



البحث العلمي وسبله للجامعة العراقية



الدور الوقائي لحبوب طلع نخيل التمر *Phoenix dactylifera* ضد السمية المستحثة بعقار

Methotrexate في كبد و كلى ذكور الأرانب البيض

سارة فائز حسن¹ ، عزيز خالد حميد² ، منيف صعب احمد¹

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

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

الملخص

هدف البحث هو معرفة الدور الوقائي لحبوب طلع نخيل التمر ضد السمية المستحثة بعقار Methotrexate في التركيب النسيجي للكبد والكلية، استعمل في هذه الدراسة 21 أرنباً من ذكور الأرانب البالغة، وزعت الى ثلاث مجاميع متساوية: المجموعة الاولى (G1) السيطرة، المجموعة الثانية (G2) حققت بالعقار تحت الغشاء البريتوني (1 ملغم/كغم) ثلاث مرات في الاسبوع ولمدة شهر، المجموعة الثالثة (G3) حققت بالعقار تحت الغشاء البريتوني (1 ملغم /كغم) ثلاث مرات في الاسبوع ولمدة شهر فضلاً عن تجريعها فموياً معلق حبوب طلع نخيل التمر (60 ملغم/ كغم) يومياً ولمدة شهر كامل، بعد نهاية فترة التجربة قتلت الحيوانات وشرحت لاستئصال الكبد والكلية وتهيئة العينات لتحضير المقاطع النسيجية. أظهرت نتائج المجموعة (G2) أضراراً كثيرة في نسيج الكبد تمثلت بنخر وتحلل الخلايا الكبدية، ضيق الجيبانبات، حدوث تلف حول القنيات الصفراء وفرت التنسج للخلايا الظهارية المكعبة المبطنه للقنيات الصفراء. أما في نسيج الكلى فكانت النتائج، حدوث نخر في الخلايا المبطنه للنيبيات، نزف، احتقانات منتشرة في النسيج وتضرر الكبيبة. المجموعة (G3) قد أوضحت حدوث اصلاح في عموم نسيج الكبد والكلية، مع بقاء بعض الخلايا في حالة التئخ والتحلل النووي.

الكلمات المفتاحية: حبوب طلع نخيل التمر ، Methotrexate، كبد، كلى

المقدمة

السترويدات⁽⁶⁾ وفيتامين: (K,E,B3,B2,B1,A,C) علاوة على الاحماض الامينية: (الأرجنين، الليوسين، الهستيدين، الايزوليوسين، الميثيونين، الفل النين)⁽⁷⁾ ومواد اخرى مثل: البروتينات السكرية، دهون فوسفاتية، مادة الروثين Rothin⁽⁸⁾. يستعمل طلع النخيل في: زيادة المناعة، معالجة الالتهابات⁽⁹⁾، علاج العقم عند الذكور وزيادة عدد الحيوانات المنوية⁽¹⁰⁾، يعالج فقر الدم ويقلل من خطر النزيف لاحتوائه على فيتامين K⁽¹¹⁾ فضلاً عن تأثيره الوقائي ضد المركبات السامة للكبد مثل رابع كلوريد الكربون⁽¹²⁾.

يعد Methotrexate (MTX) احد اكثر العقاقير المستعملة شيوفاً، اسمه العلمي (amethopterin or 4-amino-N-10-) (methylpteroylglutamic acid) وصيغته الكيميائية $C_{20}H_{22}N_8O_5$ ⁽¹³⁾، تم تطويره واستعماله لأول مرة في اربعينيات القرن الماضي وتصنيفه ضمن العقاقير المضادة للتقلبات الايضية Antimetabolite، اذ انه يتداخل مع التفاعلات الايضية للخلية عن

يعد نخيل التمر *Phoenix dactylifera* من أكثر الأشجار المثمرة في العراق والعالم العربي⁽¹⁾، ويعود تاريخها الى أكثر من 4000 عام قبل الميلاد فقد اهتم السكان بغرسها وانشاء مزارع لها نظراً لتأقلمها مع البيئة الجافة واهميتها الاقتصادية والاجتماعية⁽²⁾ والنخلة شجرة ثنائية المسكن Dioecious أحادية الجنس Unisexual أي ان حبوب اللقاح على شجرة، والأزهار الأنثوية على شجرة اخرى⁽³⁾.

طلع النخيل هو مسحوق ناعم Fine powder ينتشر في الهواء بسهولة ويتألف من الخلايا الجنسية الذكرية⁽⁴⁾، وقد استعمله الفراعنة وقدماء الصينيين في علاج العديد من الامراض و كان يسمى ببنوع الشباب Fountain of youth ، كما ويستعمل في مناطق عديدة من العالم كمكمل غذائي يضاف الى الغذاء لزيادة القيمة الغذائية⁽⁵⁾، فقد وجد ان حبوب طلع النخيل تحتوي على: بروتينات بنسبة 27%، دهون 20%، سكريات 18%، الياف 9%، كما تحتوي على المركبات الفعالة: الفلافونيدات، القلويدات، التانينات، الصابونينات،

استعمل في هذه الدراسة 21 حيواناً من ذكور الأرانب البيض المختبرية البالغة، تراوحت أوزانها بين (1100_1500) كغم واعمارها (6_8) أشهر، وضعت في غرفة تتوفر فيها الشروط الصحية المناسبة لتربية الحيوانات من درجة حرارة وظروف تهوية وإضاءة جيدة، ثم وزعت الحيوانات الى ثلاث مجاميع بواقع (7) حيوانات لكل مجموعة، وضعت في أقفاص خاصة لتربية الأرانب مصنوعة من الألمنيوم بأبعاد (46X70X100) سم كانت تنظف يوميا، وأعطيت كافة المجاميع العليقة الجاهزة وماء الشرب بشكل مستمر وبكميات كافية طوال مدة التجربة.

