Print ISSN: 2073-8854 & Online ISSN: 2311-6544
Magazin of Al-Kufa University for Biology / VOL.6/ NO.3/ Year : 2014
http://www.kufabiojournal.org

تأثير الحامض ألدهني غير المشّبع الاوميغا-3 في بعض المعايير الهرمونية في الأرانب البيض المعاملة بعقار السايكلوسبورين

مرتضى محمد جواد
كلية العلوم/جامعة الكوفة

ارشد نوري الدجيلي
كلية العلوم/جامعة الكوفة

الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية إلى تقييم كفاءة الحامض ألدهني غير المشبع الاوميغا-3 في تقليل التأثيرات الجانبية الناتجة مع إعطاء عقار السايكلوسبورين في الأرانب البيض.بلغ العدد الكلي للأرانب (60) أرنباً,قسمت إلى أربع مجاميع بواقع (15) أرنباً لكل مجموعة وقسمت كل مجموعة ثانويا إلى ثلاث مجاميع بواقع (5) أرانب لكل مجموعة, جرعت المجموعة الأولى بالمحلول الملحي الفسيولوجي, الثانية جرعت عقار السايكلوسبورين بتركيز (25 ملغم/كغم).أما المجموعة الثالثة فتم تجريعها عقار السايكلوسبورين في اليوم الأول ,وفي اليوم الثاني الحامض ألدهني الاوميغا-3 بتركيز (500ملغم/كغم).أما المجموعة الرابعة فجرعت السايكلوسبورين في اليوم الأول ,وفي اليوم الثاني الحامض ألدهني الاوميغا-3 بتركيز (1000ملغم/كغم) وللمدد الزمنية (60,30,21) يوماً. وبعد انتهاء مُدّة الدراسة تم تشريح الحيوانات وسحب الدم وتبين من الدراسة ما يأتي :-

1- حدوث انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى الهرمون المحفز للجريب (FSH) والهرمون اللوتيني (LH) وهرمون الشحمون الخصوي (Testosterone) وهرمون الثايروكسين (T4) في حين ارتفع الهرمون المحفز للدرقية (TSH) معنويا بعد المعاملة بعقار السايكلوسبورين بتركيز (25ملغم/كغم) ولمدد الدراسة جميعها مقارنة مع مجموعة السيطرة.
2- أدت المداخلة بين العقار و الاوميغا-3 وبالتركيزيين (500&1000ملغم/كغم) ولمدد الدراسة جميعها حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الهرمون المحفز للجريب واللوتيني والشحمون الخصوي وهرمون الثايروكسين وانخفاض في مستوى الهرمون المحفز للدرقية مقارنة مع مجموعة العقار وأبدى تركيز (1000ملغم/كغم) للاوميغا-3 ومدة التجريع (60 يوم) أعلى تأثيرا معنويا في المعايير الهرمونية أعلاه.

نستنتج من الدراسة إن للحامض ألدهني الاوميغا-3 دوراً مهمّاً في تقليل التأثيرات الجانبية الهرمونية الناتجة من إعطاء عقار السايكلوسبورين في الأرانب البيض.

المقدمة Introduction

اكتشف السايكلوسبورين لأول مرة في سبعينيات القرن الماضي إذ تم عزله بصورة عرضية من فطريات التربة النرويجية تدعى *Tolypolidium inflatum* كناتج ايض ثانوي حيث استعمل كمضاد فطري Antifungal (Sweetman,2007).

يتكون العقار من متعدد الببتيد الحلقي المتكون من أحد عشَر حامضاً امينياً وهو غير محب للماء يذوب بالمذيبات العضوية حيث يتوفر بأشكال تجارية عدّه كبسولة,شراب فموي وحقن ممزوجة بزيت الخروع حيث يُعَدُّ أفضل مذيب عضوي للعقار (Rutledge *et al*.,1990).

استعمل عقار السايكلوسبورين في علاج مرضى زراعة الأعضاء منذ الثمانينيات,بعد إن لوحظ إن له إمكانية كبح مناعة الجسم الطبيعية ثمَّ عدم رفض العضو المزروع (Armstrong and Oellerich,2001).

أصبح السايكلوسبورين اليوم عمودا فقريا في كبح مناعة الجسم وفي علاج مرضى زراعة الأعضاء,أيضا يستعمل السايكلوسبورين في علاج أمراض المناعة الذاتية مثل التهاب المفاصل الروماتزمي,داء الصدفية والتهابات الجلد Powles (*et al*.,1998).

يؤثر العقار في الخلايا اللمفاوية T-Lymphocytes ويمنع وظيفتها حيث يرتبط العقار بمستقبلاته على الخلايا اللمفاوية ويرتبط مع cyclophilin لمنع عملية فسفرة calcineurine وبذلك يمنع العامل النووي المنشِّط للخلايا التائية T-cell من استنساخ شريط mRNA لبناء الانترلوكين-2 لتنشيط مناعة الجسم (Kopp and Klotman.,1990).

تذوب كبسولات العقار الجيلاتينية بالأمعاء وتمتص بشكل غير كامل بالأمعاء الدقيقة ويتفاوت بشكل فردي,يؤيض العقار على نطاق واسع في الكبد ويطرح أساساً خلال الصفراء إلى الغائط تقريباً 6% منه مع الإدرار ونسبة 1% يطرح من دون تغيّر (Luke,1991).

