

Effect of flaxseed alcoholic extract on naphthalene-induced liver damage in Syrian hamsters

Dr. Mohammed Darios*

Dr. Ali Daoud**

Abeer Dawara***

(Received 3 / 9 / 2019. Accepted 6 / 1 / 2020)

□ ABSTRACT □

The study aimed to examine the effect of the alcoholic extract of the flaxseed on naphthalene-induced hepatotoxicity in the Syrian hamsters and to identify some of the resulted biochemical and histological changes.

This study has been conducted on 32 hamster in the four equal groups. The animals of the first group (control) / the group I / have been immunized with the physiological solution NaCl at a concentration of (0.9%). However, the second group / the group II/ have been extracted with the alcoholic extract of the flaxseed only in dose of (30 mg / 100 g) once daily for three weeks. also, the third group/ the group III/ have been dosed with naphthalene (100 mg / 100 g) daily for three weeks, the Group IV have been administered simultaneously with the alcoholic extract of the flaxseed and naphthalene at the same level in terms of the dose and treatment duration.

The results of the biochemical study showed a significant increase ($P < 0.001$) in the concentrations of the liver enzyme (ALT, AST) in the serum related to the third group in comparison with the control and the second groups. However, there has been a significant decrease ($P < 0.001$) in the concentrations of the two enzymes in the serum related to the group IV compared with the group III.

The results of the histological study of the livers of the / group III / third group animals have showed a clear appearance of some signs of necrosis, a decline in the cell membranes and the disappearance of their nuclei with a severe vascular congestion, especially in the portal distances within the hepatic tissue, congestion, expansion of the central veins, hepatocytosis, poor coloration and Inflammatory infiltration of the white blood cells from the neutrophils and lymphocytes. The improvement was evident through the signs of restoration and increased Kupffer cells in the tissue of the animal livers which were dosed with the alcoholic extract of the flaxseed and naphthalene. The results show the importance of the flaxseed and its extracts as a natural substance in the prevention of hepatotoxicity with naphthalene.

Key words: hamsters, liver, naphthalene, hepatotoxicity, flaxseed extract.

* Professor in Cell Biology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Tishreen University, Syria

** Associated Professor, Department of Faculty of Medicine, Tishreen University, Syria

*** Postgraduate Student of Animal Biology, Faculty of sciences, Tishreen University, Syria

دراسة تأثير المستخلص الكحولي لبذور الكتان على تضرر الكبد المحدث بالنفثالين عند الهامستر السوري

د. محمد دريوس*

د. علي داود**

عبير دواره***

(تاريخ الإيداع 3 / 9 / 2019. قبل للنشر في 6 / 1 / 2020)

□ ملخص □

هدفت الدراسة إلى اختبار تأثير المستخلص الكحولي لبذور الكتان في التسمم الكبدي المستحدث بمادة النفثالين في الهامستر السوري ، وتحديد بعض التغيرات الكيميائية الحيوية والنسجية نتيجة ذلك. أُجريت الدراسة على 32 هامستر في أربع مجموعات متساوية ، جُرعت حيوانات المجموعة الأولى (الشاهدة) بالمحلول الفيزيولوجي NACL (بتركيز 0.9%) ، وجُرعت المجموعة الثانية بالمستخلص الكحولي لبذور الكتان فقط بجرعة مقدارها (30ملغ/100غ) لمرة واحدة يومياً ولمدة ثلاثة أسابيع ، كما جُرعت المجموعة الثالثة بمادة النفثالين بمقدار (100ملغ/100غ) يومياً لمدة ثلاثة أسابيع، أما المجموعة الرابعة فقد جُرعت بالمستخلص الكحولي لبذور الكتان والنفثالين بشكل متزامن والمقدار نفسه من الجرعات السابقة ومدة العلاج . أظهرت نتائج الدراسة الحيوية الكيميائية ارتفاعاً معنوياً ($P < 0.001$) في تراكيز أنزيمي الكبد (ALT,AST) في مصل دم المجموعة الثالثة مقارنة مع المجموعتين الشاهدة والثانية. في حين سُجل انخفاض معنوي ($P < 0.001$) لتراكيز الأنزيمين في مصل دم المجموعة الرابعة مقارنة مع المجموعة الثالثة . لقد أوضحت نتائج الدراسة النسجية لأكباد حيوانات المجموعة الثالثة ظهور واضح لبعض علامات التخرّب وتخرّب الأغشية الخلوية واختفاء أنويتها مع احتقان وعائي شديد وخاصة في المسافات البابية ضمن النسيج الكبدي واحتقان وتوسع في الأوردة المركزية وانتباج الخلايا الكبدية وضعف تلونها وارتشاح التهابي لخلايا الدم البيض من عدلات وليمفاويات ، بينما ظهر التحسن واضحاً من خلال علامات الترميم وزيادة خلايا كوبفر في أنسجة أكباد الحيوانات التي جُرعت بالمستخلص الكحولي لبذور الكتان والنفثالين معاً . تظهر النتائج الأهمية الكبيرة لبذور الكتان ومستخلصاتها كمادة طبيعية في الوقاية من التسمم الكبدي بمادة النفثالين .

الكلمات المفتاحية: الهامستر ، الكبد ، النفثالين ، التسمم الكبدي ، مستخلص بذور الكتان.

*أستاذ - قسم علم الحياة الحيوانية_ كلية العلوم _جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

**أستاذ مساعد - قسم التشريح المرضي_ كلية الطب البشري _جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

***طالبة ماجستير _قسم علم الحياة الحيوانية_ كلية العلوم _جامعة تشرين- اللاذقية- سورية.

dawaraabeer1994@gmail.com

مقدمة:

أولت العديد من الدراسات أهمية خاصة للنباتات الطبية بسبب غناها بالمركبات الكيميائية الفعالة مع نسب عالية من مضادات الأكسدة، التي تخدم في تطوير عقاقير جديدة من أجل علاج الكثير من الأمراض (Azwanida,2015). ساعد استخلاص المواد الفعالة من النباتات الطبية بمعرفة كفاءتها ودورها في الحد من الأضرار وخصوصاً ما يتعلق بالتسمم الكبدي وتشكل الجذور الحرة والإجهاد التأكسدي المُحدث باستخدام بعض أنواع الأدوية والمواد السامة ومثال على ذلك الدور الوقائي للمستخلص المائي لنبات القراص واحتوائه على مضادات الأكسدة الطبيعية من التسمم الكبدي الناجم عن الاسيتامينوفين (Khare,et al.,2013; juma,et al.,2015) ، وكفاءة مستخلصات بذور اليقطين والبروكلي على خفض مستوى الدهون والإجهاد التأكسدي في الحالات الشحمية المفرطة التي تنتج عن طريق اتباع نظام غذائي عالي الدهون عند الفئران (Elmhdwi, et al.,2015;chen, et al.,2016) ، كما تبين غنى بذور الكتان واليقطين بالحموض الدهنية غير المشبعة وبمضادات الأكسدة والألياف (makni,et al.,2008) التي لها القدرة على الوقاية من السكري ومضاعفاته عند الجرذان (Makni, et al., 2010) ، والدور الوقائي لمستخلصات الهندباء ضد تلف الكبد المُحدث بالكحول (Davaatseren,et al.,2013; You,et al.,2010) و قدرة نبات البروكلي على الوقاية من سرطان البروستات والمثانة (Abbaoui,et al.,2013; Appendino and Bardelli,2010) وغنى أوراق نبات الجينسينغ بمضادات الأكسدة وقدرتها على إزالة السموم من الجسم (HWAJUNG,et al.,2005) .