3- تصميم التجربة

استعمل (21) حيوان وزعت الى ثلاث مجاميع بواقع (7) لكل مجموعة وعلى النحو الآتي:

1- المجموعة الاولى (G1) مجموعة سيطرة: أعطيت ماء الشرب العادي والغذاء يوميا ولمدة شهر.

2- المجموعة الثانية (G2) مجموعة تجريبية: حقنت بالعقار بتركيز (1ملغم/كغم) 3مرات اسبوعيا ولمدة شهر (20).

3- المجموعة الثالثة (G3) مجموعة تجريبية: حقنت بالعقار بتركيز (1ملغم/كغم) 3مرات اسبوعيا وجرت (60ملغم/كغم) نقيع حيوب طلع النخيل يوميا ولمدة شهر.

و بعد الانتهاء من التجربة تم تخدير الحيوانات بوساطة الكلوروفورم وتركت لفترة قصيرة لحين توقف الحيوان عن الحركة (21) بعدها تم نقله الى حوض التشريح و تثبتت اطرافه الأمامية وتم التشريح بواسطة مقص حاد و مشرط حيث فتحت المنطقة البطنية طوليا واستخرجت الأعضاء المطلوبة، ووضعت في الفورمالين (10%) لغرض الحفظ تمهيدا لعمل عينات المقاطع النسجية.

4- تحضير المقاطع النسجية

حضرت المقاطع النسجية بالطريقة التقليدية (22) والمتمثلة بالخطوات الآتية:

أ- التثبيت. ب- الغسل. ج- الانكاز. د- الترويق. هـ- التشريب. و- الطمر. ز- التشذيب والتقطيع. ح- التلوين. ط- الإرساء. ي- الفحص والتصوير المجهرية.

النتائج والمناقشة

1- أظهرت نتائج الفحص النسجي لكلى وكبد الارانب المعاملة بالعقار methotrexate والمعالجة بطلع النخيل تغيرات كثيرة مقارنة بمجموعة السيطرة وعلى النحو الآتي:

1-1- مجموعة السيطرة

1-1-1 الكبد

توضح الصورة (1) مقطع نسجي لكبد أرنب من مجموعة السيطرة متكون من وريد مركزي Central Vein محاط بالخلايا الكبدية Hepatocytes المرتبة شعاعياً بانتظام.

1-1-2 الكلى

طريق تثبيط استعمال الجسم لحمض الفوليك folic acid الضروري لنمو الخلايا. ويعمل عقار (MTX) على إيقاف تكاثر الخلايا الخبيثة Malignant cells عن طريق تثبيط عملية بناء البيورينات والبريميدينات وبالتالي تثبيط تصنيع الحمض النووي DNA و RNA، لذلك تم اعتماده لعلاج امراض السرطان Anticancer كسرطان الدم Leukemia والاورام اللمفاوية lymphoma، الاورام الصلبة solid tumor، فضلاً عن علاج الصدفية psoriasis وامراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases كالتهاب المفاصل الرثائي Rheumatoid arthritis، والحمل خارج الرحم Ectopic pregnancy وفي حالة زرع الاعضاء oragan transplantation (14). ويعد الكبد من أكثر الأعضاء الحيوية تأثراً بالعقاقير الكيميائية، وهو أكبر أعضاء الجسم ويقع في الجزء الأيمن العلوي من تجويف البطن تحت الحجاب الحاجز، ويتكون من فصين (أيمن وأيسر) (15)، يتألف الكبد نسيجاً من محفظة من نسيج ضام تدعى بمحفظة Glisson (16) تخترق هذه المحفظة الكبد وتقسّمه إلى عدة فصيصات ويعد الفصيص الكبدي الوحدة الوظيفية الأساسية للكبد، وكل فصيص يحتوي على وريد مركزي محاط بخلايا حشوية برنكيمي مرتبة بشكل أشرطة توجد بينها فسخ دموية تدعى بالجيبانيات Sinusoids (17). وتعد الكلية عضواً معقداً تمتلك قشرة خارجية Outer cortex ولب داخلي Inner medulla، وتتألف من وحدات كلوية بنائية تعرف بالنفرونات Nephrons ذات شكل متميز يتوافق بشكل ملائم مع نوعية وظائفه، ويتكون النفرون من محفظة بومان Bowman's capsule شبيهة بالكأس في دخله شبكة من الاوعية الدموية الشعرية تدعى الكبيبة Glomerulus (18)، تتكون محفظة بومان من طبقة جدارية بطانية وغشاء قاعدي وطبقة حشوية، إما الجزء الثاني المكون للنفرون فهو النبيب الملتي الداني proximal convoluted tube المميز بكثرة التواءاته ويقع في القشرة، وتعد عروة هنلي loop of Henley المكون الثالث للنفرون وتكون بهيئة حرف U، ثم النبيب الملتي القاصي distal convoluted tubule وهو نبيب مستقيم يربط عدداً من النبيبات القاصية لعدة نفرونات، تقع محفظة بومان وكل من النبيبات الملوية الدانية والقاصية في قشرة الكلية، في حين تقع عروة هنلي والنبيبات الجامعة collecting tubules في اللب (19).

