The hepatocurative effect of artichoke extracts on acute paracetamol toxicity in experimental mice

Dr. Nouma Hasan*
Dr. Dima Muhammad**
Hala Ahmad ***

(Received 13 / 5 / 2024. Accepted 5 / 6 / 2024)

□ ABSTRACT □

The artichoke is considered an important medicinal plant, rich in phenolic compounds that act as antioxidants. It is known for its hepatoprotective effect, and its leaves are widely used for its benefits on the digestive system. There are not many studies on its hepatocurative effect on the liver. Therefore, we prepared extracts from different parts of the plant (bracts and leaves), determined their total phenolic compounds and then studied their hepatocurative effect in experimental mice after inducing hepatotoxicity with a single dose of paracetamol 300mg/kg intraperitoneal injection (IP). After an hour of the poisoning, the extracts were administrated orally to the mice at a dose of 1g/kg. Then, 6 hours after the poisoning, the mice were anesthetized, and blood samples were drawn from the heart in order to analyze the liver enzymes ALT, AST. Thereafter, the mice were dissected, and livers were taken for histological analysis.

Our results indicate the hepatocurative effect of the artichoke leaves extract, as this extract caused statistically significant decrease ($p \leq 0.05$) in ALT and AST values compared to the pathological control, while the bracts extract had a less significant effect on AST values than the leaves extract, and it did not have a statistically significant effect on ALT values.

key words: Artichoke, paracetamol, hepatocurative effect, ALT, AST, liver.

Copyright **:**Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* **Assistant Professor -Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria. nouma.hasan@ tishreen.edu.sy**
** **Assistant Professor -Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Latakia, Syria. dima_n.muhammad@tishreen.edu.sy**
*** **Postgraduate student - department of Pharmacology and Toxicology- Faculty of Pharmacy- Tishreen University, Lattakia, Syria. hala.i.ahmad@tishreen.edu.sy**

التأثير العلاجي الكبدي لخلاصات الأرضي شوكي في السمية الحادة بالباراسيتامول لدى فئران التجارب

د. نعمى حسن*

د. ديما محمد**

هلا احمد ***

(تاريخ الإيداع 13 / 5 / 2024. قبل للنشر في 5 / 6 / 2024)

□ ملخّص □

يعتبر نبات الأرضي شوكي نباتاً طبياً مهماً لغناه بالمركبات الفينولية المضادة للأكسدة وقد عُرف بتأثيره الوقائي الكبدي وشاع استخدام أوراقه شعبياً لفوائده على الجهاز الهضمي. لا توجد الكثير من الدراسات حول تأثيراته العلاجية الكبدية لذا تم في بحثنا تحضير خلاصات من أجزاء مختلفة من النبات (الحراشف والأوراق) وتحديد سوية المركبات الفينولية فيها ثم دراسة تأثيرها العلاجي لدى فئران التجارب بعد إحداث السمية الكبدية بجرعة وحيدة من الباراسيتامول 300mg/kg حقن داخل البريتوان (IP) يليها بعد ساعة من التسمم تجريع فموي للفئران بالخلاصات بجرعة 1g/kg ثم بعد 6 ساعات من التسمم جرى تخدير الفئران، سحب عينات الدم من القلب والتشريح بغية تحليل أنزيمات الكبد ALT, AST ودراسة الكبد نسيجياً.

تشير نتائجنا إلى وجود فعالية علاجية كبدية لمستخلص أوراق الأرضي شوكي تظاهرت بانخفاضٍ مهمٍ إحصائياً ($p\leq0.05$)في قيم ALT و AST بالمقارنة مع الشاهد المرضي بينما امتلكت خلاصة الحراشف تأثيراً خافضاً لقيم AST بدرجة أقل أهمية من تأثير خلاصة الأوراق ولم تمتلك تأثيراً مهماً إحصائياً على قيم ALT .

الكلمات المفتاحية: الأرضي شوكي، الباراسيتامول، التأثير العلاجي، ALT، AST ، الكبد.

حقوق النشر :مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص CC BY-NC-SA 04

*مدرّسة – قسم علم تأثير الأدوية والسموم -كلية الصيدلة -جامعة تشرين -اللاذقية -سورية. nouma.hasan@googlemail.com

**مدرّسة – قسم العقاقير – كلية الصيدلة -جامعة تشرين -اللاذقية -سورية. diman.muhammad@tishreen.edu.sy

***طالبة ماجستير – قسم علم تأثير الأدوية والسموم -كلية الصيدلة -جامعة تشرين -اللاذقية -سورية.
hala.i.ahmad@tishreen.edu.sy

مقدمة:

يعتبر الكبد أكبر عضو داخلي في الجسم ويمتلك إمداداً دموياً متخصصاً مما يمكّنه من القيام بوظائفه العديدة مثل الاستقلاب وإزالة السموم من الدم لذا يتعرض بشكل مستمر للملوثات البيئية والسموم والأدوية مما يقلل آليات الدفاع المضادة للأكسدة ويسبب إصابة الكبد بالإجهاد التأكسدي والالتهاب والانحلال والنخر وموت الخلايا المبرمج ، لذلك أصبحت الوقاية من إصابة الكبد وعلاجها ضرورة ملحة تتطلب المزيد من الجهود للتغلب على هذه المشكلة الصحية الخطيرة (1).

تزايد الاهتمام بالمصادر الطبيعية من مضادات الأكسدة التي تدعم آليات الدفاع في الخلايا البشرية ضد العديد من السموم (2) (3) (4) (5) ويعتبر نبات الأرضي شوكي *Cynara scolymus* الذي ينتمي للفصيلة المركبة Compositae واحداً من أهم تلك المصادر فهو يُزرع للاستهلاك البشري وللاستخدامات الطبية خاصة في بلاد حوض البحر الأبيض المتوسط ومنها بلدنا سوريا(6).

