

دراسة دور مادة Quercetin في تلطيف الآثار الجانبية للعقار المضاد للسرطان Doxorubicin في النشاط الكهربائي للقلب في ذكور الأرانب المحلية.

د. حيدر عبد الكاظم الزامل
كلية الطب البيطري / جامعة القاسم الخضراء

جميل كريم والى
كلية التربية / جامعة القادسية

jem.univer@yahoo.com

الملخص

هدفت الدراسة إلى تحديد التأثير العلاجي لمادة Quercetin في تلطيف التأثيرات السمية لعقار Doxorubicin في النشاط الكهربائي للقلب، أجريت التجربة في البيت الحيواني التابع لكلية التربية/جامعة القادسية واستمرت لمدة 28 يوماً استخدم فيها 32 من ذكور الأرانب المحلية والتي وزعت عشوائياً إلى أربعة مجاميع متساوية تم معاملتها على النحو التالي: مجموعة السيطرة جرعت بالماء المقطر يومياً وحقت أسبوعياً 4 مل من المحلول الفسيولوجي، مجموعة المعاملة الأولى جرعت بمادة Quercetin بتركيز 10mg/kg يومياً وحقت أسبوعياً 4 مل من المحلول الفسيولوجي، مجموعة المعاملة الثانية حقت الحيوانات أسبوعياً بعقار Doxorubicin بتركيز 4mg/kg وكان الحقن متزامناً مع تجريع الحيوانات بالماء المقطر يومياً، مجموعة المعاملة الثالثة جرعت الحيوانات بمادة Quercetin بتركيز 10mg/kg يومياً مصحوباً بحقن الحيوانات بعقار Doxorubicin بتركيز 4mg/kg أسبوعياً، بينت النتائج أن معاملة ذكور الأرانب المحلية بعقار Doxorubicin في المجموعة الثانية أدى إلى حصول انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الصوديوم في مصل دم هذه الحيوانات مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجاميع المعاملات الأولى والثالثة، في حين أظهرت كل من مجاميع المعاملات الأولى والثالثة عدم وجود فروق معنوية ($P > 0.05$) بينها وبين مجموعة السيطرة، كما أن نتائج مستويات البوتاسيوم والكالسيوم أشارت وبشكل واضح إلى وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى كل من البوتاسيوم والكالسيوم في مجموعة المعاملة الثانية بالمقارنة مع نتائج مجموعة السيطرة ومجموعة المعاملة الأولى، بالمقابل انخفض مستوى هذه الأيونات بشكل معنوي ($P < 0.05$) في المجموعة الثالثة مقارنة مع المجموعة الثانية وقد تزايد هذا الانخفاض إلى حد انعدمت معه المعنوية ($P > 0.05$) مقارنة مع المستوى الطبيعي لهذه الأيونات في مجموعة السيطرة ومجموعة المعاملة الأولى، كما أظهرت التخطيط القلبي الكهربائي النتائج عدم حصول اختلاف معنوي ($P > 0.05$) في ارتفاع كل من الموجات P, Q, R فيما بين مجاميع التجربة، في حين تسببت معاملة حيوانات المجموعة الثانية بعقار Doxorubicin في حصول زيادة معنوية ($P < 0.05$) في نتائج ارتفاع موجة T مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجاميع المعاملات الأولى والثالثة، أدى الحقن بعقار Doxorubicin إلى زيادة معنوية ($P < 0.05$) في طول هذه الموجة وكذلك في طول الفترات QT و ST في مجموعة المعاملة الثانية وذلك بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، كما أشارت النتائج إلى عدم حصول أي اختلاف معنوي ($P > 0.05$) في طول الفترة QT والفترة ST بين مجاميع الدراسة الحالية التي كانت مادة Quercetin جزءاً من معاملتها وهي مجاميع المعاملات الأولى والثالثة مقارنة بمجموعة السيطرة، نستنتج مما تقدم أن لمادة Quercetin دور مهم في المحافظة على الشكل الطبيعي لرسم القلب الكهربائي ومستوى الأيونات ذات العلاقة بنشاط القلب الكهربائي.

الكلمات المفتاحية: تخطيط القلب الكهربائي، السرطان، Quercetin، Doxorubicin.

STUDY THE ROLE OF QUERCETIN IN EMULATION THE SIDE EFFECTS OF ANTICANCER DRUG DOXORUBICIN IN ELECTRICAL ACTIVITY OF THE HEART IN MALE LOCAL RABBITS.

Jameel K. Wali
Coll. Of education
Al-qadisiya university

Dr. Hayder. N. Al-Zamely
Coll. Of veterinary medicine
Al-qasim university

jem.univer@yahoo.com

Abstract

The aim of this study was to detect the treatment effect of Quercetin in emulsion the toxic effect of Doxorubicin drug in heart function in 32 locale male rabbits divided randomly into four groups treated for 28 days as follow: control group orally given distal water daily and injected with 4ml normal saline weekly, first treatment group given orally 10mg/kg Quercetin daily and injected with 4ml normal saline weekly, Second treatment group injected with 4mg/kg doxorubicin weekly and given orally distal water daily, while third treatment group given 10mg/kg Quercetin daily and injected with 4mg/kg doxorubicin weekly. The results showed there is significant decrease ($P < 0.05$) in sodium level in the second group treated with doxorubicin in compared with control, first and third groups,

conversely first and second groups shows no significant difference ($P>0.05$) compared with control group. The results of potassium and calcium showed there is significant increase ($P<0.05$) in second group compared with control group and first group, while ions levels significantly decreased ($P<0.05$) in the third group compared with second group and closed to the normal range in control and first groups.

The results of electrocardiogram showed there is no significant deference ($P>0.05$) in P, Q, R waves amplitude among all the groups of the experiment. Treated the animals in second group with Doxorubicin caused significantly increase ($P<0.05$) in T wave amplitude compared with control, first and third groups, as well as doxorubicin injection in the second group caused significant prolongation ($P<0.05$) T, QT and ST intervals compared with the rest groups of the experiment. The results showed there is no significant deference ($P>0.05$) in T wave and QT and ST intervals in all groups which treated with Quercetin (Firs and third) compared with the control group. As result of that we suggest that Quercetin has very important role in the maintains on the normal electrocardiogram and the normal level of ions related with electrocardiogram.

Key words: Electrocardiogram, Cancer, Doxorubicin, Quercetin.