المواد وطرائق العمل

1- حبوب طلع نخيل التمر

جمعت حبوب الطلع Phoenix dactylifera L. variety El_ Ghanmi Ahmar منذ بداية شهر نيسان وحتى نهاية شهر آيار 2019، وفصلت الازهار باستعمال غربال دقيق ثم وضعت في الحاضنة Incubator بدرجة حرارة 35م°، بعدها وضعت في علبة معتمة محكمة الاغلاق في البراد تحت درجة حرارة 4م° لحين الاستعمال.

2- حيوانات التجربة

النتائج تتفق مع دراسة أكدت ان الميثوتريكسيت يسبب تسمماً كلوياً⁽²⁸⁾، وان من أسباب نخر النيبات البولية نتيجة التسمم هو موت الخلايا الظهارية المبطنة لها نتيجة عدم حصولها على كفايتها من الأوكسجين⁽²⁹⁾، إذ إن فعاليتها الايضية تعتمد على الأوكسجين الذي تزودها به الأوعية الدموية، وان أي ضرر يحدث للأوعية الدموية من تنخر أو ضيق في الشريان الكلوي يؤدي إلى اضطراب في جريان الدم وبالتالي قلة تزود الخلايا بالأوكسجين. ومن التغيرات النسجية الأخرى في الكلى التي ظهرت في الدراسة الحالية هو حدوث توسف Desquamation للخلايا الظهارية المبطنة للنيبات البولية، وارتشاح للخلايا الالتهابية في النسيج الخلالي بين النيبات البولية، وهذه النتيجة تتفق مع ما توصلت إليه دراسة في وصفها المجهرى لكلية مصابة بالتهاب حاد ناتج عن استعمال بعض العقاقير بأن هناك ارتشاحاً للخلايا الالتهابية في النسيج الخلالي، إذ إن هذه الخلايا تحركت نحو التركيز الأعلى لبعض المواد السامة التي سببت هذا الالتهاب⁽³⁰⁾. كما جاء في دراسة أخرى إن حالة التحسن غير الاعتيادية في الكلى من التأثيرات السمية للمواد الكيميائية الضارة يمكن أن تعزى جزئياً إلى الخصائص الوظيفية والتشريحية الفريدة لهذا العضو⁽³¹⁾.

1-3 المجموعة المعاملة بالعقار Methotrexate والمعالجة بطلع النخيل.

ظهرت الخلايا الكبدية مرتبة شعاعياً بانتظام حول الوريد المركزي، وكان هناك أعداد كبيرة منها في حالة تحسن، مع بقاء قسم منها في مرحلة النخر والتحلل النووي، كما كانت الجيبانيات الدموية واضحة المعالم، فضلاً عن انتشار خلايا كوفر Kupffer cells وخلايا التهابية بكثرة، وحدثت احتقانات دموية في الوريد المركزي، أما بطانة تجويف الوريد المركزي فقد بدأت بالإصلاح متمثلة بوجود الخلايا البطانية السليمة، مع بقاء بعض الخلايا المبطنة للقنوات الصفراء متحللة، كما في الصور (7-9).

لوحظ أيضاً تحسن في نسيج الكلية، فغالبية الخلايا المبطنة للنيبات البولية ظهرت شبه سوية، إذ لا زال هناك قسم منها في حلة النخر والتحلل النووي Karyolysis، وفي بعض المقاطع لوحظ وجود انسلاخ الخلايا وحركتها باتجاه التجويف، أما الكبيبات فكان قسم منها سوي والقسم الآخر صغير في الحجم وضامر تاركة حيزاً كبيراً حولها، مع وجود احتقانات دموية منتشرة في النسيج، كما موضح في الصور (14-16). وهذه النتائج متوافقة مع دراسة استعمل فيها حبوب طلع النخيل لإزالة سمية عقار الباراسيتيمول من الكبد والكلى في الجرذان، حيث اظهرت حدوث تحسن في الخلايا، وتقليص نسبة النخر والتحلل في الخلايا⁽³²⁾.

ويعود سبب التحسن في نسيجي الكبد والكلى الى دور حبوب طلع النخيل الحيوي في اختزال التأثيرات السمية الناتجة عن العقار، وذلك من خلال الحماية التي يمتلكها ضد الاجهاد التأكسدي وتثبيط عمل بعض المواد السامة للخلايا مثل اصناف الاوكسجين الفعالة ROS Reactive oxygen species وبقية الجذور الحرة، ويعمل

تظهر الصورة (10) الشكل السوي للكبيبات الكلوية Glomeruli وانتظام النيبات البولية الملتنية الدانية والقاصية Proximal and distal convoluted urinary tubules المبطنة بخلايا النسيج الظهاري المكعبي البسيط Simple cuboidal tissue.

