

تأثير استخدام الميلاتونين في تخفيض سمية القلب الناتجة عن استعمال العقار المضاد للسرطان Doxorubicin على بعض الهرمونات في ذكور الارانب المختبرية

عبير طالب عبدالقادر حسين¹ ، زيد محمد مبارك المهداوي² ، صالح محمد رحيم العبيدي¹

¹قسم علوم الحياة ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

²قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

الملخص

هدفت الدراسة الحالية التحري عن دور الميلاتونين في اختزال السمية القلبية وتصلب الشرايين الناجم عن سمية العقار Doxorubicin المستخدم في علاج السرطان فضلا عن الإجهاد التأكسدي المستحدث بواسطة بيروكسيد الهيدروجين في ذكور الأرانب المختبرية من نوع (Albino rabbit) من خلال تقدير مستويات هرمون النمو وهرمونات (T₃, T₄, TSH) تضمنت الدراسة 40 من ذكور الأرانب حيث كل مجموعة 5 حيوانات وتبين من خلال الدراسة وجود انخفاض عالي المعنوية عند مستوى (p ≤ 0.01) في تركيز هرمون النمو لدى مجموعة الحيوانات المعاملة بالـ Doxorubicin لدى الجرعة 15 ملغم /كغم والمجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين 0.5% لوحده بينما ارتفع تركيز هرمون النمو في باقي المجموعات الأخرى بشكل عالي المعنوية عند مستوى احتمالية (p ≤ 0.01). بينت النتائج وجود ارتفاع عالي المعنوية عند احتمالية (p ≤ 0.01) في تركيز هرمون (T₄) في مصل الدم في المجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين لوحده والمجموعة المعاملة بالدوكسوروبيسين لوحده مقارنة بمجموعة السيطرة وحدث ارتفاع عالي المعنوية (p ≤ 0.01) في تركيز هرمونات (T₃) (T₄) في مجموعة الحيوانات المعاملة بالدوكسوروبيسين 15 ملغم من وزن الجسم والميلاتونين وكذلك المجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين ومعاملة بالميلاتونين وكذلك المجموعة المعاملة بالكولسترول ومعاملة بالميلاتونين. بينما حصل انخفاض عالي المعنوية في تركيز هرمونات (T₃) (T₄) في أمصال الدم لبقية حيوانات المجموعات الأخرى مقارنة مع السيطرة.

وبينت النتائج وجود ارتفاع عالي المعنوية عند احتمالية (p ≤ 0.01) في تركيز هرمون TSH في مصل الدم في المجموعة المعاملة بالدوكسوروبيسين لوحده والمجموعة المعاملة بالكولسترول لوحده مقارنة بمجموعة السيطرة. وعدم وجود فروق معنوية في تركيز هرمون TSH في المجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين لوحده وأمصال الدم لبقية حيوانات المجموعات الأخرى مقارنة مع مجموعة السيطرة.

المقدمة

القواعد البيورينية والقواعد البريميدينية مما يؤدي إلى تكسر في جزيئة الحامض النووي DNA. تشير الدراسات إلى دور الجذور الحرة في حدوث عتمة عدسة العين حيث يعمل H₂O₂ على أكسدة الأغشية الدهنية للعين وزيادة ترنخ الدهون وأكسدتها [4] كما إن تولد أصناف الأوكسجين الفعالة يعد عاملاً مهماً في نشوء وتطور مرض السكري ومضاعفاته بسبب الخلل الذي يحدث لخلايا بيتا β البنكرياسية، وإن مرض تصلب الشرايين يكون مرافقاً لزيادة الجذور الحرة وتسبب الشيوخة المبكرة للخلايا [5].

ينتمي دواء الدوكسوروبيسين إلى مركبات الإنتراسايكلينات (Anthracyclins) التي تتبع مجموعة المضادات الحيوية المضادة للأورام (antitumor antibiotics) الإنتراسايكلين مضاد حيوي مشتق من الطبيعة ، يعمل على قتل الخلايا التكاثرية وخاصة التي تكون في طور الراحة لذلك صنفت من ضمن العقاقير ذات السمية الخلوية (Cytotoxic) حتى أثناء تطبيق الجرعات المثلى [6] يعد هذا الدواء ضمن المعالجة الكيميائية للسرطان حيث يؤدي إلى إبطاء أو وقف نمو الخلايا السرطانية ويستخدم في علاج أنواع مختلفة من السرطان. الهدف من الدراسة هو بحث تأثير الميلاتونين المستخدم لاختزال تأثيرات الدوكسوروبيسين على بعض من مستويات الهرمونات.