أكد بعض الباحثين (Bernacchia,et al.,2014; Kristensen,et al.,2012) وبالتجربة أن مركبات الكتان مليئة للأعضاء وتستعمل في علاج الإمساك والالتهابات الجلدية ، وهي خافضة للكوليسترول وخصوصاً الكوليسترول الضار ، ويمكن أن تحسّن من وظائف الكلى في بعض الحالات المرضية ، كما تحارب الأورام السرطانية وتخفض خطر الإصابة بسرطان الثدي والبروستات والقلولون وهي خافضة للحالات الالتهابية في الجسم وخافضة لضغط الدم أيضاً ، كما أنها تساعد على منع العديد من الأمراض كالسكري وأمراض القلب والأوعية الدموية والسكتات الدماغية. أما الباحث (El-Sharaky,et al.,2012) وآخرون فقد بينوا قدرة المستخلص الكحولي لبذور الكتان على حماية الكبد من التسمم بالبروموبينزين Bromobenzene عند الجرذان ومنع الأثر السمي لمادة الرصاص على دماغ الفئران (Ghareeb, et al. , 2010) والحماية من الأسيتات المسببة للإجهاد التأكسدي (Newairy and Abdou, 2009) وأيضاً قدرته على تحسين وظائف الكبد والكلى عند إناث الفئران (Ahmad ,et al. , 2011) والتأثير الفعال لمستخلص بذور الكتان مع فيتامين E في خفض الكوليسترول وتعزيز مستوى الغلوتاثيون في الكبد عند ذكور الهامستر السوري الذهبي (HALIGA,et al.,2015) والتأثير الوقائي لزيت بذور الكتان ضد السمية الكلوية المستحدثة من قبل مادة ثيوأكتاميد thioacetamide عند الجرذان (Shaikh Omar,2018) .

من جانب آخر تنتشر المواد الكيميائية التي لها تأثيرات جانبية خطيرة على صحة الإنسان في العديد من المواد المستعملة في حياتنا اليومية ، يعد النفثالين من المواد الكيميائية السامة التي تحفز الإجهاد التأكسدي في الكبد وتضعف من نشاطه وفعالته وتؤدي إلى أمراض الكبد الحادة (West,et al.,2001) ، وهو من الهيدروكربونات العطرية الحلقية، يستعمل بكثرة في المجال الصناعي والتجاري وكمادة عضوية في بعض الصناعات كصناعة مواد التجميل ، وهو مزيل للروائح ومطهر للأرضيات ويستعمل بكثرة في المنازل للقضاء على العث ولقتل الديدان الطفيلية في الماشية إلا أنه يحدث ضرراً في خلايا الظهارة القصبية وأنابيب الكلية ويحدث فقراً في الدم (Stohs,et al. ,2002;

(Schreiner, 2003) ، كما يسبب أكسدة والتهابات في كبد ورثة الفئران من خلال ارتفاع مؤشرات كل من ALT وAST وتحديد المعايير الرئيسية المتعلقة بالإجهاد التأكسدي والاستجابات الالتهابية في الرئتين وتسمم جزئي وتخرات واضحة بالكبد (Zhang ,et al.,2016;choi,et al.,2017; Şehirli andŞener,2010) كما لوحظ دوره المهم بإعتام عدسة العين عند الجرذان ووجود خلايا مُتوتة في الخلايا الظهارية للعدسة (Pandya,et al.,2000) ، ويزيد من بيروكسيد الدهون الكبدية ويخفض نشاط السيلينيوم المرتبط بالغلوتاثيون بيروكسيدياز ويحث على الإجهاد التأكسدي (Bagchi,et al.,2002) ، ويمكن أن يتسبب بالإصابة بالسرطان في جسم الإنسان وبالأخص سرطان الحنجرة وسرطان القولون والمستقيم (Lin,et al.,2009).

يشابه الأثر السام للنفثالين مع مواد أخرى لها ذات الأثر على أنواع عديدة من الأحياء بما فيها الثدييات نذكر منها الكادميوم الذي يحرض على السمية الكبدية عند الفئران (karadeniz,et al.,2009) ، و الكحولات ورباعي كلوريد الكربون التي تسبب في ارتفاع قيم كل من (ALT,AST) وإصابة الكبد بشكل حاد عند الفئران (Domitrovic,et al.,2012;Mohamed,et al.,2009;Wang,et al.,2012) ويكون للجرعات الزائدة من الأسيتامينوفين (rubin,et al.,2017)، والتدخين (Alattar and Jhad,2013) ذات التأثير.

تسبب المواد السامة في تشكيل الجذور الحرة التي تخرب خلايا الكبد ، يؤدي ذلك بدوره لإتلاف أعضاء أخرى مثل الدماغ والكلية (Li,et al.,2015;Ramachandran and jaeschke,2019).

انطلاقاً مما سبق، تم دراسة فعالية المستخلص الكحولي لبذور الكتان لاختبار تأثيره في التسمم الكبدي المُحدث بمادة النفثالين، حيث الكتان نبات له استخدامات واسعة وشاملة ومتوفر في البيئة المحلية ، فقد تمت دراسة تأثير المستخلص الكحولي لبذور الكتان عند الهامستر المتضرر كبده بالنفثالين المستخدم بكثرة في المجال الصناعي والتجاري والمنزلي.

طرائق البحث ومواده:

حيوانات التجربة: أجريت الدراسة الحالية على 32 من ذكور الهامستر السوري بعمر من 3-4 شهور، ووزن يتراوح ما بين 80-110 غ . تم الحصول على الحيوانات من مصدر تجاري ، ووضعت في المختبر لمدة 2-3 أسابيع قبل البدء بالتجربة من أجل التكيف مع ظروف المختبر من ضوء مناسب ودرجة حرارة معتدلة (18_20م°) ، كما قدم لها الغذاء الملائم يومياً . تم شراء مادة النفثالين من السوق المحلية ، ثم سُحقت وأُديبت بزيت الذرة للحصول على الجرعات المطلوبة (100ملغ/100غ) قبل التجريع مباشرة .