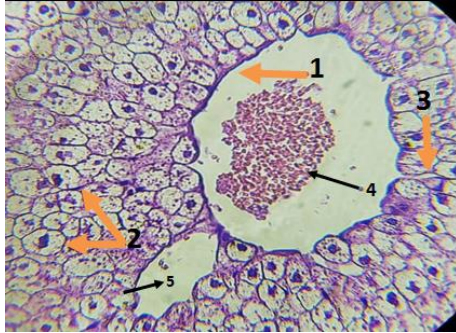
1-2 المجموعة المعاملة بالعقار Methotrexate

أظهر الفحص المجهرى لمقاطع نسيج الكبد في الصور (2-6)، أن أغلب الخلايا الكبدية غير منتظمة شعاعياً وحدودها غير واضحة، في غالبية الخلايا النخر الساييتوبلازمي، أما الأنوية فإنها تعاني مختلف مراحل التحلل (Pyknosis, Karyorrhexis, Karyolysis)، كما ولوحظ أيضاً حدوث تنخر وفطر التنسج للخلايا الظهارية المكعبة المبطنة للقنوات الصفراء، وتحلل الخلايا البطانية للوريد المركزي وضيق الجيبانيات نتيجة لانتفاخ الخلايا الكبدية. ليس بالأمر الغريب ملاحظة أضرار وآفات نسجية بليغة في خلايا الكبد كونه العضو الذي يتم فيه أيض وإزالة سمية الكثير من المواد الداخلة للجسم بطريقة أو بأخرى، حيث ذكر Jubba وجماعته⁽²³⁾ بأن الكبد هو العضو المسؤول عن إزالة السموم Detoxification وبالتالي تخليص الجسم من أكبر قدر ممكن من المواد السامة عن طريق تحطيم المواد غير المرغوب فيها، وكذلك عن طريق التفاعلات المقترنة لتكوين مركبات أخرى تساعد الجسم على التخلص منها وطرحها بوساطة الكلية مع البول. كما وأظهرت النتائج وجود خلايا التهابية بكثرة مكونة عقيدة بؤرة كبيرة، فضلاً عن ظهور خلايا كوفر Kupffer cells بكثرة، ويمكن تفسير وجود خلايا التهابية مترشحة إلى وجود تغيرات تنكسية في نسيج الكبد أدت إلى إفرازه عوامل الجذب الكيميائية ومن ثم ارتشاح المنطقة بهذه الخلايا مثل العدلة والوحيدة للدفاع عن الجسم⁽²⁴⁾. يعد الالتهاب جزءاً من استجابة حيوية معقدة، عن طريقها يحاول الجسم التخلص من الممرضات والعوامل الأخرى للبدء بعملية الشفاء⁽²⁵⁾، فعندما يدخل الجسم الغريب أو المواد السامة إلى داخل الجسم تبدأ عملية الالتهاب بأول خطوة في التعرف على المادة الغريبة ومن ثم تبدأ الأوعية الدموية بالتوسع ويترشح منها السوائل والخلايا الالتهابية إلى الأنسجة القريبة إذ تنجذب إلى موقع الإصابة لمعالجة الالتهاب⁽²⁶⁾. كما أشار Murray⁽²⁷⁾ إلى أن نشاط الكبد الأيضي يزداد عند تعرضه للمواد السامة إثاء عملية إزالة السموم Detoxification لغرض موازنة الإجهاد الناتج من فعل السموم، وهذه الزيادة – من أجل تحرير مصادر الطاقة مثل الكلوكوز – تكون مصحوبة بموت الخلايا وتحللها، وقد يحصل التنخر بعد تنكس شديد أو يحصل بصورة مباشرة، فالأجزاء الصغيرة يتخلص منها بوساطة الخلايا البلعمية والباقي يصبح سائلاً ويدخل اللفف والاوردة.

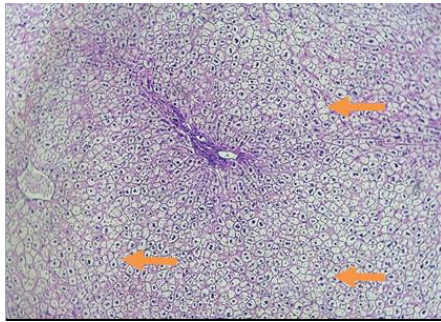
كما وأظهرت المقاطع النسجية المجهرية للكلى في صور (11-13) حصول أضرار كثيرة، شملت حدوث تنخر للخلايا المبطنة للنيبات البولية وحدث ضرر للكبيبات بدرجات متفاوتة بعضها بشكل كامل، فضلاً عن تضرر الأوعية الدموية وحصول نزف واحتقانات في النسيج، وقد يعزى ذلك إلى عملها المتعلق بالتوازن المعدني، هذه



صورة رقم (4): مقطع نسجي لكبد ارنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم)، يوضح: تليف حول القنيات الصفراء (1) Fibrosis، فرط التنسج للخلايا المبطننة للقنيات الصفراء (2) Hyperplasia، تحلل أنوية Karyolysis عدد من الخلايا الكبدية (3). ملون H&E. 400X .

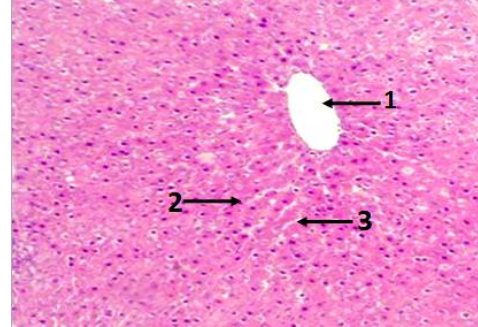


صورة رقم (5): مقطع نسجي لكبد ارنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم)، يلاحظ فيه تحلل الخلايا الظهارية المبطننة للوريد المركزي (1)، تنكس عدد من الخلايا الكبدية degeneration (2)، ضيق الجيبانيات Narrowed sinusoids (3)، ظهور احتقان دموي في الوريد المركزي (4)، توسع في أحد الجيبانيات (5). ملون H&E. 400X .

