

Ministry of Higher Education &
Scientific Research
University of Mosul
College of Pharmacy



Comparative Cardio-hepato protective effects of S-Adenosyl Methionine and Silymarin against toxicity induced by 5-fluorouracil :An experimental study

A thesis
Submitted to the Council of
College of Pharmacy/University of Mosul
As a Partial Fulfillment of the Requirements for Master Degree in
Pharmacy By

Doha Ismail Abdulaziz Mohammed
(B.Sc. Pharmacy 2013)

Supervised by

Supervisor

**Dr. Musab Mohammed
Khalaf Mahmood**

Assist. Prof. in Pharmacology

Co-Supervisor

**Dr. Mohammed Khalid
Jamaludeen nori**

Assist. Prof. in Clinical
Biochemistry

September 2024 A.D.

Rabi- Al-Awal 1446 A.H

Summary

Drug-induced liver injury (DILI) and drug-induced cardiotoxicity (DICT) are two major problems associated with some medicines. There is a substantial association between these adverse drug effects that necessitate more research because they affect several organ systems.

Several liver damage cases can be brought on by drugs that harm the liver, ranging from mild elevation of liver enzymes to severe hepatotoxicity. On the other hand, "drug-induced cardiotoxicity" refers to the adverse effects of drugs on the heart, which can result in arrhythmias, cardiomyopathy, or heart failure.

Chemotherapy is essential for treating a variety of malignancies. One of these drugs is 5-fluorouracil (5-FU). When administered to patients with colon, breast, and other malignancies, 5-FU prevents rapidly dividing cells from synthesizing DNA, but it can be quite harmful to the liver and heart tissues. It is essential to constantly monitor liver and heart function during treatment, make required dose adjustments to chemotherapy, and offer supportive care in order to manage these potential problems and maximize patient safety and results. The current study evaluates the comparative effect of S-adenosyl methionine (SAME) and silymarin on 5-FU -induced hepatic and cardiac toxicity in male albino rats .

A randomized controlled experimental study on male albino rats was conducted at the Animal Laboratory House in the College of Veterinary Medicine at the University of Mosul.

Totally forty male albino rats divided in 5 groups (8 rats in each): control, 5-FU, SAME (100mg/kg), 5-FU plus 100 mg/kg SAME and 5-FU plus 200 mg/kg SIL. A single intraperitoneal injection of 100 mg/kg of 5-

FU was used to cause hepatic and cardiac toxicity given on day 14 of the study. The treatment group was given oral gavage of SAME for 14 days, the 5-FU plus SAME group given SAME for 13 days and 5-FU given on the day 14, the 5-FU plus SIL group receives 5-FU on day 14 after receiving SIL for 13 days ,whereas the control group is given distilled water for 14 days.

On the 15th day of the experiment, serum was collected and liver and heart tissues were removed to evaluate the rat model-5-FU's toxicity alone and in combination with SAME and SIL. After that, the liver and heart histological changes, liver function tests, serum cardiac enzyme testing, pro-oxidant/antioxidant status, and cyclooxygenase-2 expression (COX2) in hepatic and cardiac tissue are examined.

This study demonstrated that 5-FU increases levels of liver damage index (Total Bilirubin), cardiac enzymes (LDH1), malondialdehyde, in addition to increase in COX2 expression, and histological deterioration. However , the 5-FU medication reduces the overall capacity of antioxidants not significantly. On the other hand , SAME and SIL therapy reduced the level of liver function tests, cardiac enzymes, and oxidative stress,as well as decreased histological degenerations, and COX2 expression in liver and heart tissue,whereas increased overall antioxidant capacity not significantly.

The current study and findings demonstrate that SAME therapy offers therapeutic benefits for hepatic and cardiac toxicity. This is comparable to the effect of SIL which is known to have hepatic and cardiac protection. These findings may aid in a more thorough investigation of the advantages of SAME as a novel therapeutic approach for protecting the heart and liver from chemotherapy medications.



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة الموصل

كلية الصيدلة

مقارنة التأثيرات الوقائية القلبية - الكبدية لعقاري إس - ادينوسيل
ميثيونين والسليمارين ضد السمية الناجمة عن عقار هـ -
فلورويوراسيل : دراسة تجريبية

رسالة

قدمت الى مجلس

كلية الصيدلة/جامعة الموصل

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في الصيدلة

من قبل الطالبة

ضحى اسماعيل عبدالعزيز محمد

(بكالوريوس صيدلة ٢٠١٣)

بإشراف

المشرف المشارك

الدكتور

محمد خالد جمال الدين نوري

أستاذ مساعد في الكيمياء الحياتية السريرية

المشرف

الدكتور

مصعب محمد خلف محمود

أستاذ مساعد في علم الادوية

الخلاصة

يعد تلف الكبد الناجم عن الأدوية والسمية القلبية التي يسببها الدواء مشكلتين رئيسيتين مرتبطتين ببعض الأدوية. هناك ارتباط كبير بين هذه الأحداث الدوائية الضارة التي تتطلب المزيد من البحث لأنها تؤثر على العديد من أجهزة الجسم.

العديد من حالات تلف الكبد التي يمكن أن تسببها الأدوية والعلاجات التي تضر الكبد ، من الارتفاع الخفيف لإنزيمات الكبد إلى السمية الكبدية الشديدة. من ناحية أخرى ، تشير "السمية القلبية التي يسببها الدواء" إلى الجانب الضار.

