

## دراسة تجريبية ونسجية لتأثير الكلوكوز أمين هيدروكلورايد كمضاد للأكسدة في مصد دم الارانب الذكور البالغة

رفاه رزوق حميد السامرائي<sup>1</sup> ، أروى محمد هاشم المليسي<sup>2</sup>

<sup>1</sup>كلية التربية ، جامعة سامراء ، سامراء ، العراق

<sup>2</sup>دائرة التعليم الديني ، ديوان الوقف السني

### الملخص

تضمنت هذه الدراسة اعطاء عقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد للحيوانات المستخدمة في التجربة (الارانب الذكور البالغة) عن طريق التغذية الانبوبية اذ استعمل في هذه التجربة 21 حيوانا ووزعت عشوائيا الى 3 مجموعات 7ارانب لكل مجموعة . عوملت اول مجموعتين بالكلوكوز أمين هيدروكلورايد بجرع مقدارها 70 و 9 ملغم / 100سم<sup>3</sup> / يوم المجموعة الاولى والثانية على التوالي لمدة 30 يوم، بينما المجموعة الثالثة استخدمت كسيطرة عوملت بالمحلول الملحي الفسيولوجي ثم تم تقييم العقار على كل من مضادات الاكسدة وصورة الدهون وعلى بعض انزيمات الكبد في الدم وكذلك انسجة الكبد.

أظهرت النتائج ارتفاع فعالية انزيم الكلوتاتايون بيركسيديز معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في المجموعة G1 مقارنة بالسيطرة، اما الكلوتاتايون فقد ارتفع معنويا عند G2 مقارنة بالسيطرة، كما اظهر المألون ثنائي الالديهيد ارتفاعا معنويا لكلا المجموعتين مقارنة بالسيطرة، بينما اظهر البيروكسي نترتيز انخفاضا معنويا، ولم يظهر حامض اليوريك اي تأثير معنوي.

ان مستوى الكليسيريدات انخفض معنويا مقارنة بالسيطرة في حين كان للكولسترول النتائج نفسها عند G1 مقارنة بالسيطرة، اما البروتين الدهني واطى الكثافة فقد ارتفع معنويا مقارنة بالسيطرة، بينما لم يظهر البروتين الدهني عالي الكثافة تحسنا في مستواه الا في G1 كما انخفض مستوى البروتين الدهني واطى الكثافة جدا مقارنة بالسيطرة .

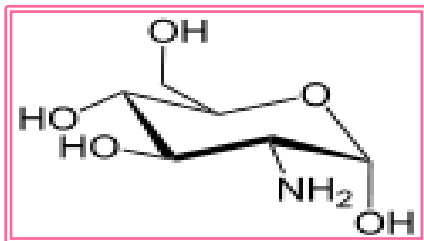
اما انزيمات الكبد فقد اظهر انزيم AST ارتفاعا معنويا مقارنة بالسيطرة .

بينما لم يظهر كلا من ALT، ALP، البروتين الكلي، الالبومين والكلبيولين اي تأثير معنوي مقارنة مع مجموعة السيطرة، كما اظهرت نتائج الدراسة النسيجية تأثر انسجة الكبد للمجموعتين إذ اظهرت النتائج ارتشاح للخلايا اللمفاوية وخلايا كوفيريبرج حول الوريد المركزي المحتقن G1، مع تنخر في الوريد في G2 .

**الكلمات المفتاحية:** كلوكوز أمين هيدروكلورايد، مضادات الاكسدة، كلوتاتايون، انزيمات الكبد

### المقدمة:

الكلوكوز أمين (C6H13NO5) عبارة عن سكر أميني [الشكل 1]، إذ يدخل في تركيب أنسجة الجسم أكثر من كونه مصدرا للطاقة. إذ يدخل في تركيب الأظافر، العظام، الغضاريف، الأوتار والأربطة وصمامات القلب ويلعب دورا مهما في الإفرازات المخاطية للفنوات التنفسية والبولية والهضمية كما ويدخل في تركيب السائل الزلالي ما بين المفاصل Synovial fluid والذي يسهل حركة المفصل ويحافظ على الغضروف من التآكل نتيجة الاحتكاك أثناء الحركة. ويعتبر المادة الاساسية لبناء N - استايل كلوكوز أمين والتي هي جزء من بنية الغضروف<sup>(5)</sup>



شكل(1): التركيب الكيميائي للكلوكوز أمين

يعد مرض التهاب المفاصل العظمي Osteoarthritis احد اهم الامراض الشائعة في السنوات الاخيرة وخاصة لدى الاشخاص المتقدمين في العمر، والذي يصيب عادة الاناث اكثر من الذكور<sup>(1)</sup>. ويُسمى التهاب المفاصل العظمي ايضا بمرض تأكل المفاصل إذ يعاني المريض من الألم في المنطقة المصابة، اذ يتحلل الغضروف بين العظمين جاعلاً تلك العظام تحتك بعضها ببعض<sup>(2,3)</sup>. يتركز علاج التهاب المفاصل في التخفيف من اعراض وتحسين قدرة المفاصل على اداء وظيفتها، إذ توجد العديد من العقاقير التي تستخدم لعلاج الالتهاب<sup>(4)</sup>. مثل العقاقير المسكنة للألم، مضادات الالتهاب غير ستيرويدية، كورتيكوستيرويدات Corticosteroid او استعمال بعض المكملات الغذائية الموجودة بشكل عقاقير مثل الكلوكوز أمين Glucoseamine والذي يوجد بخمسة انواع تستخدم في علاج المرض:

D- ، D-Glucosamine Hydrochloride (HCL)

D-Glucosamine ،Glucosamine Sulphate 2KCl

Poly ، N-acetyl-glucosamine (NAG) ،SulphateNaCl

N-acetyl-glucosamine (Poly NAG)

المجاميع المعاملة بعقار كلوكوز امين هيدروكلورايد (ملغم/كغم /يوم)	تركيز العقار
G1	70
G2	90

اما مجموعة السيطرة (C) فقد جرعت محلول الملح الفسيولوجي 0.9% .

\*تم تحضير العقار بأذابته في محلول الملح الفسيولوجي بدلا من الماء المقطر وبالتركيز المطلوب للتجريب.

**جمع نماذج الدم:** بعد فترة المعاملة (30 يوماً) ، جوعت الحيوانات لمدة 12 ساعة، بعدها تم جمع الدم عن طريق سحب الدم من القلب مباشرة بطريقة الطعنة القلبية اذ تم سحب ما يقارب (8-10 سم<sup>3</sup>) من الدم في انابيب اختبار بلاستيكية تستعمل لمرة واحدة ومن ثم فصل المصل بواسطة جهاز الطرد المركزي بسرعة 2000 دورة / دقيقة لمدة 10 دقيقة وتم حفظ المصل بدرجة (20 م°) لغرض إجراء الفحوصات الكيموحيوية .

• تم قياس كلاً من المعلومات التالية :

- مضادات الاكسدة : حيث تم قياس الكلوتاثاينون Glutathione و GSH باستعمال الطريقة المحورة Sedlak للباحثين Lindsay و Tietz (16, 15) اما المألون ثنائي الالدهايد MDA Malondialdehyde باستعمال طريقة الباحثين Guidet و Shah (17) اما البيروكسي نترتيت peroxyntrite فقد تم استخدام طريقة Vanuffelen وجماعته (18) وطريقة (19) للكلوتاثاينون بيروكسيديز .

- تم استعمال العدد الجاهزة Kits لقياس المعطيات الحياتية الاخرى وحسب الطريقة المرفقة مع العدة الجاهزة إذ تم استعمال العدد الجاهزة المجهزة من قبل شركة Bio Maghreb التونسية لكلا من حامض اليوريك Uric acid (20) الاليومين Albumin (21) البروتين الكلي Total protein (22) الكولسترول Cholesterol (23) الكليسيريدات الثلاثية Triglycerides-TG (24) البروتين الدهني عالي الكثافة-كولسترول High Density Lipoprotein-Cholesterol HDL-كولسترول C (25) تم تقدير LDL-C البروتين الدهني واطى الكثافة-كولسترول Low Density Lipoprotein-Cholesterol اعتمادا على المعادلة الاتية (26)

$$\text{LDL-C (mg/dl)} = \text{Total Cholesterol} - (\text{HDL} - \text{VLDL}) .$$

تقدير البروتين الدهني واطى الكثافة جدا VLDL Very Low Density Lipoprotein اعتمادا على المعادلة الاتية (27) :

$$\text{VLDL} - \text{C(mg/dl)} = (\text{Triglycerides}/5)$$

تم قياس فعالية انزيمات الكبد اسبرنتيت امينو ترانس امينيز Aspartate Amino Transaminase AST ، الانين امينو ترانسفيريز Alanine amino Transferase-ALT حسب العدة الجاهزة المجهزة من شركة Randox الانكليزية (28) ، في حين جهزت عدة فحص فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline

اعتبر الكلوكون امين كدواء طبي في أوروبا بعد المصادقة عليه من قبل لجنة الاتحاد الأوروبي لمكافحة الروماتيزم EU Commission Against Rheumatism باعتباره عقار فعال وآمن لالتهاب المفاصل (6). ولا يقتصر دوره على علاج التهاب المفاصل العظمي بل اثبتت الدراسات فعاليته في علاج بعض حالات الربو والحساسية التنفسية لبعض الاطعمة (7)، حالات الاصابة بفطر الكانديدا Candida albicans (8)، اضافة الى دوره في الوقاية من سرطان الرئة عند استخدامه لفترات طويلة (9)، وقد يرافق استخدامه احيانا بعض الآثار الجانبية مثل الوذمة الدموية (Edema vessels) ، الاحمرار نتيجة الحكة، التهاب القولون Peptic ulcer، الدوار vertigo القرحة المعوية أو قرحة الاثني عشر، الارتفاع نسبة الكولسترول Hypercholesterolemia لذا لا يوصف العقار للمرضى الذين يعانون من ارتفاع كولسترول الدم (10).

