

دور مادة Quercetin في تلطيف الآثار الجانبية للعقار الكيماوي Doxorubicin في مستوى Troponin وبعض الإنزيمات القلبية في ذكور الأرانب المحلية

جميل كريم والي
كلية التربية / جامعة القادسية
حيدر عبد الكاظم نغيش
كلية الطب البيطري/ جامعة القاسم الخضراء
email: jem.univer@yahoo.com
(الاستلام 10 كانون الثاني 2016 ، القبول 7 شباط 2016)

الخلاصة

تهدف الدراسة الى تحديد التأثير العلاجي لمادة Quercetin في تلطيف التأثيرات السمية لعقار Doxorubicin في وظيفة القلب. أجريت التجربة في البيت الحيواني التابع لكلية التربية/جامعة القادسية واستمرت لمدة 28 يوما استخدم فيها 32 من ذكور الأرانب المحلية وزعت عشوائيا إلى أربعة مجاميع متساوية تم معاملتها على النحو التالي: مجموعة السيطرة جرعت بالماء المقطر يوميا وحقنت أسبوعيا 4ml من المحلول الفسيولوجي ، مجموعة المعاملة الأولى جرعت بمادة Quercetin بتركيز 10mg/kg يوميا وحقنت أسبوعيا 4ml من المحلول الفسيولوجي ، مجموعة المعاملة الثانية حقنت الحيوانات أسبوعيا بعقار Doxorubicin بتركيز 4mg/kg وكان الحقن متزامن مع تجريع الحيوانات 4ml من الماء المقطر يوميا ، مجموعة المعاملة الثالثة جرعت الحيوانات بمادة Quercetin بتركيز 10mg/kg يوميا مصحوبا بحقن الحيوانات بعقار Doxorubicin بتركيز 4mg/kg أسبوعيا. أظهرت نتائج التحليل الإحصائي حصول ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى Troponin, CK-MB, LDH في مجموعة المعاملة الثانية وذلك عند مقارنة نتائج هذه المجموعة مع المستوى الطبيعي لهذه المعايير الذي ظهر في نتائج مجموعة السيطرة ، بالمقابل لوحظ وجود تقارب إيجابي واضح وصل إلى درجة انعدام المعنوية ($P>0.05$) في مستوى هذه المعايير ما بين مجموعة السيطرة وبين المجاميع التي تم معاملتها بالمادة النباتية الفعالة Quercetin وهي مجموعة المعاملة الأولى وكذلك مجموعة المعاملة الثالثة ففي المجموعة الثالثة خفضت مادة Quercetin مستوى المعايير المدروسة معنويا ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة المعاملة الثانية ، كما اظهر الفحص النسجي للمقاطع المأخوذة من حيوانات المعاملة الثانية وجود تحلل واضح في الألياف العضلية القلبية مع وجود تنخر شديد في الألياف وغياب واضح للتخطيط العرضي في معظم مناطق النسيج فضلا عن وجود تفجج وتباعد شديد بين الألياف العضلية القلبية في حين لم تشاهد معظم هذه التأثيرات السلبية في مجموعة المعاملة الثالثة رغم كون عقار Doxorubicin جزء من معاملتها. نستنتج مما تقدم أن مادة Quercetin لها دور مهم في تقليل التأثيرات السلبية لعقار Doxorubicin في وظيفة القلب وتقليل الأضرار النسيجية السلبية للعقار في عضلة القلب.

الكلمات المفتاحية: Quercetin, Doxorubicin, Troponin, cardiomyopathy, CK-MB

Quercetin role in moderating the side effects of chemical drug Doxorubicin in Troponin level and some cardiac enzymes in local male rabbits

Jameel Kareem Wali Al-uomary Hayder Abdel-Kadhim N. Al-Zamely
Coll. of education / Univ. of Al-Qadisiyah Coll. of Vet. Med. / Univ. of Al-Qasim Green

Abstract

The study aim to detect the treatment effect of Quercetin in mitigation the toxic effect of Doxorubicin drug in heart function in 32 local male rabbits divided randomly into four equal groups treated for 28 days as follow; Control group given daily distilled water orally 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 daily distilled water orally. The third treatment group given 10mg/kg Quercetin daily and injected with 4mg/kg doxorubicin weekly. Results showed a significant ($P<0.05$) increase of Troponin, CK-MB and LDH levels in second group treated with doxorubicin only compared with normal levels of these parameters in control group, conversely there is positive interrelating non significant ($P>0.05$) among control group

and other groups which treated with Quercetin, first as well as third groups in which Quercetin reduces all parameters significantly ($P<0.05$). In conclusion; The Quercetin has important role in reduced negative side effects of Doxorubicin in heart function.

Key words: Quercetin, Doxorubicin, Troponin, cardiomyopathy, CK-MB.

