

# دراسة الآليات الجزيئية المستهدفة لعقار السيليكوكسيب المستحثة لتلف الكبد والآثار الوقائية المحتملة من الكرسيتين و/أو الميلاتونين في الجرذان

اعداد

امتنان بنت سامي سليمانى

إشراف

أ.د. جهاد بنت مصطفى يوسف

أستاذ الكيمياء الحيوية

قسم الكيمياء الحيوية-كلية العلوم-جامعة جدة

أ.د. عزة بنت مصطفى محمد

أستاذ الكيمياء الحيوية

قسم الكيمياء الحيوية-كلية العلوم-جامعة جدة

## Arabic Abstract

عقار السيليكوكسيب (Cele) هو أحد مضادات الإلتهاب الغير الستيرويدية، ويستخدم على نطاق واسع لعلاج العديد من الأمراض الالتهابية. ومع ذلك، فإنه من المحتمل أن يكون له آثار جانبية ضارة خطيرة مثل السمية الكبدية. صممت الدراسة الحالية للتحقق في الآليات السامة ل (Cele) على الكبد في الجرذان. كما تم تمديد الدراسة لاستكشاف الآثار الوقائية المحتملة لل Mel و/ أو Qr ضد سمية الكبد. شملت هذه الدراسة خمسين جرذاً من ذكور ويسترن البينو، وزنها ١٥٠-١٧٠ جم. وقسمت عشوائياً إلى خمس مجموعات تتألف كل مجموعة من عشرة جرذان. تناولت المجموعة الأولى غذائها العادي لمدة ٣٠ يوم. تناولت المجموعة الثانية Cele (٥٠ ملغ/كغ/يوم) لمدة ٣٠ يوم. تناولت المجموعة الثالثة Cele (٥٠ ملغ/كغ/يوم) و Mel (١٢ ملغ/كغ/يوم) لمدة ٣٠ يوم. تناولت المجموعة الرابعة Cele (٥٠ ملغ/كغ/يوم) و Qr (١٠ ملغ/كغ/يوم) لمدة ٣٠ يوم. المجموعة الخامسة تناولت Cele (٥٠ ملغ/كغ/يوم) و Mel (١٢ ملغ/كغ/يوم) و Qr (١٠ ملغ/كغ/يوم). تم وزن وتخدير الجرذان بعد ٣٠ يوم باستخدام الإيثر، وجمع الدم من العين وفصله للحصول على المصل لإستخدامه في تقييم وظائف الكبد (AST، ALT، الألبومين) و (TGF-β، TNF-α، Hydroxyp، Caspase-3، tail moment، GR، DNA tail length) أما الجزء الثاني من أنسجة الكبد فقد تم استخدامه للدراسات النسيجية بواسطة صبغتي الهيماتوكسيلين والإيوزين (H & E). أوضحت النتائج أن تناول السيليكوكسيب أدى إلى تلف ميتوكوندريا الكبد المستحث في حالة انخفاض في (SDH) (ATP) مع زيادة مصاحبة في (ADP). يمكن أن يشير السيليكوكسيب أيضاً إلى الإجهاد التأكسدي الكبدى كما لوحظ من خلال الزيادة في (MDA) (NO) و (DNA)، إلى جانب انخفاض الإنزيمات المضادة للأكسدة (CAT) و (GR)، كما أظهرت النتائج أن السيليكوكسيب تسبب في زيادة السيتوكينات والالتهاب الكبدى و (TNF-α)، (TGF-β) و (caspase-3). تم توثيق آثار التسمم الكبدى بارتفاع في إنزيمات وظائف الكبد فى المصل، (ALT) و (AST) وانخفاض فى ألبومين والتغير فى بنية نسيج الكبد فى المجموعة المعالجة ب Cele. أدى العلاج المشترك للجرذان Cele مع Mel و/ أو Qr، إلى تحسين فعالية التدهور فى المؤشرات المدروسة مقارنة مع الجرذان المعالجة ب Cele. فى الختام، أظهرت البيانات أن Cele يمكن أن يشير إلى تلف الكبد بعدة آليات. يمكن أن يحمي Mel و/ أو Qr أنسجة الكبد من التأثير الضار ل Cele. تدعم هذه الدراسة استخدام مزيج Mel و Qr كدواء مفيد للتخفيف من التأثير السلبى للكبد.

# **Study of Molecular Target Mechanisms of Celecoxib Drug Induced Liver Damage and the Potential Prophylactic Impacts of Quercetin and /or Melatonin in Rats**

**Submitted by**

**Ementan Sami Sulimani**

**Supervised by**

**Prof. Dr. Jehad Mustafa Yousef**

**Professor of Biochemistry**

**Biochemistry Department- Faculty of Science**

**University of Jeddah**

**Prof. Dr. Azza Mostafa Mohamed**

**Professor of Biochemistry**

**Biochemistry Department- Faculty of Science**

**University of Jeddah**

## **Abstract**

The current study was designed to investigate the hepatotoxic mechanisms of celecoxib (Cele) in rats. Also, the study was extended to explore the potential ameliorative effects of melatonin (Mel) and/or quercetin (Qr) against Cele hepatotoxicity. Cele (50mg/kg/day) was administered orally to rats for 30 successive days. Mel (12mg/Kg/day) and Qr (10mg/kg/day) were administered orally to rats concurrently with Cele administration daily for 30 days. Rats were divided into five groups, GI, served as normal group; GII, Cele treated group; GIII, Cele treated group concurrently with Mel; GIV, Cele treated group concurrently with Qr; GV, Cele treated group concurrently with the combination of the two agents. The prophylactic efficiency of Mel and/or Qr on hepatic histomorphological damage in rats was also investigated. The results showed that administration of Cele significantly induced hepatic mitochondrial damage as manifested by depletion in hepatic succinate dehydrogenase (SDH) activity and adenosine triphosphate (ATP) with a concomitant increase in adenosine diphosphate (ADP) in Cele administered group in comparison to normal group. Cele also induced hepatic oxidative stress as observed by increases in hepatic malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO) and oxidative deoxyribonucleic acid (DNA) damage along with depletion in antioxidant enzymes, catalase (CAT) and glutathione reductase (GR). In addition, the results demonstrated that Cele caused increases in the hepatic inflammatory and fibrogenetic cytokines, namely tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and transformation growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) as well as in,

hepatic caspase-3 (apoptosis enzyme) and hydroxyproline (index of hepatic fibrogenesis) levels. The hepatotoxic effects of Cele were documented by alteration in serum liver function markers (ALT and AST, albumin) as well as in liver histologic architecture in Cele treated group compared with normal one. Co-administration of Cele intoxicated rats with Mel and/or Qr, effectively ameliorated the deterioration in the studied parameters compared with Cele intoxicated rats. The combination of the two agents was the most effective one in ameliorating these parameters as well as the histomorphologic liver architecture. In conclusion: The data showed that Cele could induce liver damage through several mechanisms. Co-intake of Mel and/or Qr could protect the liver tissues from the damaging impact of Cele which was more pronounced in rats treated with the combination of the two agents.