تهدف الدراسة الحالية الى استعمال العقار كمضاد للاكسدة، إذ اهتمت الدراسات الحديثة بدور مضادات الاكسدة في الوقاية من الاجهاد التأكسدي الذي يحدث في الحالات غير الطبيعية، إذ ان الجسم يملك عدة آليات دفاعية للسيطرة على انتاج الجذور الحرة او لتحديد مخاطرها أو اعادة بناء (تصليح Repair) تلف الأنسجة. وتمتلك مضادات الأكسدة آليات عديدة تعمل من خلالها على إزالة سمية مركبات الأوكسجين الوسطية في الجسم والضارة بالخلية ، ومنها كسر سلسلة التفاعلات مثل الكلوتاثاينون، او انها تعمل كمواد كاسحة للجذور الحرة مثل انزيم السوبر أوكسيد دسيموتيز الذي يقتنص جذر السوبر أوكسيد والتي تعمل كعوامل كلابية في مسك المعادن الناقلة Chelating transition metals (11).

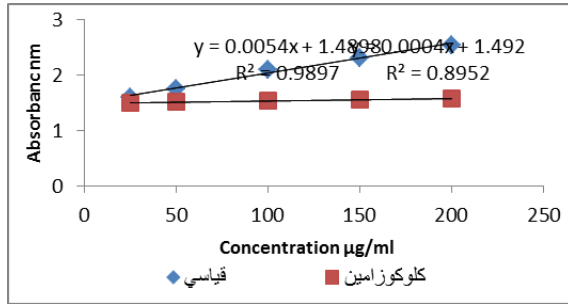
#### المواد وطرائق العمل:

• المواد : تم استعمال المواد ذات النقاوة العالية ومن مناشئ عالمية مثل Sigma ، Fluka ، DBH .

#### • طرائق العمل :

• طريقة (12) لقياس القوة الاختزالية Reducing power  
• طريقة (13) لقياس قابلية العقار لاقتناص بيروكسيد الهيدروجين Scavenging of Hydrogen Peroxide  
• طريقة (14) لقياس محتوى التضاد للاكسدة Phosphomolybdenum Method  
- قياس القابلية الاختزالية (داخل الجسم) : تم الاعتماد على الخطوات التالية

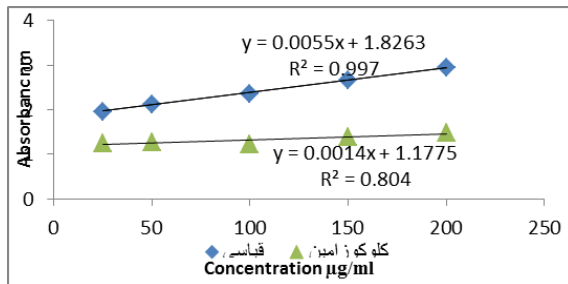
• تصميم التجربة : تم استعمال (21) أرنب بعمر (8-12) شهر بأوزان تتراوح بين (900-1600) غم، بعد التأكد من سلامتها من الامراض الظاهرية، تم تقسيم الحيوانات المختبرية عشوائيا الى ثلاثة مجاميع (سبعة في كل مجموعة)، تم تجريب الحيوانات يوميا وحسب الجدول التالي:



شكل (3) : قابلية حامض الاسكروبيك(القياسي) وعقار الكلوكور

#### أمين هيدروكلورايد في اقتناص بيروكسيد الهيدروجين

كما تم قياس محتوى التضاد للأكسدة الكلي لعقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد وذلك من خلال متابعة التزايد في الامتصاصية مع زيادة تركيز العقار مقارنة بحامض الاسكروبيك كمادة قياسية ، وقد اظهرت النتائج امتلاك العقار محتوى تضاد اكسدة قليل مقارنة بالمادة القياسية إذ ازدادت الامتصاصية خطيا بازدياد التركيز لعقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد ( $R^2 = 0.804$ ) في حين كانت العلاقة الخطية جيدة لحامض الاسكروبيك ( $R^2 = 0.997$ ) وكما في الشكل (4) ولم تشر الادبيات الى محتوى التضاد للأكسدة الكلي لعقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد الا ان Aghamohammadi<sup>(32)</sup> وجد ان مستوى التضاد للأكسدة يزداد عند استعمال حامض الفوليك كعقار .



شكل (4): يوضح محتوى التضاد للأكسدة الكلي لحامض

#### الاسكروبيك وعقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد

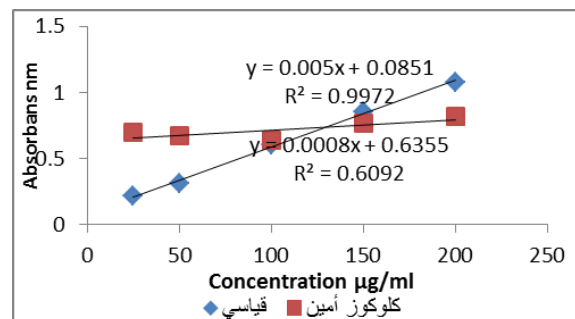
ب - تأثير عقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد على مستوى مضادات الاكسدة في امصال دم الارانب البيض البالغة(داخل الجسم ) يظهر الجدول (1) ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكولونيات كان ( $1.36 \pm 0.805$ ) ملي مول / لتر ، ( $3.76 \pm 2.09$ ) ملي مول/ لتر في امصال دم المجموعتين G1 و G2 على التوالي، مقارنة مع مجموعة السيطرة غير المعاملة فقد كانت ( $2.63 \pm 1.36$ ) ملي مول /لتر. اما المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكولونيات بيروكسيد فقد كان ( $4.07 \pm 1.38$ ) وحدة / لتر و ( $1.7 \pm 0.67$ ) وحدة / لتر في امصال دم المجموعتين G1 و G2 على التوالي، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للانزيم ( $2.63 \pm 1.72$ ) وحدة /لتر في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة . بينما المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لحامض اليوريك كان ( $0.342 \pm 0.11$ ) ملغم / 100 سم<sup>3</sup> ، ( $0.38 \pm 0.149$ ) ملغم / 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم

Bio Merieux شركة phosphatase enzyme-ALP الفرنسية<sup>(29)</sup>.

- التحليل الاحصائي: حلت النتائج إحصائيا بتطبيق اختبار تحليل التباين (ANOVA) وباستعمال البرنامج الاحصائي Minitab وقورنت المتوسطات الحسابية لتحديد الفروقات باستعمال اختبار دانكن متعدد الحدود Duncun's Multiple Range test بمستوى احتمالية ( $P \leq 0.05$ ) النتائج والمناقشة :

أ - دراسة قابلية عقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد كمضاد اكسدة (خارج الجسم *In vitro*):

تم اجراء دراسة تقييمية لعقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد كمضاد اكسدة (خارج الجسم) وذلك عن طريق قياس القوة الاختزالية ، قابليتهما لاقتناص بيروكسيد الهيدروجين اضافة الى محتوى التضاد للأكسدة الكلي وقد اظهرت النتائج امتلاك عقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد قوة اختزالية قليلة مقارنة بالمادة القياسية (حامض الاسكروبيك) إذ اظهر العقار زيادة في الامتصاصية مع زيادة التركيز وكما في الشكل (2) . إذ اظهر حامض الاسكروبيك علاقة خطية جيدة عند  $R^2 = 0.9972$  في حين كانت العلاقة الخطية لعقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد ( $R^2 = 0.6673$ ) ، وتطابق نتائج دراستنا الحالية نتائج Xing وجماعته<sup>(30)</sup> الذين اشاروا الى امتلاك الكلوكور أمين هيدروكلورايد قابلية اختزالية إذ تزداد مع زيادة تراكيز العقار لذا ممكن للعقار ان يخفف من مستوى الاجهاد التأكسدي عند تناوله من قبل المرضى .



شكل (2) : القوة الاختزالية لعقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد مقارنة بالمادة القياسية (حامض الاسكروبيك) .

اما قابلية العقار لاقتناص بيروكسيد الهيدروجين ، فلم تظهر النتائج امتلاك العقار لهذه القابلية مقارنة بحامض الاسكروبيك الذي اظهر قابلية واضحة لاقتناص بيروكسيد الهيدروجين بزيادة تركيز الحامض وعند مستوى خطية ( $R^2 = 0.9897$ ) في حين كانت العلاقة الخطية لعقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد ( $R^2 = 0.8952$ ) وكما في الشكل (3) . لم تشر الادبيات الى القابلية الاقتناصية لعقار الكلوكور أمين هيدروكلورايد لبيروكسيد الهيدروجين والتي تعتبر من الطرق المهمة لتقدير فعالية العقاقير كمضادة للأكسدة، إذ اشار Lin و Yin<sup>(31)</sup> الى امتلاك عقار Chitosan قابلية اقتناصية لبيروكسيد الهيدروجين اقل من حامض الاسكروبيك كمادة قياسية .

ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة . اما المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ MDA فقد كان (1.21 $\pm$ 0.36) ( ملي مول / لتر ( 1.24  $\pm$  3.43 ) ملي مول / لتر في امصال دم المجاميع G1 و G2 المعاملة بعقار الكلوكوز أمين في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ MDA (0.53 $\pm$ 0.29) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة .

المجموعتين G1 و G2 على التوالي ، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لحمض اليوريك (0.445 $\pm$ 0.33) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة . ان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للبيروكسي نترت كان ( 60.2 $\pm$  19.79) ملي مول / لتر، ( 17.8  $\pm$  46.78 ) ملي مول / لتر في امصال دم المجموعتين G1 و G2 على التوالي ، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للبيروكسي نترت (93.2 $\pm$ 19.72)

جدول (1) : المعدل  $\pm$  الانحراف المعياري (Mean $\pm$ S.D) لمستوى، الكلوتاتايون ، الكلوتاتايون بيروكسيديز ، حامض اليوريك ، البيروكسي نترت والمالون ثنائي الاكسجين MDA في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين مقارنة بالسيطرة كعينة ضابطة

Groups	GSH mM/L	GPx U/L	Uric Acid mg/dl	Peroxyntitrit mM/L	MDA mM/L
C	2.63 $\pm$ 1.36	2.63 $\pm$ 1.72	0.445 $\pm$ 0.33	93.2 $\pm$ 19.27	0.53 $\pm$ 0.29
<b>Glucosamine hydrochloride</b>					
G1	1.36 $\pm$ 0.805	4.07 $\pm$ 1.38	0.342 $\pm$ 0.11	60.2 $\pm$ 19.79	1.21 $\pm$ 0.36
P $\leq$	0.05	0.05	NS	0.05	0.05
G2	3.76 $\pm$ 2.09	1.7 $\pm$ 0.67	0.38 $\pm$ 0.149	46.78 $\pm$ 17.8	3.43 $\pm$ 1.24
P $\leq$	0.05	NS*	NS	0.05	0.05

\* NS Non significant

اظهرت النتائج ان متوسط مستوى حامض اليوريك لم تسجل اختلافات معنوية في جميع المجاميع ، قيد التجربة مقارنة بالسيطرة كما في الشكل (7). لم تشر الادبيات الى وجود دراسة عن تأثير الكلوكوز أمين هيدروكلورايد على مستوى حامض اليوريك.

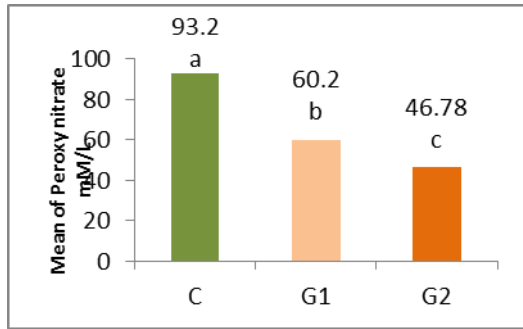
كما واظهرت النتائج ان متوسط مستوى البيروكسي نترت انخفض معنويا (P $\leq$ 0.05) في امصال دم جميع المجاميع ، قيد التجربة مقارنة بالسيطرة كما في الشكل (8). لم تشر الادبيات الى وجود دراسة عن تأثير الكلوكوز أمين والكوندرايين على مستوى البيروكسي نترت لكن اظهر كلا من عقاري الميتفورمين و الكالبيبتكلامايد زيادة معنوية في مستوى البيروكسي نترت (37) وهذا لا يتفق مع نتائجنا في المجاميع المتحصل عليها والتي ادت الى انخفاض مستوى البيروكسي نترت ان لعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد تأثيرا ايجابيا على مستوى الجذور الحرة اذ حسن من مستوى البيروكسي نترت وبالتالي انخفاض الاجهاد التأكسدي .

اما مستوى MDA فقد اظهر ارتفاعاً معنوياً (P $\leq$ 0.05) في امصال دم جميع المجاميع قيد التجربة مقارنة بالسيطرة كما في الشكل (8). وهذا يدل على ان عقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد ممكن ان يزيد من حالة الاجهاد التأكسدي، لم تشر البحوث والدراسات الى دور الكلوكوز أمين في زيادة الاجهاد التأكسدي لكن كان لبعض العقاقير دورا في مثل هكذا زيادة مثل عقار Dexfenfluramine (38)

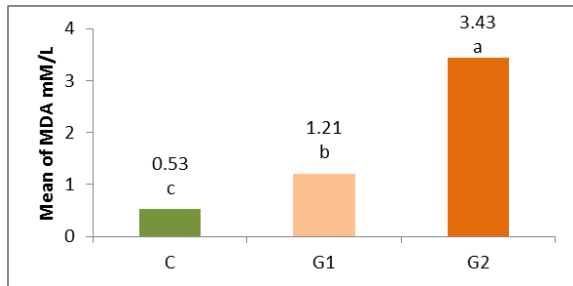
ان سبب الارتفاع ممكن ان يعزى الى تولد الجذور الحرة التي تقوم بأكسدة الدهون في الأغشية الخلوية إذ تعد الحوامض الدهنية غير المشبعة للأغشية الخلوية الجزء الأكثر تعرضا لتفاعلات الجذور الحرة بسبب امتلاكها أواصر مزدوجة تعد الهدف الرئيس للجذور الحرة،

اظهرت النتائج ان متوسط مستوى GSH ارتفع معنويا (P $\leq$  0.05) في امصال دم المجموعة G2 مقارنة بالسيطرة في حين انخفض معنويا (P $\leq$ 0.05) في امصال دم المجموعة G1 وكما في الشكل (5). ان لدراسة تأثير العقاقير على مستوى الكلوتاتايون اهمية كبيرة وذلك بمتابعة حالة الاجهاد التأكسدي الناتجة عن تناول العقار والتي من الممكن ان تقاوم من حالة المريض عند زيادتها بسبب العقار ، لذلك اهتمت العديد من الدراسات في السنوات الاخيرة بإجراء دراسة تقييمية لتأثير العقاقير على مستوى الاجهاد التأكسدي ، وقد وجد May وجماعته (33) ان مستوى الكلوتاتايون انخفض معنويا عند استعمال عقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد و الكوندرايين وهذا يتفق مع نتائجنا في المجموعة G1 في حين لا يتفق مع النتائج المتحصل عليها للمجموعة G2، وقد يعزى انخفاض مستوى GSH الى اسباب عدة منها زيادة معدل استهلاك GSH الذي يعد من اهم مضادات الاكسدة غير الانزيمية في ازالة الجذور الحرة ونواتجها ثم يتحول من الشكل الفعال الى الشكل غير الفعال ثنائي الكبريت Glutathione disulfide وتعد مجموعة الكبريت في تركيب الكلوتاتايون عاملا مختزلا جيدا اذ تهب ذرة هيدروجين بسهولة وذلك لضعف الأصرة بين الكبريت والهيدروجين (S-H) وقوة الأصرة بين الكاربون والهيدروجين (C-H) في الجذور الحرة لذلك فهي تقوم بحماية الاغشية الخلوية من ضرر الجذور الحرة (34, 35, 36)

اما متوسط مستوى فعالية انزيم GPX فقد ارتفع معنويا (P $\leq$  0.05) في مصل دم المجموعة G1 مقارنة بالسيطرة في حين لم تسجل اختلافات معنوية في مصل دم المجموعة G2 كما في الشكل (6). لم تشر الادبيات الى وجود دراسات عن تأثير عقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد على مستوى فعالية انزيم GPX.



شكل (8): متوسط مستويات البيروكسي نترت (ملي مول /لتر) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد



شكل (9): متوسط مستويات MDA (ملي مول /لتر) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد

- تأثير عقار الكلوكوز امين هيدروكلورايد على مستوى دهون الدم في امصال دم الارانب البيض البالغة:

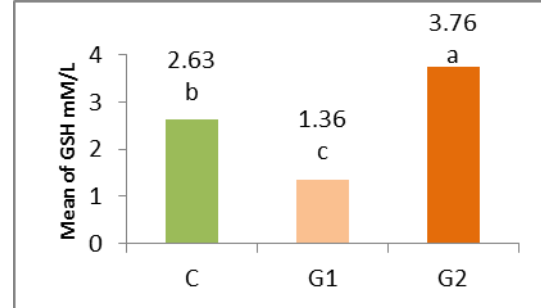
يظهر الجدول (2) ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمستوى الكليسيريدات الثلاثية كان ( $82.73 \pm 22.37$ ) ملغم / 100 سم<sup>3</sup>، ( $62.5 \pm 19.11$ ) ملغم / 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكليسيريدات ( $90.62 \pm 38.58$ ) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة.

ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكولسترول كان ( $45.36 \pm 14.33$ ) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> و ( $27.76 \pm 8.05$ ) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكولسترول ( $36.1 \pm 10.13$ ) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة.