يحتوي الأرضي شوكي على العديد من المركبات الفعالة مثل المواد الفينولية والفلافونوئيدية، مشتقات حمض الكافييك، السينارين وحمض الكلوروجينيك، لاكتونات سيسكويتيربين، تانينات، كربوهيدرات (إنولين وبكتين) (6)، وله تأثير خافض لكوليسترول الدم (7) كما ويملك فعلاً مضاداً للالتهاب يعود إلى التأثير الفردي أو التآزري للمكونات الموجودة في النبات (8)، و قامت العديد من الدراسات *in Vivo ،in Vitro* بالتحقق من الخصائص المضادة للأكسدة والواقية للكبد لمستخلصات أوراق الخرشوف ومكوناتها، ضد تلف خلايا الكبد الناجم عن السموم الكبدية المختلفة (9) (10) وكان السينارين هو المركب الذي أظهر نشاطاً مهماً للحماية الخلوية، مع تأثير أقل أظهره حمض الكافيين(11).

يُعدّ الأسيتامينوفين (N-acetyl-p-aminophenol أو APAP أو الباراسيتامول) أكثر دواء خافض للحرارة ومسكن ألم شيوعاً واستخداماً. يمكن أن تسبب جرعة زائدة منه تسمم كبدي شديد نتيجة لاستقلابه بوساطة أنزيمات السيتوكروم CYP إلى مستقلب تفاعلي، (N-acetyl-p−benzoquinone imine (NAPQI، والذي يمارس سميته عن طريق الارتباط التساهمي بالجزيئات الخلوية الكبيرة مثل البروتينات والدهون والبروتينات والحمض النووي. علاوة على ذلك، يتفاعل NAPQI أيضاً مع الجلوتاثيون GSH مما يؤدي إلى استنفاد GSH الخلوي وإنتاج الجذور الحرة ROS في الكبد. تعد الجرعة الزائدة من APAP اليوم هي السبب الأكثر شيوعاً للفشل الكبدي الحاد في العديد من البلدان (12) والذي يتجلى بارتفاع في أنزيمات الكبد (ALT(Alanine aminotransferase و AST (aspartate aminotransferase)وهي أنزيمات داخل خلوية ترتفع في حالات إصابة الخلايا الكبدية عموماً وتمزق غشائها الخلوي. ومن هنا جاء هدف البحث الحالي حيث توفر هذه الدراسة مقارنة جديدة للتأثير الكبدي العلاجي بين مستخلصات أجزاء مختلفة من النبات (حراشف، أوراق)، مما يعود بفائدة اقتصادية كبيرة.

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث:

تتجه أساليب العلاج الدوائي في الطب الحديث إلى الطبيعة الغنية بالعديد من المكونات الفعالة ذات النشاط الحيوي الواسع وذلك للآثار الضارة المرافقة للعلاج بالمركبات الكيميائية ، ويشكل نبات الأرضي شوكي الذي ينمو في إقليم البحر الأبيض المتوسط (سوريا) بمكوناته الفعالة والغنية بمضادات الأكسدة أحد أهم النباتات المستخدمة منذ فترة طويلة في الطب الشعبي لعلاج العديد من الأمراض وخاصة أمراض الكبد مما شكل حجر الزاوية للعديد من الدراسات التي

ركز جزء منها على فعاليته الدوائية في مستوى الخلية الكبدية ضد السمية المحدثة ببعض المركبات والأدوية وحيث أن أكثر السموم الدوائية شيوعاً هو الباراسيتامول لذا فإن:

- ✓ استقصاء تأثير مستخلصات أجزاء مختلفة من النبات على الوظيفة الكبدية ضمن الإطار العلاجي والوقائي يعد موضوعاً جدياً للبحث.
- ✓ تكمن أهمية البحث في تزايد حالات اضطراب الوظيفة الكبدية ودور النباتات العشبية الغنية بالمركبات الفينولية في الوقاية والعلاج.
- ✓ إضافة لنشر الوعي لدى الكادر الصحي لوصف المتممات النباتية وتشجيع الشركات المحلية لتصنيع المتممات النباتية انطلاقاً من مصادر محلية بدلاً من المستوردة أو المصنعة.

هدف البحث:

- ✓ تحضير خلاصة غنية بالمركبات الفينولية لنبات أرضي شوكي (حراشف وأوراق)
- ✓ دراسة التأثير العلاجي لهذه الخلاصة لدى فئران محدث لها سمية كبدية دوائية بالباراسيتامول.

طرائق البحث ومواده:

- **مكان إجراء البحث:**

تم إجراء عمليتي الاستخلاص والتبخير بالمبخر الدوار في مخابر كلية الصيدلة جامعة تشرين. تم التجفيد في مركز الليشمانيا التابع لكلية الصيدلة جامعة دمشق، بينما تم حضن حيوانات التجربة ضمن الحواضن الموجودة في غرفة حيوانات التجربة في كلية الصيدلة جامعة تشرين. أجريت التحاليل المخبرية لأنزيمي ALT وAST وكذلك الدراسة النسيجية في مخبر خاص بمحافظة اللاذقية 2023.

- **المواد والأجهزة المستخدمة:**

1. الأجهزة المستخدمة:

ميزان عادي، ميزان ذو حساسية 0.0001 g (RADWAG. AS 220/C/2) ، مجفدة مركز الليشمانيا (BIOBASE)، مقياس الطيف الضوئي (DIAB SP-UV1100)، جهاز تسخين مع المحرك المغناطيسي، جهاز المبخر الدوار (Buchi Rotavapor Model R-200)، طاحونة منزلية لطحن النبات الجاف تابعة لشركة فيلبس.

2. المواد المستخدمة:

حمض الغاليك (Biotec LTD).، ماء مقطر حديثاً، كاشف فولين سيوكالتو (Sigma- Aldrich, Switzerland)، فورمول 10%، كحول إيتيلي طبي 95% (Tameco).، إيتر إيتيلي، صباغ هيماتوكسيلين وإيوزين، كزيلول، سيروم ملحي (0.9% NaCl)، كربونات الصوديوم 2% (BDH, England)، باراسيتامول كمادة فعالة من شركة دوائية سورية، عتائد لقياس فعالية أنزيمات (ALT, AST) لشركة هيومن الألمانية.