الخلايا القلبية (Ueno وجماعته، 2006)، والتي تبدأ عادة بعد اكتمال الجرعة التراكمية من Doxorubicin وتؤثر على 1.7 % تقريبا من مرضى السرطان بحسب مقدار الجرعة المستخدمة في العلاج وهذا النوع من اعتلال القلب يسبب توسع في ردهات القلب وتضخم في جدران البطين مما يؤدي إلى اعتلال في عضلة القلب لأن هذا العقار ينتشر بشكل واسع في أنسجة القلب وهذا يعزى إلى قابليته العالية على الارتباط مع cardiolipin وهو phospholipid يتواجد على الغشاء الداخلي للميتوكوندريا (Takemura وFujiwara، 2007). الفلافونيدات واحدة من أهم المواد الفعالة المستخلصة من النباتات الطبية والمستخدمة في علاج الكثير من الأمراض لما تمتلكه من قدرة عالية على العمل كمضاد للأكسدة لمقاومة فعل الجذور الحرة التي تنتجها العوامل المرضية ومادة Quercetin تحديداً واحدة من فئة الفلافونيدات التي تدعى بالفلافانول (Flavanols) والتي تشكل العمود الفقري للعديد من الفلافونيدات (Madhavan وجماعته، 2009)، كما تعد أهم أنواع الفلافونيدات ذات العلاقة الوثيقة بالأمراض القلبية بشكل خاص والعديد من الأمراض الأخرى التي قد تصيب الجسم إذ أن أهم الخواص الطبيعية لمادة Quercetin هي قدرتها على العمل كمضاد للأكسدة من خلال معادلة الجذور الحرة وتخليص الجسم من أثارها الضارة (Hubbard وجماعته، 2006)، وقد بين Ali وجماعته (2010) أن لمادة Quercetin تأثير إيجابي في تثبيط العوامل التي تسبب حصول الأمراض الوعائية القلبية، فمادة Quercetin تمتلك العديد من الفوائد العلاجية لصحة الإنسان فهي ذات فائدة في حماية القلب والأوعية الدموية، مضاد للسرطان، مضاد أكسدة، أضف إلى ذلك فإن مادة Quercetin مضادة لداء السكر ومضادة لتصلب الشرايين ومضادة للالتهابات ومن المعروف أن لها دور مهم وفعال في الحماية والعلاج للعديد من الأمراض كما أنها يمكن أن تستخدم كمكمل غذائي (Verhoeven وجماعته، 2002).

أشار Sim وجماعته (2007) إلى أن مادة Quercetin تعد أكثر أنواع الفلافونيدات فعالية كمضاد أكسدة بسبب تركيبها الكيميائي الحاوي على مجموعة هيدروكسيل OH في الحلقات B, C، وأن الخاصية المضادة للأكسدة لهذه

المقدمة

يعتبر مرض السرطان من أخطر الأمراض المعروفة وللحد من خطورة هذا المرض يتم اللجوء إلى استخدام طرق علاجية مختلفة مثل العلاج بالإشعاع والتدخل الجراحي ولكن الطريقة الأكثر استخداماً وعلى مديات طويلة هي طريقة العلاج الكيماوي الذي يعمل على قتل الخلايا السرطانية التي تتكاثر بسرعة ولكن فعل العلاج الكيماوي وتأثيراته قد تُضر أيضاً بالخلايا الطبيعية في جسم الكائن الحي كحوادث عرضية لفعل هذه المواد العلاجية مما يؤدي بالنتيجة إلى معظم التأثيرات الجانبية السلبية غير المرغوب فيها وتقنيات وتختلف هذه التأثيرات الجانبية حسب نوع الأدوية الكيماوية المستخدمة إذ قد تلحق أضرار ببعض أعضاء الجسم مثل عضلة القلب Cardiotoxicity وغيرها العديد من الآثار السلبية في الجسم لأنها تسبب توليد أنواع مختلفة من الجذور الحرة في أجهزة الجسم المختلفة (Danesi وجماعته، 2002).

يتضمن العلاج الكيماوي استخدام مجموعة من المضادات الحيوية المعروفة باسم Anthracycline antibiotics والتي تضم سبعة أنواع مختلفة من العقارات ولكن يعد عقار Doxorubicin المعزول من بكتريا Streptomyces peucetius واحد من أوائل العلاجات الكيماوية المكتشفة ويعتبر هذا العقار من أهم العقارات في هذه المجموعة والأكثر استخداماً في علاج مختلف أنواع الأورام السرطانية ولكنه في الوقت نفسه يعتبر أكثر أنواع العلاجات الكيماوية من حيث التأثير السلبى على القلب مؤدياً إلى حدوث العديد من المشاكل في عمل عضلة القلب أو ما يعرف باسم Cardiomyopathy فقد لوحظ أن التداوي بهذا العلاج يؤدي إلى زيادة مستوى الأنواع الاوكسجينية الفعالة Reactive oxygen species (ROS) ذات التأثير الضار على خلايا الجسم (Chaterjee وجماعته، 2010)، فرغم هذه الفائدة العظيمة في القضاء على السرطان إلا أن عقار Doxorubicin يمكن أن يسبب اعتلال في عضلة القلب بالية غير معروفة بشكل محدد أو مفهوم بشكل كامل لكن العديد من البحوث والدراسات أشارت إلى أن هذا العقار يمكن أن يسبب هذا التأثير الجانبي الضار أما من خلال الإجهاد التأكسدي بواسطة توليد الجذور الحرة أو أن يسبب خلل في مايتوكوندريا

للكهربائية يتم وضع كمية كافية من الجل الخاص على مواقع ربط الأقطاب التي تربط في مواضعها المحددة على الأطراف الأمامية والخلفية ويتم انتظار اللحظة المناسبة من استقرار وهدوء للحيوان عندها يضغط على زر البداية لبدأ عملية التخطيط القلبي.

الفحوصات الكيموحيوية

تم إجراء فحوصات كل من Na^+ , K^+ , Ca^+ باستخدام جهاز Mindray BS-120 ومبدأ عمل هذا الجهاز مماثل تماما لعمل جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer وهو جهاز يعمل بشكل ألي بالكامل يعتمد على قراءة الشدة الامتصاصية حسب الأطوال الموجية التالية (Na 430nm, K 580nm, Ca 670nm).

التحليل الإحصائي

أخضعت النتائج للتحليل الإحصائي لمعرفة الفروق المعنوية بين معدلات المعايير المدروسة في المجموع المختلفة وقد حددت الفروق المعنوية على مستوى احتمال ($P < 0.05$) باستخدام تحليل التباين الأحادي One Way Analysis of Variance (ANOVA) باعتماد برنامج SPSS الإصدار 17.0 لسنة (2002).