تحضير المستخلص الكحولي لبذور الكتان:

يعد نبات الكتان من النباتات الطبية واسعة الإنتشار في دول متعددة من العالم حيث ينمو في التربة الرطبة العميقة الغنية بالرمل والطين والطين ، ويصل إلى ارتفاع حوالي 60 سم ، أزهاره زرقاء لون بذوره بنية أو صفراء ذهبية و ينتمي إلى الفصيلة الكتانية linaceae حيث تحتوي بذور الكتان Flaxseed المعروفة عالمياً (Linum usitatissimum) على مركبات مضادة للأكسدة وبعض المكونات التي تحسن من وظائف الجسم المختلفة مثل اللغنانات (Lignan) والحموض الفينولية (Phenolic acid) والفلافونيدات (Flavonoids) و Phenylpropanoidglucosoids والتانينات (Tannin). (Toure and Xueming,2010; Chishty and monika,2016).

اعتمدت طريقة (Zhang,et al., 2017) لتحضير المستخلص الكحولي لبذور الكتان ، حيث طُحنت بذور الكتان بواسطة مطحنة كهربائية للحصول على مسحوق ناعم ، ومُزج (500غ) منها مع الهكسان لمدة / 12 / ساعة بدرجة

حرارة / 25 م° لنزع الدهون من المسحوق ، ثم جُفّف المسحوق منزوع الدسم لمدة / 12 ساعة ، و مُزج (200غ) منه مع / 1,2 ل / من الإيثانول والماء المقطر لمدة / 24 ساعة بدرجة حرارة الغرفة ، رُشح بعدها المستخلص وتم تبخيره في المبخر الدوار بدرجة حرارة (30م°) و بمعدل (90) دورة في الدقيقة . تم الحصول على خلاصة جافة نقية ، حفظت في عبوة زجاجية بدرجة حرارة (3م°) لحين الاستخدام وحُضِر منها جرعات العلاج بمقدار (30ملغ/100غ) من وزن الجسم بحيث أُذيب منها 30 ملغ بـ 0.25 مل من dimethyl sulphoxide (DMSO) يومياً قبل الاستخدام مباشرة .

تصميم التجربة:

قسمت حيوانات التجربة لأربع مجموعات، (8) حيوانات لكل مجموعة بشكل متساوٍ كالاتي:
المجموعة الأولى (الشاهدة) : جُرعت الحيوانات يومياً ولمدة /21/ يوماً بـ (0.05مل) من المحلول الفيزيولوجي (0.9%).

المجموعة الثانية : جُرعت حيواناتها فموياً بالمستخلص الكحولي لبذور الكتان بمقدار 30ملغ/100غ بعد أن أُذيبت في dimethyl sulphoxide (DMSO) بمقدار 0.25مل لمدة /21/ يوم .

المجموعة الثالثة : جُرعت الحيوانات فموياً بمادة النفثالين (مقدار الجرعة 100ملغ/100غ) يومياً ولمدة ثلاثة أسابيع، أُذيبت الجرعات (كل على حدة) بزيت الذرة قبل التجريع.

المجموعة الرابعة: جُرعت حيواناتها يومياً ولمدة ثلاثة أسابيع بجرعتين، الأولى من المستخلص الكحولي لبذور الكتان (مقدار الجرعة 30ملغ/100غ) بعد إذابتها بـ (DMSO) ، والثانية بمادة النفثالين (مقدار الجرعة 100ملغ/100غ) بعد إذابتها بزيت الذرة) .

تم سحب الدم مباشرة عن طريق طعنة في القلب بواسطة إبرة حقن سعة 5 مل ووضع في أنابيب اختبار سعة 5 مل تم بعدها الحصول على أكباد وطُحِل حيوانات المجموعات الأربع ، وحفظت بشكل مستقل كل عضو على حدة في عبوات بلاستيكية سعة 50 مل تحتوي على محلول الفورمالين بتركيز 10% لحين إجراء الدراسة النسيجية.

دراسة حيوية كيميائية:

وضعت عينات الدم في أنابيب زجاجية وتركت بدرجة حرارة 4 م° لمدة (15_20) دقيقة لحين تشكل خثرة في أسفل الأنابيب، ثم حضرت للنتفيل بسرعة 4000 دورة/د، وتم فصل المصل عن بقية مكونات الدم ، ووضع في أنابيب زجاجية مجهزة بغطاء. بعد ذلك ، نقلت الأنابيب مباشرة إلى المختبر ثم تم قياس تراكيز الأنزيمي ALT,AST في جميع العينات باستخدام جهاز Spectrophotometer بالاعتماد على (El-Maddawy and El-Ashmawy, 2013).

الدراسة النسيجية:

أجريت الدراسة النسيجية في مشفى تشرين الجامعي/قسم التشريح المرضي/، حيث جُهزت أكباد حيوانات التجربة ومعالجتها بالكحول التجاري والكحول المطلق والكزابلين ، ثم تم تثبيتها بقوالب البارافين ، أجريت المقاطع النسيجية بسماكة (5) ميكرون باستخدام المقطاع النسيجي (Meditome A 550) ، ثم عولجت بمحاليل الكحول والكزابلين تمهيداً لتلوينها بالهيماتوكسيلين_ايوزين وفقاً لطريقة (Maity, et al., 2012) بعد ذلك تمت دراسة المحضرات النسيجية مجهرياً باستخدام مجهر ضوئي مجهز بكاميرا رقمية وموصول إلى كمبيوتر بقصد معرفة التغيرات النسيجية الحاصلة في أكباد حيوانات الهامستر تحت تأثير التجريع بالمستخلص الكحولي لبذور الكتان ومادة النفثالين.

التحليل الإحصائي:

تم التعبير عن النتائج الخاصة بمعايرة تراكيز أنزيمي الكبد ALT,AST في هذه الدراسة باعتماد تراكيز متوسطات القياس \pm خطأ الانحراف عن المتوسط لكل معيار من معايير الدم للحيوانات التجريبية في كل مجموعة. وتم تطبيق الاختبار الإحصائي Dunnett و الاختبار الإحصائي Duncan ضمن البرنامج الإحصائي Spss واعتمدت قيمة $P < 0.05$ كحد أدنى للدلالة الإحصائية المعنوية لتغيرات قيم معايير مصل الدم.