الميلاتونين أو (N-acetyl-5-methoxy tryptamine) عُرِف لأول مرة من قِبل العالم Lerner وجماعته على أنه وأحد من أهم العوامل العلاجية المستخدمة لعلاج اضطراب صبغات الجلد [1] وهو أحد الهرمونات الذي يصنع ويفرز بصورة رئيسية من الغدة الصنوبرية Pineal gland وإن أسم الميلاتونين مُشتق من تأثيره المباشر على صبغة الميلانين في جلد الضفدع، كما أنه يصنع في مناطق أخرى من الجسم فقد توصلت الدراسات إلى أنه يتم تصنيع هذا الهرمون في شبكية العين وفي القناة المعدية المعوية Gastrointestinal tract والصفائح الدموية إلا إن المصدر الرئيس لإنتاج الميلاتونين في الغدة الصنوبرية، ذو الصيغة التركيبية (C₁₃H₁₆N₂O₂)، الكتلة الجزيئية تبلغ (232.278g /mol)، وهو من أهم الهرمونات التي تمتلك خصائص مضادة للشيوخة إضافة إلى امتلاكه خصائص مضادة للأكسدة [2].

تعد الجذور الحرة من المصادر الرئيسة المسببة للتغيرات الخلوية والتي ينتج عنها حدوث العديد من الأمراض، فهي تعمل على تحطم جزيئة الحامض النووي DNA في الخلايا اللمفية في الكبد [3] إذ تعد جزيئة DNA من أهم الأهداف لأصناف الأوكسجين الفعالة لأنها تعمل على تحطيم الروابط بين البروتين والحامض النووي مؤدية إلى تحورات في

المواد وطرائق العمل

أعطيت هذه المجموعة ماء الشرب (ماء مقطر) والغذاء يوميا لمدة (30) يوما.

2- المجموعة الثانية (مجموعة بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2): عولمت هذه المجموعة بـ (0.5%) بيروكسيد الهيدروجين مع ماء الشرب يوميا لمدة (30) يوما. مع مراعاة تبديل بيروكسيد الهيدروجين (0.5%) يوميا لضمان المحافظة على تركيزه.

3- المجموعة الثالثة (مجموعة عقار الدكسوروبيسين): عولمت هذه المجموعة بالدواء المضاد للسرطان (Anti cancer drug Doxorubicin) (15ملغم/كغم وزن الجسم).

4- المجموعة الرابعة (مجموعة الكوليسترول): عولمت هذه المجموعة بالكوليسترول 1% (high cholesterol diet (HCD).

5- المجموعة الخامسة: (مجموعة Melatonin+ H_2O_2) عولمت هذه المجموعة بـ 12 ملغم/كغم من وزن الجسم من الميلاتونين مع إعطاء 0.5% بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 مع ماء الشرب يوميا.

6- المجموعة السادسة: (مجموعة Doxorubicin+Melatonin+ H_2O_2) عولمت هذه المجموعة بـ 12 ملغم/كغم من وزن الجسم من الميلاتونين مع إعطاء 0.5% بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 مع ماء الشرب يوميا.

7- المجموعة السابعة: (مجموعة Melatonin+Doxorubicin) عولمت هذه المجموعة بالعقار المضاد للسرطان (Doxorubicin) (15ملغم/كغم وزن الجسم) واعطيت 12ملغم/كغم من الميلاتونين عن طريق الفم (بواسطة التغذية الأنبوية) يوميا.

8- المجموعة الثامنة: (مجموعة الكوليسترول + Melatonin) عولمت هذه المجموعة بـ 12 ملغم/كغم من وزن الجسم من الميلاتونين مع إعطاء الكوليسترول 1%.