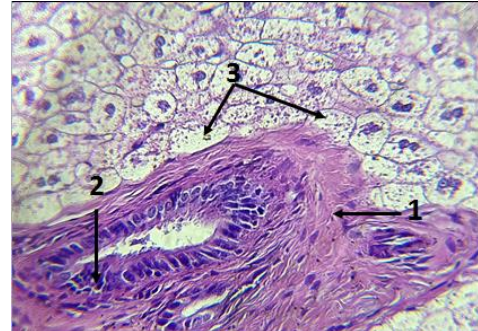


صورة رقم (6): مقطع نسجي لكبد ارنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم)، ظهر فيه تنخر غالبية الخلايا الكبدية (الاسهم). ملون H&E. 100X .

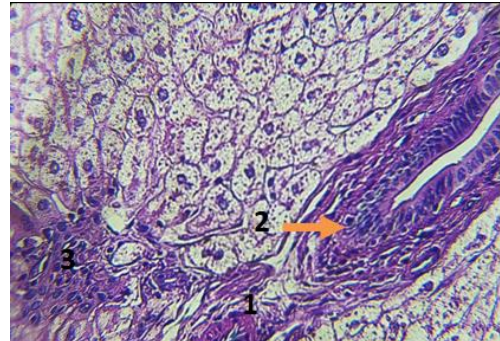
على زيادة فعالية مضادات الاكسدة الانزيمية واقتناص الجذور الحرة وتثبيط عملية هدم البروتين بوساطة مضادات الاكسدة المختلفة التي توفر حماية ضد تفاعلات الهدم في الجسم ومنها الفلافونيدات (34,33) إذ تعد الفلافونيدات من مضادات الأكسدة التي لها دور حيوي Bioflavonoids فتعمل على حماية الخلايا من الضرر التأكسدي الناتج عن فعل الجذور الحرة Free radical وذلك باختزال النفاذية الغشائية لجدار الخلية وزيادة نشاط المكونات الخلوية، فضلاً عن تثبيط فعالية الجذور الحرة وعملية تكوينها وبالتالي تقليل أو منع تأثيرها (35).



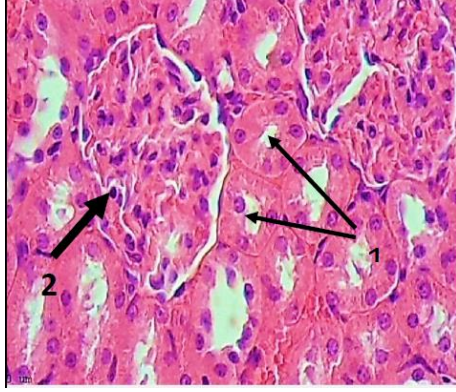
صورة رقم (1): مقطع نسجي لكبد ارنب من مجموعة السيطرة يلاحظ فيه : التركيب السوي للوريد المركزي (1) Central vein، الخلايا الكبدية (2) Hepatocyte، الجيبانيات الدموية Sinusoids (3). ملون H&E , 100X .



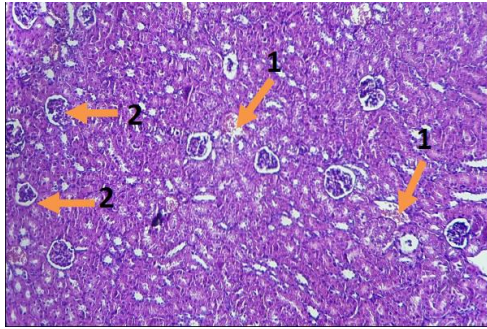
صورة رقم (2): مقطع نسجي لكبد ارنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم)، يوضح: حدوث تليف حول القنيات الصفراء (1) Fibrosis، فرط التنسج للخلايا المبطننة للقنيات الصفراء (2) Hyperplasia، تنكس عدد من الخلايا الكبدية degeneration (3). ملون H&E 400X .



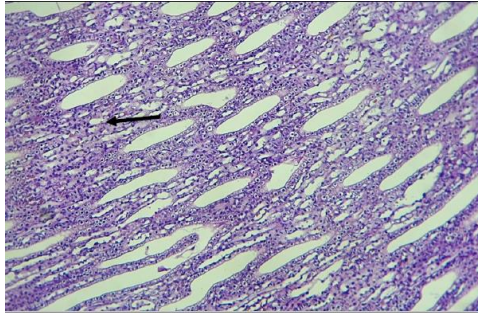
صورة رقم (3): مقطع نسجي لكبد ارنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم)، يوضح حدوث تليف حول القنيات الصفراء (1) Fibrosis، فرط التنسج للخلايا المبطننة للقنيات الصفراء (2) Hyperplasia، تجمع بؤري للخلايا الالتهابية Focal aggregation inflammatory cells (3). ملون H&E. 400X .



