

تأثير الأرجنين المستخدم في تخفيض سمية القلب الناتجة عن استعمال العقار المضاد للسرطان Doxorubicin على بعض الهرمونات في ذكور الأرناب 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 الأرجنين 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 الأرناب المختبرية من نوع (Albino rabbit) من خلال تقدير مستويات هرمون النمو وهرمونات الغدة الدرقية (T₃, T₄, TSH) تضمنت الدراسة 40 من ذكور الأرناب حيث كل مجموعة كانت 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 (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 بالدوكسوروبوسين لوحده مقارنة بمجموعة السيطرة وحدث ارتفاع عالي المعنوية (p≤0.01) في تركيز هرمونات (T₃) (T₄) في مجموعة الحيوانات المعاملة بالدوكسوروبوسين (15 ملغم من وزن الجسم) والأرجنين وكذلك المجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين ومعاملة بالأرجنين وكذلك المجموعة المعاملة بالكولسترول ومعاملة بالأرجنين. بينما حصل انخفاض عالي المعنوية في تركيز هرمونات (T₃) (T₄) في أمصال الدم لبقية حيوانات المجموعات الأخرى مقارنة مع السيطرة. وتبين من خلال الدراسة وجود انخفاض عالي المعنوية عند احتمالية (p≤0.01) في تركيز هرمونات TSH في مجموعة الحيوانات المعاملة بالدوكسوروبوسين 15 ملغم من وزن الجسم والأرجنين وكذلك المجموعة المعاملة بالكولسترول والمعاملة بالأرجنين مقارنة مع مجموعة السيطرة. وعدم وجود فروق معنوية في تركيز هرمون TSH في المجموعة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين لوحده بينما حصل ارتفاع عالي المعنوية في تركيز هرمونات TSH في أمصال الدم لبقية حيوانات المجموعات الأخرى مقارنة مع السيطرة.

المقدمة

الأرجنين هو حامض أميني غير أساسي تم تصنيعه في جسم الإنسان أو الحيوان عند الحاجة إليه. له دور مهم في أعاقلة نمو الأورام السرطانية عن طريق تنشيط الجهاز المناعي. كما أنه يزيد حجم ونشاط الغدة التيموسية (الزعتريه) المسؤولة عن إنتاج خلايا T اللمفية التي تعد من المكونات الرئيسية لبنيان جهاز المناعة كما ان للأرجنين دور مهم في جسم الكائن الحي حيث يساعد في التخلص من الأمونيا، وهي من فضلات عمليات ايض البروتين في الجسم، كما أنه يساعد على تكوين مادة nitric oxide التي تساعد على توسيع الشرايين الدموية، وكذلك تحسين أقدره على الانتصاب لدى الرجال الذين لديهم ضعف في الانتصاب، كما يحمي من جلطات القلب، وكذلك ينشط الدورة الدموية وهناك فوائد عديدة أخرى للأرجنين [1]. يوجد الأرجنين بتركيز عاليه في الجلد والانسجه الضامه كما يوجد في السائل المنوي ويوجد ايضا في مجموعة متنوعة من الأطعمة بما في ذلك اللحوم الحمراء ومنتجات الألبان والماكولات البحرية. ويوجد ايضا في الأغذية النباتية مثل جنين الفقمح، والمكسرات، والفول السوداني واللوز والبقان، والبذور، وكذلك يوجد ايضا بوفرة في الشكولاته، جوز الهند، الخروب وغيرها [2].

تعد الجذور الحرة من المصادر الرئيسية 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 القواعد البيورينية والقواعد البريميدينية مما يؤدي إلى تكسر في جزيئة الحامض النووي DNA [4]. تشير الدراسات إلى دور الجذور الحرة في نشوء وتطور بعض اعضاء الجسم، وإن مرض تصلب الشرايين يكون مرافقا لزيادة الجذور الحرة وتسبب الشيخوخة المبكرة للخلايا [5]. وينتمي دواء الدوكسوروبوسين إلى مركبات الإنتراسايكلينات (Anthracyclins) التي تتبع مجموعة المضادات الحيوية المضادة للأورام (antitumor antibiotics) الإنتراسايكلين مضاد حيوي مشتق من الطبيعة، يعمل الدوكسوروبوسين على قتل الخلايا التكاثرية وخاصة التي تكون في طور الراحة لذلك صنفت من ضمن العقاقير ذات السمية الخلوية (Cytotoxic) حتى عند 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. هدفت الدراسة إلى إظهار دور الأرجنين على مستويات عدد من الهرمونات بوجود عقار الدوكسوروبوسين.