المقدمة

رغم أن الحضارة الحالية بما أوجدته من تغييرات ضخمة مذهلة ساهمت في رفاهية الإنسان وراحته إلا أنها ساهمت أيضاً في زيادة نسب الإصابة بالكثير من الأمراض وفي مقدمتها مرض السرطان وللحد من خطورة هذا المرض يتم اللجوء إلى استخدام طرق علاجية مختلفة لكن الطريقة الأكثر استخداماً وعلى مديات طويلة هي طريقة العلاج الكيماوي ويعد عقار Doxorubicin المعزول من بكتريا *Streptomyces peucetius* واحد من أوائل العلاجات الكيماوية المكتشفة ويعتبر من أهم العقارات في مجموعة العقارات الكيماوية المعروفة باسم مجموعة Anthracycline والأكثر استخداماً في علاج مختلف أنواع الأورام السرطانية وقد أثبتت فعاليته حتى ضمن الحدود الدنيا للجرع المستخدمة في معالجة أنواع مختلفة من السرطانات ورغم ذلك فإن عقار Doxorubicin يعتبر أكثر أنواع العلاجات الكيماوية من حيث التأثير السلبي على القلب مؤدياً إلى حدوث العديد من المشاكل في عمل عضلة القلب أو ما يعرف باسم Cardiomyopathy لان التداوي بهذا العلاج يؤدي إلى زيادة مستوى الأنواع الأوكسجينية الفعالة (ROS) Reactive oxygen species ذات التأثير الضار على خلايا الجسم (1). نرى العالم اليوم يتجه أكثر فأكثر صوب الرجوع لاستخدام المواد الدوائية الطبيعية المستخلصة من النباتات ذات القدرة العلاجية والوقائية بعدما اتضح جلياً ما للمواد الدوائية الكيماوية من آثار جانبية سلبية تظهر على المدى الطويل، والفلافونيدات واحدة من أهم المواد الفعالة المستخلصة من النباتات الطبية والمستخدم في علاج الكثير من الأمراض لما تمتلكه من قدرة عالية على العمل كمواد مضادة للأكسدة لمقاومة فعل الجذور الحرة التي تنتجها العوامل المرضية ومادة Quercetin واحدة من فئة الفلافونيدات التي تدعى بالفلافانول (Flavonols) والتي تشكل العمود الفقري للعديد من الفلافونيدات (2)، كما يعد 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 قدرته على العمل كمضاد للأكسدة من خلال معادلة الجذور الحرة وتخليص الجسم من آثارها المضرّة بالجسم (3). ومحاولة للتخفيف عن مريض السرطان الذي يكون مجبر على الخضوع للعلاجات الكيماوية وما يرافقها من آثار جانبية سلبية لذا كان الهدف من هذا البحث هو تحديد التأثيرات العلاجية لمادة Quercetin المستخلصة من نبات البصل في تقليل التأثيرات السمية لعقار Doxorubicin في وظيفة القلب في الأرانب البالغة، وذلك من خلال ما يلي: تقدير مستوى Troponin القلبي الإنزيمات القلبية Creatine Lactate و phosphokinase (CK-MB) و dehydrogenase (LDH) ودراسة بعض التغييرات النسيجية في عضلة البطين الأيسر.

المواد وطرائق العمل

أجريت الدراسة الحالية في البيت الحيواني التابع لكلية التربية/ قسم علوم الحياة /جامعة القادسية واستمرت التجربة لمدة 28 يوماً متتالية استخدم فيها عقار Doxorubicin المصنوع من قبل EBEWE pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG. النمساوية ومادة Quercetin المستخلصة من البصل بنقاوة 97% مصنعة من قبل شركة CATALO Health Inc. USA ، استخدم 32 ذكر من الأرانب المحلية ذات أعمار تراوحت بين 7- 8 أشهر وبواقع أوزان يتراوح بين (1400-2000) غم قسمت إلى أربعة مجاميع متساوية تم معاملتها كما يلي: مجموعة السيطرة (C) : جرعت 4ml من الماء المقطر بشكل يومي وحقت أسبوعياً 4ml من المحلول الفسيولوجي عن طريق الوريد الحافي للأذن. مجموعة المعاملة الأولى (T1): جرعت 4ml من معلق مادة Quercetin بتركيز 10mg/kg يومياً لمدة 28 يوماً متتالية وحقت أسبوعياً 4ml من المحلول الفسيولوجي عن طريق الوريد الحافي للأذن. مجموعة المعاملة الثانية (T2): حقت بعقار Doxorubicin بتركيز 4mg/kg أسبوعياً عن طريق الوريد الحافي للأذن بشكل متزامن مع التجريع 4ml من الماء المقطر يومياً. مجموعة المعاملة الثالثة (T3) : جرعت 4ml من معلق مادة Quercetin بتركيز 10mg/kg يومياً لمدة 28 يوماً متتالية مصحوباً بحقن الحيوانات في اليوم الأول للتجربة بعقار Doxorubicin بتركيز 4mg/kg واستمر الحقن بعد ذلك بواقع سبعة أيام حتى انتهاء مدة التجربة 28 يوماً. تم إجراء فحص مستوى Troponin القلبي باستخدام جهاز MAGLUMI1000 وفقاً لتعليمات عدة الفحص الخاصة المصنعة من قبل شركة Snibe Biomedical. تم إجراء فحوصات كل من CK-MB وLDH باستخدام جهاز Mindray BS-120 واختيرت ثلاث شرائح نسيجية لكل حيوان بشكل عشوائي لغرض دراسة التغييرات النسيجية المرضية في عضلة البطين الأيسر وتم فحص الشرائح باستعمال المجهر الضوئي تحت القوة X200. وأخضعت النتائج للتحليل الإحصائي لمعرفة الفروق المعنوية بين معدلات المعايير المدروسة في المجاميع 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