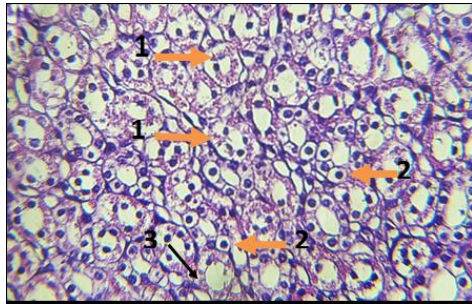
صورة (10): مقطع نسجي لكلية أرنب من مجموعة السيطرة يبين انتظام النبيبات البولية Urinary tubule (1)، الشكل السوي للكبيبة (2) Glomerulus. ملون H&E. 400X.



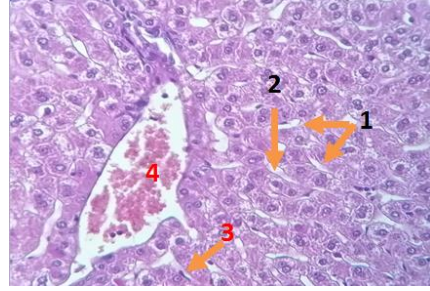
صورة رقم (11): مقطع نسجي لكلية أرنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم)، يلاحظ فيه احتقان دموي Congestion (1)، ضمور Atrophy في الكبيبات الكلوية (2). ملون H&E. 100X.



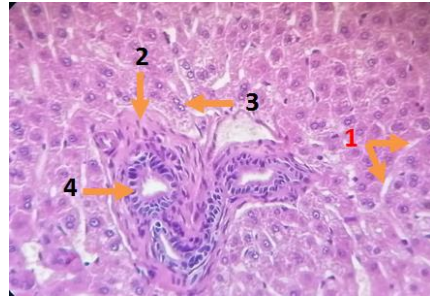
صورة رقم (12) : مقطع نسجي لكلية أرنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم)، يلاحظ فيه تنكس الخلايا الظهارية المبطن للنيبيبات الجامعة ولعروة هنلي Necrosis of epithelial cells (الاسهم). ملون H&E. 100X.



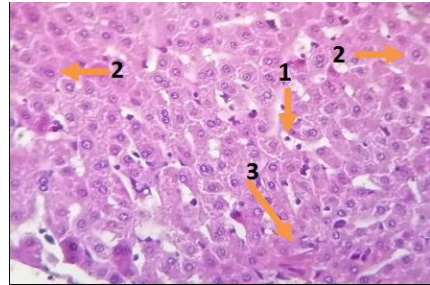
صورة رقم (13): مقطع نسجي لكلية أرنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم)، يلاحظ فيه توسف الخلايا المبطن للنيبيبات Desquamation (1)، تغلط نووي Pyknosis (2)، تنخر الخلايا المبطن للنيبيبات البولي Necrosis (3). ملون H&E. 400X.



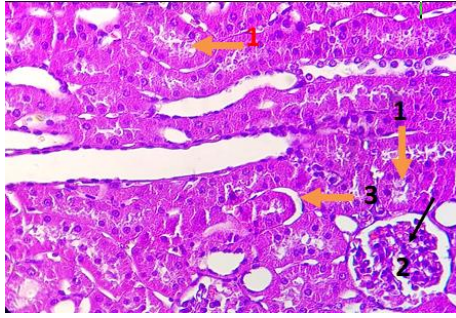
صورة رقم (7): مقطع نسجي لكبد أرنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم) بواقع 3مرات اسبوعيا ومجرع (60ملغم/كغم) نقيع حبوب طلع النخيل يوميا ولمدة شهر، يوضح ظهور الجيبانبات بشكل طبيعي (1)، ترتيب الخلايا الكبدية ضمن الصفائح الكبدية (2)، خلايا كوبفر (3)، احتقان دموي Congestion في الوريد المركزي (4). ملون H&E. 400x.



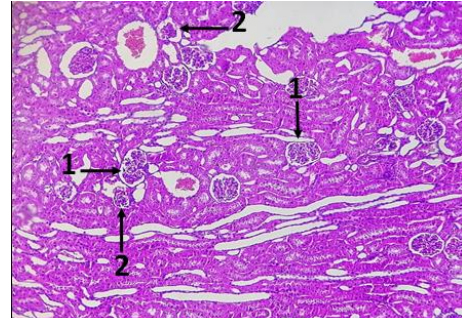
صورة رقم (8): مقطع نسجي لكبد أرنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم) بواقع 3مرات اسبوعيا ومجرع (60ملغم/كغم) نقيع حبوب طلع النخيل يوميا ولمدة شهر، يوضح ظهور الجيبانبات بشكل طبيعي (1)، حدوث تليف حول القنات الصفراء Fibrosis (2)، تجزؤ نووي Karyorrheixis (3)، تنكس الخلايا المبطن للقنات الصفراء (4). ملون H&E. 400X.



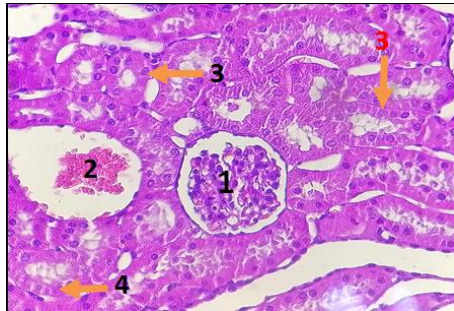
صورة رقم (9): مقطع نسجي لكبد أرنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم) بواقع 3مرات اسبوعيا ومجرع (60ملغم/كغم) نقيع حبوب طلع النخيل يوميا ولمدة شهر، يوضح ارتشاح طفيف للخلايا الالتهابية (1)، خلايا كبدية سوية (2)، تنكس عدد محدود من الخلايا الكبدية أسفل المقطع. ملون H&E. 400X.