النتائج والمناقشة

1- تركيز هرمون النمو Growth Hormone of the Concentration

جدول (1) تأثير المعاملات المختلفة في تركيز بعض الهرمونات في مصل دم الأرانب لمدة 30 يوم

TSH (ng/ml) Mean± S.D	T ₄ (ng/ml) Mean± S.D	T ₃ (ng/ml) Mean± S.D	هرمون النمو (ng/ml) Mean± S.D	المعاملات
±0.021 c0.976	±0.089 d2.84	±0.325 b0.462	±0.570 b1.30	مجموعة السيطرة
±0.021 c0.976	±0.109 c3.26	±0.011 c0.344	±0.397 c0.36	مجموعة بيروكسيد الهيدروجين مع ماء الشرب
±0.359 a2.476	±0.109 c3.26	±0.197 c0.390	±0.707 c0.70	مجموعة الدكسوروبيسين
±0.082 a2.380	±0.200 e2.48	±0.064 c0.344	±0.353 a1.80	مجموعة الكوليسترول
±0.453 c0.876	±0.427 a3.58	±0.046 b0.483	±0.838 c0.62	مجموعة الميلاتونين مع بيروكسيد الهيدروجين مع الدكسوروبيسين
±0.130 c1.072	±0.083 b3.42	±0.065 b0.484	±0.273 c0.70	مجموعة الميلاتونين مع بيروكسيد الهيدروجين
±0.016 a2.380	±0.230 b3.42	±0.046 b0.482	±0.864 bc1.22	مجموعة الميلاتونين مع الدكسوروبيسين
±0.092 a2.280	±0.216 bc3.30	±0.046 b0.482	±0.219 d2.00	مجموعة الميلاتونين مع الكوليسترول

- القيم تمثل معدل ± الانحراف القياسي

- الأحرف المختلفة عموديا تعني وجود فرق معنوي عند مستوى ($P \leq 0.01$).

- عدد الحيوانات خمسة لكل مجموعة

الكولسترول مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالكولسترول. قد يكون سبب الارتفاع المعنوي لتركيز الكولسترول في بلازما الدم لمعاملات الارجنين هو نتيجة لتحفيز الارجنين على تحفيز إفراز هرمون النمو وإذ بين [12] بأن الهرمون النمو تأثيرا كبيرا على أيض الكولسترول والبروتينات الدهنية Lipoprotein بعد طرق أهمها هو تحفيز هرمون النمو على تحفيز تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية وتخفيض نسبة الأحماض الدهنية الحرة الناتجة كليسيريدات ثلاثية في الدم عن طريق إعادة دخولها إلى الكبد.

كذلك أشارت النتائج إلى الارتفاع المعنوي ($P \leq 0.01$) في تركيز هرمون النمو في المجموعة المعاملة بالميلاتونين مع الكولسترول مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالكولسترول وقد يرجع السبب إلى دور الميلاتونين في تحسين إداء المايوتوكندريا بطريقة فعالة جدا كما يحسن من استهلاك الأوكسجين، ويقلل من مستويات عوامل الأوكسدة ويمنع تدمير غشاء المايوتوكندريا وهذا بدوره ينعكس على أداء أفضل لاستهلاك الطاقة.

1- تركيز هرمون T4 & T3 Hormone of the Concentration أظهرت نتائج الدراسة الحالية إن المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين (0.5%) مضافا مع ماء الشرب قد أدى إلى انخفاضا معنويا في تركيز هرمون T3 وارتفاعا معنويا في تركيز هرمون T4 في مصل دم الحيوانات في الجدول (1) مقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة، وقد يعزى سبب ذلك إلى ضعف نشاط انزيم 5-monodeiodinase الذي يسيطر على تحويل T4 إلى T3 [13] وبذلك يحدث انخفاض لهرمون T3 وارتفاع لهرمون T4.