الأرجنين هو حامض أميني غير أساسي تم تصنيعه في جسم الإنسان أو الحيوان عند الحاجة إليه. له دور مهم في أعاقلة نمو الأورام السرطانية عن طريق تنشيط الجهاز المناعي. كما أنه يزيد حجم ونشاط الغدة التيموسية (الزعتريه) المسؤولة عن إنتاج خلايا T اللمفية التي تعد من المكونات الرئيسية لبنيان جهاز المناعة كما ان للأرجنين دور مهم في جسم الكائن الحي حيث يساعد في التخلص من الأمونيا، وهي من فضلات عمليات ايض البروتين في الجسم، كما أنه يساعد على تكوين مادة nitric oxide التي تساعد على توسيع الشرايين الدموية، وكذلك تحسين أقدره على الانتصاب لدى الرجال الذين لديهم ضعف في الانتصاب، كما يحمي من جلطات القلب، وكذلك ينشط الدورة الدموية وهناك فوائد عديدة أخرى للأرجنين [1]. يوجد الأرجنين بتركيز عاليه في الجلد والانسجه الضامه كما يوجد في السائل المنوي ويوجد ايضا في مجموعة متنوعة من الأطعمة بما في ذلك اللحوم الحمراء ومنتجات الألبان والماكولات البحرية. ويوجد ايضا في الأغذية النباتية مثل جنين الفقمح، والمكسرات، والفول السوداني واللوز والبقان، والبذور، وكذلك يوجد ايضا بوفرة في الشكولاته، جوز الهند، الخروب وغيرها [2].

تعد الجذور الحرة من المصادر الرئيسية المسببة للتغيرات الخلوية والتي ينتج عنها حدوث العديد من الأمراض، فهي تعمل على تحطم جزيئة

المواد وطرائق العمل

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

2- المجموعة الثانية (مجموعة بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2): عوملت 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 الكوروسين): عوملت هذه المجموعة بالدواء المضاد للسرطان Anti cancer drug (Doxorubicin) (5 ملغم/كغم وزن الجسم).

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

5- المجموعة الخامسة: (مجموعة L -arginine + H_2O_2) عوملت هذه المجموعة بـ (0.5%) من بيروكسيد الهيدروجين مع ماء الشرب يوميا لمدة 30 يوماً وإعطاء هذه المجموعة ل- أرجنين ذو التركيز 28 ملغم/كغم يوميا.

6- المجموعة السادسة: (مجموعة $Doxorubicin+L+H_2O_2$) عوملت هذه المجموعة بـ (0.5%) من بيروكسيد الهيدروجين مع ماء الشرب يوميا لمدة 30 يوماً وإعطاء هذه المجموعة ل- أرجنين ذو التركيز 28 ملغم/كغم يوميا.

7- المجموعة السابعة: (مجموعة L -arginine + Doxorubicin) عوملت هذه المجموعة بالعقار المضاد للسرطان (5 ملغم/كغم وزن الجسم) وإعطيت 28 ملغم/كغم من ل- أرجنين عن طريق الفم (بواسطة التغذية الأنبوية) يوميا.

8- المجموعة الثامنة: (مجموعة L -arginine+ الكوليسترول) عوملت هذه المجموعة بـ 28 ملغم/كغم من وزن الجسم من الميلاونين مع إعطاء الكوليسترول 1%.

النتائج والمناقشة

1- تركيز هرمون النمو Growth Hormone Concentration

الجدول (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 الكوروسين
±0.082	a2.380	±0.200	e2.48	±0.064	c0.344	±0.353	a1.80	مجموعة الكوليسترول
±1.800	b1.876	±0.151	a3.52	±0.060	a0.572	±0.223	ab1.52	مجموعة الأرجنين مع بيروكسيد الهيدروجين مع الكوروسين
±0.375	b1.876	±0.151	b3.40	±0.060	a0.570	±0.223	a2.00	مجموعة الأرجنين مع بيروكسيد الهيدروجين
±0.164	b1.680	±0.238	b3.41	±0.022	a0.572	±0.801	a1.80	مجموعة الأرجنين مع الكوروسين
±0.092	c1.036	±0.122	bc3.32	±0.046	b0.482	±0.450	d2.01	مجموعة الأرجنين 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

