جامعة الموصل
كلية العلوم
قسم علوم الحياة

التأثيرات الفسلجية والكيموحيوية لعقار Simvastatin وعصير الرمان وبذور الشوفان في الأرانب النيوزلندية السليمة والمصابة بالتصلب العصيدي التجريبي

عبير عطاالله عايد الحديدي

أطروحة دكتوراه

في

علوم الحياة / علم الحيوان

بإشراف

الأستاذ المساعد
الدكتورة منتهى محمود القطان

الأستاذ المساعد
الدكتورة منى حسين جانكير

1436 هـ
2015 م

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية إلى دراسة وتقييم تأثير كلٌ من إضافة الكولستيرول للعليقة القياسية بتركيز 260 ملغم/كغم عليقة قياسية، وكذلك عملية إستئصال المبايض في بعض الصفات الفسلجية والكيموحيوية والتغييرات النسجية المرضية للأرانب النيوزلندية البيض ولكلا الجنسين، فضلاً أُستخدام عصير الرمان بجرعة 6 مل/كغم وزن جسم، ومسحوق بذور الشوفان بتركيز 3000 ملغم/كغم عليقة قياسية للتغلب على تأثيرات الكولستيرول وإستئصال المبايض السلبية، ودورهما في إعادة تشكيل النسيج المُتلف تجريبياً، كما تم إستخدام عقار السمفستاتين بتركيز 0.3 ملغم/كغم وزن جسم ومقارنته مع النباتات الطبية المستخدمة بالدراسة في معالجة إرتفاع مرتسم الدهون للتغلب على تطور التصلب العصيدي، ودراسة تأثيراته الجانبية السلبية في الصفات الفسلجية، الكيموحيوية، والتغييرات المظهرية والنسجية المرضيّة، وأُجريت هذه الدراسة على ثمانين أَرنباً نيوزلندياً أَبيضاً من كلا الجنسين، في قسم علوم الحياة/ كلية العلوم /جامعة الموصل للفترة من 2013/1/15 ولغاية 2013/6/30.

تم تربية الأَرانب بأقفاص مفصولة عن بعضها البعض بواقع 40 ذكراً و40 أنثى، إذ قُسمت جميع الأَرانب وبشكل متساوٍ ذكوراً وإناثاً إلى ثمانية مجاميع بواقع 5 أرانب لكل مجموعة، وقبل البدء بالمعاملة أُخضعت 20 أُنثى لعملية إستئصال المبايض وبعد تماثلها للشفاء قُسمت كل الأَرانب إلى المجاميع وكانت مجاميع الذكور كالأتي: المجموعة الأُولى (مجموعة السيطرة): أُخضعت الأَرانب لظروف قياسية من عليقة وماء، وجرعت بمحلول ملحي فسلجي، المجموعة الثانية: تم إعطائها عليقة قياسية، وجرعت عن طريق الفم بعصير الرمان بجرعة 6 مل/كغم وزن جسم، المجموعة الثالثة: تم إعطاؤها مسحوق بذور الشوفان مضافاً إلى العليقة القياسية بتركيز 3000 ملغم/كغم عليقة قياسية، وجرعت بمحلول ملحي فسلجي، المجموعة الرابعة: تم إعطائها عليقة قياسية وجرعت بعقار السمفستاتين بتركيز 0.3 ملغم/كغم وزن جسم، المجموعة الخامسة: تم إعطاؤها الكولستيرول مضافاً إلى العليقة القياسية بتركيز 260 ملغم/كغم عليقة قياسية، وجرعت بمحلول ملحي فسلجي، المجموعة السادسة: تم إعطاؤها الكولستيرول مضافاً إلى العليقة القياسية بتركيز 260 ملغم/كغم عليقة قياسية، وجرعت بعصير الرمان بجرعة 6 مل/كغم وزن جسم، المجموعة السابعة: تم إعطاؤها الكولستيرول مضافاً إلى العليقة القياسية بتركيز 260 ملغم/كغم عليقة قياسية ومسحوق بذور الشوفان بتركيز 3000 ملغم/كغم عليقة قياسية، وجرعت بمحلول ملحي فسلجي، المجموعة الثامنة: تم إعطاؤها الكولستيرول مضافاً إلى العليقة القياسية بتركيز 260 ملغم/كغم عليقة قياسية وجرعت بعقار السمفستاتين بتركيز 0.3 ملغم/كغم وزن جسم، أمَّا مجاميع الإناث فقد تشابهت المجاميع الأَربعة الأُول فيها بالمعاملة مع مجاميع الذكور الأَربعة الأُول، أمَّا المجموعة الخامسة: تم إستئصال مبايضها، وجرعت بمحلول ملحي فسلجي، المجموعة السادسة: تم إستئصال مبايضها وجرعت بعصير الرمان بجرعة 6 مل/كغم وزن جسم، المجموعة