كذلك بينت نتائج هذه الدراسة حدوث انخفاض معنوي في تركيز هرمون T3 وحدث ارتفاع معنوي في تركيز هرمون T4 لمصل دم الحيوانات المعاملة بالعقار المضاد للسرطان Dox وتفسير ذلك هو إن مادة الدوكسوروبيسين تغلق مسارات تكوين T3 في الغدة الدرقية مما يؤدي إلى انخفاض تركيزها في مصل الدم إما ارتفاع تركيز هرمون T4 بعد المعاملة بالدوكسوروبيسين ويعزى إلى إن الدوكسوروبيسين يوقف تحول T4 إلى T3 في داخل الأنسجة مما يؤدي إلى ارتفاع تركيزه [14]، ولقد أجريت دراسات عديدة أوضحت أن العديد من المواد المثبطة للغدة الدرقية مثل الدوكسوروبيسين والكاربيمازول والميثاميزول والبروبيل ثايوراسيل، كان له الدور نفسه تقريبا في التأثير في تركيز الهرمونات المفرزة من الغدة الدرقية عند المعاملة بالدوكسوروبيسين أو ربما تقلل من معدل ارتباط كل من T3 و T4 ببروتينات خاصة ناقلة لهما وهي TBG و TBPA ومن ثم ينخفض تركيز T3، T4 في مصل الدم [15].

كما بينت نتائج الدراسة الحالية انخفاض عالي المعنوية في تركيز T3 و T4 (في مجموعة الحيوانات المعاملة بالكولسترول مقارنة مع مجموعة السيطرة اتفقت هذه النتائج مع ماجاء به Cardioli (2001) إن هناك ارتباط بين الغدة الدرقية وأمراض القلب والأوعية الدموية حيث تؤثر الغدة الدرقية على مستويات الدهون من خلال تأثيرها على

بينت نتائج الدراسة الحالية انخفاضا معنويا ($P \leq 0.01$) في تركيز هرمون النمو في مصل دم الحيوانات المعرضة للإجهاد التأكسدي بوساطة H_2O_2 في الجدول (1). حيث سجلت النتائج مقارنة مع السيطرة السليمة وقد يعزى السبب إلى أن إعطاء الحيوانات H_2O_2 عن طريق ماء الشرب أدى إلى تحطيم معظم الخلايا الأندوثيلية المبطنة للمعدة والتي تكون سببا في تثبيط تحرر هرمون المعدة Ghrelin والذي يكون أحد المسببات في تثبيط هرمون النمو وخفض تركيزه في مصل الدم، لذا يعد هرمون الكريلين الرابط الأساس لتحفيز هرمون النمو من خلال ارتباطه بالمستقبلات الموجودة في منطقتي تحت المهاد والغدة النخامية [7] أو قد يعود السبب إلى دور الجذور الحرة المتولدة عن إعطاء H_2O_2 والتي تهاجم التراكيب البروتينية ومن ضمنها هرمون النمو وأكسدته واستمرار استنفاده كلما طالبت فترة التعرض للإجهاد وجزء الجذور الحرة المتولدة والتي بدورها تتفاعل مع الموقع الفعال لهرمون النمو وهو الحامض الأميني الهستيدين [8].

كذلك أظهرت النتائج انخفاضا معنويا ($P \leq 0.01$) في تركيز هرمون النمو عند معاملة الحيوانات بعقار الـ Dox مقارنة مع السيطرة السليمة المقارنة مع السيطرة السليمة غير المعاملة. وقد يعود السبب كذلك إلى دور أصناف الأوكسجين الفعالة ROS الناتجة عن أيض العقار داخل الكبد خلال دورة الأوكسدة والاختزال [9] فقد أشار Standman، وجماعته (2003) إلى أن العديد من الأحماض الأمينية التي يمكن أن تتأكسد بوساطة ROS و RNS مثل السستين والميثيونين والبرولين والهستيدين. وهذه التغييرات يمكن أن تؤثر بقوة على نشاط البروتين وحسب شدة التأثير على هذه الأحماض الأمينية جراء ROS [10].

بينما أظهرت النتائج زيادة معنوية ($P \leq 0.01$) في تركيز هرمون النمو في المجموعة المعاملة بالكولسترول ويعود السبب إلى زيادة تركيز الكولسترول بالدم نتيجة تراكم الكولسترول بالدم حيث هرمون النمو يساعد الجسم على تدمير جزيئات الدهون الزائدة وإخراجها من مجرى الدم جنبا إلى جنب مع الدهون الثلاثية [11]، إذ بين Rudling وجماعته (1997) بأن لهرمون النمو تأثيرا كبيرا على أيض الكولسترول والبروتينات الدهنية Lipoprotein بعدة طرق أهمها هو تحفيز هرمون النمو على تحفيز تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية، وتخفيض نسبة الأحماض الدهنية الحرة الناتجة من الكليسيريدات الثلاثية في الدم عن طريق إعادة دخولها إلى الكبد، إذ إن هرمون النمو يعد المفتاح لتحفيز تحلل الدهون في الكبد عن طريق تحفيز انزيم 7.a.hydroxylase الذي يكون نسبته محدودة في الكبد، إذ يعمل هذا الانزيم على تحول الكولسترول في الكبد إلى إحماض الصفراء.