بينت نتائج الدراسة الحالية انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.01$) في تركيز هرمون النمو في مصل دم الحيوانات المعرضة للإجهاد التأكسدي بواسطة 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 المبطنه للمعدة والتي تكون سبباً في تثبيط تحرر هرمون المعدة Ghrelin والذي يكون أحد المسببات في تثبيط هرمون النمو وخفض تركيزه في مصل الدم، لذا يعد هرمون الكرتين 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 التراكييب البروتينية ومن ضمنها هرمون النمو وأكسدته واستمرار استنفاده كلما طالبت فترة التعرض للإجهاد وجراء الجذور الحرة المتولدة والتي بدورها تتفاعل مع الموقع الفعال لهرمون النمو وهو الحامض الأميني الهستيدين [8].

كذلك أظهرت النتائج انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.01$) في تركيز هرمون النمو عند معاملة الحيوانات بعقار 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 الأكسدة والاختزال [9] فقد أشار Standman، وجماعته (2003) إلى أن العديد من الأحماض الأمينية التي يمكن أن تتأكسد بواسطة ROS و RNS مثل السستين والميثيونين والبرولين والهستيدين. وهذه التغيرات 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 تراكمه حيث إن هرمون النمو يساعد الجسم على تدمير جزيئات الدهون الزائدة وإخراجها من مجرى الدم جنباً إلى جنب مع الدهون الثلاثية [11]، إذ بين Rudling وجماعته (1997) بان لهرمون النمو تأثيراً كبيراً على أيض الكولسترول والبروتينات الدهنية Lipoprotein بعدة طرق أهمها عمل هرمون النمو في تحفيز تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية، وتخفيض نسبة الأحماض الدهنية الحرة الناتجة من تحلل الكليسيريدات الثلاثية في الدم عن طريق إعادة دخولها إلى الكبد، إذ إن هرمون النمو يعد المفتاح لتحفيز تحلل الدهون في الكبد عن طريق تحفيز فعالية إنزيم 7.a.hydroxylase الذي يكون نسبته محدودة في الكبد، إذ يعمل هذا الإنزيم على تحويل الكولسترول في الكبد إلى إحماض الصفراء.

وعند معاملة الحيوانات المعرضة للإجهاد التأكسدي بواسطة H_2O_2 وعقار الدوكسوروبيسين (DOX) بالأرجنين أظهرت ارتفاعاً معنوياً في تركيز هرمون النمو مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين (0.5%) مع ماء الشرب. وكذلك عند معاملة الحيوانات المعرضة للإجهاد التأكسدي بواسطة H_2O_2 بالأرجنين أظهرت ارتفاعاً

معنوياً في تركيز هرمون النمو مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين (0.5%) مع ماء الشرب. كذلك عند معاملة الحيوانات المعرضة للإجهاد المستحدث بوساطة عقار الدوكسوروبيسين (DOX) بالأرجنين أظهرت النتائج ارتفاعاً معنوياً في تركيز هرمون النمو مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بجرع من عقار الدوكسوروبيسين (DOX) فقط ربما يرجع السبب إلى احتواء الأرجنين المركبات الفعالة المضادة للأكسدة في إزالة التأثير السمي لـ H_2O_2 كذلك التأثير السام لـ Dox وبذلك يعمل على خفض الإجهاد التأكسدي عن خلايا الكائن الحي الناتج عن تراكم بيروكسيد الهيدروجين كذلك الجذور الناتجة عن أيض عقار Dox مثل جذور الهيدروكسيل [12]. ونظر لما يحويه الأرجنين من المركبات الفعالة المضادة للأكسدة فإن له القدرة على تخليص الجسم من المواد الضارة بالتراكيب الخلوية ورفع الضرر عن خلايا الفص الامامي للغدة النخامية المسؤولة عن تخليق وإنتاج هرمون النمو مما يتسبب في إعادة ارتفاع تركيزه إلى مستوى تركيزه في مصل دم حيوانات السيطرة. كذلك يعود السبب إلى دور مركبات الأرجنين والتي لاتعمل فقط على منع التأكسد بل انها تعمل على التأثير على تكوين نواتج التأكسد للمركبات التي تحتوي على الدهون المشبعة [13].