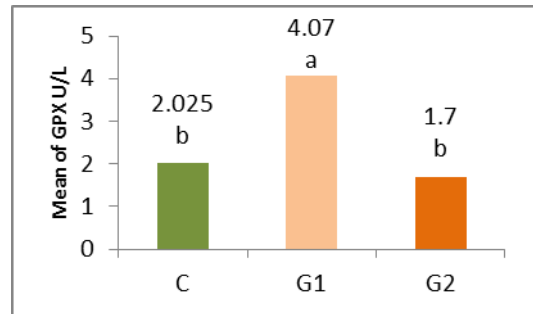
ان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ HDL-C كان ( $19.4 \pm 4.36$ ) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> و ( $12.5 \pm 3.03$ ) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ HDL-C ( $14.92 \pm 6.2$ ) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة.

ان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ LDL-C كان ( $6.92 \pm 1.38$ ) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup>، ( $6.82 \pm 1.38$ ) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ LDL-C ( $4.03 \pm 4.16$ ) ملغم/ 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة.

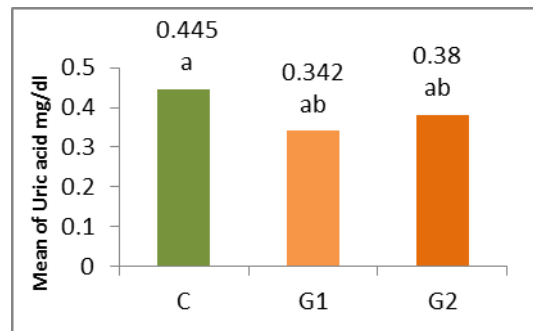
وتنتج MDA من أكسدة هذه الحوامض الدهنية من خلال تفاعلات الجذور الحرة بعملية بيروكسدة الدهن (34، 39) هذه الزيادة في بيروكسدة الدهن بسبب الجذور الحرة وانخفاض مستوى مضادات الأكسدة ممكن ان تؤدي إلى الضرر التأكسدي Oxidative damage الذي يصيب أنسجة الجسم المختلفة (40).



شكل (5): متوسط مستويات الكلوتاتايون (ملي مول /لتر) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد



شكل (6): متوسط مستويات الكلوتاتايون بيروكسيديز (وحدة /لتر) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد



شكل (7): متوسط مستويات احامض اليوريك (ملغم /100سم<sup>3</sup>) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد

الانحراف المعياري لـ VLDL ( $18.12 \pm 11.67$ ) ملغم / 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة .

ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لـ VLDL كان ( $15.65 \pm 4.69$ ) ملغم / 100 سم<sup>3</sup>، ( $12.5 \pm 3.8$ ) ملغم / 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي في حين كان المتوسط  $\pm$

جدول (2): متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري (Mean $\pm$ S.D) لمستوى الدهون الثلاثية TG، الكوليسترول ، HDL-C ، LDL-C ، VLDL

في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكونز أمين هيدروكلوريد مقارنة بالسيطرة كعينة ضابطة

Groups	TG mg/dl	Cholesterol mg/dl	HDL-C mg /dl	LDL-C mg/dl	VLDL-C mg/dl
C	90.62 $\pm$ 38 .58	36 $\pm$ 10.13	14.92 $\pm$ 6.2	4.03 $\pm$ 4.16	18.12 $\pm$ 11.67
<b>Glucosamine hydrochloride</b>					
G1	82.73 $\pm$ 22.37	45.36 $\pm$ 14.33	32.6 $\pm$ 19.4	6.92 $\pm$ 1.38	15.65 $\pm$ 4.69
P $\leq$	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
G2	62.52 $\pm$ 19.11	27.76 $\pm$ 8.05	12.5 $\pm$ 3.03	6.82 $\pm$ 1.38	12.5 $\pm$ 3.82
P $\leq$	0.05	0.05	NS	0.05	0.05

HDL-C إلى زيادة تولد اصناف الاوكسجين الفعالة التي تؤدي الى ارتفاع مستوى الكوليسترول الكلي او انخفاض في مستوى كوليسترول البروتينات الدهنية عالية الكثافة في الدم (46، 47) .

اظهرت النتائج ان متوسط مستوى LDL-C يرتفع معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في امصال دم جميع المجاميع قيد التجربة مقارنة بالسيطرة ، كما في الشكل (13). وهذا لا يتفق مع نتائج Jawed H وجماعته (204) الذي

اشار الى ان العقار ممكن ان يحسن من مستوى LDL-C ان دور LDL-C معروف كناقل رئيسي للكوليسترول من الكبد الى الانسجة الطرفية وهو يحتوي على نسبة عالية من الكوليسترول إذ يلاحظ ان ارتفاع مستواه ممكن ان يؤدي الى تصلب الشرايين (50،49) ويمكن ان تقسر الزيادة الحاصلة في مستوى LDL-C من جوانب عدة قد تعزى الزيادة الى اكسدة مستقبلات البروتينات عالية الكثافة في مصل الدم (51). او قد تعود الى الزيادة في مستوى MDA الناتج عن الإجهاد التأكسدي (47) او ان الإجهاد التأكسدي الناتج من جذر الاوكسجين الحر يؤدي الى تحرر الينفرين Epinephrine و النور اينفرين Nor epinephrine إذ ينشط هذين الهرمونين انزيم لايبيز الكليسيريدات الثلاثية الحساس للهرمونين الذي يوجد في الخلايا الدهنية مسببا التحلل السريع للكليسيريدات الثلاثية وتحرر الاحماض الدهنية وبالتالي زيادة مستوى LDL-C (52) .

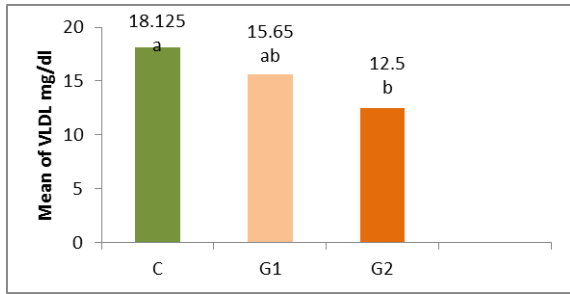
اظهرت النتائج ان متوسط مستوى VLDL انخفض معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في امصال دم جميع المجاميع قيد التجربة مقارنة بالسيطرة ، كما في الشكل (14). وهذا يتفق مع نتائج عقاير اخرى لها نفس التأثير مثل عقار بروبوكل Probucool المستخدم لعلاج الدهون (53) .

ان سبب انخفاض تراكيز VLDL-C ربما يعود الى زيادة تصفيته او ازالته من البلازما، وتعزى الالية المسؤولة عن ذلك الى تنشيط مسار انزيم LPL الذي يعمل على تحلل الكليسيريدات الثلاثية مما يؤدي الى انخفاضها في الدم، ان تعد الكليسيريدات الثلاثية من المكونات الرئيسية لـ VLDL-C إذ يشكل حوالي (52%) منه (54) .

اظهرت النتائج ان متوسط مستوى TG انخفض معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في امصال دم جميع المجاميع قيد التجربة. مقارنة بالسيطرة كما في الشكل (10). حيث اشار Pham وجماعته الى ان عقار الكلوكونز أمين هيدروكلوريد ممكن ان يؤدي الى ارتفاع معنوي في مستوى TG (41) في حين اشار Stergaard وجماعته (42) ان العقار لا يؤثر معنويا ، وهذا لا يتفق مع نتائج دراستنا الحالية إذ ان مستوى الدهون الثلاثية قد انخفضت معنويا بتأثير العقار . وقد يعود سبب الانخفاض الى زيادة معدل ازالة البروتينات الدهنية الغنية بالكليسيريدات الثلاثية من البلازما، لا سيما البروتين الدهني واطى الكثافة جدا للكوليسترول، مما يؤدي الى انخفاض تركيز الكليسيريدات الثلاثية في الدم. (43)

كما اظهرت النتائج ان متوسط مستوى الكوليسترول ارتفع معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في امصال دم المجموعة G1 مقارنة بالسيطرة بينما انخفض معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في امصال دم المجموعة G2 كما في الشكل (11). اشار Pham وجماعته (41) ان مستوى الكوليسترول يرتفع معنويا عند استعمال عقار كلوكونز امين هيدروكلوريد وهذا يتفق مع نتائج دراستنا في المجموعة G1 ، في حين لا يتفق مع نتائجنا للمجموعة G2 والتي تم استعمال تركيز اعلى من العقار ، في حين اشار Eggertsen وجماعته (44) الى ان استعمال العقار لا يؤثر معنويا على مستوى الكوليسترول. ان زيادة مستوى الكوليسترول ممكن ان يعود الى زيادة في مستوى الاجهاد التأكسدي وزيادة تولد الجذور الحرة وهذا يتفق مع نتائج دراستنا الحالية إذ يزداد مستوى MDA لبعض المجاميع قيد التجربة .