إن المعاملة بعقار Doxorubicin قد أثرت سلباً في مستوى كل من Troponin, CK-MB, LDH إذ بينت نتائج التحليل الإحصائي الجدول (1)

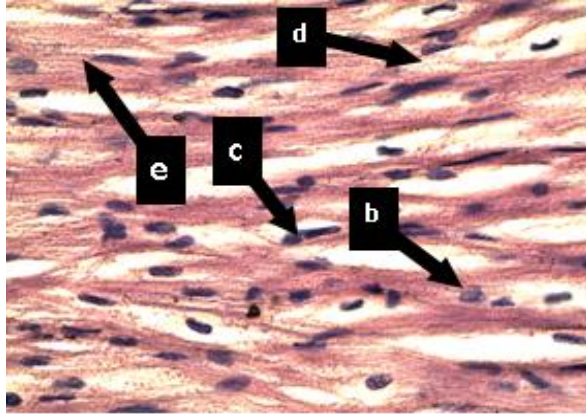
(T2) حيث قد تسبب في زيادة معنوية ($P<0.05$) في مستوى Troponin, CK-MB, LDH مقارنة مع مجموعة السيطرة، بالمقابل نلاحظ وجود تقارب ايجابي واضح وصل إلى درجة انعدام المعنوية ($P>0.05$) في مستوى هذه المعايير ما بين مجموعة السيطرة وبين المجاميع التي تم معاملتها بالمادة النباتية الفعالة Quercetin وهي مجموعة المعاملة الأولى (T1) ومجموعة المعاملة الثالثة (T3).

اظهر الفحص النسيجي للمقاطع المأخوذة من حيوانات المعاملة الثانية وجود تحلل واضح في الألياف العضلية القلبية مع وجود تنخر شديد في الألياف وغياب واضح للتخطيط العرضي في معظم مناطق النسيج فضلا عن وجود تفجج وتباعد شديد بين الألياف العضلية القلبية الصورة (1) مع ملاحظة حصول تجمع للخلايا الالتهابية بشكل كبير وتحلل الانوية وظهورها بشكل شاحب بالمقارنة مع الصورة (2) للمقطع النسيجي لمجموعة السيطرة

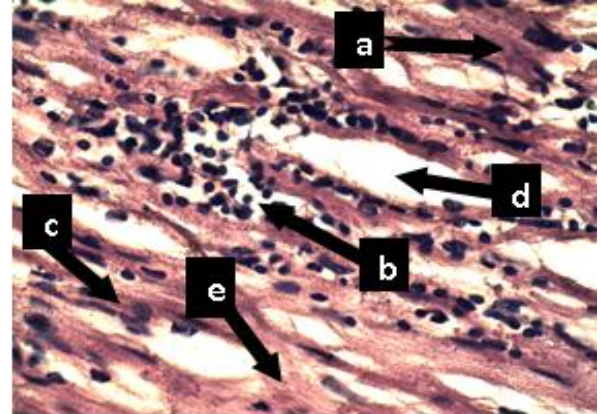
جدول(1): تأثير المعاملة بمادة Quercetin وعقار Doxorubicin في مستوى Troponin وبعض الإنزيمات ذات العلاقة بنشاط القلب في ذكور الأرانب المحلية (القيم تمثل المعدلات \pm الخطأ القياسي).

المعايير المجموعة	Troponin ng/ml	CK-MB U/l	LDH U/l
السيطرة	0.43 \pm 0.06 b	301.7 \pm 0.67 b	168.10 \pm 0.6 b
المعاملة الأولى	0.47 \pm 0.04 b	297.31 \pm 0.96 b	168.41 \pm 0.54 b
المعاملة الثانية	1.96 \pm 0.16 a	404.96 \pm 0.65 a	196.7 \pm 0.52 a
المعاملة الثالثة	0.53 \pm 0.07 b	299.30 \pm 1.31 b	170.01 \pm 0.63 b

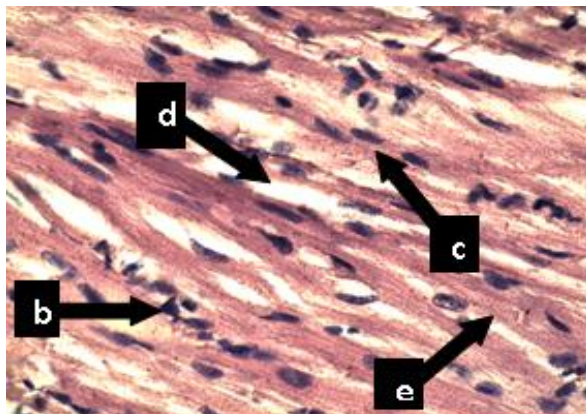
الى حصول ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى هذه المعايير في المجموعة التي تم معاملتها بهذا العقار لوحده