- **العيّنات:**

تم شراء نبات الأرضي شوكي كاملاً مع الأوراق من سوق محلي في حمص ثم فصل أجزاء النبات كل على حدى ومن ثم تجفيفها في غرفة مهوّاة بعيداً عن الضوء والحرارة لمدة 20 يوم. طُحنت الأجزاء المختلفة من النبات (الأوراق – الحراشف المغطية للّب) كلاً على حدى في خلاط منزلي للحصول على أجزاء ناعمة وُضعت في عبوات عاتمة لحمايتها من الضوء والرطوبة.

- **تحضير الخلاصات والمحاليل:**

1. تحضير الخلاصات النباتية:

تم الاستخلاص بطريقة التعطين حيث وضعت كمية من مسحوق أوراق الأرضي شوكي في دورق كبير ونُقعت بالإيتانول 70% لمدة ساعتين بحرارة المخبر (100g من مسحوق النبات في 3 ليتر من الكحول 70%) وتم التحريك بواسطة المحرك المغناطيسي ثم ترشيح الخلاصة وتبخير المذيب بالمبخر الدوار. تمت بعد ذلك التجفيد ثم حُفظت البقية المجفدة بالدرجة +4 درجة مئوية إلى حين الاستخدام.

2. تحضير المحاليل:

- **لتحضير محاليل الخلاصات المستخدمة في التجربة :** تم تحضير محلول خلاصتي الحراشف والأوراق بتركيز 1g/10ml حيث تم وزن 1g من الجفادة وحلّها بـ 10ml ماء مقطر وعلى حمام مائي لزيادة الانحلالية.
- **لتحضير محلول الباراسيتامول:** تم تحضير محلول الباراسيتامول بتركيز 15mg/ml حيث تم حل الباراسيتامول بالمصل الفيزيولوجي على حمام مائي.
- **لتحضير المحاليل المستخدمة في تحديد سوية المركبات الفينولية:**

1. تحضير محلول العمل من كاشف فولين سيوكالتو:

حُضّر المحلول بتمديد الكاشف بالماء المقطّر بنسبة 1:1، حيث تم تمديد 2 مل من الكاشف بـ 2 مل من الماء المقطّر.

2. تحضير محلول كربونات الصوديوم بتركيز 2%: تم وزن 2.0023g من كربونات الصوديوم وحلّها بماء مقطر في بالون معايرة سعة 100 ml

3. تحضير المحلول الأم من حمض الغاليك: بوزن 0.502g من حمض الغاليك وحلّه بـ 100ml ماء مقطر ليصبح تركيز المحلول الأم المحضّر 5g/l غرام بالليتر.

3. تحديد سوية المركبات الفينولية في الخلاصات:

تم تحديد المحتوى الكلي من المواد الفينولية وفق طريقة Folin-Ciocalteu التي ذكرها الباحثان Vermerris وNicholson (13)، حيث أُضيف 4 مل من محلول كربونات الصوديوم 2٪ إلى 0.2 مل من العينة، وتم مزجها جيداً وبعد 5 دقائق، تمت إضافة 0.2 مل من كاشف Folin-Ciocalteu الممدد بنسبة 1:1، ووُضع المزيج في مكان مظلم لمدة 30 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة، ثم تم قياس الامتصاصية عند طول موجة 750 نانومتر وقيست الامتصاصية ثلاث مرات وأُخذت القيمة الوسطية للقياسات. تم تحضير الناصع باستخدام 0.2 مل من الماء المقطر بدلاً من العينة.

تم حساب المحتوى الكلي للمواد الفينولية في المستخلصات على أساس معادلة منحني المعايرة لتراكيز سلسلة من حمض الغاليك تتراوح بين (0.1 – 0.35 ملغ/ليتر). تم التعبير عن النتائج بصيغة ملغ مكافئ من حمض الغاليك في 1 غرام من الجفادة.

- **تصميم الدراسة:**

تمت التجربة على فئران من نوع Balb/c بعمر 4 شهور حيث تراوحت أوزانها بين 25–35 g، وُضعت في غرفة خاصة مضبوطة الحرارة 25 C° والإنارة، ضمن أقفاص خاصة مع حرية الوصول إلى الطعام والماء وتركت لمدة أسبوعين للتأقلم قبل بدء الدراسة.

وزّعت الفئران في 4 مجموعات (A، B، F، G) في كل مجموعة 6 فئران. بعد صيام 16 ساعة، حُقنت المجموعة A بمحلول المصل الفيزيولوجي عبر البريتوان IP في حين حُقنت فئران بقية المجموعات بمحلول الباراسيتامول بجرعة 300mg/kg عبر البريتوان لإحداث السمية الكبدية الحادة.

بعد ساعة من إحداث التسمم، نُبتت المجموعة B فموياً بالماء المقطر (وكذلك المجموعة A) بينما أُعطيت المجموعة F خلاصة الحراشف بجرعة 1g/kg أما المجموعة G فأُعطيت خلاصة الأوراق بجرعة 1g/kg.

بعد 6 ساعات من التسمم، تم تخدير جميع الفئران في كل المجموعات بالإيتر الإيتيلي وسحب عينات الدم من القلب ثم قتل الفئران بجرعة زائدة من المخدر وتشريحها وجمع الأكباد من أجل الدراسة النسيجية.

- **جمع عينات الدم والكبد:**

تم سحب عينات الدم من القلب بعد تخدير الفأر بالإيتر الإيتيلي. جُمعت عينات الدم على أنابيب جافة وتُركت للتخثر تلقائياً بحرارة الغرفة مدة نصف ساعة ثم تم تثفيلها بسرعة 2500 دورة بالدقيقة لمدة 10 دقائق، ثم جُمع المصل في إنبوب إبندروف مرقم مسبقاً وحفظت عينة المصل بدرجة +4 مئوية إلى حين إجراء المعايرات الإنزيمية وتم التعبير عن الأنزيمات بالواحدة الدولية / لتر. تم قتل الفئران بجرعة زائدة من المخدر(الإيتر الإيتيلي)، ثم شُرّحت وأُخذ الكبد لحفظه بعبوات حاوية على فورمول 10% ثم نُقلت العينات لمخبر خاص بالتشريح المرضي في اللاذقية.