العلاج الكيميائي ضروري لعلاج مجموعة متنوعة من الأورام الخبيثة. واحد من هذه الأدوية هو ٥-فلورويوراسيل . عندما يعطى لمرضى القولون والثدي والأورام الخبيثة الأخرى ، يمنع ٥-فلورويوراسيل الخلايا سريعة الانقسام من توليف الحمض النووي ، ولكنه قد يكون ضارا جدا بأنسجة الكبد والقلب. من الضروري مراقبة وظائف الكبد والقلب باستمرار أثناء العلاج ، وإجراء تعديلات الجرعة المطلوبة على العلاج الكيميائي ، وتقديم رعاية داعمة من أجل إدارة هذه المشاكل المحتملة وتحقيق أقصى قدر من سلامة المرضى والنتائج. تقوم الدراسة الحالية بتقييم تأثير إس-أدينوسيل-إل-ميثيونين على السمية الكبدية والقلبية التي يسببها ٥-فلورويوراسيل في ذكور الفئران البيضاء في مقارنتها مع سيليمارين.

للقيام بذلك ، أجريت دراسة تجريبية محكمة على ذكور الفئران البيضاء في مختبر بيت الحيوان في كلية الطب البيطري في جامعة الموصل.

تم إنشاء المجموعات الخمس التالية المكونة من أربعين ذكور جرذان بيضاء (٨ جرذان في كل منها) : مجموعة السيطرة ، ٥-فلورويوراسيل/إس ادينوسيل -ميثيونين (١٠٠ ملغم/كغم) ، ٥-فلورويوراسيل + إس ادينوسيل -ميثيونين (١٠٠ ملغم/كغم) ، ٥-فلورويوراسيل + سيليمارين (٢٠٠ ملغم/كغم). تم اعطاء حقنه واحده من ٥-فلورويوراسيل بجرعه (١٠٠ ملغم/كغم) لاحداث السمية الكبدية والقلبية اعطيت في اليوم ١٤ من الدراسة. وحصلت مجموعة العلاج على جرعة فموية من إس ادينوسيل -ميثيونين لمدة ١٤ يوما. واعطيت مجموعة ٥-فلورويوراسيل مع إس ادينوسيل -ميثيونين لمدة ١٣ يوما ٥-فلورويوراسيل في اليوم ١٤ ، وتلقت مجموعة ٥-فلورويوراسيل مع السيليمارين الفلورويوراسيل في اليوم ١٤ بعد تلقي السيليمارين لمدة ١٣ يوما. في حين اعطيت المجموعة المسيطرة الماء المقطر لمدة ١٤ يوما.

في اليوم الخامس عشر من التجربة، تم جمع المصل وإزالة أنسجة الكبد والقلب لتقييم سمية الفئران نموذج ٥-فلورويوراسيل وحده وبالأشتراك مع إس ادينوسيل -ميثيونين و سيليمارين . بعد ذلك ، تم فحص الفحص النسيجي للكبد والقلب ، واختبارات وظائف الكبد ، واختبار إنزيم القلب في الدم ، والحالة المؤيدة للأكسدة / مضادات الأكسدة ، وتعبير انزيمات الأكسدة الحلقية في الأنسجة الكبدية والقلبية.

أظهرت هذه الدراسة ان ٥-فلورويوراسيل زاد من مستويات مؤشر تلف الكبد (إجمالي البيليروبين) وانزيمات القلب والمالونديالدهيد، وتعبير انزيمات الأكسدة الحلقية ، والتدهور النسيجي كانت مؤشرا على السمية الكبدية والسمية القلبية الناجمة عن ٥-فلورويوراسيل ، بالإضافة إلى ذلك ، قلل دواء ٥-فلورويوراسيل من القدرة الإجمالية لمضادات الأكسدة. وفي الوقت نفسه ، قلل علاج إس

الخلاصة

ادينوسيل -ميثونين و سيليمارين من مستوى اختبارات وظائف الكبد، وإنزيمات القلب، والإجهاد التأكسدي، والتتسكس النسيجي، وتعبير انزيمات الأكدسة الحلقية في أنسجة الكبد والقلب وزيادة القدرة الإجمالية المضادة للأكدسة.

أظهرت الدراسة والنتائج الحالية أن علاج اس ادينوسيل -ميثونين يقدم فوائد علاجية للسمية لكبدية والقلبية. يمنع اس ادينوسيل - ميثونين الآثار السلبية لل ٥-فلورويوراسيل ,ويبدو أن الفوائد العلاجية ل اس ادينوسيل - ميثونين ضد السمية الكبدية والقلبية التي يسببها ٥-فلورويوراسيل ترجع إلى خصائصه المضادة للأكدسة والمضادة للالتهابات، والتي تمنحه أيضا إجراءات وقائية للكبد والقلب. هذا مشابه لتأثير السيليمارين المعروف أنه يتمتع بحماية كبدية وقلبية. قد تساعد هذه النتائج في إجراء تحقيق أكثر شمولا لمزايا اس ادينوسيل -ميثونين كنهج علاجي جديد لحماية القلب والكبد من أدوية العلاج الكيميائي.