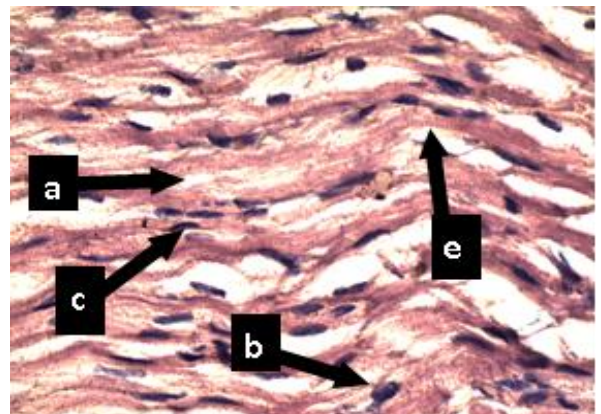
صورة(2): مجموعة السيطرة ويلاحظ فيها وجود ألياف قلبية طبيعية مع انوية طبيعية متطولة (c)، وتخطيط عرضي منتظم (e)، القليل من الخلايا الالتهابية (b) وتباعد متناسق بين الألياف العضلية القلبية (d) (X200 H&E).



صورة (1): مجموعة المعاملة الثانية يلاحظ فيها تحلل الألياف العضلية القلبية (a) تجمع للخلايا الالتهابية بشكل كبير بين الألياف العضلية القلبية (b)، تحلل الأنوية وظهورها بشكل شاحب (c) تفجج شديد (d) وغياب واضح للتخطيط العرضي (e) (X200 H&E)



صورة (4): مجموعة المعاملة الثالثة يلاحظ وجود تفجج بسيط للألياف العضلية (d) مع وجود بعض الخلايا الالتهابية المنتشرة في النسيج القلبي (b) مع ملاحظة أن الألياف العضلية القلبية تكون ذات تخطيط عرضي منتظم (e) مع وجود انوية طبيعية متطولة (c) (X200 H & E).



صورة (3): مجموعة المعاملة الأولى يلاحظ وجود ألياف عضلية قلبية طبيعية ذات انوية طبيعية متطولة (c) مع تخطيط عرضي واضح (e) وبعض الخلايا الالتهابية المنتشرة (b) وتباعد موزع بشكل شبه متجانس بين الألياف العضلية (a) (X200 H&E).

القلبية. بالمقابل فإن معظم هذه التغيرات النسجية السلبية لم تشاهد في المقاطع النسجية المأخوذة من البطين الأيسر من حيوانات مجموعة المعاملة الرابعة الصورة (4) فقد كان هنالك تحسن ملحوظ في النسيج إذ كانت الألياف العضلية منتظمة ذات تخطيط عرضي واضح وأنوية طبيعية متطاولة بالرغم من وجود تباعد شبه متجانس بين الألياف العضلية على طول النسيج مع وجود بعض الخلايا الالتهابية المنتشرة في أماكن متفرقة من النسيج.

خلال حث عملية تطبع العضلة القلبية لتتكيف لمقاومة الإجهاد التأكسدي الذي تتعرض له العضلة وذلك عن طريق زيادة فعالية الإنزيمات المضادة للأكسدة Superoxide dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione peroxide (GPx) وكذلك زيادة فعالية مضادات الأكسدة الذاتية الداخلية endogenous antioxidants مثل Glutathione (GSH) (11، 12) ، ومادة Quercetin واحدة من أهم الفلافونيدات والتي أثبتت قدرتها كمانع أكسدة قوي سواء داخل وخارج الجسم الحي في التجارب المخبرية (13) فالتجريب الفموي بهذه المادة النباتية يؤدي إلى زيادة تركيز مضادات الأكسدة في البلازما وهذا يساعد في الحماية ضد الضرر الحاصل في الأنسجة نتيجة القصور الدموي المغذي لهذه الأنسجة كما في حالة القصور الدموي الكبدي Hepatic ischemia وبدرجة معنوية وهذا ما تم تأكيده في تجربة أجريت على الجرذان (14). هذا قد يساعد ما جاءت به نتائج الفحص النسيجي لمقاطع البطين الأيسر العائدة لحيوانات لمجموعة المعاملة الثالثة والتي بينت مدى التحسن الذي طرأ على الخلايا العضلية القلبية ، لان مضاد الأكسدة الفلافونيدي Quercetin له القدرة على منع عملية بيروكسدة الدهن وحماية غشاء الخلية والميتوكوندريا من الإجهاد التأكسدي (15) ، إذ تظهر قدرة Quercetin كمانع أكسدة من خلال كسح الجذور الحرة الاوكسجينية والهيدروكسيلية مثل جذر بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 على حد سواء ومنع عملية بيروكسدة دهون غشاء الخلية بواسطة تثبيط إنزيم Xanthin oxidase الإنزيم الرئيسي في هذه العملية (16)، من خلال دراستنا الحالية نجد أن مادة Quercetin أدت إلى خفض مستوى كل من Troponin, CK-MB, LDH في مصلى الدم ، وهذا يتفق مع عدة دراسات وبحوث نوجز منها على سبيل المثال دراسة (17) وجماعته الذين خلصوا إلى أن مادة Quercetin تعمل على خفض مستوى Troponin القلبي من خلال حماية الخلايا وخفض مستوى التحلل والتنخر في الخلايا العضلية القلبية للجرذان مقارنة مع السيطرة ، وبين (18) وجماعته أن هذه المادة تخفض مستوى Troponin, CK-MB, LDH في الجرذان بعد تعريضها لتسمم نسيجي حاد بمادة Nanosize titanium dioxide. بين (1) وجماعته أن عقار Doxorubicin يسبب اعتلال عضلة القلب وظهور مساحات من التليف وتحلل للألياف العضلية القلبية والأنوية وتكون فجوات في السايوتوبلازم والتهاب عضلة القلب وفقدان كلي أو جزئي في الليفات العضلية كما أن نشوء تباعد وفجوات بين الألياف العضلية يعتبر شكلاً أساسياً من أشكال تأثير عقار Doxorubicin على الخلايا العضلية القلبية ، يضاف إلى