النتائج والمناقشة

مستويات الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم Na^+ , K^+ and Ca^+ levels

أشارت النتائج في الجدول (1) إلى أن معاملة ذكور الأرنب المحلية بعقار Doxorubicin في المجموعة الثانية أدى إلى حصول انخفاض معنوي ($P > 0.05$) في مستوى الصوديوم في مصل دم هذه الحيوانات مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجاميع المعاملات الأولى والثالثة، من جانب آخر فقد أظهرت كل من مجاميع المعاملات الأولى والثالثة والتي جرعت بمادة Quercetin عدم وجود فروق معنوية ($P > 0.05$) بينها وبين مجموعة السيطرة إذ شهدت هذه المعاملات تحسنا ملحوظا في مستوى الصوديوم بشكل مقارب لمجموعة السيطرة ومرتفع معنويا ($P < 0.05$) مقارنة بمجموعة المعاملة الثانية.

إن نتائج التحليل الإحصائي لمستويات البوتاسيوم والكالسيوم الجدول (1) أشارت وبشكل واضح إلى وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى كل من البوتاسيوم والكالسيوم في مجموعة المعاملة الثانية والتي تم معاملتها بعقار Doxorubicin منفردا وذلك عند مقارنة نتائجها مع نتائج مجموعة السيطرة ومجموعة المعاملة الأولى، كما نلاحظ من خلال النتائج أن مزامنة التجريب بمادة Quercetin في مجموعة المعاملة الثالثة قد أدى إلى خفض مستوى هذه الايونات بشكل معنوي ($P < 0.05$) في هذه المجموعة مقارنة مع المجموعة الثانية في حين انعدمت المعنوية ($P > 0.05$) مقارنة مع المستوى الطبيعي لهذه الايونات في هذه المجموعة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة المعاملة الأولى.

المادة الفعالة تعتمد بشكل كبير على العدد الموجود من مجاميع OH، بما أنه لكل حركة من حركات رسم القلب معنى وسبب كما أن لكل جزء من هذه الموجات توقيت محدد وحجم معين وشكل معروف إذا اختلف هذا التوقيت أو تغير شكل الرسم فان هذا قد يشير إلى حالة مرضية في القلب أو مشكلة معينة مما يساعد في تقييم مدى انتظام الإيقاع أو النسق القلبي (Davey, 2010)، لذا كان الهدف من هذه الدراسة تقييم دور مادة Quercetin في منع التأثيرات السلبية على وظيفة القلب التي قد يسببها عقار Doxorubicin وذلك من خلال دراسة شكل الرسم الكهربائي للقلب ومستوى بعض الايونات ذات العلاقة الوثيقة بنشاط القلب الكهربائي وكذلك تحديد بعض التغيرات التركيبية التي قد تطرأ على جدار البطين الأيسر وقطر الشريان الأبهري.

طرائق العمل

أجريت الدراسة الحالية في البيت الحيواني التابع لكلية التربية/ قسم علوم الحياة/ جامعة القادسية واستمرت التجربة لمدة 28 يوما متتالية استخدمت فيها ذكور الأرنب المحلية كمثال على اللبائن في هذه التجربة إذ استخدم 32 ذكر من الأرنب المحلية ذات أعمار تراوحت بين 7-8 أشهر وبواقع أوزان يتراوح بين (1400-2000) غم تم معاملتها كما يلي: مجموعة السيطرة (C) : بواقع 8 حيوانات جرعت 4 مل من الماء المقطر بشكل يومي وحقت أسبوعيا 4 مل من المحلول الفسيولوجي عن طريق الوريد الحافي للأذن، مجموعة المعاملة الأولى (T1): بواقع 8 حيوانات جرعت بمادة Quercetin بتركيز 10mg/kg يوميا لمدة 28 يوما متتالية وحقت أسبوعيا 4 مل من المحلول الفسيولوجي عن طريق الوريد الحافي للأذن marginal vein، مجموعة المعاملة الثانية (T2): بواقع 8 حيوانات حقت بعقار Doxorubicin بتركيز 4mg/kg أسبوعيا عن طريق الوريد الحافي للأذن وجرعت 4 مل من الماء المقطر بشكل يومي، مجموعة المعاملة الثالثة (T3) : بواقع 8 حيوانات جرعت بمادة Quercetin بتركيز 10mg/kg يوميا لمدة 28 يوما متتالية مصحوبا بحقن الحيوانات في اليوم الأول للتجربة بعقار Doxorubicin بتركيز 4mg/kg واستمر الحقن بعد ذلك بواقع سبعة أيام حتى انتهاء مدة التجربة 28 يوما.

المعايير المدروسة

تخطيط القلب

استخدم في هذه العملية جهاز تخطيط قلبي كهربائي من نوع (MEDICARE model ECG-2201 G China) تم تنظيم حساسية الجهاز على أساس أن كل 10 mm = 1 mV وسرعة ورق التخطيط 50 mm/sec، تسبق عملية تخطيط القلب بيوم واحد عملية إزالة كاملة للشعر من مواضع ربط الأقطاب في أماكنها المخصصة في الأطراف الأربعة، عملية تخطيط القلب تتم بوضع الأرنب على منضدة خاصة تم تصنيعها دويا لهذا الغرض ويترك الحيوان 2-3 دقيقة لكي يبدأ علما أن العملية تتم بدون تخدير الحيوانات ولضمان توصيل أفضل

جدول (1): تأثير المعاملة بمادة Quercetin وعقار Doxorubicin في مستوى بعض الايونات ذات العلاقة الوثيقة بنشاط القلب في ذكور الأرانب المحلية.

المعايير المجموعة	Ca ⁺⁺ mg/dl	K ⁺ mmol/L	Na ⁺ mmol/L
السيطرة	12.00±0.26 b	4.80±0.26 b	141.93±0.47 a
المعاملة الأولى	11.35±0.36 b	4.66±0.2 b	142.27±0.36 a
المعاملة الثانية	14.91±0.34 a	5.21±0.21 a	135.42±0.48 b
المعاملة الثالثة	11.48±0.25 b	4.87±0.18 b	143.68±0.36 a

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي

كما ان هذا العقار في الوقت نفسه يرتبط مع قنوات الكالسيوم في حويصلات أطراف الشبكة الاندوبلازمية ويزيد من احتمالية فتح هذه القنوات وتحرير الكالسيوم إلى الساييتوبلازم فعقار Doxorubicin يقلل محتوى الشبكة الاندوبلازمية من الكالسيوم بنسبة لا تقل عن 15% (Rosana وجماعته، 2014).

إن آلية عقار Doxorubicin في تثبيط هذه المضخات يكون من خلال توليد الجذور الحرة وبيروكسدة الدهن في الأغشية التي تتواجد فيها هذه المضخات فتتولد مجاميع Sulfhydryl التي ترتبط مع مواقع تنظيم هذه القنوات وتعمل على تثبيط عملها (Ito وجماعته، 1990)، وأن تثبيط مضخة Na⁺-K⁺ ATPase يمنع عودة ايونات البوتاسيوم إلى داخل الخلية وبالتالي ارتفاع مستواه في المصل وكذلك فان تثبيط هذه المضخة يتعارض مع الخروج المفترض لايونات الصوديوم من داخل الخلية إلى الخارج وينتج عن ذلك انخفاض مستواه خارج الخلية (Jorgensen وجماعته، 2003).