كما بينت النتائج عدم وجود فروق معنوية في تركيز هرمون النمو لدى الحيوانات المعرضة للإجهاد التأكسدي بوساطة H_2O_2 أو عقار الدوكسوروبيسين بالميلاتونين مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين (0.5%) مع ماء الشرب. كذلك لوحظ ارتفاعا معنويا في تركيز هرمون النمو في المجموعة المعاملة بالأرجنين مع

أن هناك علاقة مع الميلاتونين حيث له تأثير على إنتاج الغدة الدرقية للهرمونات التي تشارك في مستقبلات الخلية [19].

2- تركيز هرمون Thyroid Hormone Concentration stimulating بينت نتائج الدراسة الحالية ان المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين (0.5%) مضافا مع ماء الشرب ادت إلى انعدام الفروق المعنوية في تركيز هرمون TSH في مصل دم الحيوانات في الجدول (1) مقارنة مع مجموعة السيطرة. وجاءت هذه النتائج متوافقة مع النتائج التي توصل اليها [20], حيث لم يلاحظ تغيير في مستوى هرمون TSH في حالة الاجهاد التاكسيدي ولم تظهر علاقة بين مستوى هرمون TSH وتركيز MDA في مصل دم المرضى المصابين بفرط ونقص نشاط الغدة الدرقية.

كما أظهرت نتائج هذه الدراسة حدوث ارتفاع معنوي ($P \leq 0.01$) في تركيز هرمون TSH لمصل دم الحيوانات المعاملة بالعقار المضاد للسرطان Dox, وقد يعزى سبب ذلك إلى تأثير الدوكسوروبيين بشكل مباشر أو غير مباشر على أعاققة تصنيع الهرمونات الدرقية وبالتالي فإن انخفاض الهرمونات الدرقية في الدم يؤدي إلى زيادة إفراز هرمون TSH من الغدة النخامية وهذا يؤدي بالتالي إلى تضخم Hypertrophy وفرط التنسج للغدة الدرقية دون ان يقابلها زيادة في مستوى هرمونات الدرقية في الدم، كذلك يحدث فرط التنسج للغدة النخامية نتيجة للفرط الوظيفي المطلوب لإفراز هرمون TSH وبعد مرور وقت طويل لتحفيز محور الدرقية - النخامية فان فرط التنسج يتحول الى نمو سرطاني Neoplasia, وأن أيقاف المعاملة قبل تكوين الورم يؤدي إلى عودة الدرقية والنخامية إلى الحالة السوية [21] أن التراكيز المنخفضة لهرموني T3 و T4 تحفز إفراز هرمون TSH من الغدة النخامية بالية التغذية الاسترجاعية Feed backmechanism وعند إزالة هذا المسبب ستعود الهرمونات إلى مستواها الطبيعي [22] [23].

إن قلة إنتاج الهرمون الدرقي المستحدث بواسطة الدوكسوروبيين يؤدي إلى تحفيز تنظيم أليه التغذية الاسترجاعية مما يؤدي إلى ارتفاع تعويضي في مستوى هرمون TSH الذي يسبب التضخم Hypertrophy ونمو سرطاني Hyperplasia في الخلايا الحويصلية للغدة الدرقية ويؤدي في النهاية إلى تضخم الغدة الدرقية [24] كذلك أظهرت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع عالي المعنوية في تركيز TSH في مجموعة الحيوانات المعاملة بالكولسترول مقارنة مع مجموعة السيطرة حيث تتفق هذه النتائج مع ما حصل عليه [25] حيث أشاروا أن ارتفاع مستويات TSH لها علاقة مع أمراض القلب. كما إن هرمونات الغدة الدرقية تؤثر على عمل الانزيمات التي تساهم في مستويات الدهون بالدم والتمثيل الغذائي [26] كذلك ترتبط وظائف الغدة الدرقية على نطاق واسع مع مرض الشريان التاجي والأوعية الدموية [27]. في حين لم تظهر النتائج فروق معنوية في تركيز