النتائج والمناقشة:**أولاً- نتائج الدراسة الحيوية الكيميائية:****1- تأثير المستخلص الكحولي لبذور الكتان والنفثالين على تراكيز أنزيمي ALT, AST :**

أظهرت نتائج الدراسة الحيوية الكيميائية والتحليل الإحصائي لمعايير مصل الدم الموضحة في الجدول (1) والتي تناولت التغيرات في متوسطات تراكيز كل من أنزيمي الكبد آلانين أمينوترانسفيراز alanine aminotransferase (ALT)، والأسباراتات أمينو ترانسفيراز aspartate aminotransferase (AST) تحت تأثير تجريع حيوانات المجموعة الثانية بالمستخلص الكحولي لبذور الكتان flaxseed بجرعات يومية مقدارها 30ملغ/100غ ولمدة ثلاثة أسابيع وجود فروق معنوية في متوسط تركيز (AST) ($P < 0.05$) ، وعدم وجود أية فروق معنوية ($P > 0.05$) في متوسط تركيز (ALT) في مصل الدم للحيوانات مقارنة مع تراكيزها في مصل دم حيوانات المجموعة الشاهدة . أظهرت النتائج أيضاً أن تجريع حيوانات المجموعة الثالثة بمادة النفثالين قد أدى إلى ارتفاع معنوي ($P < 0.001$) في تراكيز كل من أنزيمي ALT,AST مقارنة مع المجموعة الشاهدة حيث ازداد تركيز أنزيم ALT بمقدار 50.7% ، وأنزيم AST بمقدار 130.1% (الجدول 1) . كما أظهر التجريع المتزامن بالمستخلص الكحولي لبذور الكتان مع النفثالين انخفاضاً معنوياً ($P < 0.01$) لتركيز ALT تحت تأثير مستخلص بذور الكتان بالمقارنة مع تراكيزه في حيوانات المجموعة الثالثة المُجرعة بالنفثالين فقط وعودة تراكيزه تقريباً إلى ما هو عليه في الشاهدة . أما تركيز أنزيم AST فقد بقي مرتفعاً ($P < 0.001$) بمقارنته مع الشاهدة إلا أنه ظهر بشكل أقل تركيزاً بمقارنته مع حيوانات المجموعة الثالثة التي جُرعت بالنفثالين فقط .

الجدول(1):مقارنة متوسطات تراكيز أنزيمات ALT,AST في مصل دم حيوانات المجموعات التجريبية .

رقم المجموعة	المادة المجرعة	تراكيز أنزيم ALT U/I	تراكيز أنزيم AST U/I
الأولى	Control (محلول فيزيولوجي)	41.32±3.72	60.62±1.94
الثانية	مستخلص بذور الكتان (30ملغ/100غ)	38.84±1.64	54.91±1.16
	الدلالة الإحصائية	0.309	0.020
الثالثة	مادة النفثالين (100ملغ/100غ)	62.28±4.80	139.54±2.03
	الدلالة الإحصائية	0.000***	0.000***
الرابعة	مستخلص بذور الكتان + مادة النفثالين	46.55±1.65	103.81±7.32
	الدلالة الإحصائية	0.009	0.000***

بينت النتائج الموضحة في الجدول (2) بأن تجريع حيوانات التجربة بمادة النفثالين فقط قد أدى إلى ارتفاع معنوي ($P < 0.001$) لتركيز كل من الأنزيمي ALT, AST في مصل دم الحيوانات بالمقارنة مع تركيزها في دم الحيوانات التي جُرعت بمستخلص بذور الكتان فقط .

الجدول(2): مقارنة متوسطات تراكيز أنزيمي ALT,AST في مصل دم حيوانات المجموعة الثانية

رقم المجموعة	المادة المُجرعة	تراكيز أنزيم U/I ALT	تراكيز أنزيم U/I AST
الثانية	مستخلص بذور الكتان 30ملغ/100غ	38.84±1.64	54.91±1.16
الثالثة	مادة النفثالين(100ملغ/100غ)	62.28±4.80	139.54±2.03
	الدلالة الإحصائية	0.000***	0.000***

هذا وقد أظهرت النتائج في الجدول (3) بأن التجريع المتزامن لمستخلص بذور الكتان مع النفثالين خفض بشكل معنوي ($P < 0.001$) تراكيز كل من الأنزيمين ALT,AST في مصل دم الحيوانات مقارنة مع تركيز كل من الأنزيمين السابقين في مصل دم حيوانات المجموعة الثالثة التي جُرعت بمادة النفثالين فقط حيث انخفض تركيز أنزيم ALT بمقدار 25.26% ، وأنزيم AST بمقدار 25.60%.

الجدول(3):مقارنة متوسطات تراكيز أنزيمي ALT,AST في مصل دم حيوانات المجموعتين الثالثة والرابعة.

رقم المجموعة	المادة المُجرعة	تراكيز أنزيم U/I ALT	تراكيز أنزيم U/I AST
الثالثة	النفثالين100ملغ/100غ	62.28±4.80	139.54±2.03
الرابعة	مستخلص بذور الكتان+ النفثالين	46.55±1.65	103.81±7.32
	الدلالة الإحصائية	0.000***	0.000***

تتفق نتائج الدراسة الحيوية الكيميائية الحالية والتي أظهرت ارتفاعاً في تراكيز أنزيمي ALT, AST في مصل دم حيوانات التجربة تحت تأثير التجريع بمادة النفثالين . الجداول(1-2) مع نتائج الدراسات الأخرى التي أوضحت أن تجريع الفئران والجرذان بكل من الباراسيتامول500ملغ/كغ و 250ملغ/كغ و 200ملغ/كغ (tung, et al.,2017;Uchida, et al.,2017;fadel, et al.,2015) والجينتاميسين (100ملغ/كغ) عند الجرذان (Galaly, et al.,2014) ومضادات الاكتئاب مثل دولوكستين و ترازودون بمقدار 10 أو 20ملغ/كغ (Abdel-salam, et al.,2011;voican, et al.,2014) ، ومضاد للروماتيزم مثل ميثوتريكسات بجرعة قدرها 20ملغ/كغ (Abo-Haded, et al.,2017) والرصاص500ملغ(wang, et al.,2012) والمبيدات مثل الباراكوات ديكلوريد بمقدار 1.5ملغ/كغ (Ujowundu, et al.,2018) والمعادن الثقيلة كالكاديوم1ملغ/كغ تحت جميعها على الإجهاد التأكسدي لخلايا الكبد عند الفئران مسببة كل من ارتفاع المعيارين السابقين (Rehman, et al.,2017).