بالرغم من استعمالات العقار الواسعة إلا إن له آثاراً جانبية ضارة مثل ارتفاع ضغط الدم والتسمّم الكبدي والتسمّم الكلوي,ومن الآثار الأقل شيوعا والنادرة كالتقيؤ والغثيان وتوخز الأطراف والأرجل وحساسية وزيادة نمو الشعر على الوجه والظهر والصدر,تضخُّم اللثة ويكون المريض عرضة للإصابات الانتهازية (Thiel *et al*.1986).

يعد الحامض ألدهني الاوميغا-3 احد الحوامض الدهنية غير المشبعة التي تُعَدُّ ضرورية لعدم قابلية الجسم لبنائها.يمتلك الاوميغا-3 أصرة مزدوجة بين ذرتي الكربون الثالثة والرابعة من النهاية المثيلية(Hightshoe *et al*., 1991; Lucy *et al*., 1992; Thomas and Williams, 2002).

Print ISSN: 2073-8854 & Online ISSN: 2311-6544
Magazin of Al-Kufa University for Biology / VOL.6/ NO.3/ Year : 2014
http://www.kufabiojournal.org

للاوميغا-3 فوائد صحية متعددة لذا فان تناول وجبة غنية بالاوميغا-3 يكون مرتبطاً مع تقليل أمراض القلب والالتهابات وزيادة في فعالية التناسل والرؤيا وعلاج أمراض المفاصل والجرب وقرحة القولون فضلاً عن دوره في تقليل حدّة السرطان (Cho *et al* ., 1999) .

لذا أجريت هذه الدراسة للتقصّي عن دور الاوميغا-3 في تقليل التأثيرات الجانبية عند المعاملة بعقار السايكلوسبورين التي ضمَّتْ:

المعايير الهرمونية وضمّت قياس الهرمون المحفّز للجريب (FSH) والهرمون اللوتيني (LH) وهرمون الشحمون الخصوي (Testosterone) والهرمون المحفّز للدرقية (TSH) وهرمون ثلاثي يوديد الثايرونين(T_3) وهرمون الثايروكسين(T_4).

المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1- الحيوانات المختبرية Laboratory Animals

المجموع الكلي لحيوانات الدراسة (60) أرنباً ومن الذكور فقط ,تراوحت أوزانها بين (1200-1500 غرام) ,وبعمر بين (10-12 شهراً) ,تم الحصول على الحيوانات من البيت الحيواني /كلية الطب البيطري/جامعة الكوفة .بدأت الدراسة من 2011/07/15-2011/11/15. تركت الحيوانات في البيت الحيواني وتحت ظروف قياسية من درجة حرارة و(13 ساعة) نهار و (11 ساعة) ليل وتمت تغذيتها بشكل جيد طوال مُدّة التجربة.

2- جمع عينات الدم Blood Samples

تم سحب عينات الدم بواسطة طعنة القلب لكل من مجموعة السيطرة والمجاميع المجرعة باستعمال محاقن طبية نبيذه سعة (5 مل) ,تم نقل العينات مباشرة إلى أنابيب خاصة خالية من أي مادة مانعة للتخثُّر,وتركت بدرجة حرارة الغرفة لمدة (15- 20) دقيقة حتى تتخثر ,ثم نبذت بواسطة جهاز الطرد المركزي بسرعة (3000 دورة/الدقيقة) ولمدة (10دقائق) ,لفصل مصل الدم عن مكوناته الأخرى.

3- طرائق العمل Methods

قياس المعايير الهرمونية Hormonal Criterion

تم تقدير الهرمون المحفّز للغدة الدرقية(TSH) وهرمون الثايروكسين(T_4) وهرمون ثلاثي يوديد الثايرونين(T_3) والهرمون المحفّز للجريب(FSH) والهرمون اللوتيني(LH) وهرمون الشحمون الخصوي(Testosterone) في مصل الدم ,باستعمال طريقة فحص الامتصاص المناعي لوصلة الإنزيم (ELISA) التي وصفها كل من الباحثين (Knobil,(1980); Utila *et al*,(1981 ,في تقدير هذه الهرمونات في المصل, وقد تمت قراءة الامتصاصية على طول موجي (450 nm).

4- التحليل الإحصائي Statistical Analyses

تم التحليل الإحصائي استعمال البرنامج الإحصائي (SPSS) و اختبار (T-test) واقل فرق معنوي Least significant differences (L.S.D) بمستوى احتمالية اقل من (0.05) لتحديد مستوى المعنوية (George,*et al*., 2003).

النتائج The result

التغيُّرات الهرمونية Hormonal Changes

1- تأثير تجريع عقار السايكلوسبورين بتركيز(25 ملغم/كغم) في الأرانب البيض ولمدد زمنية مختلفة في بعض المعايير الهرمونية مقارنة مع مجموعة السيطرة.

A) الهرمون المحفّز للجريب (FSH) واللوتيني (LH) والشحمون الخصوي (Testosterone).

تبيَّن من الجدول (1) وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في المعايير الهرمونية المدروسة جميعها إذ بلغت mIU/ml(0.054),(0.127),(0.140) للهرمون المحفز للجريب (FSH) و (0.002),(0.003),(0.028) mIU/mlللهرمون اللوتيني (LH) و(2.878),(1.768),(0.393)ng/ml لهرمون الشحمون الخصوي (Testosterone) وللمدد الزمنية (60,30,21 يوم) مقارنة مع مجموعة السيطرة mIU/ml(4.185) ,(4.975) mIU/ml,(5.528)ng/ml وللمدد نفسها على التتالي.