السابعة: تم إستئصال مبايضها وتم إعطاؤها مسحوق بذور الشوفان بتركيز 3000 ملغم/كغم عليقة قياسية، وجرعت بمحلول ملحي فسلجي، المجموعة الثامنة: تم إستئصال مبايضها وجرعت بعقار السمفستاتين بتركيز 0.3 ملغم/كغم وزن جسم. إستمرت المعاملة ثمانية أسابيع يومياً ولكل المجاميع.

أدى كلٌ من إحداث التصلب العصيدي بالكولستيرول في الذكور وإستئصال المبايض في الإناث إلىٰ تأثيرات سلبية في المتغيرات الدموية، تمثّلت بالإنخفاض المعنوي عند مستوى إحتمال ($P\leq0.01$) في العدد الكلي لكريات الدم الحمر Red Blood Cells Count (RBCs)، تركيز الهيموكلوبين Haemoglobin Concentration (Hb)، حجم خلايا الدم المرصوصة Packed Cells Volume (PCV%)، والعدد الكلي لخلايا الدم البيض White Blood Cells Count (WBCs)، فضلاً عن الأثر السلبي في الصفات الكيموحيوية المدروسة لمصل الدم مقارنة مع مجموعة السيطرة، إذ تمثل بإرتفاع معنوي في تركيز الكلوكوز Glucose، الكولستيرول الكلي Total Cholesterol (TC)، الكلسيريدات الثلاثية Tri-glycerides (TG)، كولستيرول-البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً Very Low-Density Lipoproteins- cholesterol (VLDL-c) وكولستيرول-البروتينات الدهنية واطئة الكثافة Low Density- Lipoproteins-cholesterol (LDL-c)، كذلك إرتفاع في فعالية أنزيمي ناقل أمين الأسبارتيت Aspartate amino Transferase (AST) وناقل أمين الألنين Alanin Amino Transferase (ALT)، وإرتفاع في تركيز البروتين الفعال C-Reactive Protein (CRP) C، وإنخفاض في تركيز كل من البروتين الكلي Total protein، الألبومين Albumin، الكلوبيولين Globulin وكولستيرول-البروتينات الدهنية عالية الكثافة High Density Lipoproteins-cholesterol (HDL-c) وإرتفاع في تركيز حامض البوليك Uric acid، اليوريا Urea، والكرياتنين Creatinine فضلاً عن حدوث إنخفاض معنوي في تركيز السعة الكلية لمضادات الأكسدة Total Anti-oxidant Capacity (TAC) وتركيز أنزيم البارأوكسنيز Paraoxonase-1 (PON-1)، عند مستوى إحتمال ($P\leq0.01$)، كما أدت المعاملة بالكولستيرول في الذكور وإستئصال المبايض في الإناث إلىٰ إنخفاضٍ معنويٍ عند مستوى إحتمال ($P\leq0.01$) في تركيز هرمون الأديبونكتين Adiponectin، الهرمون المحفز للغدة الدرقية Thyroid Stimulating Hormone (TSH)، هرمون الثايروكسين Thyroxine (T_4)، وهرمون الثايرونين (T_3) Thyronine وإرتفاع في تركيز هرمون اللبتين Leptin لكلٍ من الذكور والإناث، وإنخفاض معنوي في تركيز الهرمونات الجنسية الذكرية ومنها الهرمون المحفز لتكوين النطف Spermatogenic Stimulating Hormone (SSH)، الهرمون المحفز للخلية الخلالية Interstitial Cell Stimulating Hormone (ICSH) وهرمون التستوستيرونTestosterone، فضلاً عن التأثيرات السلبية في الهرمونات الجنسية الأنثوية متمثلة بإرتفاع سلبي في تركيز الهرمون المحفز للحويصلات المبيضية Follicle Stimulating Hormone (FSH)، والهرمون المحفز للجسم الأصفر (LH)