اظهرت النتائج ان متوسط مستوى الـ HDL-C ارتفع معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في امصال دم المجموعة، G1 مقارنة بالسيطرة، بينما لم يظهر G2 اي تأثير معنوي كما في الشكل (12). تظهر النتائج تحسنا ملحوظا في مستوى الـ HDL-C في المجموعة المعاملة بتركيز واطى من كلوكونز امين وهذا مخالف لنتائج Stergaard (42) الذين اشاروا الى ان الكلوكونز امين ممكن ان يقلل من مستوى الـ HDL-C، في حين اشارت دراسة اخرى الى ان العقار لم يظهر تغير معنوي في مستوى HDL-C (45) وقد يعزى سبب هذا الانخفاض في مستوى



شكل (14): متوسط مستويات VLDL-C (ملغم/100سم<sup>3</sup>) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد

- تأثير عقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد على مستوى وظائف الكبد في امصال دم الارانب البيض البالغة:

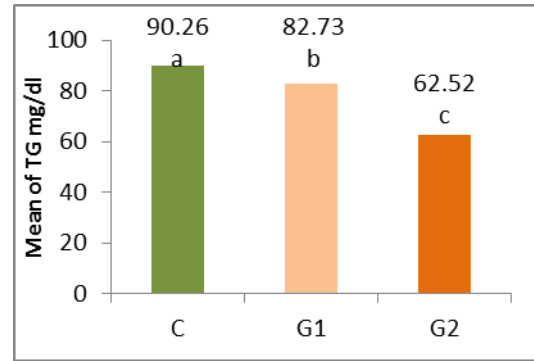
يظهر الجدول (3) ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لمستويات فعالية انزيم AST كان  $(49.8 \pm 8.8)$  وحدة / لتر و  $(60.28 \pm 26.6)$  وحدة/ لتر في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي ، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لفعالية الانزيم  $(59.4 \pm 19.25)$  وحدة / لتر في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة.

ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لإنزيم ALT كان  $(27.28 \pm 6.3)$  وحدة / لتر،  $(29.7 \pm 8.76)$  وحدة / لتر، في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لفعالية الانزيم  $(28.2 \pm 4.96)$  وحدة / لتر في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة .

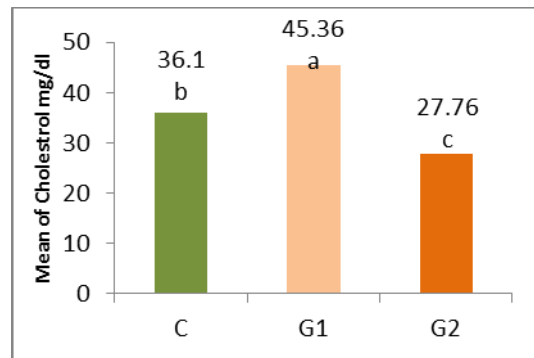
ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لإنزيم ALP كان  $(5.67 \pm 1.7)$  وحدة كند وكنك / 100 سم<sup>3</sup>  $(6.35 \pm 1.79)$  وحدة كند وكنك / 100 سم<sup>3</sup>، في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري لفعالية الانزيم  $(8.43 \pm 3.97)$  وحدة كند وكنك / 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة . ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للبروتين الكلي  $(5.97 \pm 0.58)$  غم / 100 سم<sup>3</sup>،  $(6 \pm 1.35)$  غم / 100 سم<sup>3</sup>، في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للبروتينات الكلية  $(5.83 \pm 0.88)$  غم / 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة .

ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للالبومين  $(3.4 \pm 0.23)$  غم / 100 سم<sup>3</sup>،  $(3.95 \pm 0.26)$  غم / 100 سم<sup>3</sup>، في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي ، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للالبومين  $(3.7 \pm 0.37)$  غم / 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة.

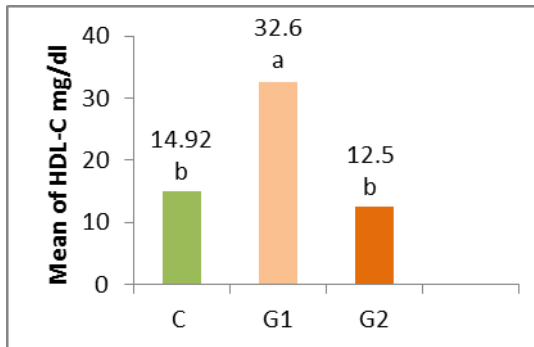
ان متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكليولين المعيارى  $(0.5 \pm 2.57)$  غم / 100 سم<sup>3</sup>،  $(1.5 \pm 0.7)$  غم / 100 سم<sup>3</sup>، في امصال دم المجاميع G1 و G2 على التوالي، في حين كان المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري للكليولين  $(2.1 \pm 1.1)$  غم / 100 سم<sup>3</sup> في امصال دم مجموعة السيطرة غير المعاملة .



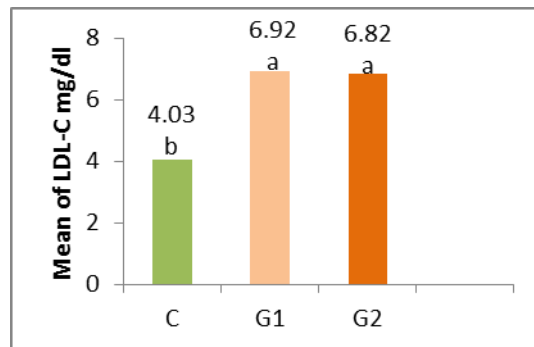
شكل (10): متوسط مستويات الكليسيريدات الثلاثية (ملغم/100سم<sup>3</sup>) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد



شكل (11): متوسط مستويات الكوليسترول (ملغم/100سم<sup>3</sup>) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين. هيدروكلورايد



شكل (12): متوسط مستويات HDL-C (ملغم/100سم<sup>3</sup>) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين. هيدروكلورايد

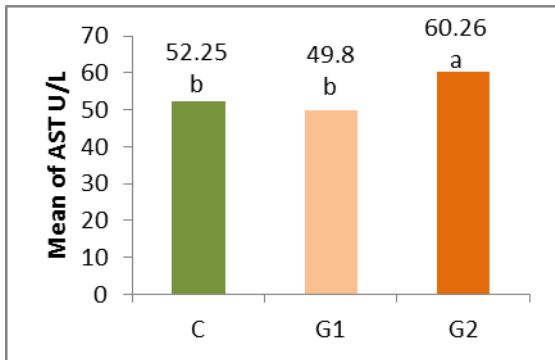


شكل (13): متوسط مستويات LDL-C (ملغم/100سم<sup>3</sup>) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد

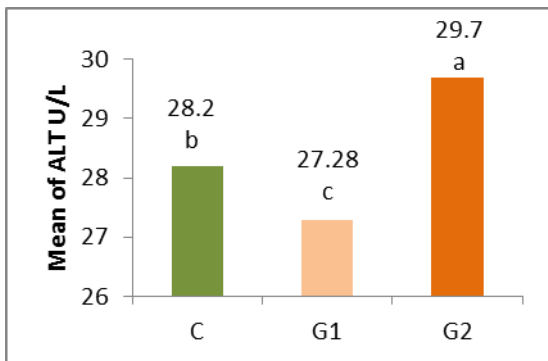
جدول (3): متوسط  $\pm$  الانحراف المعياري (Mean $\pm$ S.D) لمستوى نشاط [AST ، ALT ، ALP] ومستوى البروتين الكلي ، الالبومين والكلبيولين في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد مقارنة بالسيطرة كعينة ضابطة

Groups	AST U/L	ALT U/L	ALP K.K/100 ml	Protein g/dl	Albumin g/dl	Globulin g/dl
C	52.25 $\pm$ 12.39	28.2 $\pm$ 4.96	8.43 $\pm$ 3.97	5.83 $\pm$ 0.88	3.7 $\pm$ 0.37	2.1 $\pm$ 1.1
<b>Glucosamine</b>						
G1	49.8 $\pm$ 8.8	27.28 $\pm$ 6.3	5.67 $\pm$ 1.7	5.97 $\pm$ 0.58	3.4 $\pm$ 0.23	2.57 $\pm$ 0.5
P $\leq$	NS	NS	0.05	NS	NS	NS
G2	60.28 $\pm$ 26.6	29.7 $\pm$ 8.76	6.35 $\pm$ 1.79	6 $\pm$ 1.35	3.95 $\pm$ 0.26	1.5 $\pm$ 0.7
P $\leq$	0.05	NS	0.05	NS	NS	NS

فقد يعزى حدوث تنخر لخلايا الكبد وبالتالي ترشح الانزيمات الى الدم وهذا ما اكدته نتائج دراستنا النسيجية .  
اظهرت النتائج ان متوسط مستوى كل من البروتين الكلي ،الالبومين والكلبيولين لم تسجل اي اختلافات معنوية في امصال دم جميع المجاميع قيد التجربة مقارنة بالسيطرة .و كما في الاشكال (18،19،20). لم تشر الادبيات الى وجود دراسة لتأثير العقاقير قيد التجربة على مستويات البروتين الكلي، الالبومين و الكلبيولين



شكل (15): متوسط مستويات AST (وحدة/لتر) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد



شكل (16): متوسط مستويات ALT (وحدة/لتر) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد

اظهرت النتائج ان متوسط مستوى فعالية انزيم AST ارتفع معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في امصال دم المجموعة G2 مقارنة بالسيطرة ولم تسجل اي اختلافات معنوية في امصال دم G1 كما في الشكل (15). ان الازدياد في مستوى فعالية الانزيم يتفق مع نتائج فرياد واخرون إذ اشاروا الى ان عقار الريفامبسين Rifampicin سبب ارتفاعا معنويا في مستوى فعالية الانزيم في امصال دم الحيوانات المختبرية المعاملة بالعقار في حين لم يظهر التركيز الواطي من عقار الكلوكوز أمين تأثيرا معنويا في مستوى فعالية الانزيم وهذا يتفق مع نتائج تأثير عقار السبروفلوكساسين الذي لم يظهر اي تأثيرات معنوية على مستوى فعالية الانزيم<sup>(55)</sup>. وقد يعزى السبب في ارتفاع تركيز الأنزيم إلى حاجة الجسم إلى كميات كبيرة من الأحماض الامينية فيرتفع الأنزيم لسد النقص الحاصل في الجسم<sup>(56)</sup> أو قد يعود السبب في الارتفاع إلى تلف أغشية خلايا الكبد مسببا ترشح الأنزيمات والمواد منها إلى الدم<sup>(57)</sup>.