التي أوضحت الشكل الطبيعي للألياف العضلية القلبية ذات الانوية المتطاولة والتخطيط العرضي المنتظم مع تواجد القليل من الخلايا الالتهابية المتفرقة وكان التباعد البسيط بين هذه الألياف موزع بشكل منتظم متناسق على طول النسيج ، وكذلك الحال بالنسبة للمقاطع المأخوذة من حيوانات مجموعة المعاملة الأولى فقد بينت الصورة (3) ترتيب طبيعي منتظم للألياف وأنوية طبيعية متطاولة مع بقاء التخطيط العرضي المنتظم وتباعد موزع بشكل شبه متجانس بين الألياف العضلية

المناقشة

إن الزيادة الحاصلة في مستوى كل من Troponin, CK-MB, LDH في مجموعة المعاملة الثانية يمكن أن يعد دليل على حصول تضرر في عضلة القلب في حيوانات هذه المجموعة بفعل هذا العقار الكيماوي ، لان كل أنواع عقارات مجموعة Anthracycline يمكن أن تسبب ضرر وتدمير لأغشية الخلايا العضلية القلبية بواسطة الجذور الحرة وهذا الخطر قد يتزايد مع التعاطي المزمّن لهذه العقارات والذي قد يتطور إلى اعتلال عضلة القلب cardiomyopathy والعجز القلبي فيما بعد (5،4) وهذا يتوافق مع نتائج الفحص النسيجي لعضلة البطين الأيسر في حيوانات مجموعة المعاملة الثانية الصورة (3) والتي بينت مدى التضرر والتنخر الحاصل في العضلة القلبية وهذا ما قد يتسبب في تحرر وخروج Troponin و CK-MB و LDH إلى خارج هذه الخلايا المتضررة وارتفاع مستواها في مصلى الدم ، لان العديد من الدراسات السريرية والتجريبية أشارت إلى ارتفاع مستوى Troponin القلبي خلال أو بعد العلاج بعقارات Anthracycline (6) فضلاً عن أن دراسات أخرى اقترحت انه حتى الزيادة الطفيفة في مستوى Troponin القلبي في بلازما الدم في المرضى الذين يعالجون بعقارات Anthracycline يمكن أن يعد دليل على حدوث تسمم القلب Cardiotoxicity (7). إذ أن تضرر الخلايا العضلية القلبية الذي يحدث بسبب القصور القلبي Ischemia الشديد يؤدي إلى تحرر Troponin ورفع مستواه في الدورة الدموية المحيطية (8). كذلك فإن إنزيمي القلب CK-MB و LDH يعتبران من المعايير الكيموحيوية التي تعطي دليل ومؤشر مهم على حدوث حالة تسمم القلب ويستفاد منها في تقييم ومتابعة هذه الحالة (9) وعقار Doxorubicin يسبب زيادة في مستوى هذين الإنزيمين في مصلى الدم بسبب الضرر الذي يحدثه هذا العقار في الخلايا العضلية القلبية مما يؤدي إلى زيادة نفاذية أغشية الخلايا وخروج هذه الإنزيمات إلى الدم فالضرر الحاصل جراء قصور العضلة القلبية يسبب تدمير غشاء الخلية وتسرب CK-MB و LDH ومستوى هذين الإنزيمين قد يزداد تبعاً لدرجة تضرر العضلة القلبية (10). وبالمقابل فان الانخفاض المعنوي الملحوظ في مستوى كل من Troponin والإنزيمات القلبية (CK-MB, LDH) في مجموعة المعاملة الثالثة مقارنة مع مجموعة المعاملة الثانية والذي وصل إلى درجة انعدام المعنوية مقارنة مع مجموعة السيطرة ومجموعة المعاملة الأولى يمكن أن يعكس الدور الإيجابي لمادة Quercetin في مقاومة التأثير السلبى للعقار على مستوى كل من هذه المعايير وتقليل الضرر الحاصل لأغشية الخلايا العضلية القلبية ، لان الفلافونيدات بشكل عام لها القدرة على حماية القلب من