ويعود سبب التسمم الكبدي بالمواد السابقة إلى تشكل الجذور الحرة السامة وأكسدة الجزيئات الضخمة في الأنسجة (Sivakumar, *et al.*, 2014)، كما يستقلب النفتالين في الكبد من قبل أنزيمات السيتوكروم P450CYP إلى نفتالين إيبيوكسيد naphthalene epoxide، والتي تتفاعل مباشرة لتشكل روابط تساهمية مع بروتينات الخلية الكبدية وتشكل نواتج تفاعلية أخرى نافثول naphthol و dihydrodiol ومن ثم إلى naphthalenediol، والذي يتأكسد لاحقاً إلى النفثوكينون naphthoquinone وتشكيل جذور حرة مؤكسدة (ROS) التي تهاجم بدورها ليبيدات الغشاء الخلوي مؤدية إلى تحربها وتحرر الأنزيمات في الدوران الدموي وارتفاع في تراكيزها (Viravaidya, *et al.*, 2004; Bogen, *et al.*, 2018).

هذا قد يفسر الارتفاع المعنوي ($P < 0.001$) لتراكيز الأنزيمي ALT, AST في مصل دم حيوانات المجموعة التجريبية الثالثة المجرعة بمادة النفتالين 100 ملغ/100 غ لمدة ثلاثة أسابيع بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة والثانية. كما تؤكد نتائج الدراسة الحالية التي استخدم فيها التجريع المتزامن للمستخلص الكحولي لبذور الكتان مع مادة النفتالين تأثيراً وقائياً لهذا المستخلص في حماية خلايا الكبد، الجداول (1-3) وقد يعود ذلك إلى إمكانية تأثير المواد الفعالة لبذور الكتان مثل الليغانان والفينولات والحموض الفينولية والتانينات وعملها كمضادات أكسدة والتفاعل مباشرة مع الجذور الحرة بمشاركتها بالكترولونات الخارجية مكونة روابط كيميائية ينتج عنها مركبات مستقرة كيميائياً والتي يمكن أن تخفض معدل الأكسدة من خلال تقليل الجذور الحرة ومظاهر الإجهاد التأكسدي المحدث بمادة النفتالين وهذا ما قد يفسر الانخفاض المعنوي ($P < 0.001$) لتراكيز أنزيمي ALT, AST في مصل دم حيوانات المجموعة التجريبية الرابعة المجرعة بالمستخلص الكحولي لبذور الكتان والنفتالين معاً مقارنة مع المجموعة الثالثة (الجدول 3). لا بد من الإشارة إلى أن التجريع المتزامن لمستخلص بذور الكتان مع النفتالين خفض بشكل معنوي ($P < 0.01$) التأثير المحدث بفعل مادة النفتالين في مصل دم الحيوانات، حيث عاد تركيز أنزيم ALT إلى قيمة مماثلة لنظيره في المجموعة الشاهدة، إلا أن تركيز AST بقي مرتفعاً بشكل معنوي ($P < 0.001$) في مصل دم الحيوانات مقارنة مع مثيلاتها في المجموعة الشاهدة (الجدول 1).

ويتفق ذلك مع نتائج البحوث والدراسات الأخرى في الدور الوقائي لمستخلص بذور الكتان وبذور الرشاد من خلال احتواء المستخلصات على المركبات الفينولية المضادة للأكسدة وحماية أنسجة الكبد من آثار الإجهاد التأكسدي والضرر المحدث سواء بالأسيتامينوفين أو رباعي كلوريد الكربون عند الأرناب (Zamzami, *et al.*, 2019; Al-jumaily and Al-Azawi, 2013).

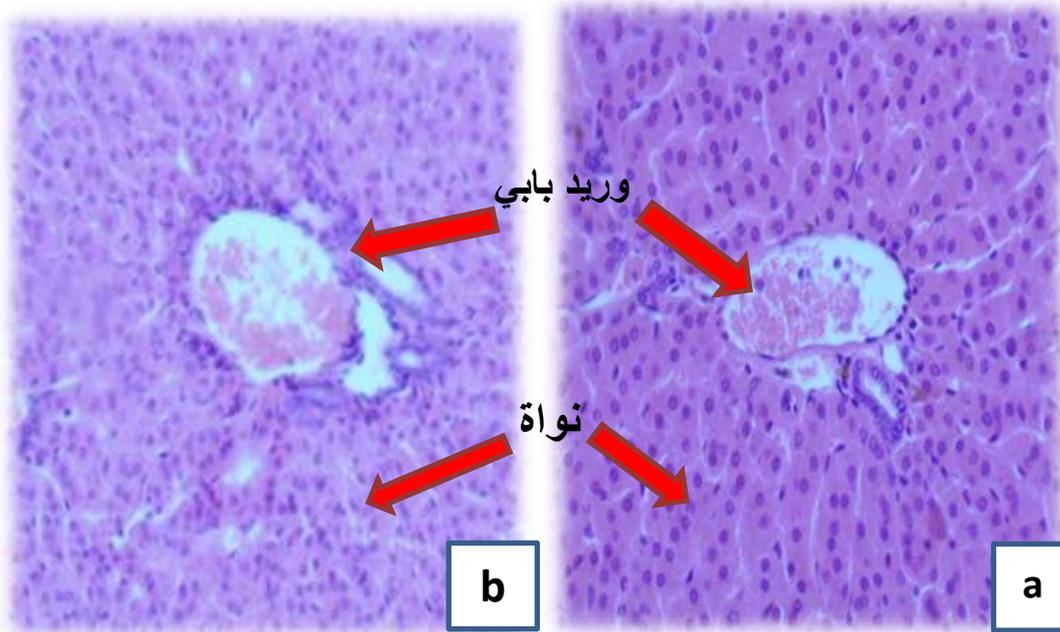
كما تتفق نتائج الدور الوقائي للمستخلص الكحولي لبذور الكتان مع نتائج تأثير زيت بذور الكتان في خفض مظاهر الإجهاد التأكسدي والضرر النسيجي للكبد تحت تأثير مادة النفتالين في الدراسة الحالية وتأثير الرصاص (Rizwan, *et al.*, 2013) والزرنيخ (Rizwan, *et al.*, 2014). وقدرته أيضاً على تقليل دهون الكبد اللاكحولية وتحسين مستويات ALT, AST المرتفعة بعد التغذية بنظام غذائي عالي الدهون عند الهامستر. (Yang, *et al.*, 2009) أيضاً تشير الدراسة الإحصائية المدروسة لحيوانات المجموعة الثانية التي جرعت بمستخلص بذور الكتان فقط مقارنة مع المجموعة الرابعة مستخلص بذور الكتان + النفتالين الموضحة في الجدول (1) على وجود فرق معنوي ($P < 0.001$) على الرغم من بقاء تراكيز أنزيمي ALT, AST مرتفعة مقارنة مع المجموعة الثانية. وهذا ما قد يفسر الأثر السام لمادة النفتالين وقدرتها على إحداث الإجهاد التأكسدي وتوليد الجذور الحرة، ولم تستطع التراكيز المستخدمة من المستخلص الكحولي لبذور الكتان أن تمنع بشكل كامل الأثر السمي لهذه المادة ويتوافق ذلك مع نتائج الدراسات

الأخرى التي تبين الدور الوقائي لزيت بذور الكتان ضد الإجهاد التأكسدي الناجم عن التجريع بعقار سيكلوفوسفاميد بمقدار 75ملغ/كغ أو التعرض لأشعة غاما بمقدار 5GY عند الفئران (Bhatia, et al.,2006;Bhatia, et al,2007).