Luteinizing Hormone، وإنخفاض في تركيز هرمون الإستروجين Estrogen، وبشكل عام أدت معاملة الأرانب النيوزلندية البيض من الذكور والإناث بعصير الرمان ومسحوق بذور الشوفان إلى تحسّن إيجابي لمعظم قيم المؤشرات السابقة، وقد أظهر أغلبها فرقاً معنوياً مقارنةً مع مجموعة السيطرة عند مستوى إحتمال ($P\leq0.01$)، وقد خفضّت أو منعت من التأثيرات السلبية للكولستيرول لدى الذكور وإستئصال المبايض عند الإناث، إذ أظهرت النتائج إرتفاعاً في المتغيرات الدموية وتركيز السعة الكلية لمضادات الأكسدة، وإرتفاع تركيز أنزيم PON-1 في مصل الدم، فضلاً عن تأثيراته الإيجابية في عدد من المتغيرات الكيموحيوية، الهرمونية، النسجية والمظهرية، أمَّا عقار السمفستاتين فكان له تأثيرات سلبية على المتغيرات الدموية وبعض المتغيرات الكيموحيوية والهرمونية وتأثيرات إيجابية على البعض الآخر، وأدت المعاملة بالكولستيرول وإستئصال المبايض والمعاملة بالسمفستاتين إلى حدوث تأثيرات سلبية في الصفات النسجية لأبهر وأكباد الذكور والإناث، وقد أظهر الفحص العياني ظهور تكدّس في الدهون حول الكلى نتيجة المعاملة بالكولستيرول وإستئصال المبايض، وإختزال هذه الدهون عند المعاملة بعصير الرمان ومسحوق بذور الشوفان وعقار السمفستاتين، وبيّنت الدراسة الحالية حصول إنخفاض معنوي في أوزان الأرانب النيوزلندية البيض من كلا الجنسين في المجاميع المعاملة بعصير الرمان، مسحوق بذور الشوفان، وعقار السمفستاتين، وإرتفاع في أوزان مجاميع الذكور المعاملة بالكولستيرول، ومجاميع الإناث المستأصلة المبايض مقارنة مع مجموعة السيطرة.

University of Mosul
College of Science
Biology Department

Physiological and Biochemical Effects of Simvastatin, Pomegranate juice (*Punica granatum*) and Oats Seeds (*Avina sativa*) in Healthy and Experimentally Induced Atherosclerotic New Zealand Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*)

Abeer Atallah Ayyed Al-hadidy

Ph.D. Thesis

In
Biology / Zoology

Supervised By

Assist. Prof.
Dr. Muntaha Mahmood Al-Kattan

Assist. Prof.
Dr. Muna Hussein Jankeer

1436 A.H. **2015 A.D.**

Summary

The current study was aimed to investigate and estimate the effect of adding cholesterol on standard ration at concentration of 260 mg /kg standard ration (s.r.), and also ovariectomy, on some physiological, biochemical and pathohistological changes of both sexes of New Zealand white rabbits. On other aspect a pomegranate juice at a dose of 6 ml/kg body weight (b.w.), and oat seeds powder at a concentration of 3000 mg/kg s.r. were used to overcome the negative effects of cholesterol and ovariectomy, as well as its roles in remodeling their experimentally defective tissue. Also simvastatin drug at a concentration of 0.3 mg/kg b.w. was used and compared with medical plants that used in this study in treating the increase of lipid profile to avoid the development of atherosclerosis, also investigated about its side effects on physiological, biochemical characters, also on morphological and pathohistological changes. This study was conducted on eighty New Zealand White rabbits of both sexes, in department of biology/ Collage of science/ University of Mosul, over the period from 15/1/2013 to 30/6/2013.