ان عدم خروج الصوديوم وتراكمه داخل الخلية وتثبيط مضخات إرجاع الكالسيوم في الشبكة الاندوبلازمية يضاف إلى ذلك زيادة احتمالية فتح قنوات إخراج الكالسيوم من مخازنها في الشبكة الاندوبلازمية بسبب عقار Doxorubicin، كل هذا يرفع مستوى الكالسيوم في ساييتوبلازم الخلايا وقد يؤدي إلى تنشيط آلية تبادل الكالسيوم مع الصوديوم Na⁺-Ca⁺⁺ exchanger التي تعمل على تدفق ايونات الكالسيوم إلى خارج الخلية حسب تدرج الشحنات باتجاه ارتفاع مستوى الشحنات الموجبة في الداخل وعدم قدرة الصوديوم على مغادرة الخلية وبهذا يرتفع مستوى الكالسيوم خارج الخلية (Rosana وجماعته، 2014).

من هذا المنطلق فإن تنشيط هذه المضخات يمكن يقدم التفسير الأمثل لارتفاع مستوى الصوديوم وانخفاض مستوى كل من البوتاسيوم والكالسيوم في مجموعة المعاملة الثالثة وعودة مستويات هذه الايونات بشكل مقارب من المستوى الطبيعي في مجموعة السيطرة ومجموعة المعاملة الأولى، لان ذلك قد يعزى إلى قدرة مادة Quercetin على تنشيط عمل مضخة Na⁺-K⁺ ATPase (18)، لأنها تمتلك تأثير كبير على عملية النقل الفعال من خلال تنشيط مضخة Na⁺-K⁺

بما أن تخطيط القلب الكهربائي هو عبارة عن رسم تخطيطي يعبر عن التغيرات التي تحدث في تراكيز الشحنات الموجبة والسالبة على جانبي غشاء الخلية العضلية القلبية المجهز بقنوات ومضخات خاصة لمرور الشحنات والتي تتمثل بأيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم، وهذه الايونات وبالأخص الصوديوم والبوتاسيوم والكيفية والتنسيق العالي الذي تتحرك به عبر الغشاء تعتبر أساسية لإدامة عمل واستتباب الجهاز القلبي الوعائي (Madias و Adroque، 2007)، لذا نعتقد أن تفسير أي تغير يطرأ على شكل رسم التخطيط القلبي يحتاج في البداية إلى تفسير التغيرات التي طرأت على مستويات هذه الايونات تحديداً.

إن الانخفاض المعنوي في مستوى الصوديوم وبالمقابل الزيادة المعنوية في مستوى البوتاسيوم والكالسيوم التي شهدتها نتائج فحوصات مصل دم حيوانات مجموعة المعاملة الثانية الجدول (1) يمكن أن يعزى إلى تأثير حقن حيوانات هذه المجاميع بعقار Doxorubicin، لان الفعل التدميري لعقارات Anthracycline على وظيفة وشكل الخلية القلبية قد يعزى إلى تثبيط المضخات الأيونية مثل مضخة Na⁺-K⁺ ATPase وإحداث اضطراب في الكالسيوم وارتفاع مستواه مسببا حالة calcium-overload (Ragunand وجماعته، 1999)، وقد تبين من خلال الدراسات أن عقار Doxorubicin وهو احد أهم عقارات هذه المجموعة انه مثبط فعال لثلاثة أنواع مهمة من المضخات الأيونية في أنواع مختلفة من الخلايا فهو مثبط لمضخة ATPase Ca⁺⁺ في الشبكة الاندوبلازمية ومضخة Na⁺-K⁺ ATPase في أغشية الخلايا العضلية القلبية والهيكلية وكذلك مضخة FOF1 في مايتوكوندريا الخلايا القلبية التي تكون مسئولة عن توفير ATP لعمليات النقل الفعال (Boucek وجماعته، 1987).

كما أن الدراسات السريرية والتجريبية بينت أن التغيرات الشكلية في المراحل المبكرة لاعتلال عضلة القلب Cardiomyopathy الذي يسببه عقار Doxorubicin يستهدف الشبكة الاندوبلازمية وهي النظام الغشائي الخلوي الداخلي المسئول عن استتباب الكالسيوم في قلب اللبائن البالغة فيمكن أن تكون هي الهدف الأول لعقار Doxorubicin لإحداث تأثيره المدمر للخلايا القلبية وتثبيط مضخات الكالسيوم

لمضخة الصوديوم تساعد في عودة الصوديوم إلى خارج الخلية وارتفاع مستواه وكذلك إرجاع البوتاسيوم إلى داخل الخلية وخفض مستواه في الخارج، أضف إلى ذلك إن تنشيطها لمضخة الكالسيوم على جدران الشبكة الاندوبلازمية يسهل عمل هذه المضخة بإرجاع الكالسيوم إلى مخازنها في حويصلات هذه الشبكة وتقليل خروجه إلى خارج الخلية وبذلك ينخفض مستواه في مصل الدم.

تخطيط القلب الكهربائي

ارتفاع الموجات (P, Q, R mV)

تشير النتائج المبينة في الجدول (2) إلى حصول زيادة غير معنوية ($P>0.05$) في ارتفاع (فولتية) كل من الموجات P, Q, R في المجموعة الثانية التي تم معاملتها بعقار Doxorubicin بشكل منفرد مقارنة مع مجموعة السيطرة وباقي مجاميع المعاملات في دراستنا الحالية، من جانب آخر لوحظ بان مجموعة المعاملة الرابعة التي تم معاملتها بمادة Quercetin وعقار Doxorubicin بشكل متزامن لم تظهر اختلافاً معنويًا ($P>0.05$) بالنسبة لارتفاع هذه الموجات مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة المعاملة الأولى.

ارتفاع الموجة (T mV)

يلاحظ من الجدول (2) والشكل (2) إن معاملة حيوانات المجموعة الأولى بمادة Quercetin قد حافظ على شكل موجة T ضمن الحدود المفترضة للارتفاع الطبيعي لهذه الموجة وغير المعنوي ($P>0.05$) بالمقارنة مع ما تبين في رسم القلب الكهربائي لحيوانات مجموعة السيطرة الشكل (1)، في حين ظهر أول أشكال التغير في التخطيط القلبي في شكل الموجة T في مجموعة المعاملة الثانية الشكل (3) إذ تسببت معاملة حيوانات هذه المجموعة بعقار Doxorubicin في حصول زيادة معنوية ($P<0.05$) في نتائج ارتفاع الموجة T مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجاميع المعاملات الأولى والثالثة الشكل (4).