صورة رقم (15): مقطع نسيجي لكلية أرنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم) بواقع 3مرات اسبوعيا ومجرع (60ملغم/كغم) نقيع حبوب طلع النخيل يوميا ولمدة شهر، يلاحظ فيه نيببات بولية سوية (1)، كيببة كلوية متضخمة (2)، توسف الخلايا المبطنة للنيبيبات البولية Desquamation (3). ملون H&E. 400X.



صورة رقم (14): مقطع نسيجي لكلية أرنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم) بواقع 3مرات اسبوعيا ومجرع (60ملغم/كغم) نقيع حبوب طلع النخيل يوميا ولمدة شهر، يلاحظ فيه كيببات كلوية متضخمة Hypertrophy (1)، كيببات كلوية ضامرة Atrophy (2). ملون H&E. 100X.



صورة رقم (16): مقطع نسيجي لكلية أرنب معاملة بعقار ميثوتريكسيت بتركيز (1ملغم/كغم) بواقع 3مرات اسبوعيا ومجرع (60ملغم/كغم) نقيع حبوب طلع النخيل يوميا ولمدة شهر، يوضح كيببة كلوية طبيعية (1)، احتقان دموي Congestion (2)، نيببات بولية سوية (3)، تنخر محدود في الخلايا المبطنة للنيبيبات البولية Necrosis (4). ملون H&E. 400X.

المصادر

- Al.Rawi, A. A. H. and Al-Mohemdy, A. F. Effect of Wateality on the Growth and yield of Date Palm Phoenix dactylifera L., proceedings of second international conference of data palm, Al-Ain. 2001;128-137.
- جروني عيسى. دراسة مقارنة لتأثير حبوب لقاح نخيل التمر (Phoenix dactylifera L.) على صفات ثمار بعض الاصناف الانتوية. اطروحة دكتوراه، كلية علوم الطبيعة والحياة ، جامعة الاخوة منتوري، 2016.
- Al-Obeed, R. S., and Soliman SS. "Effect of delaying pollination on bunch weight and fruit quality of barhy date palm cultivar under riyadh condition." *Am.-Eur. J. Agric. Environ. Sci.*;2011; 10 (1): 65-69.
- Huertas, A. J. ; López-Sáez, M. P. & Carnés, J. Clinical profile of a Mediterranean population sensitised to date palm pollen (Phoenix dactylifera). A retrospective study. *Allergologia et Immunopathologia*. 2011; 39(3):145-149.
- Basim, E., H. Basim and M. Özcan. Antibacterial activities of Turkish pollen and propolis extracts against plant bacterial pathogens. *J. Food Eng.*, 2006; 77: 992-996.
- يامين، احمد كامل. النباتات والاعشاب التي عالج بها الرسول (ص). الطبعة الأولى. دار حمورابي ودار الاسراء للنشر والتوزيع . عمان _الأردن 2009.
- الجواري، حازم سعدون جاسم. دراسة تأثير شببيه هرمون الأوكسي توسين المستخلص من التمر الزهدي في رحم الحيوانات المختبرية. رسالة ماجستير - معهد الهندسة الوراثية والتقنيات الحياتية - جامعة بغداد 2004.
- الطرفي، سعيد محسن حسن. كنز النبات والطبابة المجرية. مطبعة الرحمن النجف 2006.
- Elberry AA, Mufti ST, Al-Maghrabi JA, Abdel-Sattar EA, Ashour OM, Ghareib SA & Mosli HA. Anti-inflammatory and ant proliferative activities of date palm pollen (Phoenix dactylifera) on experimentally-induced atypical prostatic hyperplasia in rats. *J. Inflam. Sci.*; 2011; 8(1): 40.
- Bahmanpour S, PANJEH SM, Talaei T, Vojdani Z, POUST PA, Zareei S, & Ghaemian M. Effect of Phoenix dactylifera pollen on sperm parameters and reproductive system of adult male rats. 2011:208-212.
- Al-Qarawi AA, Abdel-Rahman H, Ali BH, Mousa HM, and El-Mougy SA. Protective effect of Extract from Date (Phoenix dactylifera) on Carbon tetrachloride – Induced Hepatotoxicity in rat. *J.Appl. Res. Vet . Med .sci.*; 2006;12(3):176-180.

