

**Ministry of Higher Education  
and Scientific Research  
University of Mosul  
College of Dentistry**



# **Ameliorating effects of N-acetyl-cysteine against mitochondrial oxidative stress in salivary glands of rats with induced metabolic syndrome: Biochemical and histological study**

A Thesis Submitted by

**Auss Zakariya Yahya**

To

The Council of College of Dentistry / University of Mosul

As A Partial Fulfillment of the Requirements

For the Degree of Master of Science

In

Dental pharmacology

Supervised by

**Prof.**

**Dr. Ghada Abd-Alrahman Taqa**

**Asst. Prof.**

**Dr. Muhammad A. AlKataan**

## ABSTRACT

**Introduction:** Overconsumption of fructose may cause metabolic syndrome. Metabolic syndrome is a result of oxidative stress, cellular damage, and inflammatory responses resulting from genetic and environmental causes. N-acetylcysteine is the gold standard for treating paracetamol toxicity. Additionally, N-acetylcysteine became the ideal of an "antioxidant" throughout time.

**Aims:** This study aims to evaluate the possible ameliorating effects of N-acetylcysteine on salivary glands' mitochondrial DNA copy number, serum glutathione peroxidase, blood glucose, lipid profile, body weight, and salivary glands' histological picture in fructose-induced metabolic syndrome in albino rats.

**Materials and Methods:** Forty male albino rats, weighing 200-250 g and 10-12 weeks old, were haphazardly distributed into five groups of identical size. Group I (negative control) consumed tap water for 12 weeks. Group II (positive control) consumed a 60%w/w fructose solution instead of tap water for 12 weeks. Group III (N-acetylcysteine) received tap water and an intra-peritoneal injection of N-acetylcysteine (150 mg/kg /day) for 12 weeks. Group IV (protection) co-administered 60%w/w fructose solution orally and an intra-peritoneal injection of N-acetylcysteine (150 mg/kg /day) for 12 weeks. Group V (treatment) received 60%w/w fructose solution for 8 weeks followed by 4 weeks of drinking tap water with N-acetylcysteine intra-peritoneal injection (150 mg/kg /day). Blood samples were obtained at weeks 0, 8, and 12 and were tested for serum glutathione-peroxidase, serum glucose and lipid profile. Additionally, all animals of each group were weighed at weeks 0, 8 and 12 of the study. Moreover, rats were euthanized at the end of the 12

weeks and the salivary glands were dissected and examined histologically and for mitochondrial DNA copy number.

**Results:** Molecularly, in group II, there was a significant decline in mitochondrial DNA copy number compared to group I. Group III showed a significant elevation in mitochondrial DNA copy number in relation to group I. In group IV, a significant rise in mitochondrial DNA copy number in relation to group II was observed. Group V also showed a significant elevation in mitochondrial DNA copy number in relation to group II, but less than that of group IV. Concerning oxidative stress marker, a significant decline in serum glutathione peroxidase level was noticed in group II in relation to group I. In group IV, there was a significant elevation in comparison to group II. Concerning serum glucose, group II showed increased glycaemia at week 8 and further elevation at week 12 in comparison to group I. Group III displayed no significant change in glycaemia at weeks 8 and 12 in comparison to group I. In group IV, glycaemia showed elevation at week 8 followed by almost complete restoration at week 12 in relation to group I. In group V, there was an increased glycaemia at week 8 followed by a partial restoration at week 12 in comparison to group I. Concerning lipid profile parameters, group II demonstrated a deterioration at week 8 and more worsening at week 12 in relation to group I. Group IV displayed a worsening in lipid profile at week 8 followed by a nearly complete improvement at week 12 in comparison to group I. At week 8, group V deteriorated, followed by a partial recovery at week 12 in relation to group I. Concerning body weight, group II showed a weight gain at week 8 and further elevation at week 12 compared to group I. Moreover, a significant drop in body weight was recorded in group IV in relation to group II at week 8. At week 12, a significant elevation in weight was noticed in groups II and V

in relation to group I. Furthermore, there was a significant reduction in weight in group III compared to group I. Furthermore, there was a significant fall in weight in groups IV and V in relation to group II at week 12. Histologically, group II exhibited eosinophilia, atrophy and necrosis. Group III displayed a normal architectural picture. In group IV, there was a normal architectural picture with mild epithelial degeneration. In group V, most tubules returned to their glandular appearance, but there was still eosinophilia and some degeneration and necrosis.