وأبدت مدة التجريع (60 يوماً) أعلى تأثيراً معنوياً ($P<0.05$) في المعايير الهرمونية جميعها أعلاه مقارنة مع المدتين(30,21 يوماً) على التتالي.

B) الهرمون المحفّز للدرقية (TSH) و هرمون الثايروكسين (T_4) و ثلاثي يوديد الثايرونين (T_3).

أظهرت نتائج الجدول (2) وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى الهرمون المحفّز للدرقية (TSH) إذا بلغ µIU/ml(0.900) لمدة تجريع (21 يوماً) و(1.633)µIU/ml لمدة (30 يوماً) و(2.100)µIU/ml للمدة (60 يوماً) مقارنة مع مجموعة السيطرة µIU/ml(0.367) .

Print ISSN: 2073-8854 & Online ISSN: 2311-6544
Magazin of Al-Kufa University for Biology / VOL.6/ NO.3/ Year : 2014
http://www.kufabiojournal.org

ومن الجدول نفسه ظهر انخفاض معنوي (P<0.05) في مستوى هرمون الثايروكسين (T_4) ولمدد التجريع جميعها إذ بلغت (3.025),(2.200),(0.900)µg/dl للمدد (60,30,21 يوماً) على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة (3.667)µg/dl .

في حين أظهرت نتائج الجدول نفسه عدم وجود أيّ فرق معنوي (P<0.05) بالنسبة لمستوى هرمون ثلاثي يوديد الثايرونين (T_3) وللمدد جميعها مقارنة مع مجموعة السيطرة.

وأظهرت مدة التجريع (60 يوماً) أعلى فرق معنوي (P<0.05) في مستوى الهرمونين المحفّز للدرقية (TSH) والثايروكسين (T_4) مقارنة بالمدتين (30,21 يوماً) على التتالي.

جدول (1) تأثير تجريع عقار السايكلوسبورين بتركيز (25 ملغم/كغم) في الأرانب البيض وللمدد الزمنية (60,30,21 يوماً) في مستوى الهرمون المحفّز للجريب (FSH) واللوتيني (LH) والشحمون الخصوي (Testosterone) مقارنة مع مجموعة السيطرة.

المعايير الهرمونية / المعاملات		FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Testosterone (ng/ml)
عقار السايكلوسبورين تركيز (25 ملغم/كغم)	21 يوماً	0.140*	0.028*	2.878*
	30 يوماً	0.127*	0.003*	1.768*
	60 يوماً	0.054**	0.002**	0.393**
مجموعة السيطرة		4.185	4.975	5.528
L.S.D. (0.05)		0.115	0.215	1.029

* فرق معنوي مع مجموعة السيطرة تحت مستوى احتمالية (P<0.05). ** فرق معنوي بين مدد التجريع.

جدول (2) تأثير تجريع عقار السايكلوسبورين بتركيز (25 ملغم/كغم) في الأرانب البيض وللمدد الزمنية (60,30,21 يوماً) في مستوى الهرمون المحفز للدرقية (TSH) والثايروكسين (T_4) و ثلاثي يوديد الثايرونين (T_3) مقارنة مع مجموعة السيطرة.

المعايير الهرمونية / المعاملات		TSH (µIU/ml)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)
عقار السايكلوسبورين تركيز (25 ملغم/كغم)	21 يوماً	0.900*	3.025*	1.300
	30 يوماً	1.633*	2.200*	1.425
	60 يوماً	2.100**	0.900**	1.325
مجموعة السيطرة		0.367	3.667	1.367
L.S.D. (0.05)		0.415	1.519	N.S

* فرق معنوي مع مجموعة السيطرة تحت مستوى احتمالية (P<0.05). ** فرق معنوي بين مدد التجريع.

N.S انعدام أي فرق معنوي.

2- تأثير تجريع التداخل بين عقار السايكلوسبورين بتركيز(25 ملغم/كغم) و تركيزي (500&1000ملغم/كلغم) للاوميغا-3 مقارنة مع مجموعة العقار فقط في بعض المعايير الهرمونية في لأرانب البيض.

A) الهرمون المحفّز للجريب (FSH) واللوتيني (LH) والشحمون الخصوي (Testosterone).

من الجدول (3) يلاحظ ارتفاع معنوي (P<0.05) في مستوى الهرمون المحفّز للجريب (FSH) و اللوتيني (LH) والشحمون الخصوي (Testosterone) بعد المداخلة بين تركيزي (500&1000ملغم/كغم) للاوميغا-3 مع تركيز (25 ملغم/كغم) للسايكلوسبورين إذ بلغت (1.367 mIU/ml(4.933), mIU/ml(1.500),ng/ml بالنسبة لتركيز الاوميغا-3 (500ملغم/كغم) و (2.875 mIU/ml(6.050),mIU/ml(2.097),ng/ml بالنسبة لتركيز الاوميغا-3 (1000ملغم/كغم) مقارنة مع مجموعة العقار فقط بلغت (0.152 mIU/ml(0.030),mIU/ml(0.903),ng/ml للهرمونات أعلاه وعلى التتالي.