12. Al-Qarawi AA, Mousa HM, Ali BH, Abdel-Rahman H, & El-Mougy SA. Protective effect of extracts from dates (*Phoenix dactylifera* L.) on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Int J Appl Res Vet Med*;2004; 2(3): 176-180.
13. Sramek M, Neradil J, & Veselska R. Much more than you expected: the non-DHFR-mediated effects of methotrexate. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*;2017; 1861(3):499-503.
14. Lopez-Olivo MA, Siddhanamatha HR, Shea B, Tugwell P, Wells GA, & Suarez-Almazor ME. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2014; (6).
15. Thibodeau GA and Patton KT . Anatomy and physiology. 5th ed . Mosby . London . 2003; 829 .
16. Faller A and Schunke M. The Human Body An Introduction to Structure and Function.4th Edition. Translated by Oliver French, M.D.; edited by Ethan Taub, M.D. New York .2004.
17. Mckiley M and Olouchlin VD. Human anatomy. Mcgrow Hill. Boston, New York. 2006;PP:625,816.
18. Wang X, & Garrett MR. Nephron number, hypertension, and CKD: physiological and genetic insight from humans and animal models. *Physiological genomics*; 2017; 49 (3): 180-192.
19. Thomson MN, Schneider W, Mutig K, Ellison DH, Kettritz R, & Bachmann S. Patients with hypokalemia develop WNK bodies in the distal convoluted tubule of the kidney. *Am.J. of Phys-Renal Physiology*;2019; 316(2): 292-300.
20. May KP, West SG, Mcdermott MT, & Huffer WE. The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*,1994; 37(2): 201-206.
21. Padmanabhan R, Singn G, & Sinh S. Malformation of the Eye Resulting from Maternal Hypervitaminosis A during Gestation in the Rat .*Acta Anat* :1981;110(4):291-298.
- 22- الحاج، حميد احمد. " التحضيرات المجهرية الضوئية، النظرية والتطبيق". دار المسيرة للنشر والتوزيع. الطبعة الأولى، عمان-الأردن، 2010: ص238.
23. Jubb KV, Peter CK, Kennedy PC & Palmer N. Pathology of Domestic Animals. Third edition volume 1, Academic press, INC, San Diego,2012.
24. Jaeschke H. Hartmut YS. Fisher MA, Lawson JA and Farhood A. Glutathione peroxidase – deficient mice are more susceptible to neutrophil – mediated hepatic parenchymal cell injury during endotoxemia : Importance of an intracellular oxidant stress. *Hematology*,1999; 29(2): 443 – 450.
25. Ferrer-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS and Girardin SE. " Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation ". *Clin. Exp. Immunol*,2007; 147(2):227-235.
26. Johnson LV, Anderson DH, Mullins RF, and Hageman GS. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*, 2002; 134(3):411-31.
27. Murray RK, Granner DK, Mayes PA and Rodwell VW. Metabolism of Xenobiotic & red & white blood cells .In : Harper's biochemistry,25th ed .McGraw-Hill, Appleton & Lange,2003; pp: 781-786.
28. Patel NN, Ghodasara DJ, Sunanda P, Priya D, Ghodasara JH Khorajiya BP Joshi and Dave CJ. Subacute toxicopathological studies of methotrexate in Wistar rats. *Veterinary world*, EISSN,2014; 2231-0916.
29. Krishna V. Text Book of pathology, printed in Indian by Offset Himayatnager, Hyderatbad 500029 (A.P.) India,2004; pp, 564- 573.
30. الشطي، محمد أياد. " أسس علم الأمراض " . دار البشائر للطباعة والنشر والتوزيع، دمشق، 1992: ص 409 – 654 – 801.
31. Brezis M, Rosen S and Epstein FH. Acute Renal Failure, in Brenner BM, Rector FJ (eds): *The Kidney*, 4th ed. Philadelphia,1991; pp: 993-1061.
32. Al-Asmari AK, Al-Said MS, Abbasmanthiri R, Al-Buraidei A, Ibrahim KE & Rafatullah S. Impact of date palm pollen (*Phoenix dactylifera*) treatment on paracetamol-induced hepatorenal toxicity in rats. *Clinical Phytoscience*,2020; 6(1): 1-12.
33. Nagi MN, Alam K and Badary OA. Thymoquinone protects against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice via an antioxidant mechanism. *Biochemistry and Molecular biology International*, 1999; 47(1):153-159.
34. Orisakwe OE, Afonne OJ, Chude MA, Obi E and Dioka CE. Sub-chronic toxicity studies of the aqueous extract of *Boerhavia diffusa* leave. *J. Health Science*,2003 49(6):444-447.
35. Arian S, Durusoy C, Akalin N, Haberal A, Seckin D. Oral diseases,2009;15 :512-515.

Protective role of *Phoenix dactylifera* date palm pollen against methotrexate-induced toxicity in the liver and kidney of white male rabbits

Sara F. Hassan¹, Aziz Khalid Hameed², Muneef Saab Ahmed¹

¹ Department of Biology , Collage of Education , Tikrit University , Tikrit , Iraq

² Department of Biology - Collage of Science , Tikrit University , Tikrit , Iraq

Abstract

The research aimed to find out the prophylactic role of date palm pollens against histological toxicity in hepatic and renal tissues, as a result of the use of Methotrexate. In this study, 21 adult male rabbits were used and they were divided into three equal groups. Group One (G1) the control, Group Two (G2) intraperitoneal injections were given (1 mg/kg) three times per week and for four weeks, and the third group (G3) (1 mg/kg) intraperitoneal injections were given three times per week and for four weeks. Additionally, orally-administered suspension of date palm pollen tablets (60 mg/kg) was given every day for four weeks only for the (G3) group. Finally, the animals were killed and dissected to remove the liver and kidneys and to prepare the tissue sections. The results of the (G2) group showed many damages in the liver tissues, represented by hepatocellular necrosis, narrowing of the sinuses, biliary peri-canalculus fibrosis, and hyperplasia of the cubical epithelial cells lining the biliary ductules. For the renal tissues, the results were necrosis of tubular endothelium, hemorrhage, congestions spread all over the tissue and, renal glomerular damage. In group (G3), a global repairing of renal and hepatic tissues has been noticed, although, necrosis and karyolysis were observed.