ATPase وكذلك تبادل الهيدروجين مقابل الصوديوم حسبما أشار إليه Mishra و Rizvi (2012) في دراسة أجريت على مرضى السكر.

فتناول مادة Quercetin مرتبط بشكل معنوي مؤثر في تلطيف مؤشرات الإجهاد التأكسدي وزيادة فعالية مضخة Na^+ -ATPase وكذلك زيادة التعبير الجيني عن بروتين هذه المضخة في الأغشية وذلك لكون الإجهاد التأكسدي مرتبط مع إضعاف فعالية هذه المضخة و/أو التعبير الجيني عن البروتين المكون لها (Bashir وجماعته، 2014)، كما أن مادة Quercetin قادرة على تنشيط مضخة Ca^+ ATPase في عضلات الارانب (Petronela وجماعته، 2014)، أضف إلى ذلك فإن تأثير مادة Quercetin كمانع أكسدة وقدرتها على تحسين وظيفة المايوتوكوندرريا والخلية وحماية القلب بشكل عام من المحتمل أن تتم من خلال المحافظة على توازن الكالسيوم داخل وخارج الخلية (Saleh و Ibrahim، 2012)، ونتيجة لوجود خلل في التوازن بين دخول وخروج الصوديوم، فإن الفينولات المتعددة الفلافونيدية مثل مادة Quercetin تثبط وبشكل مباشر قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتية $\text{voltage gated- Na}^+$ channels التي تفتح وتسمح بدخول الصوديوم عند سريان موجة زوال الاستقطاب وربما هذه هي الميكانيكية التي تحمي بواسطة القلب وبذلك فإن هذه المادة تمنع تبادل الكالسيوم مع الصوديوم وتجمعه بتركيز عالي داخل الخلية قبل خروجه مما يقلل أو يمنع تضرر الخلية بسبب زيادة التقلص hypercontracture وحدوث حالات اضطراب في نسق القلب arrhythmias (Wallace وجماعته، 2006).

إذن خلاصة ما تقدم عقار Doxorubicin يثبط مضخة الصوديوم - بوتاسيوم فيخفض مستوى البوتاسيوم داخل الخلية دون المستوى المطلوب لعودة استقطاب غشاء الخلية وبالمقابل يرتفع مستوى الصوديوم داخل الخلية نتيجة دخوله من قنوات الصوديوم المعتمدة على الفولتية وهذا الارتفاع يحفز خروج الكالسيوم من الخلية بالية تبادل صوديوم مع الكالسيوم الذي لا يتمكن من العودة إلى مخازنه في الشبكة الاندوبلازمية بسبب تثبيط مضخات الكالسيوم في جدران هذه المخازن تحت تأثير عقار Doxorubicin، في حين أن مادة Quercetin بتنشيطها

جدول (2): تأثير المعاملة بمادة Quercetin وعقار Doxorubicin على ارتفاع موجات تخطيط القلب الكهربائي.

المعايير المجموعة	P mV	Q mV	R mV	T mV
السيطرة	0.054±0.019 a	0.121±0.016 a	0.195±0.016 a	0.156±0.031 b
المعاملة الأولى	0.05±0.011 a	0.120±0.037 a	0.196±0.014 a	0.157±0.04 b
المعاملة الثانية	0.06±0.017 a	0.123±0.015 a	0.20±0.04 a	0.260±0.8 a
المعاملة الثالثة	0.052±0.019 a	0.126±0.034 a	0.197±0.037 a	0.181±0.037 b

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي

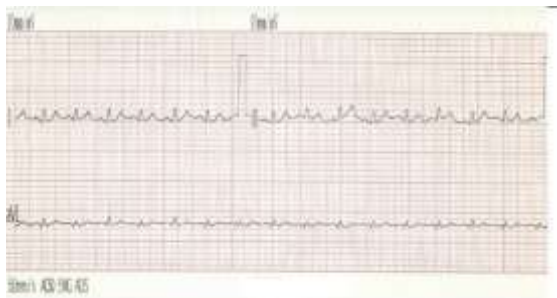
الشكل (4) مع الحقن بعقار Doxorubicin كان لها أثر واضح في تقليل طول موجة T وبشكل معنوي ($P < 0.05$) بالمقارنة مع الحقن بهذا العقار منفرداً في مجموعة المعاملة الثانية وتؤكد ذلك من خلال التقارب بين طول الموجة T في المجموعة الثالثة ومجموعة السيطرة ومجموعة المعاملة الأولى إذ لم نلاحظ وجود أي فرق معنوي ($P > 0.05$) بين هذه المجموعات (الجدول (3)).

طول الفترة QT والفترة ST

تشير النتائج المبينة في الجدول (3) إلى عدم حصول أي اختلاف معنوي على مستوى ($P > 0.05$) في طول الفترة QT والفترة ST بين مجاميع الدراسة الحالية التي كانت مادة Quercetin جزءاً من معاملتها وهي مجاميع المعاملات الأولى والثالثة مقارنة بمجموعة السيطرة، وعلى العكس تماماً فإن مجموعة المعاملة التي اقتصرت معاملتها على عقار Doxorubicin منفرداً وهي مجموعة المعاملة الثانية الشكل (3) شهدت إطالة معنوية ($P < 0.05$) في الفترة QT والفترة ST مقارنة بكل مجاميع المعاملات في الدراسة الحالية بما فيها مجموعة السيطرة.



شكل (2): تخطيط القلب الكهربائي في مجموعة المعاملة الأولى، جرعت مادة Quercetin بتركيز 10mg/kg.



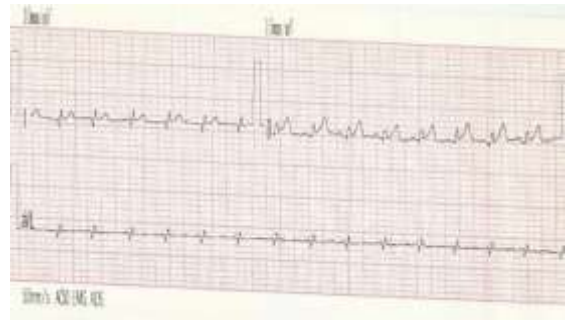
شكل (4): تخطيط القلب الكهربائي في مجموعة المعاملة الثالثة، جرعت بمادة Quercetin بتركيز 10mg/kg يومياً، وحقنت بعقار Doxorubicin بتركيز 4mg/kg أسبوعياً.