كذلك لوحظ ارتفاعاً معنوياً في تركيز هرمون النمو في المجموعة المعاملة بالأرجنين مع الكولسترول مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالكولسترول. قد يكون سبب الارتفاع المعنوي لتركيز الكولسترول في بلازما الدم لمعاملات الأرجنين هو نتيجة لقيام الأرجنين على تحفيز إفراز هرمون النمو وإذ بين [14] بأن لهرمون النمو تأثيراً كبيراً على أيض الكولسترول والبروتينات الدهنية Lipoproteins بعدة طرائق أهمها هو تحفيز هرمون النمو على تحفيز تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية وتخفيض نسبة الأحماض الدهنية الحرة الناتجة من تحلل الكليسيريدات ثلاثية في الدم عن طريق إعادة دخولها إلى الكبد.

1- تراكيز هرمون T4 & T3 Hormone Concentrations

أظهرت نتائج الدراسة الحالية إن المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين (0.5%) مضافاً مع ماء الشرب قد أدى إلى انخفاضاً معنوياً في تركيز هرمون T3 وارتفاعاً معنوياً في تركيز هرمون T4 في مصل دم الحيوانات في الجدول (1) مقارنة مع مجموعة السيطرة السليمة، وقد يعزى سبب ذلك إلى ضعف نشاط إنزيم 5-monodeiodinase الذي يسيطر على تحويل T4 إلى T3 [15] وبذلك يحدث انخفاض لهرمون T3 وارتفاع لهرمون T4.

كذلك بينت نتائج هذه الدراسة حدوث انخفاض معنوي عالي ($p \leq 0.01$) في تركيز هرمون T3 وحدث ارتفاع معنوي في تركيز هرمون T4 لمصل دم الحيوانات المعاملة بالعقار المضاد للسرطان Dox وتفسير ذلك هو ان مادة الدوكسوروبيسين تغلق مسارات تكوين T3 في الغدة الدرقية مما يؤدي إلى انخفاض تركيزها في مصل الدم إما ارتفاع تركيز هرمون T4 بعد المعاملة بالدوكسوبيسين ويعزى إلى إن

نتيجة لتحفيز الارجنين على إفراز هرمون النمو الذي بدوره يعمل على تحفيز تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية ، وتخفيض نسبة الأحماض الدهنية الحرة الناتجة من الكليسيريدات الثلاثية في الدم عن طريق إعادة دخولها إلى الكبد [20] .

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 [21]، حيث لم يلاحظ تغيير في مستوى هرمون TSH في حالة الاجهاد التاكسدي 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 [22] أن التراكيز المنخفضة لهرموني T3 و T4 تحفز إفراز هرمون TSH من الغدة النخامية بالية التغذية الاسترجاعية Feed back mechanism وعند إزالة هذا المسبب ستعود الهرمونات إلى مستواها الطبيعي [23].

إنَّ قلة إنتاج الهرمون الدرقي المستحدث بوساطة الدوكسوروبيين يؤدي إلى تحفيز تنظيم آلية 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، 25] كذلك أظهرت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع عالي المعنوية ($p \leq 0.01$) في تركيز TSH في مجموعة الحيوانات المعاملة بالكولسترول مقارنة مع مجموعة السيطرة حيث تتفق هذه النتائج مع ما حصل عليه [26] حيث أشاروا أن ارتفاع مستويات TSH لها علاقة مع أمراض القلب . كما إنَّ هرمونات الغدة الدرقية تؤثر على عمل الانزيمات التي تساهم في مستويات الدهون بالدم والتمثيل الغذائي

الدوكسوروبيين يوقف تحول T4 إلى T3 في داخل الأنسجة مما يؤدي إلى ارتفاع تركيزه [16]، ولقد اجريت دراسات عديدة أوضحت أن العديد من المواد المثبطة للغدة الدرقية مثل الدوكسوروبيين والكاربيمازول والميثاميزول والبروبييل ثايوبيوراسيل ، كان له الدور نفسه تقريبا في التأثير في تركيز الهرمونات المفرزة من الغدة الدرقية عند المعاملة بالدوكسوروبيين 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 [17].