- **الدراسة الإحصائية:**

تم استخدام البرنامج الإحصائي (SPSS V24) Statistical Package For Social Sciences للقيام بالتحليل الإحصائي لتحقيق الأهداف الموضوعة في إطار البحث عند مستوى الدلالة (5%) المقابل لمستوى الثقة (95%) لتفسير نتائج الدراسة، وقد تم اعتماد الأساليب الإحصائية الإتية:

- المتوسطات الحسابية Mean والأخطاء المعيارية SEM.
- اختبار Shapiro-wilk للتحري فيما إذا كان توزع المتغير يتبع التوزيع الاحتمالي الطبيعي.
- اختبار تحليل التباين One–way ANOVA لمقارنة توزع المتغير ضمن المجموعات كلها.
- اختبار أقل فرق معنوي (LSD) Least Significant Difference الموافقة لاختبار الفرق بين المتوسطات.
- اعتبرت الفروق عند عتبة الدلالة p–value أقل أو تساوي 0.05 مهمة إحصائياً.
- اختبار Independent T Student .
- تم تحويل البيانات التي لاتمتلك توزع طبيعي الى بيانات تتوزع طبيعياً عن طريق عمود الرتب المئوية والدالة العكوسة ومن ثم تصبح متوزعة طبيعياً ويمكن تطبيق الاختبارات المعلمية عليها مثل اختبار One Way ANOVA .

النتائج والمناقشة:

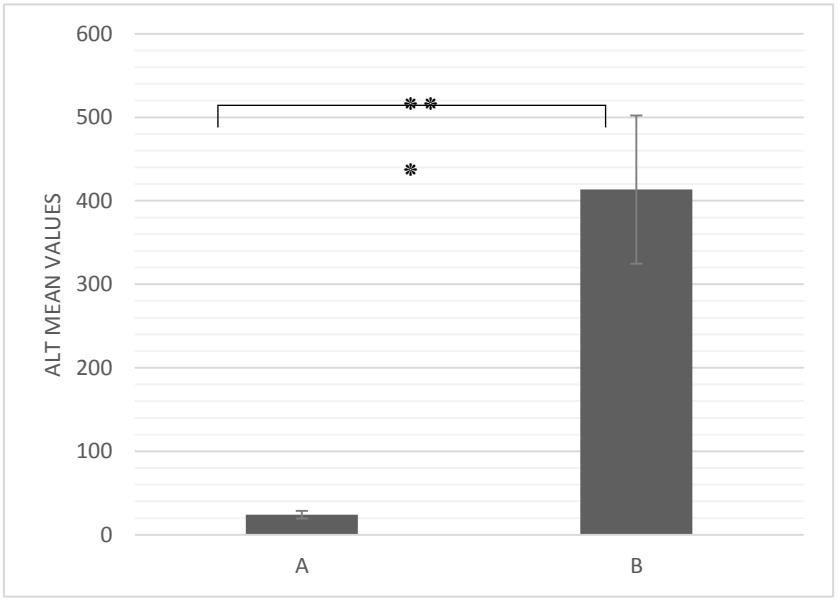
❖ تركيز المواد الفينولية:

كان إجمالي محتوى الفينولات Total Phenolic Compound (TPC) 24.2mgGAE/g و20.2mg GAE/g في مستخلص الحراشف والأوراق على التوالي، وتم حساب هذه التراكيز اعتماداً على معادلة السلسلة العيارية لحمض الغاليك.

توافقت نتائجنا مع ما توصل إليه الباحث ines ben rejeb وزملائه(14) ، حيث أكدوا وجود تنوع بتراكيز المواد الفينولية بين خلاصات أجزاء مختلفة من نبات الأرضي شوكي وأبدت الحراشف أعلى تركيز مقارنة ببقية أجزاء النبات ومنه فإن المنتجات الثانوية (الأجزاء الأخرى من النبات كالحراشف والساق) للأرضي شوكي غنية بالفينولات ذات النشاط العلاجي وبالتالي يعتبر الأرضي شوكي مصدراً واعداً للمركبات الفينولية بشكل أساسي مشتقات حمض الكافييك، السينارين وحمض الكلوروجينيك وإن كميات هذه المكونات متغيرة للغاية وقد تتأثر بعوامل عديدة مثل التنوع والبيئة ومرحلة النمو والعمليات الزراعية بالإضافة إلى أجزاء الأرضي شوكي التي تم تحليلها (15).

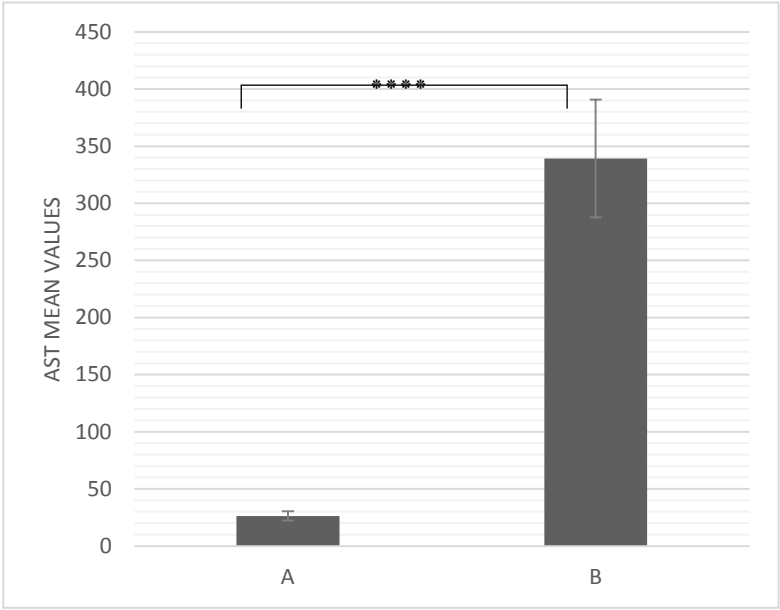
❖ تأثير السمية المحدثة بالباراسيتامول على الأنزيمات الكبدية:

طوّرت الفئران المعالجة بالباراسيتامول بجرعة 300mg/kg IP (المجموعة B) أذية كبدية معنوية بدليل ارتفاع متوسط قيم ALT (88.72±413.5) مقارنة بالمجموعة الشاهدة الطبيعية (المجموعة A) التي بلغ متوسط قيم ALT لديها (4.5±24) وبفارق مهم إحصائياً $P\leq0.001$ كما في الشكل (1).