طول الموجات P sec و Q sec

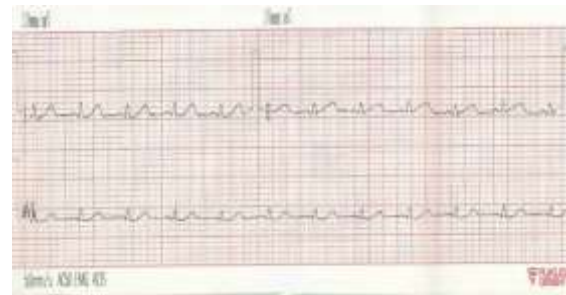
يبين الجدول (3) حصول ارتفاع طفيف غير معنوي ($P > 0.05$) في طول الموجة P في المجموعة الثانية وذلك بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ومجاميع المعاملات الأولى والثالثة، كما أن الموجة Q وكما يتضح في الجدول المذكور في المجموعة الثانية قد أظهرت انخفاض غير معنوي على مستوى ($P > 0.05$) في طول هذه الموجة مقارنة بمجموعة السيطرة وباقي مجاميع المعاملات في الدراسة الحالية والتي بدورها لم تشهد أي اختلاف معنوي ($P > 0.05$) واضح فيما بينها.

طول الموجة T sec

أدى الحقن بعقار Doxorubicin إلى تأخير في الفترة الزمنية التي استغرقها رسم الموجة T ما نتج عنه حصول زيادة معنوية ($P < 0.05$) في طول هذه الموجة في مجموعة المعاملة الثانية الشكل (3) وذلك بالمقارنة مع الوقت والطول الطبيعي لهذه الموجة في مجموعة السيطرة الشكل (1) والذي ظهر أيضاً ضمن حدوده الطبيعية بدون أي تغيير معنوي ($P > 0.05$) في مجموعة المعاملة الأولى الشكل (2) إذ لم يتأثر طول الموجة T سلباً بمادة Quercetin بل على العكس نلاحظ أن هذه المادة النباتية الفعالة عندما تزامن إعطائها في المجموعة الثالثة



شكل (1): تخطيط القلب الكهربائي في مجموعة السيطرة، جرعت بالماء المقطر طوال مدة التجربة.



شكل (3): تخطيط القلب الكهربائي في مجموعة المعاملة الثانية، حقنت بعقار Doxorubicin بتركيز 4mg/kg أسبوعياً.

جدول(3): تأثير المعاملة بمادة Quercetin وعقار Doxorubicin في طول بعض موجات تخطيط القلب الكهربائي.

المعايير المجموعة	P sec	Q sec	T sec	QT interval	ST interval
السيطرة	0.031±0.018 a	0.165±0.02 a	0.046±0.02 b	0.116±0.012 b	0.08±0.03 b
المعاملة الأولى	0.03±0.015 a	0.163±0.015 a	0.044±0.01 b	0.12±0.052 b	0.08±0.015 b
المعاملة الثانية	0.038±0.019 a	0.157±0.017 a	0.106±0.01 a	0.186±0.019 a	0.15±0.014 a
المعاملة الثالثة	0.034±0.02 a	0.164±0.016 a	0.05±0.02 b	0.130±0.015 b	0.116±0.037 b

القيم تمثل المعدلات ± الخطأ القياسي

التخطيط القلبي الكهربائي لحيوانات المجموعة التي حققت بعقار Doxorubicin كان كبير موجة T وزيادة طولها وارتفاعها بسبب تأخر عودة استقطاب الغشاء إلى وضع جهد الراحة resting potential، وغالباً ما يكون ذلك مرتبطاً مع خلل في التوازن الأيوني وخاصة انخفاض مستوى البوتاسيوم داخل الخلية Hypokalemia وما ينتج عنه من تأخر في عودة استقطاب الغشاء كما أن ذلك يسبب إطالة فترة QT الذي قد يكون نتيجة لخلل في قنوات عودة البوتاسيوم نتيجة عمليات الأكسدة بواسطة الجذور الحرة للقطع البروتينية المكونة للقنوات مما يسبب أيضاً حالة Hypokalemia وهذا له تأثير مباشر على عودة الاستقطاب البطيئ والذي يعد السبب الأول لإطالة فترة QT (Kumar و Agarwal، 2009)، وهذا ما يتضح في نتائج مستوى البوتاسيوم في مجموعة المعاملة الثانية الجدول (1)، كما بين Fisher وجماعته (2005) أن هنالك علاقة قوية بين إطالة فترة ST وبين تسمم القلب الناتج عن العلاج بعقار Doxorubicin، وان زيادة طول هذه الفترة قد يعزى إلى الإجهاد التأكسدي الذي يسبب تأخر في عودة الاستقطاب والذي يعد مؤشر على شدة الضرر ومدى فقد المتزايد للقنوات والمضخات في أغشية الخلايا العضلية القلبية المتضررة نتيجة العلاج بعقار Doxorubicin (Bilginoglu وجماعته، 2014).

بهذا نلاحظ أن الخلل الحاصل في كل من الموجة T والفترات ST و QT يندرج تحت سبب محتمل واحد وهو تأخر عودة الاستقطاب البطيئ بسبب عقار Doxorubicin، فقد وجد أن هذا العقار يؤخر عودة الاستقطاب البطيئ من خلال التأثير على رجوع البوتاسيوم وذلك في الخلايا العضلية القلبية وخلايا الحليمات العضلية للقلب المعزولة من خنازير غينية (Wang وجماعته، 2001)، كما أن عقار Doxorubicin يسبب زيادة في طول جهد الفعل ويؤخر عودة الاستقطاب ومن ثم إطالة الفترة QT في الأرناب (Milberg وجماعته، 2006).

لذا فمن المنطقي أن يكون ما تم التطرق إليه فيما سبق من تأثير إيجابي لمادة Quercetin على طريق رجوع البوتاسيوم إلى داخل الخلية هو السبب المحتمل في التغيرات الإيجابية التي طرأت على الموجة T والفترات ST و QT

العلاج بعقار Doxorubicin يسبب تسمم للقلب ينتج عنه تأثيرات جانبية على درجة من المعنوية بعضها يؤدي إلى خلل وظيفي في القلب يظهر بشكل اضطراب نظمي بطيئ Ventricular arrhythmias أو عجز في العضلة القلبية أو كلاهما مما يسبب تغيرات في شكل تخطيط القلب الكهربائي (Souza، 2004)، وأكثر التغيرات شيوعاً في تخطيط القلب الكهربائي التي تحدث بسبب العلاج بعقار Doxorubicin تتضمن تغيرات في موجة T وفترة ST وفترة QT فضلاً عن تغير في الشكل العام للتخطيط والذي قد يشير إلى تضخم في الأذنين الأيسر أو تضخم في البطينات الأيسر والأيمن أو رجفان أذيني (Silva) Atrial fibrillation (Camcho، 2005)، يمكن أن نلاحظ في الجداول (2،3) وجود مثل هذه التغيرات في التخطيط القلبي الكهربائي لحيوانات مجموعة المعاملة الثانية عند مقارنتها مع التخطيط القلبي الطبيعي لحيوانات مجموعة السيطرة، فالزيادة المعنوية في موجة T وفترة ST والفترة QT في التخطيط القلبي الكهربائي في حيوانات المعاملة الثانية قد تكون ناتجة عن الضرر الذي يمكن أن يصيب القلب بسبب الحقن بعقار Doxorubicin لحيوانات هذه المجموع.