اظهرت النتائج ان متوسط مستوى فعالية انزيم ALT لم تسجل اي اختلافات معنوية في امصال دم جميع المجاميع مقارنة بالسيطرة ، كما في الشكل (16). لم يظهر الكلوكوز أمين هيدروكلورايد تأثيرا معنويا واضحا على مستوى فعالية الانزيم وهذا يتفق مع نتائج تأثير عقار الريفامبسين والذي لم يظهر تأثيرات معنوية على مستوى فعالية الانزيم<sup>(58)</sup>.

اظهرت النتائج ان متوسط مستوى فعالية ALP انخفض معنويا ( $P \leq 0.05$ ) في امصال دم جميع المجاميع قيد التجربة كما في الشكل (17). لم تشر الادبيات الى وجود دراسة لتأثير العقاقير قيد التجربة على مستوى فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي. يعزى الانخفاض في مستوى ALP إلى الانخفاض في استعمال البروتين من قبل الكبد الذي يؤثر في الانخفاض في تصنيع الأنزيمات وبالتالي انخفاض تراكيزها في الدم، فضلا عن أن انخفاضها في المصل يشير إلى عدم خروجها من أغشية خلايا الكبد وبالتالي يعد دليلا على عدم تنخر خلايا الكبد الذي يستدل عليها من خلال زيادة تركيز تلك الأنزيمات في المصل<sup>(59)</sup> ، وقد يعزى السبب إلى أن فعالية الأنزيم ALP تنخفض في المصل في حالات التهاب الكبد ويعكس ذلك العجز في قدرة خلايا الكبد على تصنيع الأنزيم<sup>(60)</sup>. اما الارتفاع في فعالية الانزيم



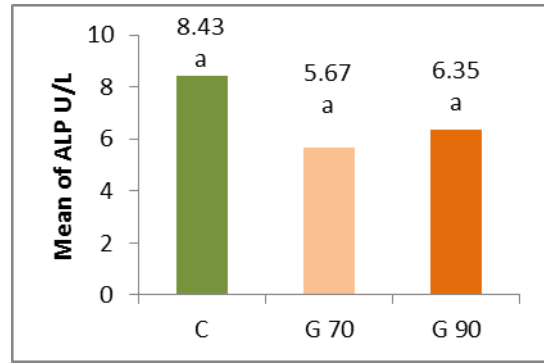
### الدراسة النسيجية :

تم إجراء دراسة تجريبية نسيجية للتعرف على تأثير عقار الكلوكوز أمين على نسيج الكبد. وقد أظهرت نتائج الدراسة حدوث تشوهات عديدة للكبد وبنسب مختلفة. إذ أظهرت المجموعتان (G1 ، G2) تشوهات ملحوظة بعد فحص عينات الكبد النسيجية كما في الأشكال (22، 23) مقارنة بمجموعة السيطرة التي كانت أنسجة الكبد فيها طبيعية (21) .

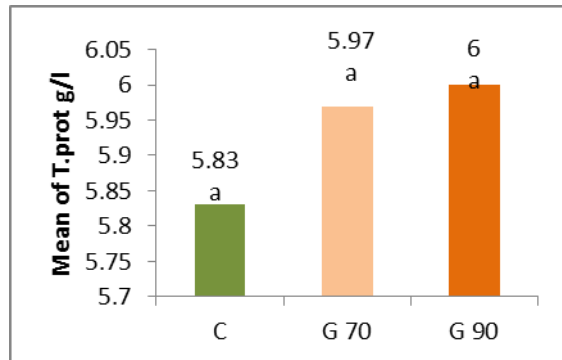
ان للعقاقير تأثير ضار على أنسجة الكبد إذ بينت نتائج دراستنا النسيجية ان لعقار الكلوكوز أمين تأثير سلبي كبير على أنسجة الكبد مقارنة بمجموعة السيطرة التي كانت فيها أنسجة الكبد والفصوص و خلايا كوفيربيرج طبيعية إذ أظهرت النتائج النسيجية حدوث ارتشاح للخلايا اللمفاوية وارتشاح لخلايا كوفيربيرج Kupffer cell KCI Infiltrate حول الوريد المركزي المحتقن CCV Congestion

مع تنخر Necrosis في الوريد في G2 ، central vein ، G1 لم تشر الأدبيات الى تأثير العقار على نسيج الكبد ، في حين اشارت دراسات اخرى عن التأثيرات النسيجية لبعض العقاقير مثل عقار الفولتارين Diclofenac Sodium في الجرعة العلاجية (61) إذ شوهدت العديد من التشوهات التي يتوافق مع نتائجنا لعقار الكلوكوز أمين.

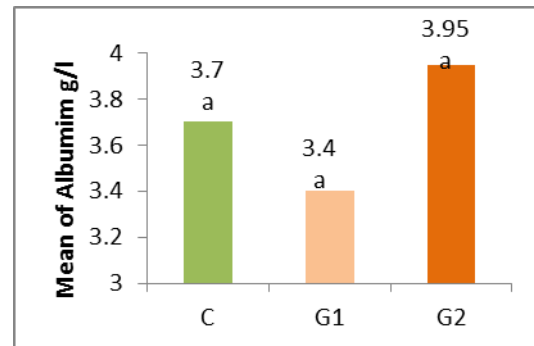
ان التركيز العالي للعقار ترك ضررا كبيرا على النسيج وهذا ما يفسر زيادة فعالية الإنزيمات الناقلة للأمين Transaminase في مصل دم الحيوانات المعاملة بعقار الكلوكوز أمين ،اذ ان بعض العقاقير ممكن ان تسبب أضرار في الكبد مثل الانسداد الصفراوي اليرقاني Cholestatic Jaundice والتهاب الكبد Hepatitis وانخفاض مضادات الاكسدة وبالتالي زيادة مستوى الاجهاد التأكسدي من خلال زيادة نشاط الجذور الحرة زيادة تفوق قدرة مضادات الأكسدة لإزالتها أو معادلتها فتسبب زيادة في بيروكسدة الدهن ورفع تركيز المألون ثنائي الالديهيد وفقدان التوازن وبالتالي تتضرر مرونة الأغشية الخلوية وتؤدي الى حدوث تلف في الأنسجة الخاصة بالكبد (62). كما وأشار الباحث Murray وجماعته (63) إلى أن نشاط الكبد الأيضي يزداد عند تعرضه للمواد السامة أثناء عملية إزالة السموم Detoxification لغرض موازنة الإجهاد الناتج من فعل السموم، وهذه الزيادة من اجل تحرير مصادر الطاقة مثل الكلوكوز تكون مصحوبة بموت الخلايا وتحللها، كما ان التنخر قد يحصل بعد تنكس شديد او يحصل بصورة مباشرة ، فالأجزاء الصغيرة يُتخلص منها بواسطة الخلايا البلعمية، ويصبح الباقي سائلاً ويدخل اللمف والاوردة.