إنزيم Coenzyme-Areductase3-Hydroxy3-methylglutary كما إن زيادة مستوى الكولسترول داخل الخلايا وتراكمه فيها سوف يؤدي إلى اختزال في فعاليات مستقبلات LDL.C فيؤدي إلى نقص في ايضها [15] كذلك الغدة الدرقية هي المسؤولة عن تجميع وإفراز اثنين من هرمونات الغدة الدرقية هما T3 و T4 وكذلك هرمون TSH, كذلك الغدة الدرقية تساهم في بعض الوظائف المهمة للجسم مثل عمل بعض الهرمونات كمنظم وتساهم في عمل بعض البروتينات وبعض الفيتامينات. تشير بعض الدراسات الأخيرة على مرض الغدة الدرقية حتى ولو كان بسيط فإنه يؤثر على مستوى الكولسترول في الدم [16]. كذلك لوحظ عند معاملة الحيوانات المعرضة للإجهاد التأكسدي بوساطة ببيروكسيد الهيدروجين وعقار الدوكسوروبيين بالميلاتونين ارتفاعا معنويا في مستوى T3 و T4 مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالـ H_2O_2 فقط. وكذلك ارتفاعا معنويا في تركيز T3 و T4 في مجموعة الحيوانات المعرضة للإجهاد التأكسدي بوساطة H_2O_2 بالميلاتونين مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالـ H_2O_2 فقط وارتفاع معنوي في تركيز T3 و T4 في المجموعة المعاملة بالميلاتونين مع عقار الدوكسوروبيين مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بعقار الدوكسوبيين (Dox) ربما يرجع السبب إلى احتواء الميلاتونين المركبات الفعالة المضادة للأكسدة في ازالة التأثير السمي لـ H_2O_2 كذلك التأثير السام لـ Dox يعمل على خفض الاجهاد التأكسدي عن خلايا الكائن الحي الناتجة عن تراكم ببيروكسيد الهيدروجين كذلك الجذور الناتجة عن ايض عقار Dox مثل جذر الهيدروكسيل [17]. ونظرا لما يحتويه الميلاتونين من المركبات الفعالة المضادة للأكسدة فإن له القدرة على تخليص الجسم من المواد الضارة بالتراكيب الخلوية ورفع الضرر عن الغدة الدرقية المسؤولة عن تخليق وإنتاج هرمون T3 و T4 مما يتسبب في إعادة ارتفاع تركيزه إلى مستوى تركيزه في مصل دم حيوانات السيطرة [18].

كما لوحظ ارتفاع معنوي ($P \leq 0.01$) في تركيز T3 و T4 في المجموعة المعاملة بالميلاتونين مع الكولسترول مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالكولسترول. تشير بعض الدراسات إلى دور الغدة الصنوبرية في تثبيط الكولسترول وغيرها من الدهون المهمة في الدم. وعند إزالة الغدة الصنوبرية في الحيوانات، ارتفعت مستويات الكولسترول والدهون الثلاثية في الدم. لقد حققت العديد من الدراسات على الحيوانات تأثير إيجابي للميلاتونين على نسبة الدهون في الدم. وفي إحدى الدراسات التي أجريت في جامعة طوكيو، صمم الباحثون تجربة لتحديد ما إذا كان الميلاتونين يمكن أن يخفض الكولسترول في الفئران. الميلاتونين يعمل على تخفيف من حدة تأثير تناول الكولسترول على مستويات الدم من الكولسترول، ونحن نعتقد أن الميلاتونين سوف يساعد على تثبيط مستويات الكولسترول في تلك التي تحتوي على نسبة عالية جدا من مستويات الكولسترول في الدم. وهناك أدلة على أن عمل الأليات غير واضحة حتى الآن، ولكننا نعتقد

السيطرة.