الفترة QT تحديداً تعد معيار مهم في التخطيط القلبي الكهربائي القياسي لأنها تشمل كل التغيرات الكهربائية التي تحدث بين بدأ زوال الاستقطاب البطيئ حتى انتهائه وعودة الاستقطاب إلى وضعه الطبيعي في البطينات والطريقة المثلى لقياس هذه الفترة هي على القطب الذي تظهر فيه موجة T أكبر (Tristani، 2014)، وهذا ما قد يعني أن كبير موجة T وبالتالي الفترة ST يكون مرتبطاً حسابياً وكهربائياً مع التغير الذي قد يحصل في إطالة الفترة QT أي أن هذه المعايير قيد الدراسة تكون على علاقة وثيقة مع بعضها من حيث التغير الكهربائي الأيوني والأسباب المؤدية إلى مثل هذا التغير.

أن التأثير الرئيس لعقار Doxorubicin هو القصور في التجهيز الدموي للعضلة القلبية ischemia التي تؤدي إلى اعتلال عضلة القلب (Sishi، 2012)، وهذا ما قد يسبب تغيرات غير طبيعية في موجة T (Rowland، 2002)، يؤيد ذلك النتائج التي توصل إليها Maira وجماعته (2013) من أن التغير الرئيس في شكل

- Expression and Oxidative Stress. American J. Pharmacol. Toxicol. 9 (1):84-95.
- Boucek, R. J.; Olson, R. D.; Brenner, D. E.; Ogunbunmi, E. M.; Inui, M. and Fleischer, S. (1987). The major metabolite of doxorubicin is a potent inhibitor of membrane-associated ion pumps. A correlative study of cardiac muscle with isolated membrane fractions. J. Biol. Chem., 262(33):15851-15856.
- Chatterjee, K.; Jianqing, Z.; Norman, H.; Karlner J. S. (2010). Doxorubicin Cardiomyopathy. Cardiology, 115(2): 155-162.
- Danesi R., Fogli S., Gennari A., Conte P., Del Tacca M.(2002). Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of the anthracycline anticancer drugs. Clin Pharmacokinet ;41(6):431- 444.
- Davey, P. (2010). Electrocardiogram (ECG). Elsevier Medicine, 38(7): 348-356.
- Fisher, P. W.; Salloum, F.; Das, A.; Hyder, H. and Kukreja, R. C. (2005). Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity. Circulation.,111:1601-1610.
- Hemza S. J. (2012). The protective role of Vitamin C and Flavonoids Extracted From Petroselinum sativum seeds on cardiovascular function of Sodium Nitrate treated Adult female Rabbits. M.Sc Thesis .College of Veterinary Medicine University of Baghdad.
- Hubbard, G.P.; Wolfram, S. and de Vos, R. (2006). Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelets aggregation and essential components of collagen-stimulated platelet activation pathway in man: A pilot study. Br. J. Nutr.,96(3):428-8.
- Ibrahim, M. A. and Saleh, A. A. S. (2012). Comparative study of Quercetin or/and Urate Oxidase against Gentamicin - induced Nephrotoxicity and Oxidative Stress in Rat kidneys. J. American. Sci. 8(1): 600-607.
- الجدول (2،3) في مجموعة المعاملة الثالثة فضلا عن دورها في الموازنة بين ايونات الصوديوم والبوتاسيوم داخل وخارج الخلية وبالتالي الموازنة بين تدرج الشحنات التي تحدد شكل التخطيط القلبي الكهربائي في مجموعة المعاملة الثالثة (والتي تزامن التجريب بهذه المادة الفعالة مع الحقن بعقار Doxorubicin) من خلال قدرة هذه المادة على حماية القلب من الجذور الحرة التي تولدت بسبب العقار.
- فمادة Quercetin مضاد أكسدة فعال له القدرة على تحسين مخطط القلب الكهربائي وبشكل خاص تقليل طول الفترة ST من خلال تقليل الإجهاد التأكسدي ومنع أو تقليل الالتهاب الذي قد يصيب عضلة القلب بسبب مولدات الجذور الحرة التي تسبب تضرر في عضلة قلب الجرذان (Panda وجماعته، 2012).
- كما بين Al-Fatlawi (2014) قدرة مضادات الأكسدة على حماية القلب وتلطيف التأثيرات السلبية لنترات الصوديوم في الأرناب على تخطيط القلب الكهربائي ودورها في تقليل طول الفترة QT، كذلك فإن الفلافونيدات المستخلصة من بذور البقدونس كمضادات أكسدة فعالة قادرة على المحافظة على الشكل الطبيعي لمعقد QRS وتقليل طول الفترة QT والفترة ST في إناث الأرناب (Hemza، 2012)، وأن التجريب للجرذان المسبق بمادة Quercetin قبل معاملتها بواسطة isoprenaline يؤدي إلى تقليل الفترة ST لان هذه المادة أظهرت قدرة كبيرة على حماية عضلة القلب من التضرر الشديد بسبب isoprenaline (Zaafan وجماعته، 2013).

المصادر

- Adroque, H. J. and Madias, N. E. (2007). Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. N. Engl. J. Med., 356:1966-1978.
- Ali S. H., Al-Basaisi H., Al-Rekabi M. (2010). Modulation of some cardiovascular risks factors with different doses of Quercetin in patient with rheumatoid arthritis treated with Azathioprine. J. Veterinary Med. Scie. Vol.(1): 52-64.
- Al- Fatlawi, H. G. (2014). Study of the Effect of Green Tea on Cardiac muscle Function in Nitrate Treated Rabbits. M.Sc. Thesis. College of Veterinary Medicine of AL-Qadisiya university.
- Bilginoğlu, A.; Duygu, A.; Şeyma, Ö. and Hatice, A.(2014). Protective effect of melatonin on adriamycin-induced cardiotoxicity in rats. Arch. Turk. Soc. Cardiol.,42(3):265-273.
- Bashir, S. O.; Morsy, M. D.; Sakr, H. F.; El Refaey, H. M.; Eid, R. A.; Alkhateeb, M. A. and Defallah, M. A. (2014). Quercetin Ameliorates Diabetic Nephropathy in Rats Via Modulation of Renal Na⁺, K⁺-Atpase