نتائج الدراسة النسيجية

1-تأثير المستخلص الكحولي لبذور الكتان على النسيج الكبدي في الهامستر:

أظهرت نتائج الدراسة النسيجية لأكباد حيوانات المجموعة التجريبية الثانية وجود خلايا كبد طبيعية وهي مماثلة لخلايا أكباد حيوانات المجموعة الشاهدة ، إذ أن الفصيصات الكبدية طبيعية والأوردة المركزية واضحة والنوى دائرية الشكل نظامية البنية والسيتوبلازما إيوزينية التلون ، ولم تشاهد أية مظاهر انتباج خلوي أو تبدلات خلوية ذات دلالة على تبدلات نسيجية بفعل تجريع الحيوانات بالمستخلص الكحولي لبذور الكتان. الشكل (1)



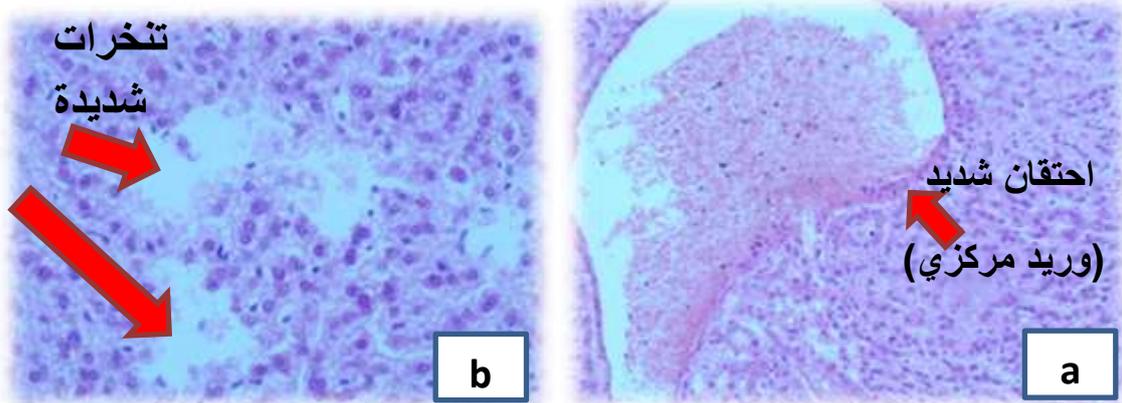
الشكل (1) بعض المقاطع نسيجية في أكباد حيوانات التجربة. a-المجموعة الشاهدة: الوريد البابي والجيوب الوريدية طبيعية ، والخلايا الكبدية مع نوى مركزية. b- المجموعة الثانية التي جرعت بمستخلص بذور الكتان (x40)

2- تأثير التجريع بمادة النفثالين على نسيج الكبد في الهامستر:

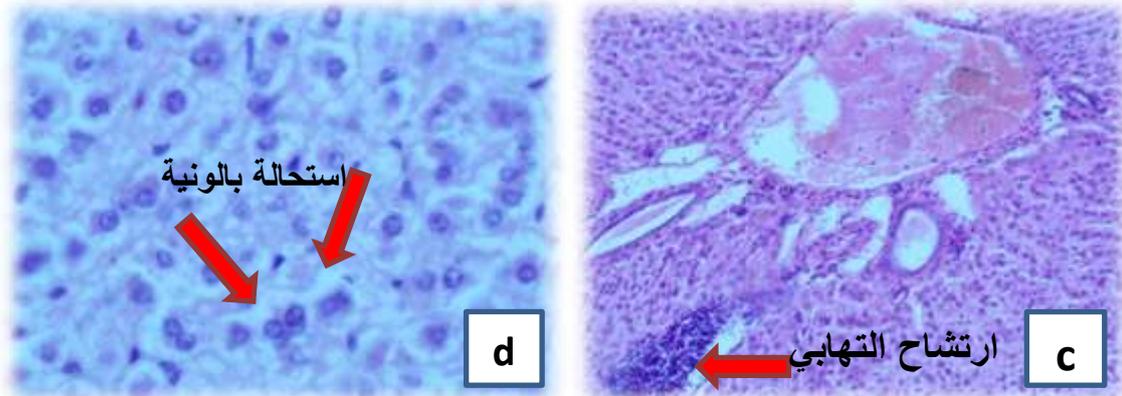
أظهرت نتائج الدراسة الحالية بعض التبدلات النسيجية الواضحة في أكباد حيوانات المجموعة الثالثة التي جرعت بمادة النفثالين، والتي تضمنت وجود تنخرات واضحة حول الوريد المركزي (CV) في المسافات البابية مع ظهور احتقان وعائي شديد وتنخرات بؤرية متفرقة ضمن الفصيصات الكبدية ، وحدوث انتباجات خلوية Cellular Swelling حادة ومتكررة ، مع فقدان الخلايا لأنويتها وتخرب الأغشية السيتوبلازمية في جميع المقاطع النسيجية التي درست ، كما لوحظ وجود ارتشاحات التهابية لخلايا الدم البيض من عدلات Neutrophils ولمفاويات Lymphocytes في أماكن عديدة من نسيج الكبد المتضرر وبشكل خاص في المسافات البابية مع ظهور استحالات بالونية في العديد من الخلايا الكبدية . الأشكال (2-4)



الشكل (2) مقطع نسيجي لكبد هامستر من المجموعة الثالثة التي جرعت بمادة النفثالين. ظهور الاحتقان الوعائي الشديد في الوريد المركزي والوريد البابي مع وجود ارتشاح ليمفاوي في المسافة البابية (X10)