كما بينت نتائج الدراسة الحالية انخفاض عالي المعنوية ($p \leq 0.01$) في تركيز T3 و T4 (في مجموعة الحيوانات المعاملة بالكولسترول مقارنة مع مجموعة السيطرة اتفقت هذه النتائج مع ما جاء به Cardiol (2001) ان هناك ارتباط بين الغدة الدرقية وأمراض القلب والأوعية الدموية حيث تؤثر الغدة الدرقية على مستويات الدهون من خلال تأثيرها على إنزيم 3-Hydroxy-3-Areductase-enzyme methylglutary Co كما إن زيادة مستوى الكولسترول داخل الخلايا وتراكمه فيها سوف يؤدي إلى اختزال في فعاليات مستقبلات LDL.C فيؤدي إلى نقص في ايضها [17] 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 [18].

وعند معاملة الحيوانات المعرضة للاجهاد التاكسدي بوساطة H_2O_2 وعقار الدوكسوروبيين بالأرجنين أظهرت ارتفاعا معنويا في تركيز T3 و T4 مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين (0.5%) مع ماء الشرب . وكذلك عند معاملة الحيوانات المعرضة للاجهاد التاكسدي بوساطة H_2O_2 بالأرجنين أظهرت ارتفاعا معنويا في تركيز T3 و T4 مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة ببيروكسيد الهيدروجين (0.5%) مع ماء الشرب. كذلك عند معاملة الحيوانات المعرضة للاجهاد المستحدث بوساطة عقار الدوكسوروبيين (Dox) بالأرجنين أظهرت النتائج ارتفاعا معنويا في تركيز T3 و T4 مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بجرع من عقار الدوكسوروبيين (Dox) فقط. ويعود السبب إلى دور الارجنين المضاد للأكسدة من خلال إكسدة الأحماض الدهنية طويلة السلسلة في المايوتوكندريا وإنتاج الطاقة الضرورية للخلايا وأدائها ، ويعمل على التوازن بين كمية الدهون والكتلة العضلية حيث يعد مؤشر لتوازن كمية البروتينات في الجسم أو قد يعود السبب إلى دور الارجنين في اختزال التلف الدرقي المحدث جراء عقار الدوكسوروبيين (Dox) [19].

كذلك لوحظ ارتفاع معنوي في تركيز T3 و T4 في المجموعة المعاملة بالأرجنين مع الكولسترول مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالكولسترول ، ويعود السبب إلى دور الارجنين في اختزال الكولسترول

كمية الدهون والكتلة العضلية حيث يعد مؤشر لتوازن كمية البروتينات في الجسم [29] أو قد يعود السبب إلى دور الأرجنين في اختزال التلغ الدرقي المحدث جراء عقار الدوكسوروبيسين (Dox) [19]. كما أظهرت النتائج انخفاضاً عالي المعنوية ($P \leq 0.01$) في تركيز TSH في المجموعة المعاملة بالأرجنين مع الكولسترول مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بالكولسترول ويعود السبب إلى دور الأرجنين في اختزال الكولسترول نتيجة لتحفيز الأرجنين على إفراز هرمون النمو الذي بدوره يعمل على تحفيز تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية، وتخفيض نسبة الأحماض الدهنية الحرة الناتجة من الكليسيريدات الثلاثية في الدم عن طريق إعادة دخولها إلى الكبد [20].

- 1- Kenyon, N. J; Last, M; Bratt, J. M; Kwan, V. W; O'Roark, E. and Linderholm, A. (2011). L-Arginine Supplementation and Meta-bolism in Asthma. *Pharmaceuticals*; 4: 187-201.
- 2- Fletcher, M; Ramirez, M. E; Sierra, R; Raber, P. and Rodriguez, P. (2013). Modulation of T cell function through L-arginine metabolism: a new therapy from an old enemy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*; 1(1): 10.
- 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.Sparinger.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., Meiningner, C. J., Haynes, T. E. and Wu, G. (2002). The metabolic basis of arginine