TSH لدى المجموعات الباقية المعاملة بالميلاتونين بالمقارنة مع

المصادر

- 1-Lerner, A.; Case, J.; Rakahashi, Y. and. Lee, T. (1958). *J. Am.Chem. Soc.* 80:2587.
- 2- Espino J, Bejarano I, Sergio D. Paredes, Carmen Barriga, Ana B. Rodríguez and José A. Pariente. (2011). Protective effect of melatonin against human leukocyte apoptosis induced by intracellular calcium overload: relation with its antioxidant actions. *Journal of Pineal Research.* _51, 2,195–206.
- 3- Ogawa, T.; Higashi, S.; kawarada, Y.; and Mizumoto, R.(1995). Role of reactive oxygen in synthetic estrogen induction of hepatocellular carcinomas in rats and Preventive effect of Vitamins . *Carcinogenesis*, 16 : 831-836 .
- 4- Ottonello, S.; Foroni, C.; Carta, A.; Petrucco, S.; and Maraini, G.(2000). Oxidative stress and age-related cataract .*Ophthalmology.* 214: 78-85 .
- 5- Wendland, B.; Aghdassi, E.; Tam C.; Carrier, J.; Steinhart, A.; Wolman, S.; Baron, D. and Allard, J. (2001).Lipid peroxidation and plasma antioxidant micronutrients in crohndisease. *Am. J. Clin. Nutr.*, 74:259-264.
- 6- Craig, C. and Stitzel, R.(1982) *Modern Pharmacology*, (1sted) Ch56 745-789,http://www.link. Sparingr. de/search.htm.
- 7- Kojima M, Hosoda H, Date Y,.(1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*;402:656-660.
- 8- Eaton, J. and Qian, M.(2002). *Free Rad. Biol. Med*, 32, 833-840.
- 9- Yagmurca M, Bas O, Mollaoglu H, Sahin O, Nacar A, Karaman O, Songur A (2007) Protective effects of erdosteine on doxorubicin – induced hepatotoxicity in rats .*Arch Med Res* ,38(4):380-385.
- 10- Han D, Loukianoff S, McLaughlin L (2010). Oxidative stress indices: analytical aspects and significance. In: Sen CK, Packer L, Hanninen O (eds) *Handbook of oxidants and antioxidants in exercise.* Elsevier, New York, pp 43 3-484 .
- 11- Flynn, N. E., Meininger, C. J., Haynes, T. E. and Wu, G. (2002). The metabolic basis of arginine nutrition andpharmacotherapy. *Biomedicine & Pharma cotherapy*; 56: 427-438.
- 12- Rudling, M.; Oarini, P. &Angelin, B. (1997). Growth hormone and bile acid synthesis. Keyrole for the activity of hepatic microsoma cholesterol 7a-hydroxylase in the rot. *J. Clin. Invest.*, 99:2239-2245.
- 13- Kedari, G. S. R. (2011). Evaluation of the Thyroid Status, Oxidant Stress and Antioxidant Status in patients with Type-2 Diabetes Mellitus. *India Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 5(2):254- 256 -255.
- 14- Woeber, K.A. 2000). Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Fam Med*; 9: 43 - 747.
- 15- Asvold, B.O.; Vatten, L.J.; Nilsen, T.I.L.; Bjoro, T. (2007). The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. *Euro. J. Endocr.*, 156, 181-186.
- 16- Zhu, X.; Cheng, S.Y. (2010).New insights into regulation of lipid metabolism by thyroidhormone. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*,17 (5), 408-413.
- 17- Marseglia, L; Salvatore A, Ignazio B, Camelo, D, Salpietro D.S, Erika C, Antonio, S, Antonella. S, Camelo. R, and Eloisa G. (2013) .High Endogenous Melatonin level in critically ill children: A pilot study . *The .J.of Pediatrics* . 162, 2,pp:356-360.
- 18- Valentao, P., Fernandes, E., Carvalho, F., Andrade, P. B., Seabra, R. M. and Bastos, M. L., (2003)*Phytomedicine.*, , 10 (6-7), 517.
- 19- Kozirog, M., A.R. Poliwczak, P. Duchnowicz, M. Koter-Michalak, J. Sikora and M. Broncel, (2011). Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J. Pineal Res.*, 50: 261-266.
- 20- Al-Rubae'i, S.H. N. and Al-Musawi, A.K. (2011). An evaluation of antioxidants and oxidative stress in Iraqi patients with thyroid gland dysfunction. *African Journal of Biochemistry Research* . 5(7), pp. 188-196.
- 21- Patidar, R.K.; Raghuvanshi, R.; Sharma, P.; Singh, V. (2012). An associative investigationbetween TSH and serum lipid concentrations in the population of Bhopal, India. *IJPSR.* ,3 (4),1112-1115.
- 22- Chandra, A.K., mukhopadyay, S., Lahari, D. and Tripathy, S.(2004). Giotrogenic content of Indian cyanogenic plant foods and their in *vitro* anti-thyroidal activity. *Indian J. Med Res*; 119: 180–185.
- 23- Abdelatif, A. M. and Saeed, I. H.(2009). Effect of Altered Thyroid Status in the Domestic Rabbit (*Lepuscuniculus*) on Thermoregulation, Heart Rate and Immune Responses. Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Khartoum, Sudan, P.O. Box 32, Khartoum North, Sudan Department of Physiology, College of Veterinary Science, University of Bahr El-Ghazal, Sudan. *Global ,Veterinaria* 3 (6): 447-456.
- 24- Meier, C., Staub, J., Roth, C., Guglielmetti, M., Kunz, M., Miserez, A. R., Drewe, J., Huber, P., Herzog, R., and Müller, B. (2001) TSH-Controlled L-Thyroxine Therapy Reduces Cholesterol Levels and Clinical Symptoms in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Trial (Basel Thyroid Study). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 86, 10: 4860-4866.
- 25- Auer, J.; Berent, R.; Weber, T.; Lassing, E.; Eber, B. (2003). Thyroid function is associated with presence and severity of coronary atherosclerosis. *Clin.Cardiol.*,26: 569-573.