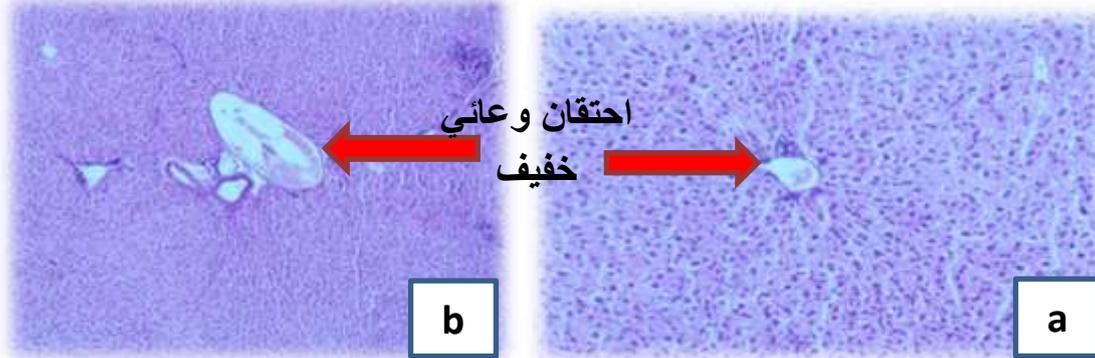
الشكل (3) بعض المقاطع النسيجية في أكباد حيوانات المجموعة الثالثة التي جرعت بمادة النفثالين. (a) احتقان شديد بالوريد المركزي الوفير بالكريات الحمر ، (b) تنخرات واضحة ضمن النسيج الكبدي وتمزق الأغشية واختفاء أنوية كثير من الخلايا (x40)



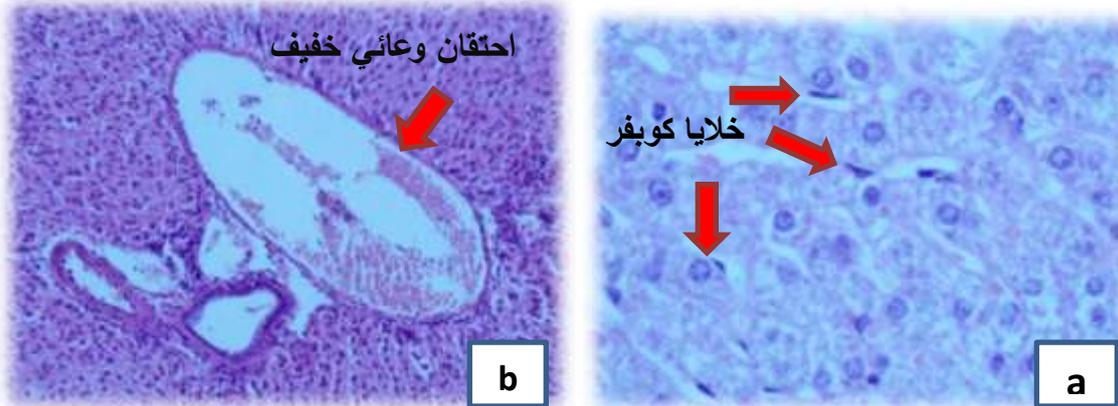
الشكل (4) بعض المقاطع النسيجية في أكباد المجموعة الثالثة التي جرعت بمادة النفثالين. (c) احتقان وعائي وظهور بؤر التهابية تتمثل بارتشاح التهابي لخلايا الدم البيض. (d) لاحظ استحالة بالونية وانتاج في خلايا الكبد وتأذي الأغشية الخلوية (X40)

3-تأثير التجريع المتزامن لكل من مستخلص بذور الكتان ومادة النفثالين على نسيج الكبد:

أظهرت نتائج الدراسة النسيجية لأكباد حيوانات المجموعة الرابعة التي جُرعت بجرعات يومية من المستخلص الكحولي لبذور الكتان والنفثالين تحسناً واضحاً في بينتها النسيجية مقارنة بالمجموعة الثالثة الجرعة فقط بمادة النفثالين ، حيث لوحظ احتقان وعائي خفيف عند الوريد البابي مع وجود استحالة بالونية دون وجود تنخرات مع توسع في الوريد المركزي بشكل معتدل مع النسيج الكبدي ، كما بدت الخلايا سليمة مع ملاحظة ارتشاح ليمفاوي خفيف وزيادة في عدد خلايا كوففر ، وهذا دليل واضح على نشاطها واستجابتها للالتهاب من أجل الحماية من أي أذية خلوية . الأشكال(5-6)



الشكل(5) بعض المقاطع النسيجية في أكباد المجموعة التجريبية الرابعة، (a) ظهور وريد مركزي متوسع بشكل معتدل مع النسيج الكبدي ، لا وجود لخلايا متضررة ضمن النسيج الكبدي ، (b) احتقان وعائي خفيف عند الوريد البابي مع ارتشاح ليمفاوي خفيف لخلايا الدم البيض (x10)



الشكل(6) بعض المقاطع النسيجية في أكباد المجموعة الرابعة ، (a) زيادة واضحة في أعداد خلايا كوففر التي تبطن الجيوب الدموية (b) احتقان وعائي خفيف مع استحالة بالونية واضحة دون وجود تنخرات أو تخرب الأغشية الخلوية (x40)

تتفق نتائج الدراسة الكيميائية الحيوية مع الدراسة النسيجية التي تظهر تضرر وتحزب الخلايا الكبدية وحدوث إجهاد تأكسدي وتشكل الجذور الحرة المؤكسدة الناتجة عن تجريع حيوانات التجربة بمادة النفثالين مما أدى إلى ارتفاع في تراكيز ALT,AST في مصل الدم ، فالنفثالين يستقلب في الشبكة الاندوبلازمية للخلايا الكبدية بوساطة السيتوكروم P-450 إلى 1-naphthol ويخضع إلى مزيد من الاستقلاب 1,2dihydro-1,2dihydroxynaphthalene مؤدياً إلى تطور حاسم لنخر الخلايا وسيطرة الإجهاد التأكسدي (Njoku,2014) .

تتفق هذه النتائج مع نتائج البحوث والدراسات الأخرى على الفئران والهامستر والأرانب والتي أظهرت ارتفاعاً في تراكيز الأنزيمات الناتجة عن تضرر الخلايا الكبدية تحت تأثير المعالجة بالباراسيتامول

(Mossanen and Tacke,2015)، ورباعي كلوريد الكربون (Kim,et al.,2010) ، ومضادات السرطان مثل Cisplatin (Abu-Raghif, et al.,2016) ، والكادميوم (Mumtaz, et al.,2019) .