[27] كذلك ترتبط وظائف الغدة الدرقية على نطاق واسع مع مرض الشريان التاجي والأوعية الدموية [28]. كما بينت النتائج انخفاضاً عالي المعنوية ($P \leq 0.01$) في تركيز TSH في مصل دم الحيوانات المعرضة للإجهاد التأكسدي بواسطة H2O2 وعقار الدوكسوروبيسين (Dox) أو المعاملة بيروكسيد الهيدروجين مع الأرجنين مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بيروكسيد الهيدروجين فقط. كذلك أظهرت النتائج انخفاضاً عالي المعنوية ($P \leq 0.01$) في تركيز TSH في دم مجموعة الحيوانات المعاملة بالأرجنين مع عقار الدوكسوروبيسين مقارنة مع مجموعة السيطرة المعاملة بعقار الدوكسوروبيسين فقط. ويعود السبب إلى دور الأرجنين المضاد للأكسدة من خلال أكسدة الأحماض الدهنية طويلة السلسلة في المايتوكوندريا وانتاج الطاقة الضرورية للخلايا وإدامتها، ويعمل على التوازن بين

المصادر

- nutrition andpharmacotherapy. *Biomedicine & Pharma cotherapy*; 56: 427-438.
- 12- Eaton, J. and Qian, M. (2002). *Free Rad. Biol. Med*, 32, 833-840.
- 13- Yang, J., Zhang, R., Lu, G., Shen, Y., Peng, L., Zhu, C., Cui, M., Wang, W., Arnaboldi, P., Tang, M., Gupta, M., Qi, C. F., Jayaraman, P., Zhu, H., Jiang, B., Chen, S. H., He, J. C., Ting, A. T., Zhou, M. M., Kuchroo, V. K., Morse, H. C., Ozato, K., Sikora, A. G. and Xiong, H. (2013). T cell-derived inducible nitric oxide synthase switches off TH17 cell differentiation. *J. Exp. Med*; 210: 1447-1462.
- 14- 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.
- 15- 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*. Vol- 5(2):254- 256 -255.
- 16- Woeber, K. A.(2000). Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Fam Med*; 9: 43 - 747 .
- 17- 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.
- 18- Zhu, X.; Cheng, S.Y. (2010).New insights into regulation of lipid metabolism by thyroidhormone. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*,17 (5), 408-413.
- 19- Koppale J, Ding H, and Letoha A (2002). L-carnitine ameliorates gentamicin-induced renal injury in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 17: 2122-2131.
- 20- Padwal, R.; Straus, S.H.; McAlister, F. (2001). Cardiovascular risk factors and their effectson the decision to treat hypertension: evidence based review .*BMJ.*,322, 977-980.

- 21- 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* Vol . 5(7), pp. 188-196.
- 22- Patidar, R.K.; Raghuvanshi, R.; Sharma, P.; Singh, V.(2012). An associative investigation between TSH and serum lipid concentrations in the population of Bhopal, India. *IJPSR.*, 3 (4),1112-1115.
- 23- 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.
- 24- Abdelatif, A. M. and Saeed, I. H.(2009). Effect of Altered Thyroid Status in the Domestic Rabbit (*Lepus cuniculus*) 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.
- 25- 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* Vol. 86, No. 10 4860-4866.
- 26- 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.
- 27- Peppas, M.; Betsi, G.; Dimitriadis, G. (2011). Lipid abnormalities and cardiometabolic risk in patients with overt and subclinical thyroid disease. *J. Lipids.*, 1-9.
- 28- 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.
- 29- Pistone G, Finocchiaro G, Dell'Arte S, Leotta C, Marino A.(2003) Levocarnitine administration in elderly subjects with rapid muscle fatigue: effect on body composition, lipid profile and fatigue. *Drugs Aging*; 20(10):761-767.

Effect of using L-arginine in reducing the heart toxicity produced from use Doxorubicin anticancer 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 L-arginine 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* as Growth Hormone and (T₃, T₄, TSH) levels, the Study included 40 male rabbits, where each group consist of 5 animals The results showed a 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 GH had been increase with high significant (P≤0.01) in other groups. The results showed a 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 L-arginine Also group treated with H₂O₂ and L-arginine, and group treated with Cholesterol and L-arginine. 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 found through the study and having High Significant decrease in TSH concentration (P≤0.01) in serum in the group treated with Dox and L-arginine, and group treated with Cholesterol and L-arginine compared with the control .there were no significant differences in the concentration of the hormone TSH in the group H₂O₂ alone while the concentrations of TSH had been increase with high significant (P≤0.01) in other groups.