الشكل (1)متوسط قيم ALT للمجموعة الطبيعيةA ومجموعة الباراسيتامولB.

بينما كان متوسط قيم AST لدى فئران المجموعة B (51.54±339.3) مرتفعة بشكل مهم إحصائياً لدى مقارنتها بمتوسط قيم المجموعة A حيث بلغ (4.06±26.3) وكانت P=0.0001 كما يظهر في الشكل (2).



الشكل (2) متوسط قيم AST للمجموعة الطبيعيةA ومجموعة الباراسيتامولB.

❖ التأثير العلاجي للخلاصات على المتغيرات الحيوية لدى الفئران المحدث لها سمية كبدية بالباراسيتامول:

يعرض الجدول (1) متوسطات قيم ALT و AST لدى مجموعات الدراسة.

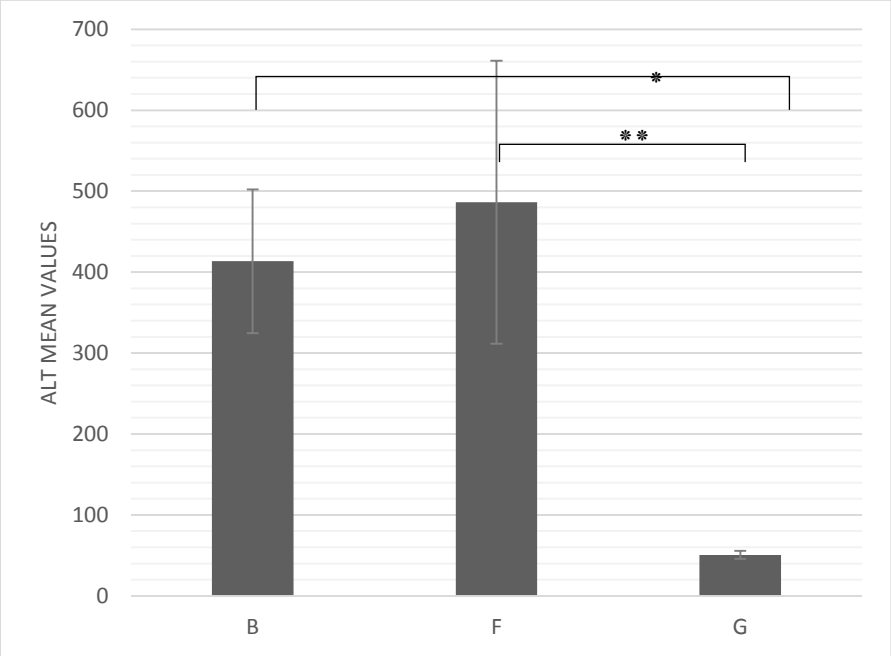
الجدول (1) توزع المتغيرات ALT وAST بين المجموعات العلاجية.

المجموعة	ALT (Mean ± SEM) U/L	AST (Mean ± SEM) U/L
B	413.5±88.72	339.3±51.54
F	486.4±174.9	156.2±18.7
G	50.52±4.94	48.05±3.33
p-value	**0.03**	**0.0001**

لم تسبب معالجة الفئران في المجموعة F بخلاصة الحراشف بجرعة 1g/kg بعد ساعة من التسمم تأثيراً علاجياً من السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول حيث بلغ متوسط قيم ALT (486.4±174.9) بينما متوسط قيم ALT لدى المجموعة B بلغ (413.5±88.72) حيث بلغت قيمة P=0.656 وهي غير مهمة إحصائياً.

بينما حققت خلاصة الأوراق تأثيراً علاجياً ضد السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول لدى المجموعة G تمثل بانخفاض متوسط قيم ALT (50.52±4.94) مقارنة بالشاهد المرضي B (413.5±88.72) وبفارق مهم إحصائياً P=0.03.

لدى مقارنة تأثير خلاصة الحراشف المستخدمة مع خلاصة الأوراق على قيم ALT تبين وجود فارق مهم إحصائياً في التأثير العلاجي بين الخلاصتين مع قيمة p= 0.01 كما هو موضح في الشكل (3).



الشكل (3) متوسط قيم ALT لمجموعات الدراسة العلاجية مقارنة مع الشاهد المرضي.

تسببت معالجة الفئران في المجموعة F بخلاصة الحراشف بجرعة 1g/kg بعد ساعة من التسمم تأثيراً علاجياً من السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول تمثّل بانخفاض متوسط قيم AST (156.2±18.7) مقارنة بمتوسط قيم AST لدى المجموعة B الذي بلغ (339.3±51.54) بشكل مهم إحصائياً P=0.001.