وأبدى التداخل مع تركيز (1000ملغم/كغم) للاوميغا-3 أعلى تأثير معنوي في المعايير الهرمونية جميعها أعلاه.

B) الهرمون المحفّز للدرقية (TSH) والثايروكسين (T_4) و ثلاثي يوديد الثايرونين (T_3).

أشار الجدول (4) إلى وجود ارتفاع معنوي (P<0.05) بلغ (2.875 µg/dl(1.650), ng/ml بعد المداخلة بتركيز (500ملغم/كغم) للاوميغا-3 و (4.000 µg/dl(1.950), ng/ml بعد المداخلة بتركيز (1000ملغم/كغم) للاوميغا-3 في مستوى هرمون الثايروكسين و ثلاثي يوديد الثايرونين على التتالي مقارنة مع مجموعة العقار فقط

Print ISSN: 2073-8854 & Online ISSN: 2311-6544
Magazin of Al-Kufa University for Biology / VOL.6/ NO.3/ Year : 2014
http://www.kufabiojournal.org

(1.425)µg/dl(1.375),ng/ml.في حين شهد الهرمون المحفّز للدرقية انخفاضاً معنوياً (P<0.05) بلغ (0.900)µIU/ml, (0.600)µIU/ml مقارنة مع مجموعة العقار فقط (1.600)µIU/ml للتركيزيين على التتالي.
وأبدت مجموعة الأرانب البيض أعلى تأثير معنوي في مستوى الهرمونات أعلاه بعد المداخلة بتركيز (1000ملغم/كغم) للحامض ألدهني الاوميغا-3.

جدول (3) تأثير تجريع التداخل بين عقار السايكلوسبورين بتركيز(25 ملغم/كغم)و تركيزي الاوميغا-3 (500 ملغم/كغم) و(1000ملغم/كغم) في مستوى الهرمون المحفّز للجريب (FSH) واللوتيني (LH) والشحمون الخصوي (Testosterone) مقارنة مع مجموعة العقار فقط في الأرانب البيض.

المعايير الهرمونية / المعاملات	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Testosterone (ng/ml)
السايكلوسبورين فقط بتركيز (25 ملغم/كغم)	0.152	0.030	0.903
السايكلوسبورين بتركيز (25 ملغم/كغم) + الاوميغا-3 بتركيز (500ملغم/كغم)	1.367*	4.933*	1.500*
السايكلوسبورين بتركيز (25 ملغم/كغم) + الاوميغا-3 بتركيز (1000ملغم/كغم)	2.875**	6.050**	2.097**
L.S.D. (0.05)	0.954	1.647	0.831

* فرق معنوي مع مجموعة العقار فقط. ** فرق معنوي بين تركيزي الاوميغا-3 (500&1000ملغم/كلغم).

جدول (4) تأثير تجريع التداخل بين عقار السايكلوسبورين بتركيز (25 ملغم/كغم) و تركيزي (500&1000ملغم/كلغم) للاوميغا-3 في مستوى الهرمون المحفّز للدرقية (TSH) والثايروكسين (T_4) و ثلاثي يوديد الثايرونين (T_3) مقارنة مع مجموعة العقار فقط في الأرانب البيض.

المعايير الهرمونية / المعاملات	TSH (µIU/ml)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)
السايكلوسبورين فقط بتركيز (25 ملغم/كغم)	1.600	1.425	1.375
السايكلوسبورين بتركيز (25 ملغم/كغم) + الاوميغا-3 بتركيز (500ملغم/كغم)	0.900*	2.875*	1.650*
السايكلوسبورين بتركيز (25 ملغم/كغم) + الاوميغا-3 بتركيز (1000ملغم/كغم)	0.600**	4.000**	1.950**
L.S.D. (0.05)	0.347	1.658	0.124

* فرق معنوي مع مجموعة العقار فقط. ** فرق معنوي بين تركيزي الاوميغا-3 (500&1000ملغم/كلغم).

3- تأثير التداخل بين مدد تجريع الأرانب البيض لعقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 مقارنة مع مدد تجريع العقار فقط في بعض المعايير الهرمونية.

A) الهرمون المحفّز للجريب (FSH) واللوتيني (LH) والشحمون الخصوي (Testosterone).

بيانات الجدول (5) تبين وجود زيادة معنوية (P<0.05) في مستوى الهرمون المحفّز للجريب (FSH) بعد المداخلة بين عقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 و للمدد الزمنية جميعها (60,30,21 يوماً) إذ بلغت (2.575),(3.500),(4.075)mIU/ml على التتالي مقارنة مع مدد تجريع العقار فقط (0.230),(0.077),(0.027)mIU/ml على التتالي.

بيانات الجدول نفسه تبين أيضا الزيادة المعنوية (P<0.05) في مستوى الهرمون اللوتيني (LH) بعد المداخلة بين عقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 و للمدد الزمنية جميعها (60,30,21 يوماً) إذ بلغت (2.850),(4.200),(4.625)mIU/ml على التتالي مقارنة مع مدد تجريع العقار فقط (0.028),(0.003),(0.002)mIU/ml على التتالي.

أيضا هرمون الشحمون الخصوي (Testosterone) شهد زيادة مستواه إذ بلغ (4.200),(5.100),(5.325)ng/ml بعد المداخلة بين عقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 مقارنة مع مدد تجريع العقار فقط (1.768),(1.137),(0.915)ng/ml و للمدد الزمنية جميعها (60,30,21 يوماً) على التتالي.