26- Peppia, M.; Betsi, G.; Dimitriadis, G. (2011). Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J. Lipids.*, 1-9.

27- Yun, K.H.; Jeong, M.H.; Oh, S.K.; Lee, E.M.; Lee, J.; Rhee, S.J.; Yoo, N.J.; Kim, N.H.; Ahn, Y.K.; Jeong, J.W. (2007). Relationship of thyroid stimulating hormone with coronary atherosclerosis in angina patients. *Int. J. Cardiol.*, 122 (1): 56-60.

Effect of using Melatonin in reducing the heart toxicity produced from the use of Doxorubicin drug on some hormones in the experimental male rabbits

Abeer Talib A. H¹, Zaid M. Mubark AL-Mahdawi², Saleh M. Rahim AL-Obaidy¹

¹ Department of Biology, College of Education, Pure Sciences, University of Tikrit, Tikrit, Iraq

² Department of Biology, College of Science, University of Tikrit, Tikrit, Iraq

Abstract

This study aimed to search the role of Melatonin in reducing the heart toxicity and atherosclerosis which result from using of Doxorubicin in treatment of cancer Also the role of hydrogen peroxide in inducing oxidative stress in Laboratory *Albino rabbit*; Growth Hormone and (T₃, T₄, TSH) levels. the Study included 40 male rabbits, where each group consist of 5 animals. the study showed high Significant decrease in Growth Hormone concentration (P≤0.01) in Dox group (15mg/kg of.w) and group of animals treated with H₂O₂ alone while the concentrations of Growth Hormone had been increase with high significant (P≤0.01) in other groups. The results showed high significant (P≤0.01) in the hormone (T₄) concentration in serum in the group H₂O₂ and Dox group alone compare with control and the occurrence of a highly significant increase (P≤0.01) of Hormone (T₃) (T₄) concentrations in Animal group treated with Dox (15 mg/kg) and Melatonin Also group treated with H₂O₂ and Melatonin, and group treated with Cholesterol and Melatonin. while high significant decrease (P≤0.01) had been happened in Hormone (T₃) (T₄) concentration in sera of other groups of animals compared with the control. and the results showed high significant (P≤0.01) in the hormone TSH concentration in serum in the group Dox and Cholesterol group alone compare with control. there were no significant differences in the concentration of the hormone TSH in the group H₂O₂ alone and the other groups compared with the control.