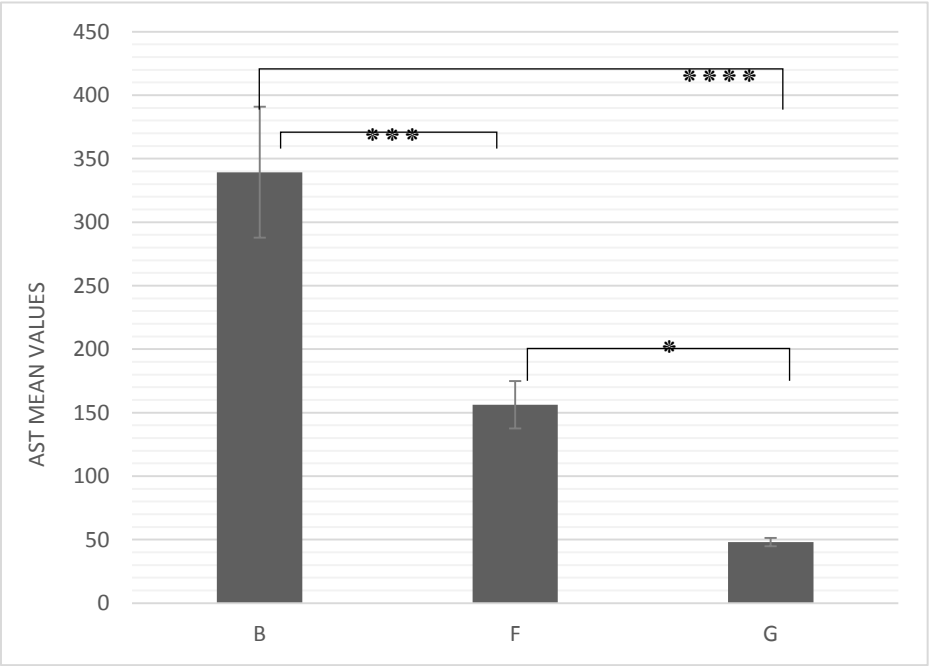
بينما حققت خلاصة الأوراق تأثيراً علاجياً ضد السمية الكبدية المحدثة بالباراسيتامول لدى المجموعة G تمثل بانخفاض متوسط قيم AST (48.05±3.33) مقارنة بالشاهد المرضي B (339.3±51.54) وبفارق مهم إحصائياً P=0.0001 .

لدى مقارنة تأثير خلاصة الحراشف المستخدمة مع خلاصة الأوراق تبين وجود فارق مهم إحصائياً في التأثير العلاجي بين الخلاصتين لصالح خلاصة الأوراق مع قيمة p= 0.02 كما هو موضح في الشكل (4).

لم تمتلك خلاصة الحراشف تأثيراً على متوسط قيم ALT ربما بسبب اختلاف التوافر الحيوي للمركبات الفينولية فيها أو أن التأثير العلاجي قد يتطلب جرعات أعلى وبتواتر أكبر بالإضافة لكونها تحوي سينارين بدرجة أقل (16) مقارنة بالأوراق إضافة للاختلافات في القياسات الفردية كون عدد الفئران قليل في المجموعة الواحدة مما جعل الانحراف المعياري كبيراً.

أما سبب قدرتها على خفض متوسط قيم AST، قد يُعزى للفروق بين الأنزيمين ومنها أن العمر النصفي لـ AST أقل وبالتالي إطراحه أكبر مقارنة مع ALT وأيضاً لكون ALT نوعي للكبد أما AST أكثر حساسية لتوزعه في الكبد وفي

أعضاء أخرى، إضافة لوجود نوعين من أنزيم AST، السيتوبلازمي c–AST والذي تأثره أقل من تأثر النوع الثاني الميتاكوندري m–AST مما خفض القيمة الكلية له (17).

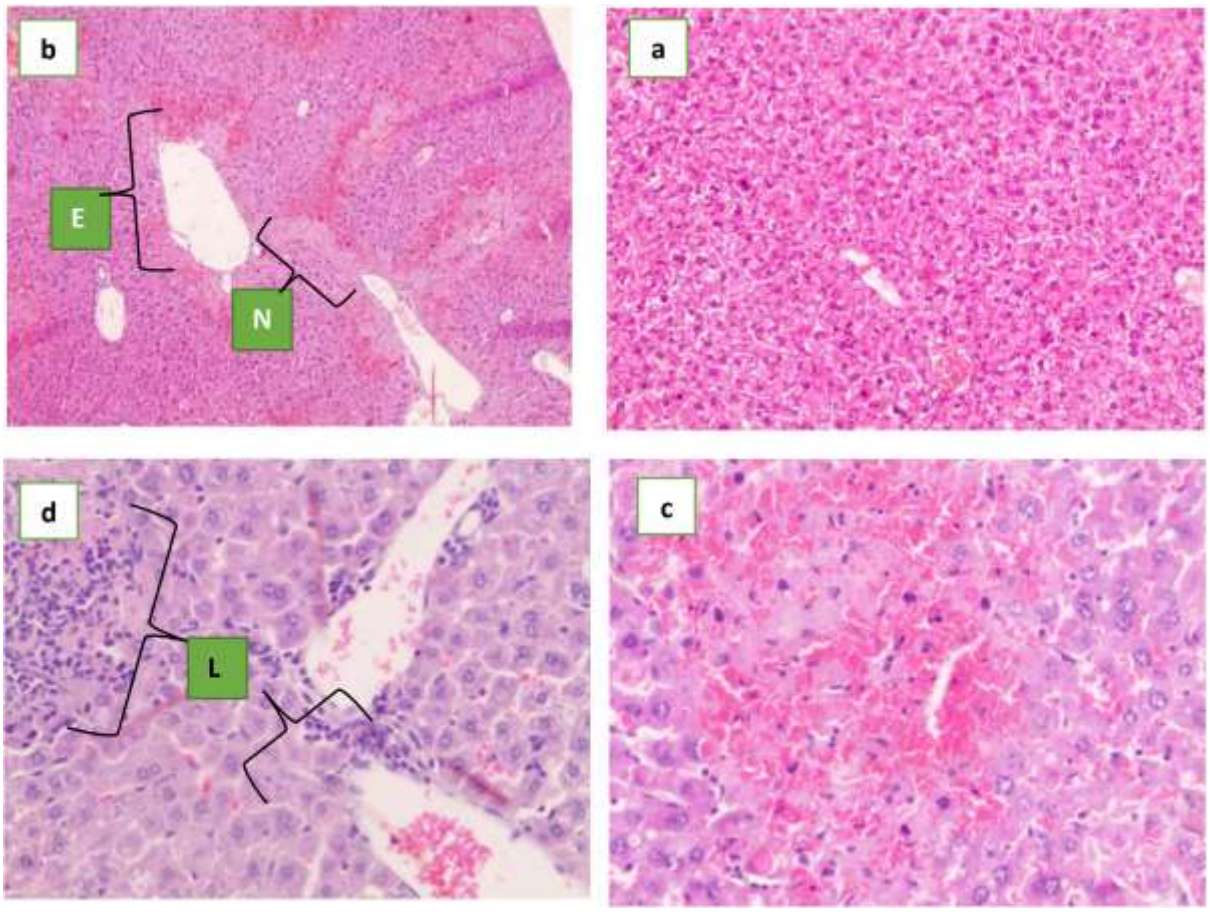


الشكل (4) متوسط قيم AST لمجموعات الدراسة العلاجية مقارنة مع الشاهد المرضي.