وأبدت نتائج التداخل بين عقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 ولمدة (60 يوماً) أعلى تأثيرا معنويا (P<0.05) في مستوى الهرمونات أعلاه مقارنة مع المدتين (30,21 يوماً) على التتالي.

Print ISSN: 2073-8854 & Online ISSN: 2311-6544
Magazin of Al-Kufa University for Biology / VOL.6/ NO.3/ Year : 2014
http://www.kufabiojournal.org

B) الهرمون المحفّز للدرقية (TSH) والثايروكسين (T_4) و ثلاثي يوديد الثايرونين (T_3).

يشير الجدول (6) إلى انخفاض معنوي (P<0.05) في مستوى الهرمون المحفز للدرقية (TSH) بعد المداخلة بين عقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 و للمدد الزمنية جميعها (60,30,21 يوماً) إذ بلغت (1.425) ,(1.400) ,(1.275 µIU/ml و على التتالي مقارنة مع مدد تجريع العقار فقط (2.575) ,(3.550) ,(4.225 µIU/ml و على التتالي.

وفي إشارة إلى هرمون الثايروكسين (T_4) يلاحظ فيه ارتفاع معنويا (P<0.05) بعد المداخلة بين عقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 و للمدد الزمنية جميعها (60,30,21 يوماً) إذ بلغت (1.825),(2.200),(2.625) µg/dl على التتالي مقارنة مع مدد تجريع العقار فقط (1.000),(0.665),(0.475) µg/dl على التتالي.

في حين لم يكن لهرمون ثلاثي يوديد الثايرونين (T_3) أي فرق معنوي (P<0.05) بعد المداخلة بين عقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 و للمدد الزمنية جميعها مقارنة مع مدد تجريع العقار فقط.

وأشار التداخل بين عقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 و للمدة (60 يوماً) أعلى تأثير معنوي (P<0.05) في مستوى الهرمونيين المحفّز للدرقية(TSH) و الثايروكسين(T_4).

جدول (5) تأثير التداخل بين مدد تجريع الأرانب البيض لعقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 في مستوى الهرمون المحفّز للجريب (FSH) واللوتيني (LH) والشحمون الخصوي (Testosterone) مقارنة مع مدد تجريع العقار فقط.

المعايير الهرمونية / مدة التجريع	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	Testosterone (ng/ml)
السايكلوسبورين لمدة 21 يوماً	0.230	0.028	1.768
السايكلوسبورين + الاوميغا-3 لمدة 21 يوماً	2.575*	2.850*	4.200*
السايكلوسبورين لمدة 30 يوماً	0.077	0.003	1.137
السايكلوسبورين + الاوميغا-3 لمدة 30 يوماً	3.500*	4.200*	5.100*
السايكلوسبورين لمدة 60 يوماً	0.027	0.002	0.915
السايكلوسبورين + الاوميغا-3 لمدة 60 يوماً	4.075**	4.625**	5.325**
L.S.D. 0.05	1.594	1.953	2.004

* فرق معنوي مع مجموعة العقار فقط. ** فرق معنوي بين مدد التجريع.

جدول (6) تأثير التداخل بين مدد تجريع الأرانب البيض لعقار السايكلوسبورين و الاوميغا-3 في مستوى الهرمون المحفّز للدرقية (TSH) و الثايروكسين (T_4) و ثلاثي يوديد الثايرونين (T_3) مقارنة مع مدد تجريع العقار فقط.

المعايير الهرمونية / مدة التجريع	TSH (µIU/ml)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)
السايكلوسبورين لمدة 21 يوماً	2.575	1.000	1.325
السايكلوسبورين + الاوميغا-3 لمدة 21 يوماً	1.425*	1.825*	1.525
السايكلوسبورين لمدة 30 يوماً	3.550	0.675	1.350
السايكلوسبورين + الاوميغا-3 لمدة 30 يوماً	1.400*	2.200*	1.800
السايكلوسبورين لمدة 60 يوماً	4.225	0.475	1.425
السايكلوسبورين + الاوميغا-3 لمدة 60 يوماً	1.275**	2.625**	1.725
L.S.D. 0.05	1.362	0.611	N.S

* فرق معنوي مع مجموعة العقار فقط. N.S انعدام أي فرق معنوي. ** فرق معنوي بين مدد التجريع.

المناقشة Discussion

التغيُّرات الهرمونية Hormonal Changes

1- التغيرات في مستوى الهرمون المحفّز للجريب(FSH) والهرمون اللوتيني(LH) والشحمون الخصوي(Testosterone) قبل وبعد مداخلة عقار السايكلوسبورين مع الاوميغا-3.

أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى وجود انخفاض معنوي في مستوى الهرمون المحفّز للجريب و اللوتيني بعد التجريع بعقار السايكلوسبورين وللمدد الدراسة جميعها وهذا الانخفاض قد يفسّر على أساس تأثير العقار في محور تحت المهاد-النخامية مما قد ينتج عنه انخفاض في إفراز الهرمونات المحررة للقند (Gonadotropin releasing hormone) من تحت المهاد تمّ التأثير في إفراز الهرمونات المحرضة للقند من الفصّ الأمامي للغدة النخامية (Gonadotropic hormone) واختلفت نتائج الدراسة الحالية عن ما وجد (1991) Ramirez *et al* الذي تبيَّن عدم تأثر كل من هرمون

Print ISSN: 2073-8854 & Online ISSN: 2311-6544
Magazin of Al-Kufa University for Biology / VOL.6/ NO.3/ Year : 2014
http://www.kufabiojournal.org

LH,FSH نتيجة للمعاملة بالسايكلوسبورين في مرضى الزرع الكلوي وهذا قد يعود إلى قلّة في المدة الزمنية لإعطاء العقار عند هؤلاء المرضى في حين تشابهت نتائج الدراسة مع ما ذكره Cavallin *et al* (2006) الذي لاحظ عند إعطاء العقار في الجرذان لمدة (30يوماً) حدوث انخفاض معنوي في مستوى هرموني LH,FSH.

إن نتائج الدراسة الحالية أثبتت تأثير طول مدة إعطاء العقار إذ إن مدة التجريع (60 يوماً) كانت أكثر تأثيرا في مستوى الهرمونيين أعلاه وهذا ما ركّزت عليه بعض الدراسات التي بيَّنت حدوث انخفاض في مستوى الهرمونيين كلما زادت مدة اخذ العقار كذلك يزداد التأثير في محور تحت المهاد-النخامية بتقدم تناول العقار (Seethala Kshmi *et al* 1990).

تبيَّن من نتائج الدراسة أيضا حدوث انخفاض معنوي في مستوى هرمون الشحمون الخصوي(Testosterone) وهذا ما أشارت إليه دراسات عديدة و أثبتت به دور عقار السايكلوسبورين في إحداث تغيُّرات في وظيفة الخصية و لاسيّما خلايا لايدك (Leydig cells) المنتجة لهذا الهرمون (Rajfer *et al*,1987).

إن مداخلة عقار السايكلوسبورين مع الحامض ألدهني غير المشبع الاوميغا-3 عمل على زيادة في مستوى الهرمونات المحفّز للجريب(FSH) واللوتيني(LH) والشحمون الخصوي مقارنة مع المجموعة التي أعطيت العقار فقط.

تكاد الدراسات حول دور الاوميغا-3 في تقليل تأثير عقار السايكلوسبورين قليلة عدا بعض البحوث التي أشارت إلى دور الاوميغا-3 في زيادة الهرمونات أعلاه عن طريق زيادة تحفيز محور تحت المهاد-النخامية-المناسل (Hypothalamic-Pitutary-Gonadal axis) الأمر الذي قد يعمل على تحفيز إفراز الهرمون المحفّز للجريب واللوتيني وزيادة بناء وإفراز هرمون الشحمون الخصوي من خلايا لايدك (Nagatani *et al*,1998;).

ركّزت بعض الدراسات على دور الاوميغا-3 في تحفيز عملية بناء الهرمونات الستيرويدية مثل الشحمون الخصوي والبروجستيرون والاستيروجين لتغيير الفعالية الإنزيمية المرتبطة بهذه العملية (Encinias *et al* 2004).

بيَّنت دراسة Wang *et al* (2003) دور تناول وجبة غنية بزيت السمك و الاوميغا-3 في زيادة البروتين المنظّم الحاد للستيرويدات Steroidacuter regulator protein (STAR).

وأشارت دراسة AL-Jbuory (2011) إلى دور زيت السمك و الاوميغا-3 في زيادة مستوى هرمون FSH وLH كذلك بين إن للاوميغا-3 أهمية بالغة في زيادة الهرمونيين أعلاه بعد المداخلة مع الرصاص في إناث الجرذان, يكون دور الاوميغا-3 هو التقليل من ارتباط عقار السايكلوسبورين بمستقبلاته الموجودة على الخصية ولاسيّما خلايا لايدك أو التقليل من ارتباطه في محور تحت المهاد-النخامية وقد يكون له اثر في تغيير فعالية السايكلوسبورين البايلوجية وتحويله إلى مادة غير فعّالة.

2- التغيُّرات في مستوى الهرمون المحفّز للدرقية (TSH) وهرمون ثلاثي يوديد الثايرونين (T_3) وهرمون الثايروكسين (T_4) قبل وبعد مداخلة عقار السايكلوسبورين مع الاوميغا-3.

إن الانخفاض المعنوي في مستوى هرمون الثايروكسين (T4) في الدراسة الحالية قد يفسر على أساس تأثير عقار السايكلوسبورين في فعّالية الغدة الدرقية وتقليل بناء هذا الهرمون من خلال التأثير في مصيدة اليود (Iodide-trapping) ومنع دخول اليود إلى داخل الغدة قد يعمل على منع بناء هذا الهرمون وهذا ما ذكره (Shi *et al*.,1989).

في حين إن عدم تغير هرمون T3 بعد المعاملة بالعقار للمدد الدراسة جميعها قد يرجع إلى قصر عمر النصف لهذا الهرمون مقارنة مع هرمون T4 وهذا ما بينته دراسة(Buckbinder and Brown;1992).

ركّزت بعض الدراسات على دور عقار السايكلوسبورين في إحداث مرض نقص الدرقية Hypothyrodismوهذه الحالة تتطور بتقدُّم مدة العلاج (Shi and Brown;1993,)

وقد يكون لزيادة ربط هرمونات الدرقية مع بروتين الكلوبيولين والتقليل من تحرره دور في انخفاض هرمون T4 (Schwartzman and Cidlowski.,1993).