كل ذلك حدوث تمدد في الشبكة الاندوبلازمية ونيبيات T (19)، كما يسبب ارتشاح الخلايا الالتهابية خاصة الخلايا العدلة إلى مناطق الالتهاب لتعمل على منع تضرر الخلايا بواسطة الإنزيمات المحللة protolytic enzymes فضلا عن دوره في حصول الموت المبرمج apoptosis للخلايا العضلية القلبية ومن ثم إحداث تنخر في النسيج القلبي (20). كما يمكن أن يسبب هذا العقار تضرر في كلا جانبي القلب ولكن البطين الأيسر هو الأكثر عرضة للتأثر من البطين الأيمن وذلك بحكم قوة التقلص والدور الذي يؤديه في الانقباض القلبي نظراً لكتلته العضلية (21) وعلى هذا الأساس فإن فحص وظيفة وتركيب البطين الأيسر تعد المعيار الحقيقي لتشخيص وتقييم حالة القلب في المرضى المعالجين بعقارات Anthracycline لأنها تعد علامة مهمة من علامات تسمم القلب (22)، هذا ما دعانا في الدراسة الحالية إلى اختيار مقاطع نسيجية من البطين الأيسر تحديداً لدراسة التأثيرات المحتملة لعقار Doxorubicin وتقصي إمكانية تلطيفها بواسطة المعاملة بمادة Quercetin، أن التغيرات السلبية التي تم تحديدها في المقاطع النسيجية للبطين الأيسر المأخوذة من حيوانات مجموعة المعاملة الثانية تتوافق مع معظم ما مر ذكره من تأثيرات سلبية لعقار Doxorubicin على نسيج البطين الأيسر وهذا ما قد يشير إلى أن هذه التغيرات المرضية قد تكون نتيجة الحقن بهذا العقار بالمقارنة مع المقطع النسيجي لحيوانات مجموعة السيطرة التي أوضحت الشكل الطبيعي للألياف العضلية القلبية. أن هذه التأثيرات النسيجية التركيبية والوظيفية السلبية التي قد تحدث بسبب عقار Doxorubicin قد تعزى إلى عدة أسباب لكن السبب الأول والأكثر ترجيحاً والذي تناولته معظم البحوث والدراسات هو الإجهاد التأكسدي وتوليد الأنواع الاوكسجينية الفعالة ROS (20)، فمعظم الدراسات تشير إلى أن عقار Doxorubicin يسبب توليد جذور حرة من الأنواع الاوكسجينية الفعالة مثل جذر الهيدروكسيل OH وجذر بيروكسيد الهيدروجين H₂O₂ وجذر Superoxide (O₂⁻) وهذا الأخير يمكن أن يتحول إلى الشكلين الآخرين بمساعدة إنزيم Xanthin oxidase ومن ثم فإن هذه الجذور الحرة يمكن أن تستحث تحلل الانوية مؤدياً إلى عملية الموت المبرمج (23)، كما يعمل هذا العقار على تعطيل وظيفة المايوتوكونديريا وإنتاج الطاقة وكذلك خفض فعالية إنزيمات الأكسدة (GSH, SOD, CAT, GPx) كمسار مكمل لإضعاف مقاومة النسيج للإجهاد التأكسدي (24). بالمقابل فإن معظم هذه التغيرات النسيجية السلبية بسبب عقار Doxorubicin لم تشاهد في المقاطع النسيجية المأخوذة من البطين الأيسر من حيوانات المجموعة الأولى وكذلك في مجموعة المعاملة الثالثة التي بينت وجود تحسن ملحوظ في شكل النسيج وترتيب الألياف العضلية القلبية وهذا ما قد يعزى إلى التداخل العلاجي لمادة Quercetin في هذه المجموعة مع الحقن بعقار Doxorubicin، لأن هذه المادة النباتية قادرة على منع التغيرات التركيبية المرضية في القلب (25)، إن هذا التداخل بين مظاهر التحسن وبين بقايا التأثيرات النسيجية السلبية ربما كان دليل على حالة الاستشفاء عقب تعرض النسيج القلبي لعقار Doxorubicin وذلك ربما يكون تحت تأثير مادة