The treated rabbits were breaded in separated cages as 40 males and 40 females, all rabbits were divided randomly and equally males and females into eight groups, five for each group. Before the treatment, 20 females were subordinating to ovariectomy and after healing, all rabbits divided into groups, Male groups were as the following: First group (control): the treated animals underwent standard conditions of ration and water, and was given physiological normal saline. Second group: animals were given standard ration, and were treated with pomegranate juice at a dose of 6 ml/ kg b.w. orally. Third group: given oat seeds powder added to standard ration at a concentration of 3000 mg/ kg s.r., and were given physiological normal saline. Fourth group: given standard ration, and were treated with simvastatin drug at a concentration of 0.3 mg/kg b.w. Fifth group: given cholesterol powder added to standard ration at a concentration of 260 mg/ kg s.r. were given physiological normal saline. Sixth group: given cholesterol powder added to standard ration at a concentration of 260 mg/ kg s.r. and were treated with pomegranate juice at the a dose of 6 ml/ kg b.w. Seventh group: given cholesterol powder added to standard ration at a concentration of 260 mg/ kg s.r., and were treated with oat seeds powder added to standard ration at a concentration of 3000 mg/ kg s.r. and were given physiological normal saline. Eighth group: given cholesterol powder added to standard ration at a concentration of 260 mg/ kg s.r., and were treated with simvastatin drug at a concentration of 0.3 mg/kg b.w. while the female groups: The first four groups (without ovariectomy) treated as the same manner of male

groups whereas the fifth group: with removed ovaries and were given physiological normal saline. Sixth group: with removed ovaries and were given pomegranate juice at the dose 6 ml/ kg b.w. Seventh group with removed ovaries and were treated with oat seeds powder added to standard ration at a concentration of 3000 mg/ kg s.r. and were given physiological normal saline. Eighth group: with removed ovaries and were treated with simvastatin drug at a concentration of 0.3 mg/kg b.w. In all groups the treatment was continued daily for 8 weeks.

Both of experimental atherosclerosis by cholesterol in males and ovariectomy in females led to negative effects on blood variables, which characterized by a significant decrease at a probability level ($P \leq 0.01$) in the Total Red Blood Cells count (RBCs), Hemoglobin level (Hb) and ratio of Packed Cell Volume (PCV%), as well as decrease in Total White Blood Cells count (WBCs), in addition to negative impact on biochemical criteria of blood serum as compared with control group, which was represented by significant increase in the concentration of glucose, Total Cholesterol (TC), Triglycerides (TG), Very Low Density Lipoprotein-cholesterol (VLDL-c), as well as Low Density Lipoprotein-cholesterol (LDL-c), beside increase of activity of enzymatic Aspartate Amino Transferase (AST), Alanine Amino Transferase (ALT) as well as an increase in C Reactive Protein (CRP) and decrease of total protein, albumin, globulin, High Density Lipoproteins-cholesterol (HDL-c) and increase in concentration of uric acid, urea, creatinine, as well as significant decrease in Total Antioxidant Capacity (TAC), as well as decrease the concentration of Paraoxonase (PON-1) at a probability level ($P \leq 0.01$).

The treatment with cholesterol in males and ovariectomy in females led to significant decrease at a probability level ($P \leq 0.01$) in the concentration of Adiponectin hormone, Thyroid Stimulating Hormone (TSH), thyroxine (T_4) and thyronine (T_3) as well as an increase in the concentration of Leptin hormone for both males and females, and significant decrease in concentration of male sex hormones including Spermatogenesis Stimulating Hormone (SSH) and Interstitial Cells Stimulating Hormone (ICSH) and Testosterone hormone, in addition to the negative effects on female sex hormones represented by an negative increase in the concentration of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) and decrease in the concentration of estrogen hormone.

In general, New Zealand white rabbits treatment in both males and females with pomegranate juice or treated with oat seeds powder led to positive

improvement for all previous indicator values, and they had mostly compared with the control group at a probability level ($P \leq 0.01$), and they reduced or antagonized the harm effects of cholesterol in males, and the ovariectomy in females, as the results showed an increase in blood variables, total antioxidant capacity and the concentration of paraoxonase in blood serum, beside the positive effects in a number of biochemical, hormonal, histological and morphological variables with the loss of weight of rabbits as compared to the visible elevation in group of males that treated with cholesterol or ovaeiectomized females .

Simvastatin drug had a negative effects on blood variables and some biochemical and hormonal variables beside positive effects on the other variables, also the treatment with cholesterol and ovaiectomy, plus simvastatin drug led to negative effects on histological characters of aorta and liver of both males and females, beside this the visual examination showed accumulation of adipose tissues wrapping the renal tissue as a result of cholesterol treatment and ovariectomy, and reduction of this adipose tissues as a result of pomegranate, oats seeds powder and simvastatin drug treatment.

The current study shown a significant decrease in New Zealand white rabbit's weights of both sexes of the groups treated with pomegranate juice, oat seeds powder and simvastatin drug, while increase in the weights of males treated with cholesterol and ovariectomized female groups, compared with standard groups.