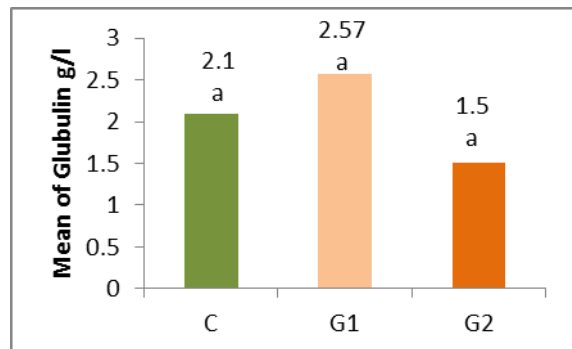
شكل (17): متوسط مستويات ALP (وحدة/لتر) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد



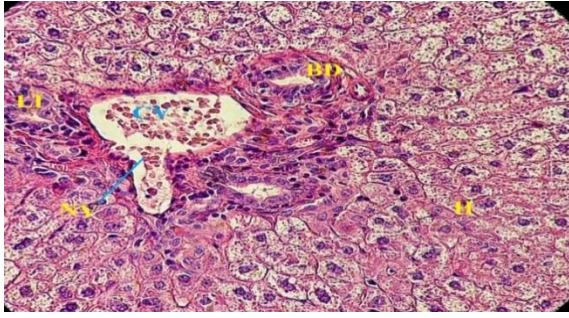
شكل (18): متوسط مستويات البروتين الكلي (غم/100 سم<sup>3</sup>) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد



شكل (19): متوسط مستويات الالبومين (غم/100 سم<sup>3</sup>) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد

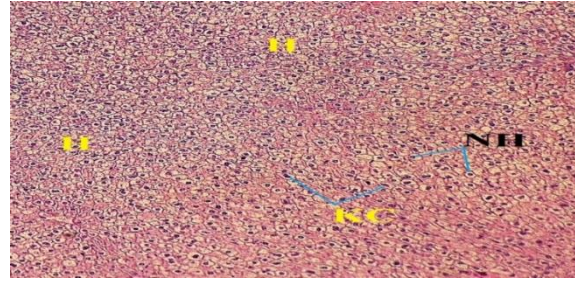


شكل (20): يوضح متوسط مستويات الكليبولين (غم/100 سم<sup>3</sup>) في امصال دم الارانب المعاملة بعقار الكلوكوز أمين هيدروكلورايد

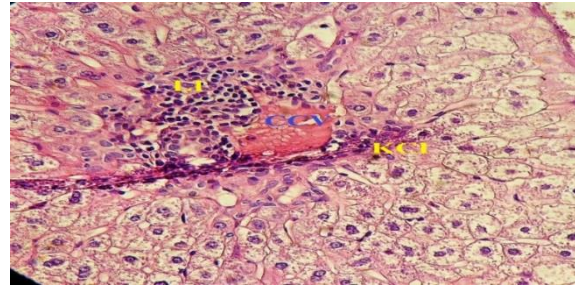


شكل(23): مقطع عرضي في الكبد يوضح ارتشاح الخلايا اللمفية عند الوريد المركزي مع حدوث تنخر في الوريد G2 (HE)400X

CCV: Congestion central vein ;H:Hepatocytes ; KC: Kupffer cell ;KCI:Kupffer cell Infiltrate;LI: Lymphocytes Infiltrate ;NH: Nuclei of Hepatocytes ; CV: Central vein ; BD:Bile duct ; H:Hepatocytes ; N: Necrosis.



شكل(21): مقطع عرضي في كبد طبيعي يوضح الخلايا والفصوص الكبدية وخلايا كوفيريبرج الطبيعية (HE)200X C



شكل( 22 ) : مقطع عرضي في الكبد يوضح ارتشاح الخلايا اللمفية وخلايا كوفيريبرج حول الوريد المركزي المحتقن G1 (HE)400X

#### المصادر

1- the past, present and future. Int J Rheum Dis , WHO-ILAR-COPCORD in the Asia-Pacific;2008;11, 4–10.  
 2- United States Senate Committee on Health, Education, Labor and Pensions, Subcommittee on Aging. Center for Disease Control's role in combating the burden of arthritis. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 2004.  
 3- Hochberg ,M.C.; Altman, R.D.; Brandt, K.D. et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. II. Osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1995;38:1541-1546.  
 4- Williams, H.J.; Ward, J.R.; Egger, M.J. et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. Arthritis Rheum 1993;36:1196-1206.  
 5- Lippiello, L. (2003) "Glucosamine and chondroitin sulfate: biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress. Osteoarthritis Cartilage .2003 ;11:335-42.  
 6- Jordan, K.M; Arden, N. K; Doherty, M. et al "EULAR Recommendation evidence based approach to the management of knee osteoarthritis . ESCISIT .2003 ;62 (12) :1145-55.  
 7- Jin, S.E.; Jung, J.; Jun, J. ;Jeon, D.W.; Kim, H.M. and Jeong, H.J. Anti-allergic activity of crystallinity controlled N-acetyl glucosamine . Immunopharmacol Immunotoxicol, Dec 2012 ;34 (6): 991-1000.  
 8- Czarnecka, J.; Kwiatkowska, K.; Gabriel, I.; Wojciechowski, M. and Milewski, S. Engineering Candida albicans glucosamine-6-phosphate synthase for efficient enzyme purification. Mol Recognit, Nov. 2012 ;25(11):564-70.

9- Brasky, T.M.; Lampe, J.W.; Slatore ,C.G. and White, E. Use of glucosamine and chondroitin and lung cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort . Sep .2011;22(9):1333-42.  
 10- Eggertsen, R.; Andreasson, Å. and Andrén, L. No changes of cholesterol levels with a commercially available glucosamine product in patients treated with lipid lowering drugs: a controlled, randomised, open cross-over trial. Published online 2012 10. doi: 10.1186/2050-6511-13-10.  
 11- Mayes, P. A. Lipids of physiologic significance. In: Murray, P. K., Granner, D. K. Mayes, P. A. and Rodwell, V. W. eds. Harpers biochemistry. 21<sup>st</sup> ed. Los altos, California: Appleton and lange, Connecticut (1988). Pp: 138 – 139.  
 12- Oyaizu M. Studies on product of browning reaction prepared from glucose amine. Japan J Nutr. 1986; 44: 307-315.  
 13- Ilhami, G.I.; Haci, A.A. and Mehmet, C. Determination of in Vitro Antioxidant and Radical Scavenging Activities of Propofol. Chem Pharmacol Bull.2005; 53(3): 281-285.  
 14- Nabavi, S.M.; Ebrahimzadeh, M.A.; Nabavi, S.F.; Fazelian, M. and Eslami, B. In vitro antioxidant and free radical scavenging activity of Diospyros lotus and Pyrus boissieriana growing in Iran. Pharm. Mag. 2009; 4(18): 123-127.  
 15- Tietz, N. W. Textbook of clinical chemistry. 3<sup>rd</sup>ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders. 1999; 819-861,1245-1250.  
 16- Sedlak, J. and Lindsay, R. H. Analytical biochemistry. 1968; Pp: 192. Cited by Al-Zamyle 2001.

- 17- Guidet, B. and Shah, S. V. Am J. Physiol. 1989; 257(26): 440. cited by Muslih, R. K., Al-Nimer, M. S and Al-Zamely, O. Y., The level of Malondialdehyde after activation with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and CuSO<sub>4</sub> and inhibition by deferoxamine and Molsidomine in the serum of patient with acute Myocardial infarction. National journal of chemistry, 2002; 5: 139-148.
- 18- Vanuffelen, B.E., Van Derzecz, J, Dekoster, B.M. Biochem J. 1998;330:719. Cited by Al-Zamely et al. 2001.
- 19- Green, M.J. and Hill, H.A.O. Chemistry of dioxygen. Methods Enzymol. 1984; 105:15.
- 20- Barham and Trinder. Analyst. 1972; 97, 142.
- 21- Chin Acta 1971; 31,87.
- 22- Gornall et al. J Biol-Chem. 1949; 177,751 .
- 23- Fasce, CF, Chin . Chem. 1982;18, 901.
- 24- Fossati, P., Principe, L. Clin.Chem. 1982.; 28, 2077.
- 25- Burstein M. et al. Lipid Res. 1970;11:583 .
- 26- Friedwald, W.T.; Levy, R.I. and Fredrickson, D.S.: Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preperation ultracentrifuge. Clin. Chem., 1972; 18:499-502 .
- 27- Sewerynek, J.; Wiktorska, J.; Nowak, D. and Lewinski, M. (2000): Methimazole protection against oxidative stress induced by hyperthyroidism in graves' disease. Endocrine Regulations. 2000.; 34:83-89.
- 28- Reitman, S., and Frankle, S., Amer. J Clin. Path., 1957; 28: 56.
- 29- KIND P.R.N., KING E. J. Estimation of Plasma Phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino- antipyrine- J. Clin. Path. 1954;7, 322-326
- 30- Xing, R. ; Liu, S. ; Guo, Z.; et al. The antioxidant activity of glucosamine hydrochloride in vitro. oorg Med Chem. 2006;14(6):1706-9 .
- 31- Yin ,H. Lin, and Chun, C. Chou. Antioxidative activities of water-soluble disaccharide chitosan derivatives Food Research International, 2004; 37: 883–889 .
- 32- Aghamohammadi, V.; Gargari, B.P. and Aliasgharzadeh, A. Effect of folic acid supplementation on homocysteine, serum total antioxidant capacity, and malondialdehyde in patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Nutr. 2011; 30 (3): 210-5.
- 33- May, M.; Benghuzzi, H.; Tucci, M.; Mohamed, A.; Tan, M. and Norwood, A. The role of glucosamine, chondroitin and thymoquinone on the viability and proliferation of a HTB-93 rheumatoid arthritis cell model. Biomed Sci Instrum. 2006; 42:338-43.
- 34- الحسني، أويس موفق حامد (2004). تأثير الإصابة بعدد من الأورام السرطانية في بيروكسدة الدهن ومستوى الكلوتاتايون وعدد من المتغيرات في مكونات الدم. رسالة ماجستير، كلية العلوم، جامعة الموصل
- 35- Fisher , C.J. Lipid hydroperoxide (LOOH) of the fatty acid Fisher, C. J. (2003). Organoselenium compounds as Glutathione peroxidase mimics. B – 180 medical Laboratories free radical and radiation biology program, the university of Iowa. 2003; 77: 222.
- 36- Krishnamoorthy, P. ;Vaithinathan, S. ; Vimal , A. and Bhuvanewari, A. Effect of Terminalia chebula fruit extract on lipid peroxidation and antioxidative system of testis of albino rats. African J. of Biot. 2007; (6):1888-1891.
- 37- شكوري , يوسف. ياسين السامرائي . دراسة فسلجية ، كيمحيوية ونسجية لتأثير نوعين من مخفضات السكر الفموي لمستوى الإجهاد التأكسدي الناتج من الإصابة بمرض السكر المستحدث بالأنوكسان في ذكور الأرانب البيض . 2012. رسالة ماجستير ، كلية التربية، جامعة تكريت .
- 38- Özer, C.; Gönül, B.; Elmas, Ç. and Erdoüan, D., Effects of dexfenfluramine on serotonin levels of mice ileum, contractility, glutathione and malondialdehyde level. Molecular and Cellular Biochemistry . 2005: 280, 151-157
- 39- Kampa, M.; Nistakaki, A.; Tsaousis V.; Votas, G.; Nistikaki, A.; Hatzoglou, A. and Blekas, G., Antiproliferative and apoptotic effect of selective phenolic acids on T 47 D human breast cancer cells. Potential of mechanism of action. Breast cancer research. 2003;6 (2): 63 – 74.
- 40- Fonseca, V.A.; Stone, A.; Munshi, M., and Baliga, B., Oxidative stress in diabetic macrovascular disease. Homocytin play a role. Free Radic. Biol. Med. 1997; 20: 1 – 27.
- 41- Pham, T.; Cornea, A.; Blick, K.E.; Jenkins, A. and Scofield, R.H., Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance. Am J Med Sci. 2007;333(6):333-9.
- 42- stergaard, K.; Hviid, T. and Hyllested-Winge, J.L. The effect of glucosamine sulphate on the blood levels of cholesterol or triglycerides--a clinical study. Ugeskr Laeger. 2007 29;169(5):407-10.
- 43- O'Brien, T. ; Katz, K. ; Hodge, D. and Nguyen T. ,The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoprotein AI, AII and E. Clin. Endocrinol. 1997; 46(1): 17-20.
- 44- Eggertsen, R.; Andreasson, Å. and Andrén , L. No changes of cholesterol levels with a commercially available glucosamine product in patients treated with lipid lowering drugs: a controlled, randomised, open cross-over trial . BMC Pharmacol Toxicol. 2012; 13: 10.
- 45- Albert, S.G.; Oiknine, R.F.; Parseghian, S.; Mooradian, A.D.; Haas, M.J. and McPherson, T. The effect of glucosamine on Serum HDL cholesterol and apolipoprotein AI levels in people with diabetes . Diabetes Care. 2007;30(11):2800-3.
- 46- Cipollone, F.; Fazio, M.; Lezzi, A. et al., High preprocedural non – HDL cholesterol is associated with enhanced oxidative stress and monocyte activation after coronary angioplasty possible Implication in Restenosis. Heart., 2003; 89: 773 – 779.