- Horačková.(2014). Novel quercetin derivatives in treatment of peroxynitrite-oxidized SERCA1. *Mol Cell Biochem* 386:1-14.
- Panda, S.; Kar. A.; Banerjee, T. and Sharma, N.(2012). Combined effects of quercetin and atenololin reducing isoproterenol-induced cardio- toxicity in rats: possible mediation through scavenging free radicals. *Cardiovasc. Toxicol.*, 12:235-42.
- Raghunand, N.; He, X.; Van Sluis, R.; Mahoney, B.; Baggett, B.; Taylor, C. W.; Paine-Murrieta, G.; Roe, D.; Bhujwalla, Z. M. and Gillies, R. J. (1999). Enhancement of chemotherapy by manipulation of tumour pH. *Br. J. Cancer.*, 80(7): 1005-1011.
- Rosana, A. B.; Alexander, P. C.; Jose, W. B. (2014). Doxorubicin Stimulates the Na⁺/Ca²⁺ Exchanger in Ventricular Cardiomyocytes. *Biophys. J.*, 106(2): 531.
- Rosana, A. B.; Alexander, P. C.; Jose, W. B. (2014). Doxorubicin Stimulates the Na⁺/Ca²⁺ Exchanger in Ventricular Cardiomyocytes. *Biophys. J.*, 106(2): 531.
- Rowlands, D.J.(2002). The resting Electrocardiograph. *Medicine Publishing Comp.*, Pp: 9-17.
- Sim, G. S.; Lee, B. C.; Cho, H. S.; Lee, J. W.; Kim, J. H.; Lee, D. H.; Kim, J. H.; Pyo, H. B.; Moon, D. C.; Oh, K. W.; Yun, Y. P. and Hong, J. T. (2007). Structure activity relationship of antioxidative property of flavonoids and inhibitory effect on matrix metalloproteinase activity in UVA-irradiated human dermal fibroblast. *Arch. Pharm. Res.*, 30(3):290-298.
- Souza, R. C. A. (2004). Avaliação neurohumoral e hemodinâmica de cães clinicamente normais submetidos ao tratamento com doxorubicina. 73f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Jaboticabal, SP.
- Silva, C. E. V. and Camacho, A. A. (2005). Alterações ecocardiográficas em cães sob tratamento prolongado com doxorubicina. *Arq. Bras. Med Vet. Zootec.*, 57: 300-306.
- Ito, H.; Miller, S. C.; Billingham, M. E.; Akimoto, H.; Torti, S. V.; Wade, R.; Gahlmann, R.; Lyons, G.; Kedes, L. and Torti, F. M. (1990). Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 87(11):4275-4279.
- Jorgensen, P. L.; Hakansson, K. O. and Karlsh S. J. (2003). Structure and mechanism of Na, K-ATPase: Functional site and their interactions. *Annu. Rev. Physiol.*, 65: 817-849.
- Kumar, P.; Goyal, M. and Agarwal, J.(2009). Effect of L- Arginine on electrocardiographic changes induced by hypercholesterolemia and isoproterenol in rabbits. *Indian Pacing Electrophysiol. J.*, 9(1):45-52.
- Mishra, N. and Rizvi, S. I. (2012). Quercetin Modulates Na⁺/K⁺ ATPase and Sodium Hydrogen Exchanger in Type 2 Diabetic Erythrocytes. *Cell Mol. Biol.*, 58(1): 148-152.
- Madhavan P.N.; Nair, L.; Zainulabedin, M.; Saiyed; Nimisha H. ;Gandhi and Ramchand, C.N. (2009). The flavonoid, quercetin, inhibits HIV-1 infection in normal peripheral blood mononuclear cells. *Am. J. Infec. Dis.*, 5 (2): 142-148.
- Maira S Oliveira^{1*}, Marcos B Melo², Juliana L Carvalho³, Isabela M Melo⁴, Mario SL Lavor¹, Dawidson A Gomes³, Alfredo M de Goes³ and Marilia M Melo.(2013). Doxorubicin Cardiotoxicity and Cardiac Function Improvement After Stem Cell Therapy Diagnosed by Strain Echocardiography. *Cancer Scie. & Therapy. Volume 5(2): 052-057.*
- Milberg, P.; Fleischer, D.; Stypmann, J.; Osada, N.; Mönnig, G.; Engelen, M. A.; Bruch, C.; Breithardt, G.; Haverkamp, W.; and Eckardt, L. (2006). Reduced repolarization reserve due to anthracycline therapy facilitates torsade de pointes induced by IKr blockers. *Basic. Res. Cardiol.*, 102(1):42-51.
- Petronela Ẓ iẓkova'; Duṣan Blaṣkovic'; Magdale'na Ma'jekova'; L'ubomi'r Ṣvorc; Lucia Rac̣kova'; L'ubica Ratkovska'; Miroslav Veverka; L'ubica

- Sishi, B. J. N., (2012). Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: The Role OF Proteolytic Pathways. Dissertation. Stellenbosch University. South Africa. 1-216p.
- Takemura, G., and Fujiwara, H. (2007). Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 49: 330-352.
- Tristani- Firouzi, M. (2014). The long and short of It: Insight into the short QT syndrome J. *Am. Coll. Cardiol.* 8,63(13): 10- 1309.
- Ueno, M.; Kakinuma, Y.; Yuhki, K.; Murakoshi, N.; Iemitsu, M.; Miyauchi, T. and Yamaguchi, I. (2006). Doxorubicin induces apoptosis by activation of caspase-3 in cultured cardiomyocytes in vitro and rat cardiac ventricles in vivo. *J. Pharmacol. Sci.*, 101: 151-158.
- Verhoeven, N.E.; Bovy, A.; Collins, G.; Muir, S.; Robinson, S.; De Vos, C.H. and colliver, S.(2002).Increasing antioxidant levels in tomatoes through modification of the flavonoid biosynthetic pathway. *J. Exp. Bot.* 53(377): 2099-2106.
- Wallace, C. H. R.; Baczko, I. ; Jones, L.; Fercho, M. and Light, P. E. (2006). Inhibition of cardiac voltage-gated sodium channels by grape polyphenols. *British J. Pharm.*, 149: 657-665
- Wang, G. X.; Wang, Y. X.; Zhou, X. B. and Korth, M. (2001). Effects of doxorubicinol on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 423: 99-107.
- Zaafan, M. A. b, Hala, F.; Zaki, a.; Amany, I. E. and Sanaa, A. K. (2013). Protective effects of atorvastatin and quercetin on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *Bull. Facul. Pharm. Cairo Uni.*, 51: 35-41.