Quercetin لان المتغير الوحيد في المجموعة الثالثة هو التجريب بهذه المادة الفلافونيدية الفعالة والذي تزامن مع الحقن بالعقار في هذه المجموعة وهذا ما تم تحديده بالاستعانة بالمقاطع النسيجية المصبوغة بصبغة H&E، علماً أن اختيار هذا النوع تحديداً من طرق تصبغ النسيج المتضرر يعد وسيلة فعالة في تحديد مدى التحسن الذي طرأ عليه بواسطة تناول الفلافونيدات والتي من المعروف أن تناولها يكون مرتبط مع تقليل الضرر واستشفاء العضلات (26)، وهذا يتوافق مع ما بينه (27) وجماعته عندما استعانوا بمقاطع نسيجية مصبوغة بنفس الصبغات لبيان مدى التحسن الذي طرأ على مقاطع نسيج البطين الأيسر في الجرذان وذلك بواسطة تغذيتها بغذاء غني بواحد من الفلافونيدات وهو Quercetin، إذن نستنتج مما تقدم بان Quercetin قادر على شفاء عضلة القلب (17)، لان مضاد الأكسدة هذا ينشط الآلية الدفاعية في الخلايا القلبية وذلك لكونه فعال في كسح الجذور الحرة ROS وتقليل الإجهاد التأكسدي فضلاً عن دوره في منع التخليق الحيوي لبروتينات الإنزيمات المساهمة في تفاعلات الأكسدة والاختزال وبالمقابل ينشط التعبير الجيني لتخليق بروتينات actine في الألياف العضلية القلبية في محاولة لتعويض البروتينات المتضررة فهو مضاد أكسدة طبيعي قادر على منع تكوين الجذور الحرة وإزالة الجذور الحرة المتكونة مسبقاً في ذات الوقت (28، 29)، كما أن قدرة Quercetin على زيادة فعالية الإنزيمات المضادة للأكسدة (SOD, GSH, CAT, GPx) وحماية العضلة القلبية قد تأكدت من خلال عدة دراسات (12) فزيادة فعالية glutathione peroxidase (GPx) تحديداً بواسطة Quercetin تتزامن مع قدرة هذه المادة الطبيعية الفعالة على تثبيط إنزيم Xanthin peroxidase وبالنتيجة تمنع عملية بيروكسدة الدهن أي أن مادة Quercetin تحمي القلب من خلال تثبيط الإنزيم المسئول عن بيروكسدة الدهن وفي الوقت نفسه تنشط الإنزيم المقاوم للجذر الحر H₂O₂ الذي يسبب هذه العملية (30)، من ناحية أخرى فإن مادة Quercetin قادرة على زيادة التعبير الجيني لأنزيم carnitine palmitoyl transferase1 (CPT1) وهو إنزيم موجود على الغشاء الخارجي للمايوتوكونديريا ويعتبر المنظم الرئيسي لعملية أكسدة الدهون وحماية خلايا القلب والكبد من الإجهاد التأكسدي (30). ولقد توصل كل من (31) وجماعته وكذلك (32) وجماعته إلى أن مادة Quercetin قادرة على خفض معدلات الالتهاب في العضلة القلبية وبشكل معنوي في الجرذان المعرضة إلى حالة التهاب عضلة القلب التجريبية، وان خصائص هذه المادة المضادة للالتهاب تظهر من خلال تثبيط إنتاج البروتينات التي تدخل كوسائط في مسار نقل إشارة الالتهاب في الخلية القلبية وكذلك الإنزيمات مثل Lipoxigenase وهو من الإنزيمات المحفزة لعمليات الاختزال مسبباً تضرر وتحلل الخلايا العضلية (29)، إذن المعاملة بمادة Quercetin تؤدي إلى خفض معدلات التحلل والتنخر في الألياف العضلية القلبية وهذا ما أظهرته الحسابات النسيجية للمقاطع النسيجية لقلوب الجرذان المعرضة لكدمة تجريبية (17).