وقد يعمل السايكلوسبورين على زيادة الخلايا البلعمية داخل الجسم ولاسيّما الخلايا العدلة Nuterophile وهذه لها دور في تكسير اليود ومنع تكوين هرمونات الدرقية (Birer *et al*.,1990).

وقد يكون سبب انخفاض هرمونات الدرقية إلى زيادة الطرح الكبدي لزيادة فعالية الكبد.

إن سبب ارتفاع هرمون TSH بعد المعاملة بالعقار يُعزى إلى دور العقار في منع ارتباط هرمون TSH بمستقبلاته في الغدة الدرقية أو منع حدوث آلية التغذية الاسترجاعية السالبة Negative feedback mechanism عن طريق التثبيط المستمر لفعالية وإفراز الغدة الدرقية للهرمونات.

وقد يكون للسايكلوسبورين دور في تحفيز أمراض المناعة الذاتية Experimental Autothyriod diseases (EATD) مما ينتج عنه انخفاض في مستوى الهرمونات الدرقية (Shi and Hayes.,1994).

أما دور الحامض ألدهني (الاوميغا-3) في الدراسة الحالية وماله من أهمية في زيادة فعّالية الغدة الدرقية والتقليل من حالة نقص الدرقية فالبحوث عليه قليلة جدًا.قد ذكرت دراسة Souza *et al* (2011) إلى دور الحامض ألدهني غير المشبع (الاوميغا-3) في تقليل حاله نقص الدرقية عن طريق زيادة التعبير الجيني بواسطة تنشيط ما يسمى Thyroid Receptor Beta-1 (TRB1),Mitochondrial Glicerophosphate Dehydrogenase (MGDP) اللذين يعملان على زيادة فعّالية وإفراز الغدة الدرقية.

Print ISSN: 2073-8854 & Online ISSN: 2311-6544
Magazin of Al-Kufa University for Biology / VOL.6/ NO.3/ Year : 2014
http://www.kufabiojournal.org

وقد يكون تأثير الاوميغا-3 عن طريق زيادة مضخة اليود والتقليل من طرح الهرمونات الدرقية وزيادة بنائها أو التقليل من حالات الالتهاب مما يزيد من قابلية اخذ اليود من الغدة الدرقية.

إن انخفاض مستوى هرمون TSH قد يعطي دليلا على أهمية الاوميغا-3 في التقليل من أثار العقار عن طريق زيادة هرمونات الدرقية التي تعمل بآلية التغذية الاسترجاعية السالبة في خفض هرمون TSH.

Effect of unsaturated fatty acid Omega-3 on some Hormonal criteria in White rabbits administrated with cyclosporine drug

Murtadha M.Jawad AL-khafaji
College of science \University of Kufa

Arshad Noory AL-Dujaily
College of science \University of Kufa

Summary

the present study was aimed to evaluate the efficiency of unsaturated fatty acid omega-3 in reducing of the side effects that are resulted from administration of cyclosporine drug in white rabbits.(60) from white males rabbits were used in this study, the animals divided into four groups (15) rabbits per group and it subdivision into three groups (5) rabbits for each. First group is orally administered with normal saline, Second groups was administered cyclosporine (25mg/kg) only. Third groups was administered cyclosporine in the first day and omega-3 (500mg/kg) in the second day, while Fourth groups was administered cyclosporine in the first day and omega-3 (1000mg/kg) in the second day for periods (21,30,60)days respectively. After ending study periods the animals were sacrificed and the blood were collected and showed the following:-

1- significant decrease ($p<0.05$) in the level of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH),Testosterone and Thyroxin (T4).while thyroid stimulation hormone (TSH) was significant increase after administration with cyclosporine (25mg/kg) only an compared with control group and all for periods of study.
2- interaction between drug and omega-3 with (500&1000mg/kg) for all periods were revealed a significant increase ($p<0.05$) in the level of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH),Testosterone and Thyroxin hormone(T4) and significant decrease($p<0.05$) in thyroid stimulation hormone (TSH) an compared with drug only. the concentration (1000mg/kg) of omega-3 and period (60day) were highly significant effect in all above criteria.

Reference :

1. **AL-Jubori H.A.F.(2011).**Effect of fish oil and unsaturated fatty acids omega-3 on some fertility and infertility criteria in female Albino Rats Rattus rattus. PH.D. Thesis in Zoology. Department of Biology, College of Science, Kufa University.
2. **Armstrong f.l., and Oellerich P.M.,Hess, A. D., P. M. Colombani, and A. H. Esa.(2001).**Cyclosporine and the immune response: basic aspects. Crit. Rev. Immunol.6:123-149.
3. **Birer, B. E., Matilla, P. S., Standaert, R. F.. Hcrzenburg, I.. A.,Burakoff, S. J., Crabtree, C., and Schreiher, S. L. (1990).** Two distinct signal transmission pathways in T lymphocytes are inhibited by complexes formed between an immunophilin and either FK506 or rapamycin. Proc. Nat!.Acad. Sri. USA 87, 9231-9235.
4. **Buckbinder, L., and Brown, D. D. (1992).** Thyroid hormone-induced gene expression changes in the developing frog limb. j Biol.C/tern. 267, 25786-25791.
5. **Cavallini L, Ludwik K,Mazzocchi G, Anna S and Gastone G.(2006).** Effects of prolonged cyclosporine-A treatment on the Leydig cells of the rat testis.58:215-220.
6. **Cho, H.P., Nakamura M. and Clarke S.D. ,(1999).** Cloning, expression, and fatty acid regulation of the human delta-5 desaturase. Journal of Biological Chemistry 274: 37335–37339.
7. **Encinias, H. B., Lardy G. P., Encinias A. M., and Bauer M. L. (2004).** High linoleic acid safflower seed supplementation for gestating ewes: Effects on ewe performance, lamb survival, and brown fat stores. J Anim Sci. 82:3654-3661.
8. **George, A; Darren, G; Mallery, D and Paul, S.(2003).**SPSS for windows step by step .Boston ,Pearson Education.Inc,55-65.