❖ **التأثير العلاجي للخلاصات على المتغيرات النسيجية لدى الفئران المحدث لها سمية كبدية بالباراسيتامول:**

أظهرت النتائج النسيجية في مجموعة الشاهد الطبيعي توزع طبيعي للخلايا بينما أبدت مجموعة الشاهد المرضي تغيرات نخرية (N) (فقدت الخلية خصائصها البنيوية مع تغير مظهر النوى) حول الفراغات المركزية للفصيص، مع وجود نزيف نسيجي في المنطقة المركزية حول الوريد المركزي واتساع واضح في الحيز البابي (E) كما هو موضح في الشكل (5). الموجودات النسيجية في مجموعة الحراشف F، توضح وجود احتقان وعائي وتوسع بالمسافات البوابية مع ارتشاحات لمفاوية التهابية أمّا الموجودات النسيجية في مجموعة الأوراق G، تظهر تضيق البؤر النخرية مع تكاثر خلايا لمفاوية ارتكاسية (الحرفL) وتوسع وعائي بسيط مع مظهر خلايا ضمن الطبيعي.

أظهرت خلاصة الأوراق تأثيراً علاجياً مهماً إحصائياً بخفض قيم AST،ALT وبشكل متوافق مع الفحص النسيجي بينما أبدت خلاصة الحراشف فعالية خافضة لقيم AST بالمقارنة مع الشاهد المرضي لكن تبقى أقل فعالية لدى مقارنتها مع مجموعة الأوراق، أما بالنسبة لقيم ALT فلم يكن هناك فعالية خافضة لمستوياته لدى خلاصة الحراشف على عكس خلاصة الأوراق. يمكن تفسير ذلك لغنى خلاصة الأوراق بمركبي السينارين وحمض كلوروجينيك دوناً عن غيرهما من المواد الفينولية (16) والذين يُعزى لهما التأثير المجدد لخلايا الكبد كما ويملك السينارين خصائص مفرزة ومدرة للصفراء مما يحفز التخلص السريع من السموم عبر الصفراء إلى الجهاز الهضمي ويتم التخلص منها في البراز (16).



الشكل (5) الموجودات النسيجية لمجموعات الدراسة العلاجية. (a) مجموعة A الشاهد الطبيعي تكبير 100، (b) مجموعة B الشاهد المرضي تكبير 40، (c) مجموعة F خلاصة الحراشف تكبير 200، (d) مجموعة G خلاصة الأوراق تكبير 200

توافقت نتائجنا مع الباحثة Emine Colak وزملائها في تركيا عام 2016 (18) حيث قامت بدراسة التأثيرات العلاجية الكبدية لمستخلص أوراق نبات الأرضي شوكي على الإجهاد التأكسدي الناجم عن رابع كلور الكربون CCL4 والإصابة الكبدية في الجرذان حيث تم إعطاء مستخلص أوراق الأرضي شوكي عن طريق الفم لمدة أسبوعين بجرعة 1.5g/kg بعد تطبيق CCl4 على المجموعة العلاجية. تم تحديد انخفاض كبير في مستوى أنزيمات الكبد ALT، AST كما تم تحديد زيادة كبيرة في نشاط SOD (Superoxide dismutase)، CAT (Catalase) في المجموعة العلاجية (حيث تعتبر هذه الأنزيمات خط الدفاع الأول في الكبد ضد الجذور الحرة) إضافة لتقليل بيروكسيد الدهون، مما يوفر أنظمة مضادة للأكسدة وأيضاً كان له تأثيرات إيجابية على مسار الآلية التنظيمية التي تسمح بإصلاح تلف الحمض النووي الناتج عن التسمم الكبدي الناجم عن CCL4.

كما أجرى الباحث يوسف وزملائه في تركيا عام 2022 (19) دراسة لتقصي تأثير خلاصة أوراق الأرضي شوكي على تجديد الكبد بعد إجراء استئصال جزئي له لدى الجرذان فقد تبين أن الكبد المتبقي يخضع لسلسلة من التغيرات البطانية والالتهابية والظهارية السريعة. هناك العديد من الآليات والعوامل الهامة التي تتحكم في تجديد الكبد الطبيعي، مثل الانترلوكين IL-6 و عامل نخر الورم (TNF)Tumor necrosis factor وعامل نمو خلايا الكبد (HGF)

Hepatocyte growth factor وعامل النمو البشروي Epidermal growth factor (EGF) وهرمون الغدة الدرقية. لوحظ زيادات كبيرة في متوسط حجم النواة، وحجم خلايا الكبد، ومعدل الانقسام Mitotic index (MI)، ومعدل الانقسام للخلايا ثنائية النواة Binucleation rate (BR) (عدد الخلايا ثنائية النواة)، على الرغم من ملاحظة التغيرات في جميع الفئران بعد استئصال الكبد الجزئي مقارنة بالمجموعة الضابطة، إلا أنها كانت أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة نبات الأرضي شوكي وتعتبر نسبة خلايا الكبد الثنائية إلى الكلية من علامات تجديد الكبد وزاد التعبير عنه بشكل ملحوظ في مجموعة نبات الأرضي شوكي مقارنة مع بقية المجموعات وبالتالي تحفيز الزيادة في تكاثر وتضخم خلايا الكبد المتبقي يدعم تأثيرها العلاجي والتجديدي للكبد وهذا ما يتفق مع نتائج بحثنا.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- أظهرت خلاصة حراشف الأرضي شوكي محتوى من المواد الفينولية أعلى من خلاصة أوراقه تبعاً لطريقة فولين سيوكالتو.
- أبدت خلاصة الأوراق فعالية علاجية كبدية مهمة إحصائياً بعد التسمم الكبدي الحاد بالباراسيتامول بخفضها قيم AST،ALT بالإضافة للموجودات النسيجية التي تدعم ذلك.
- أبدت خلاصة الحراشف فعالية مهمة إحصائياً في خفض قيم AST لكن بشكل أقل فعالية من خلاصة الأوراق بينما لم تملك أي فعالية في تخفيض قيم ALT الكبدية.