**Conclusions:** High fructose diets induce metabolic syndrome and were proven to have a negative impact on the salivary glands' mitochondrial DNA copy number, serum glutathione peroxidase level, serum glucose, lipid profile, atherogenic index of plasma, and body weight. N-acetylcysteine, on the other hand, has been shown to improve metabolic syndrome's symptoms, alleviate these parameters, and protect and cure the salivary glands from metabolic syndrome's deleterious effects. Moreover, N-acetylcysteine's effects follow a time-dependent manner.



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة الموصل

كلية طب الأسنان

**التأثيرات التخفيفية لـ أن- أسيتايل- سيستين ضد  
الإجهاد التأكسدي للمايتوكونديريا في الغدد اللعابية  
للغفران المصابة بمتلازمة التمثيل الغذائي المستحث:  
دراسة كيميائية حيوية ونسجية**

رسالة تقدم بها

**أوس زكريا يحيى**

إلى

مجلس كلية طب الأسنان

جامعة الموصل

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة ماجستير علوم

في

أدوية الفم والاسنان

بإشراف

الأستاذ المساعد

د.محمد عبد الغفور القطان

الأستاذ

د.غادة عبد الرحمن طاقة

## الخلاصة

مقدمة: قد يؤدي الاستهلاك المفرط للفركتوز إلى متلازمة التمثيل الغذائي. تحدث متلازمة التمثيل الغذائي بسبب الإجهاد التأكسدي ، والخلل الخلوي ، والاستجابات الالتهابية الناجمة عن عوامل وراثية وبيئية. أن- أسيتايل- سيستين هو المعيار الذهبي لعلاج سمية الباراسيتامول. بالإضافة إلى ذلك ، أصبح أن- أسيتايل- سيستين نموذجًا مثاليًا لـ "مضادات الأكسدة" على مدار الوقت.

الأهداف: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثيرات التحسينية المحتملة لـ أن- أسيتايل- سيستين على رقم نسخة الحمض النووي للميتوكوندريا في الغدد اللعابية ، ومصل الجلوتاثيون بيروكسيداز ، وجلوكوز الدم ، وملف الدهون ، ووزن الجسم ، والصورة النسيجية للغدد اللعابية في متلازمة التمثيل الغذائي التي يسببها الفركتوز في الجرذان البيضاء.

المواد والطرق: تم توزيع أربعين من ذكور الجرذان البيضاء ، التي يتراوح وزنها بين ٢٠٠ و ٢٥٠ جم وتتراوح أعمارها بين ١٠ و ١٢ أسبوعًا ، بشكل عشوائي على خمس مجموعات من نفس الحجم. المجموعة الأولى (التحكم السلبي) استهلكت ماء الصنبور لمدة ١٢ أسبوعًا. استهلكت المجموعة الثانية (التحكم الإيجابي) ٦٠٪ وزن / وزن من محلول الفركتوز بدلاً من ماء الصنبور لمدة ١٢ أسبوعًا. تلقت المجموعة الثالثة (أن- أسيتايل- سيستين) ماء الصنبور وحقنة داخل البريتوني من أن- أسيتايل- سيستين (١٥٠ مجم / كجم / يوم) لمدة ١٢ أسبوعًا. المجموعة الرابعة (الحماية) تلقت ٦٠٪ وزن / وزن من محلول الفركتوز عن طريق الفم بالتزامن مع حقن أن- أسيتايل- سيستين (١٥٠ مجم / كجم / يوم) داخل البريتون لمدة ١٢ أسبوعًا. تلقت المجموعة الخامسة (العلاج) ٦٠٪ وزن / وزن من محلول الفركتوز لمدة ٨ أسابيع تلتها ٤ أسابيع من شرب ماء الصنبور بالتزامن مع حقن أن- أسيتايل- سيستين (١٥٠ مجم / كجم / يوم) داخل البريتون. تم الحصول على عينات الدم في الأسابيع ٠ و ٨ و ١٢ وتم اختبارها من أجل الجلوتاثيون بيروكسيداز في المصل والجلوكوز وملف الدهون. بالإضافة إلى ذلك ، تم وزن جميع حيوانات كل مجموعة في الأسابيع ٠ و ٨ و ١٢ من الدراسة. علاوة على ذلك ، تم قتل الفئران في نهاية ١٢ أسبوعًا وتم تشريح الغدد اللعابية وفحصها تشريحًا وفحص عدد نسخ الحمض النووي للميتوكوندريا.