المصادر

- on ischemia/reperfusion induced gastric mucosal injury in rats. *Physiol. Res.* 50: pp501-506.
- 14-Su JF, Guo CJ, Wei JY, Yang JJ, Jiang YG, Li YF (2003) Protection against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats by oral pretreatment with quercetin. *Biomed. Environ. Sci.*, 16: pp 1-8.
- 15-James AM, Cocheme HM, Smith RA, Murphy MP (2005) Interactions of mitochondria-targeted and untargeted ubiquinones with the mitochondrial respiratory chain and reactive oxygen species. Implications for the use of exogenous ubiquinones as therapies and experimental tools. *J. Biol. Chem.*, 280(22): pp21295-21312.
- 16-Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE (1993) Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet*, 341: pp454-457.
- 17-Demir F, Guzel A, Kat C, Karadeniz C, Akdemir U, Okuyucu A, Gacar A, Ozdemir S, Guvenç T (2014) A combination of methylprednisolone and quercetin is effective for the treatment of cardiac contusion following blunt chest trauma in rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 47(9): pp766-672.
- 18-Faddah LM, Abdel Baky NA, Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM (2013) Biochemical responses of nanosize titanium dioxide in the heart of rats following administration of idepenone and Quercetin. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, 1 (1): pp 62-72.
- 19-Osman AM, Al-Harhi SE, AlArabi OM, Elshal MF, Ramadan WS, Alaama MN, Al-Kreathy HM, Damanhoury ZA, Osman OH (2013) Chemosensitizing and cardioprotective effects of resveratrol in doxorubicin- treated animals. *Cancer Cell Int.*, 13: pp52.
- 20-Argun M, Üzüüm K, Sönmez MF, Özyurt A, Karabulut D, Soyarsarıca Z, Çilenk KT, Unalmış S, Pamukcu Ö, Baykan A, Narin F, Elmal F, Narin N (2015) Cardioprotective effect of metformin against doxorubicin cardiotoxicity in rats. *Anatol. J. Cardiol.*, pp 15.
- 21-Mortensen SA, Olsen HS, Baandrup U (1986) Chronic anthracycline cardiotoxicity: haemodynamic and histopathological manifestations suggesting a restrictive endomyocardial disease. *Br. Heart J.*, 55: pp274-282.
- 22-Elbl L, Hrstkova H, Tomaskova I, Blazek B, Michalek J (2005) Long-term serial echocardiographic examination of late anthracycline cardiotoxicity and its prevention by dexrazoxane in paediatric patients. *Eur. J. Pediatr.*, 164(11): pp678-84.
- 23-Wang G X, Wang YX, Zhou XB, Korth, M (2001) Effects of doxorubicinol on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 423: 99-107.
- 24-Lim SC (2013) Interrelation between Expression of ADAM 10 and MMP 9 and Synthesis of Peroxynitrite in Doxorubicin Induced Cardiomyopathy. *Biomol. Ther.*, 21(5): pp 371-380.
- 1-Chatterjee K, Jianqing Z, Norman H, Karliner JS (2010) Doxorubicin cardiomyopathy. *cardiology*, 115(2):pp 155-162.
- 2-Madhavan PN, Nair L, Zainulabedin MS, Nimisha HG, Ramchand CN (2009) The flavonoid, quercetin, inhibits HIV-1 infection in normal peripheral blood mononuclear cells. *Am. J. Infec. Dis.*, 5 (2): pp142-148.
- 3-Hubbard GP, Wolfram S, 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):pp428-8.
- 4-Gharib MI, Burnett AK (2002) Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur. J. Heart Fail*, 4: pp 235-242.
- 5-Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L (2004) Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol. Rev.*, 56(2): pp185-229.
- 6-Adamcova M, Sterba M, Simunek T, Potacova A, Popelova O, Mazurova Y, Gersl V (2005) Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Expert Opin. Drug Saf.*, 4: pp 457-472.
- 7-Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM (2004) Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 109(22): pp2749-54.
- 8-Yong P, Mao C, Hua C, Shao-di Y, De-jia H (2013) Cardiac troponin a villain or a decent actor in the process of ongoing myocardial injury. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 61(25): pp2571-2572.
- 9-Hazari MS, Haykal-Coates N, Winsett DW, Costa DL, Farraj AK (2009) Continuous electrocardiogram reveals differences in the short-term cardiotoxic response of Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats to doxorubicin. *Toxicol. Sci.* 110: pp 224-234.
- 10-Chitra V, Devi KB, Lokesh AG, Rajalakshmi V (2013) Pharmacodynamic interaction of aqueous extract of garlic with atorvastatin in doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Inter. J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 5 (2): pp 440-449.
- 11-Oyedemi SO, Bradley G, Afolayan AJ (2010) In-vitro and -vivo antioxidant activities of aqueous extract of *Strychnos henningsii* Gilg. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, 4(2): pp 070-078.
- 12-Aydin H, Yildiz G, Engin A, Yilmaz A, Çelik K, Bakir S (2010) Malondialdehyde, vitamin E, antioxidant enzyme activity levels in patients with crimean-congo hemorrhagic fever. *Afr. J. Microbiol. Res.*, 4: pp 2402-2409.
- 13-Mojzis J, Hviscova D, Germanova D, Bukovicova D, Mirossay L (2001) Protective effect of quercetin

- cardiac-sparing effect of liposomal formulation. *Inter. J. Nanomedicine*, 2(4): pp 567–583.
- 29-Karampour NS, Arzi A, Varzi HN, Mohammadian B, Rezaei M (2014) Quercetin Preventive Effects on Theophylline-Induced Anomalies in Rat Embryo. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.*, 9(3): pp1783.
- 30-Panchal SK, Poudyal H, Brown L (2012) Quercetin ameliorates cardiovascular, hepatic, and metabolic changes in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J. Nutr.*, 142: pp 1026–1032.
- 31-Milenkovic M, Arsenovic-Ranin N, Stojic-Vukanic Z, Bufan B, Vucicevic D, Jancic I (2010) Quercetin ameliorates experimental autoimmune myocarditis in rats. *J. Pharm. Pharm. Sci.*, 13: pp 311-319.
- 32-Liu H, Zhang L, Lu S (2012) Evaluation of antioxidant and immunity activities of quercetin in isoproterenol-treated rats. *Molecules*, 17(4): pp4281-4291.
- 25-Erdman JW, Balentine D, Arab L, Beecher G, Dwyer JT, Folts J, Harnly J, Hollman P, Keen CL, Mazza G, Messina M, Scalbert A, Vita J, Williamson G, Burrowes J (2005) Flavonoids and heart health: proceedings of the ILSI North America Flavonoids Workshop, DC. *J. Nutr.*, 137(3): pp718S–737S.
- 26-Hollinger K, Shanely RA, Quindry JC, Selsby JT (2015) Long-term quercetin dietary enrichment decreases muscle injury in mdx mice. *Clin. Nutr.*, 34(3): pp515-22.
- 27-Ballmann C, Hollinger K, Selsby JT, Amin R, Quindry JC (2015) Histological and biochemical outcomes of cardiac pathology in mdx mice with dietary quercetin enrichment. *Exp. Physiol.*, 100(1): pp12–22.
- 28-Rahman AM, Yusuf SW, Ewer MS (2007) Anthracycline-induced cardiotoxicity and the