التوصيات:

- إجراء دراسة كيميائية للمركبات الفينولية في كِلا المستخلصين وتحديد تركيزها في خلاصات من مختلف أجزاء النبات ومقارنتها فيما بينها.
- متابعة دراسة الفعالية العلاجية في الزجاج وفي الجسم الحي سريرياً.
- دراسة علاقة الجرعة من المستخلصات مع الفعالية العلاجية للكبد سريرياً

Reference:

1. Ibrahim IM, Althagafy HS, Abd-alhameed EK, Al-Thubiani WS, Hassanein EHM. Promising hepatoprotective effects of lycopene in different liver diseases. Life Sci. 2022 Dec 1;310:121131.

2. دعبول ف، نهلة نصر ابراهيم، رنا محسن عيسى. تأثير المستخلص الكحولي لأوراق نبات القبار في الوقاية من سرطان الكبد والكلى المحدث بمركب بنزوألفابيرين عند إناث فئران Balb/c. مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية- سلسلة العلوم البيولوجية. 2024 .59–239:(6)45;4 Feb

3. قوصرة م، سليمان ف، ديب د. تحديد القدرة الكانسة للجذور الحرّة للخلاصات المائيّة لبعض النّباتات المنتشرة في السّاحل السّوري بهدف استخدامها كمُرجِعات في الكيمياء الخضراء. مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية- سلسلة العلوم الصحية. 2022 .83–269:(6)43;17 Jan

4. يوسف أسعد. دراسة مقارنة لتأثير كل من المستخلص الكحولي لنبات شوك مريموالأتورفاستاتينفي الفئران المستحدث فيها تسمم كبدي برابع كلوريد الكربون. مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية- سلسلة العلوم البيولوجية. 2023 May 3;45(2):103–12.

5. احمد ع، نعمى حسن، ديمة الدياب . Study of the anticoagulant activity of Rosa Damascena extract in vitro. Tishreen Univ J -Med Sci Ser. 2023 Jul 23;45(3):319–35.

6. Florek E, Szukalska M, Markiewicz K, Miechowicz I, Gornowicz-Porowska J, Jelińska A, et al. Evaluation of the Protective and Regenerative Properties of Commercially Available Artichoke Leaf Powder Extract on Plasma and Liver Oxidative Stress Parameters. Antioxidants. 2023 Oct 11;12(10):1846.
7. Kraft K. Artichoke leaf extract — Recent findings reflecting effects on lipid metabolism, liver and gastrointestinal tracts. Phytomedicine. 1997 Dec 1;4(4):369–78.
8. Ben Salem M, Affes H, Athmouni K, Ksouda K, Dhouibi R, Sahnoun Z, et al. Chemicals Compositions, Antioxidant and Anti-Inflammatory Activity of Cynara scolymus Leaves Extracts, and Analysis of Major Bioactive Polyphenols by HPLC. Sulsen V, editor. Evid Based Complement Alternat Med. 2017 Apr 30;2017:4951937.
9. El Sayed AM, Hussein R, Motaal AA, Fouad MA, Aziz MA, El-Sayed A. Artichoke edible parts are hepatoprotective as commercial leaf preparation. Rev Bras Farmacogn. 2018 Mar;28(2):165–78.
10. El Morsy EM, Kamel R. Protective effect of artichoke leaf extract against paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. Pharm Biol. 2015 Feb;53(2):167–73.
11. Marrone C. Herbal Medicines, 3rd Edition: By Joanne Barnes BPharm PhD MRPharmS RegPharmNZ MPSNZ FLS, Linda A Anderson BPharm PhD FRPharmS, and J David Phillipson BSc(Pharm) MSc PhD DSc FRPharmS FLS. Ann Pharmacother - ANN PHARMACOTHER. 2008 Feb 26;42:452–3.
12. Li CC, Yu H, Chang CH, Liu YT, Yao HT. Effects of lemongrass oil and citral on hepatic drug-metabolizing enzymes, oxidative stress, and acetaminophen toxicity in rats. J Food Drug Anal. 2017;26:432–8.
13. Vermerris W, Nicholson R. Isolation and Identification of Phenolic Compounds. In: Vermerris W, Nicholson R, editors. Phenolic Compound Biochemistry [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2006. p. 151–96. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5164-7_4
14. Rejeb IB, Dhen N, Gargouri M, Boulila A. Chemical Composition, Antioxidant Potential and Enzymes Inhibitory Properties of Globe Artichoke By-Products. Chem Biodivers. 2020 Sep;17(9):e2000073.
15. De Falco B, Incerti G, Amato M, Lanzotti V. Artichoke: botanical, agronomical, phytochemical, and pharmacological overview. Phytochem Rev. 2015 Dec;14(6):993–1018.
16. Aksu Ö, Altınterim B. Hepatoprotective effects of artichoke (Cynara scolymus). 2013 Jan 1;
17. Sepulveda J. Chapter 9 - Challenges in Routine Clinical Chemistry Analysis: Proteins and Enzymes. In: Dasgupta A, Sepulveda JL, editors. Accurate Results in the Clinical Laboratory [Internet]. San Diego: Elsevier; 2013. p. 131–48. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124157835000098
18. Colak E, Ustuner MC, Tekin N, Colak E, Burukoglu D, Degirmenci I, et al. The hepatocurative effects of Cynara scolymus L. leaf extract on carbon tetrachloride-induced oxidative stress and hepatic injury in rats. SpringerPlus. 2016 Dec;5(1):216.
19. Gunay Y, Kaymaz E. Cynara Scolymus (Artichoke) Improves Liver Regeneration after Partial Liver Resection in Rats. Clin Exp Health Sci. 2022 Sep 28;12(3):653–8.