- 47- الجنابي، قاسم عزيز رزوقي. دراسة تأثير المستخلص المائي لبذور العنب في الإجهاد التأكسدي المستحدث بيروكسيد الهيدروجين في ذكور الجرذان . رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة تكريت.
- 48- Jawed, H.; Anjum ,S. ; Awan, S.I. and Simjee SU. Anti-arthritic effect of GN1, a novel synthetic analog of glucosamine, in the collagen-induced arthritis model in rats. *Inflamm Res.* 2011; 60 (12): 1113-20.
- 49-Salonen, JT., Plasma vitamin C modifies association between hypertension and risk of stroke. *Stroke.* 2002; 33 (6): 1568 – 1573.
- 50- الجبوري، حسين محمد طياوي همام. دراسة تأثير المستخلص المائي لنبات الليمون ومقارنتها مع فيتامين C كمضادين للأكسدة في ذكور الجرذان المعرضة للإجهاد التأكسدي. 2008. رسالة ماجستير، كلية التربية، جامعة تكريت
- 51- السعدون، محمد بحري حسن عبد ; العباسي عمر يونس محمد والبجاري، شهاب احمد يوسف حسن. عزل الأجزاء البروتينية لثمرة الحمص *Cicer arietinum L.* في الأرناب المعرضة للكرب التأكسدي. مجلة تكريت للعلوم الصرفة، 2008. المجلد (13)، العدد (1).
- 52- شريف، رفاه سامي أيوب،. تأثير خل التفاح وعقار السمفاساتين على شحوم الدم في إناث الأرناب البالغة، 2003، أطروحة دكتوراه، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل
- 53- Fellin, R.; Gasparotto, A.; Valerio, G.; et al., Effect of probucol treatment on lipoprotein cholesterol and drug levels in blood and lipoproteins in familial hypercholesterolemia. *therosclerosis.* 1986; 59(1):47-56.
- 54- Katzung B., *Basic and Clinical Pharmacology.* 3rd ed., Lange Medica Book, New York, 1997; pp. 563-577.
- 55- Hussain, I. Ali ; Faig, R. Abdul-Lattif and Abdul –Munaf, F. Al-Mehdawi. THE EFFECT OF RIFAMPICIN DRUG ON LIVER ENZYMES (ALT AND AST) IN RABBITS. *Iraqi Journal of Science .* 2009 ; 50 (4) : 462-465.
- 56- Jarvill-Taylor, K.J., Anderson R.A. and Graves, D.J. ,A Hydroxy Chalcone Derived from Cinnamon Functions as a Mimetic for Insulin in 3T3-L1 Adipocytes, *J. Am. Coll. Nutr.* 2001; 20:327-336, Cited by (Khan, 2003).
- 57- Mihi, D.; Ccostin, N.; Mihi, C. M. and Ciortea, R., HELLP syndrome-aMultisystemic disorder *J. Gastrointestin.* 2007 ;16 (4): 419-424.
- 58- Tariq , I.Q. and Abdul-Mawjud , F.A. The effect of metformin on some liver function tests in type 2 diabetic patients. *Iraqi Journal of Pharmacy.*2006; 6(1) : 25-27.
- 59- Subash Babu, P.; Prabuseenivason, S.; Lgnacimuthu, S., Cinnamaldehyde – A potential antidiabetic agent . *phytomedicine.* 2006; 14: 15-22 .
- 60- Tietz, L.M.; Caraway, W.T.; Freier, E.F.; Kachmar, J. F. and Rawnsley, H. M. 1982. *Fundamentals of clinical chemistry* W.B. Saunders company London.
- 61- اسعد، مكارم مصطفى كمال. دراسة التغيرات النسيجية المستحدثة بعقار الديكلوفيناك صوديوم مع بعض المتغيرات الكيموحيوية لبعض الاعضاء في الفئران البيض. رسالة ماجستير. كلية العلوم جامعة تكريت. 2012.
- 62- Sies, H., Oxidative stress: introductory remarks. Sies H., ed. *Oxidative stress.* New York: Academic, 1995 ;pp. 1 – 8.
- 63- Murray, R.K.; Granner, D.K.; Mayes, P.A.; Rodwell, V.W., *Harper's Biochemistry.* 25<sup>th</sup> ed. Appleton and Lange, USA. 2000.

## Experimental and Acomparative Study for the effect of GlucosAmine hydrochloride as Antioxidant in Sera of Adult Male Rabbits

Rafah Razooq Hameed Al- Samarrai<sup>1</sup> , Arwa Mohamad Hashem Al-mulisy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> College of Education University of Samarra , Samarra , Iraq

<sup>2</sup> religious education department, the Sunni Endowment

### Abstract

This study involved giving the administration of Glucosamine hydrochloride to (Adult Male Rabbits) through the feeding tube .Was used in this experiment (21) Rabbit were distributed randomly into three groups . Group is control to each containing

This study involved giving drug glucoseamine hydrochloride Secretary of the animals used in the experiment (rabbits adult males ) through the feeding tube as used in this experiment 21 animals were distributed randomly into 3 groups of 7 rabbits per group . Treated the first two sets glucoseamine hydrochloride doses of 70 and 9 mg / dl / day group first and second , respectively, for a period of 30 days, while the third group used Xatrh treated with saline Physiological was then assess the property on each of the antioxidants and the image of the fat and some liver enzymes in the blood , as well as liver tissue .

The results showed that the significantly increased of the GPX morally ( $P \leq 0.05$ ) in the group G1 compared with C, either GSH significantly increased when the G2 compared to control , also showed MDA increased significantly for both groups compared with C, while showed peroxy nitrit have decreased significantly, with no significantly change in uric acid.

The level of TG was significantly lower with C , while the cholesterol the same results when the G1 compared with C, either LDL-C and sessile density has increased significantly compared with C, HDL-C levels significantly elevated sera of G1 only, but in the G1 also , decreased the level of VLDL compared with C .

The liver enzymes AST enzyme has shown a significant increase compared with C.

with no significantly change in both ALT, ALP, total protein, albumin and Globulin any significant effect compared with the C group, also showed the results of the study tela affected liver tissue of the two groups , as results showed infiltration of the cells of the lymph cells Kuppffer cell around the central vein congested G1, with necrosis in a vein in the G2.