوث ارتفاع معنوي في النسبة المئوية لتضرر الكبيبة في الجرذان المعاملة بالدوكسوروبسين بجرعة 5 ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أسابيع و3 ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ستة أسابيع مقارنة بمجموعة السيطرة.

University of Mosul
College of Sciences

Histological and Biochemical Changes in Some Organs of Healthy Male Rats and Treated with Different Doses of Doxorubicin

Ilham Abd Allah Ali Al-Saleem

Ph.D Thesis

Biology / Zoology

Supervised by

Professor Dr. Hamad Jandari Jumaa

1435 A.H **2014 A.D**

University of Mosul
College of Sciences

Histological and Biochemical Changes in Some Organs of Healthy Male Rats and Treated with Different Dosess of Doxorubicin

Thesis Submitted By

Ilham Abd Allah Ali Al-Saleem

To

The Council of the College of Science University of Mosul In Partial Fulfillment of the Requirements of the Degree

DOCTOR OF PHILOSOPHY

In

Biology / Zoology

Supervised by

Professor Dr. Hamad Jandari Jumaa

1435 A.H **2014 A.D**

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the effect of doxorubicin in male albino rats *Rattus norvegicus* by study the effect of the drug on some biochemical and histological changes.

This study were used 55 adult rats (2.5-3.5) month age were reared under favorable conditions. The rats divided into two groups, the first group include (35) rats treated intraperitoneal twice a week (every 84 hr) for (3) weeks, (30) of these were treated with doxorubicin at dose (1, 2, 3, 4, 5, 6) mg/kg of body weight, (5) rats for each group, the other (5) rats served as control and treated with normal saline. The second group were (20) rats treated twice a week (every 84hr) for (6) weeks, (15) from them treated with doxorubicin at the dose (1, 2, 3) mg/kg of body weight, while (5) rats was served as control.

Doxorubicin caused diarrhea, red exudate around the eyes, enlargement of liver and appeared to one lobe instead of three lobes when treated with doxorubicin at the dose (4, 5) mg/kg of body weight. When the rats treated with doxorubicin at the dose (6) mg/kg, die (1) rat after the 4^{th} dose, while (4) rats were died after the 5^{th} dose.

More over the effect of doxorubicin on nucleic acid in liver tissue, revealed significantly ($P<0.05$) reduced in the concentration of (DNA) in liver tissue in the rats treated with doxorubicin at the dose (1, 2, 3) mg/kg of body weight for (6) weeks.

Results showed a significantly ($P<0.05$) reduced in the activity of cytochrome –c-oxidase when treated rats with doxorubicin at the dose (3, 4, 5) mg/kg of body weight for (3) weeks compared with control group.

Additionally, doxorubicin caused significantly ($P<0.01$) decreased of outer membrane integrity of mitochondria when treated rats with it at the dose (1, 2, 3, 4) mg/kg of body weight .

While the concentration of protein in mitochondria show significant ($P<0.01$) increasing in the treated rats with doxorubicin at the (3, 4) mg/kg of body weight for (3) weeks and the dose (1, 2, 3) mg/kg of body weight for (6) weeks compared with control group.

Doxorubicin also caused changes in the activity of some enzymes in the serums of blood rats, the study demonstrated significant increase of the activity of lactate dehydrogenase (LDH) in the rats received doxorubicin at the dose (1,

2) mg/kg of body weight for (3) weeks and the dose (3) mg/kg of body weight for (6) weeks. The study also showed significantly ($P \leq 0.05$) increased of creatine kinase (CK) enzyme when treated the rats with doxorubicin at the dose of (1, 2, 3, 4, 5) mg/kg of body weight for three weeks compared with control group.

The results also showed significant ($P<0.01$) increased in the activity of Aspartate Amino Transferase (AST) when treated the rats with doxorubicin at the dose (1, 4, 5) mg/kg of body weight for (3) weeks and the dose (1, 2) mg/kg of body weight for (6) weeks.

While the concentration of glutathion (GSH) in liver tissue showed significant ($P<0.01$) decreased at the dose (1, 2, 3, 4, 5) mg/kg for (3) weeks and the dose (2, 3) mg/kg of body weight for (6) weeks compared with the control group.

Additionally, the results also demonstrated significant ($P<0.05$) increase of the malondialdehyde (MDA) in liver tissue of rats that treated with doxorubicin at the dose (2, 3, 4, 5) mg/kg of body weight for (3) weeks and the dose (2, 3) mg/kg of body weight for (6) weeks

Histologically, the microscopic changes of the organs liver, kidney, heart, spleen, brain and pancreas characterized by thrombus, congestion of blood vessels, thickness the walls of blood vessels and occlusion of others, hemorrhage between the tissues, and also there were infiltration of inflammatory cells, focal infiltration of inflammatory cells, necrosis, lysis of red blood cells and deposition of hemosiderin pigments, in spleen vacuolation of tissue cells. When treated the rats with high dose of doxorubicin and for a long time (six weeks), the results demonstrated severe necrosis of liver cells, occurrence of fibrosis in kidney and liver tissues and occurrence of fat in the tubular epithelial cells, there were fibrosis of spleen and increased deposition of hemosiderin pigments, occurrence of small islets in pancreas that form of few cells, exocrine-endocrine transformation.

There was significant increasing in the injury score of the rats glomeruli that treated with doxorubicin at the dose of 5mg/kg for three weeks and 3mg/kg for six weeks compared with control group.