**النتائج:** جزيئياً ، في المجموعة الثانية ، كان هناك انخفاض كبير في عدد نسخ الحمض النووي للميتوكوندريا مقارنة بالمجموعة الأولى ، وأظهرت المجموعة الثالثة ارتفاعاً كبيراً في عدد نسخ الحمض النووي للميتوكوندريا مقارنة بالمجموعة الأولى. في المجموعة الرابعة ، لوحظ ارتفاع كبير في عدد نسخ الحمض النووي للميتوكوندريا مقارنة بالمجموعة الثانية. أظهرت المجموعة الخامسة أيضاً ارتفاعاً كبيراً في عدد نسخ الحمض النووي للميتوكوندريا مقارنة بالمجموعة الثانية ، ولكن أقل من المجموعة الرابعة. فيما يتعلق بعلامة الإجهاد التأكسدي ، لوحظ انخفاض كبير في مستوى الجلوتاثيون بيروكسيداز في الدم في المجموعة الثانية مقارنة بالمجموعة الأولى. في المجموعة الرابعة ، كان هناك ارتفاع كبير مقارنة بالمجموعة الثانية. فيما يتعلق بجلوكوز الدم ، أظهرت المجموعة الثانية زيادة في نسبة السكر في الدم في الأسبوع ٨ وزيادة أخرى في الأسبوع ١٢ مقارنة بالمجموعة الأولى. لم تظهر المجموعة الثالثة أي تغيير مهم في نسبة السكر في الدم في الأسبوعين ٨ و ١٢ مقارنة بالمجموعة الأولى. في المجموعة الرابعة ، أظهر سكر الدم ارتفاعاً في الأسبوع ٨ متبوعاً باستعادة كاملة تقريباً في الأسبوع ١٢ مقارنة بالمجموعة الأولى. في المجموعة الخامسة ، كان هناك زيادة في نسبة السكر في الدم في الأسبوع ٨ تلتها استعادة جزئية في الأسبوع ١٢ مقارنة بالمجموعة الأولى. فيما يتعلق بمعلومات ملف الدهون ، أظهرت المجموعة الثانية تدهوراً في الأسبوع ٨ و تدهوراً أكثر في الأسبوع ١٢ مقارنة بالمجموعة الأولى. أظهرت المجموعة الرابعة تدهوراً في ملف الدهون في الأسبوع ٨ متبوعاً بتحسن شبه كامل في الأسبوع ١٢ مقارنة بالمجموعة الأولى. في الأسبوع الثامن ، تدهورت المجموعة الخامسة ، تلاها تحسن جزئي في الأسبوع ١٢ مقارنة بالمجموعة الأولى. فيما يتعلق بوزن الجسم ، أظهرت المجموعة الثانية زيادة في الوزن في الأسبوع ٨ وزيادة أخرى في الأسبوع ١٢ مقارنة بالمجموعة الأولى. علاوة على ذلك ، تم تسجيل انخفاض كبير في وزن الجسم في المجموعة الرابعة مقارنة بالمجموعة الثانية في الأسبوع ٨. في الأسبوع ١٢ ، لوحظ ارتفاع كبير في الوزن في المجموعتين الثانية والخامسة مقارنة بالمجموعة الأولى. علاوة على ذلك ، كان هناك انخفاض كبير في الوزن في المجموعة الثالثة مقارنة بالمجموعة الأولى. علاوة على ذلك ، كان هناك انخفاض كبير في الوزن في المجموعتين الرابعة والخامسة مقارنة بالمجموعة الثانية في الأسبوع ١٢. من الناحية النسيجية ، أظهرت المجموعة الثانية فرط الحمضات وضموراً ونخراً. عرضت المجموعة الثالثة صورة معمارية عادية. في المجموعة الرابعة ، كانت هناك صورة معمارية طبيعية مع تنكس ظهاري خفيف. في المجموعة الخامسة ، عادت معظم الأنابيب إلى مظهرها الغدي ، ولكن لا يزال هناك فرط الحمضات وبعض التنكس والنخر.

الإستنتاجات: تؤدي النظم الغذائية عالية الفركتوز إلى حدوث متلازمة التمثيل الغذائي وقد ثبت أن لها تأثيرًا سلبيًا على رقم نسخة الحمض النووي للميتوكوندريا في الغدد اللعابية ومستوى الجلوتاثيون بيروكسيديز في الدم وجلوكوز الدم وملف الدهون ومؤشر تصلب الشرايين للبلالزما ووزن الجسم. من ناحية أخرى ، ثبت أن أن-أسيتايل-سيستين يحسن أعراض متلازمة التمثيل الغذائي ، ويخفف من هذه العوامل ، ويحمي ويعالج الغدد اللعابية من الآثار الضارة لمتلازمة التمثيل الغذائي. علاوة على ذلك ، تعتمد تأثيرات أن-أسيتايل-سيستين على طول الفترة الزمنية التي تستخدم فيها.