Print ISSN: 2073-8854 & Online ISSN: 2311-6544
Magazin of Al-Kufa University for Biology / VOL.6/ NO.3/ Year : 2014
http://www.kufabiojournal.org

9. **Hightshoe, R. B., Cochran R. C., Corah L. R., Kiracofe G. H., Harmon D. L., and Perry, R. C. (1991).**Effects of calcium soaps of fatty acids on postpartum reproductive function in beef cows. J Anim Sci. 69:4097-5004.
10. **Knobil, E.(1980).**The neuroendocrine control of the menstrual cycle. Rec. prog. Horm. Res. 36: 52- 88.
11. **Kopp G.L., and Klotman.(1990).**Models of T cell deficiency: effects of cyclosporine A and cortisone on listeriosis in normal and nude mice. J. Immunol. 131:450-453.
12. **Luke GJ.(1991).** Effect of bile on cyclosporine absorption in liver transplant patients. Br J Clin Pharmacol;25:579-584.
13. **Nagatani, S., Guthikonda, P., Thompson, R. C., Tsukamura, H., Maeda, K. I., and Foster, D. L. (1998).** Evidence for GnRH regulation by leptin: leptin administration prevents reduced pulsatile LH secretion during fasting. Neuroendocrinology 67, 370–376.
14. **Powles B.T.,Kyriakides G and Miller J (1998).**Use of cyclosporine in renal transplantation. Transplant Proc.36:167S–172S.
15. **Rajfer J, Sikka SC, Lemmi C, Koyle MA.(1987).** Cyclosporine inhibits testosterone biosynthesis in rat testis. Endocrinology.121:586-589.
16. **Ramirez G, Narvarte J, Bittle PA, Ayers-Chastain C, Dean SE.(1991).**Cyclosporine-Induced Alterations in the Hypothalamic Hypophyseal Gonadal Axis in Transplant Patients.Nephron;58:27–32.
17. **Rutledge A.A.,Vonderscher J, Meinzer A.(1990).**Rationale for the development of Sandimmun Neoral. Transplant Proc:26: 2925-2927.
18. **Schwartzman, R. A., and Cidlowski, J. A. (1993)**.Apoptosis: The biochemistry and molecular biology of programmed cell death.EndocrR,v. 14, 133-151.
19. **Seethalakshmi L, Flores C, Carboni AA, Ram Bala, Diamond DA, Menon M.(1990).**Cyclosporine: its effects on testicular function and fertility in the prepubertal rat. I Androl.11: 17-24.
20. **Shi, V. B.. and Hayes, W. P. (1994)**.Thyroid hormone-dependent regulation of the intestinal fatty acid-binding protein gene during amphibian metamorphosis. Den. Biol. 161, 48-58.
21. **Shi, V., Sahai, B. M., and Green, D. R. (1989).** Cyclosporin A inhibits activation-induced cell death in T-cell hybridomas and thymocytes. Nature (London) 339, 625-626.
22. **Shi, Y. B., and Brown, D. D. (1993).**The earliest changes in gene expression in tadpole intestine induced by thyroid hormone.Biol.Chem. 268, 20312-20317.
23. **Souza L.L,Cordeiro A,Oliveira L.S,Faustino L.C,Oliveira K.J,and Pazos-Moura C.C.(2011).**Thyroid hormone contributes to the hypolipidemic effect of polyunsaturated fatty acids from fish oil - in vivo evidence for crosstalking mechanisms J Endocrinol July 13,JOE-11-0142.
24. **Sweetman LC.(2007).**Chronic allograft nephropathy: an update. Kidney Int.56:783–793.
25. **Thiel TP, Johnson P. Faynor SM, et al.(1986).**Cyclosporine:a review of drug monitoring problems and presentation of a simple,accurate liquid chromatographic procedure that solves these problems. Clin Biochem; 19:83-89.
26. **Thomas, M. G., and Williams, G. L. (2002).**Ovarian follicular characteristics, embryo recovery and embryo viability in heifers fed high-fat diets and treated with follicle-stimulating hormone. J Anim Sci. 70:3505-3513.
27. **Utila, M. ; Ruoslanhti, E. and Engvall, E.J. (1981).** Immunology Methods . 42: 11-15.
28. **Wang, X. J., Dyson, M. T., Eubank, D. W., and Stocco, D. M..(2003).** Involvement of 5-lipoxygenase metabolites of arachidonic acid in cyclic AMP-stimulated steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein gene expression. J Steroid Biochem Mol Biol. 85:159-166.