كما تؤكد نتائج الدراسة الحالية التي استخدم فيها التجريع المتزامن للمستخلص الكحولي لبذور الكتان ومادة النفثالين تأثيراً وقائياً لهذا المستخلص في حماية الكبد من مظاهر الإجهاد التأكسدي المُحدث بمادة النفثالين ، تبين ذلك من خلال خفض تراكيز (ALT,AST) في مصل دم حيوانات المجموعة الرابعة كما أظهرت الدراسة النسيجية انخفاضاً كبيراً لجميع مظاهر النخر والضرر الخلوي في الأنسجة الكبدية ولم يلاحظ أي وجود لتنخرات بؤرية أو احتقان وعائي شديد وبخاصة الأوردة البابية أو استحالة بالونية مع انخفاض معدل الارتشاح الالتهابي لخلايا الدم البيض في أكباد حيوانات هذه المجموعة (الرابعة).

أظهرت الدراسة النسيجية زيادة في أعداد خلايا كوبر ، مما يدل على إثارته و تنشيطها في حالة التأذي الخلوي بمادة النفثالين ، كما لوحظ نشاط تجديدي للخلايا تجلت بمظاهر تجدد وانقسام بفعل المستخلص الكحولي لبذور الكتان وخاصة في أكباد حيوانات المجموعة الرابعة ، وهنا مما يؤكد احتواء مستخلص بذر الكتان على مضادات أكسدة تقلل من الإجهاد التأكسدي وتحمي الخلايا من الضرر المحدث بفعل مادة النفثالين.

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الدراسات والأبحاث العلمية السابقة التي أظهرت الدور الوقائي لزيت بذور الكتان في حماية الكبد من مظاهر الانتباخ الخلوي والتنخرات البؤرية وخفض تراكيز ALT و AST عند ذكور الفئران المُحدث بالكحول أو برباعي كلوريدالكربون CCl4 أو بمادة ثياكلوبريدThiacloprid (Zhang,et al.,2017;Hendawi,et al.,2016) كما تتفق نتائج هذه الدراسة مع الدور المهم للمستخلص الكحولي لبذور الكتان في خفض النخر النسيجي للكبد واحتقان الأوردة المركزية المحدث بعقار سترينوزوتسين Streptozotocin وحماية الغشاء المخاطي للقولون من الالتهاب و الضرر النسيجي المحدث بديكستران كبريتات الصوديوم (Zarepoor, et al.,2014; AL-Ani, et al.,2017) وتتفق النتائج أيضاً مع نتائج دور زيت بذور الكتان في منع الإجهاد التأكسدي وتعزيز مستويات (SOD,CAT,GPx,GST) ومظاهر النخر والانتباخ الخلوي لأنسجة الكبد المحدث بعديد السكاريد الشحمي lipopolysaccharide أو بمادة الرصاص (Abdel-Moneim,et al.,2011;Hussein,et al.,2016) وتقليل الإفراط في تراكم الدهون في الأنسجة الكبدية والاستحالة بالونية (Xu,etal.,2017;Xu,etal.,2013)، أيضاً تتفق مع نتائج الدراسات البحثية التي تبين احتواء مستخلصات بذور الكتان على مضادات الأكسدة الطبيعية مثل اللغنانات Lignans والحموض الفينولية Phenolic acids والفلافونيدات Flavonoids و Phenylpropanoid glucosoids و التانينات (Tannin) ، التي تتميز بقدرتها على منع الإجهاد التأكسدي وحماية أنسجة الكبد والأنسجة الأخرى من الأذية والضرر عل المستوى الخلوي (Kasote , 2013; Tungmunnithum, et al.,2018; Choi,et al.,2002) .

تشير نتائج الدراسة الحالية على أن الجرعات المستخدمة للمستخلص الكحولي لم تكن كافية لمنع الأثر السمي لمادة النفثالين بشكل كامل. وهذا ما أكدته المقاطع النسيجية لأكباد حيوانات المجموعة التجريبية الرابعة التي ظهر فيها بعض علامات الإجهاد التأكسدي مثل احتقان وعائي خفيف في الأوردة البابية واستحالة بالونية دون وجود تنخرات. تبين الدراسة النسيجية الحالية أن مستخلص بذور الكتان بجرعته المستخدمة حرض على زيادة أعداد خلايا كوبر مع ظهور نشاط تجديدي بالخلايا الكبدية في أكباد حيوانات المجموعة التجريبية الرابعة وهذا ما يدعم فكرة الدور الوقائي

لمستخلص بذور الكتان في حماية أنسجة الكبد وتؤكد قدرته على خفض الضرر النسيجي المُحدث بمادة النفثالين في أكباد هذه الحيوانات الأشكال(5-6).

الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- الأثر الوقائي للمستخلص الكحولي لبذور الكتان ضد التسمم الكبدي والآثار الضارة المُحدثَة بمادة النفثالين.
- 2- الدور المهم للمستخلص الكحولي لبذور الكتان المحفز على النشاط التجديدي والانقسام للكبد.
- 3- يوصى بدراسة تأثير المستخلص المائي لبذور الكتان والتعرف على المركبات الفعالة وحصرها بشكل محدد وواضح من أجل الاستعمال كمادة دوائية فعالة ضد اضطرابات الكبد.
- 4- ينصح بعدم استخدام خاطئ أو عشوائي لمادة النفثالين وخاصة الأطفال ويوصى باستعمال المستخلص الكحولي لبذور الكتان بشكل مطحون كمادة وقائية ضد التسمم الكبدي .

Reference:

- Alattar,H;Jhad,T. *Effect of passive smoking on some physiological and biochemical parameters in male rats Mus musculus Swiss*. Journal of Mesopotamia,vol(24),2013.
- AL-JUMAILY,F; AL-AZAWI,A. *hepatoprotective activity of lignan compound from flaxseed (linum usitatissimum l.) against acetaminopheninduced hepatotoxicity in rabbits*. WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES Iraq ,vol(3),2013,56-72.
- Ahmad,N; Rahman,Z, Akhtar,N, Ali,S.*Effects of Aqueous Methanolic Extract of Flax Seeds (Linum usitatissimum) on Serum Estradiol, Progesterone, Kidney and Liver Functions and Some Serum Biochemical Metabolites in Immature Female Rats*.Pakistan Veterinary Journal Pakistan.2011.
- Appendino,G; Bardelli,A. *Broccoli, PTEN deletion and prostate cancer: where is the link?*. Appendino and Bardelli Molecular Cancer ,vol(9).2010.
- Abdel-Salam,O; Youssef Morsy,S; Sleem,A. *the effect of different antidepressant drugs on oxidative stress after lipopolysaccharide administration in mice*. excli, Journal Egypt,vol(10),2011,290-203.
- Abdel-Moneim,A; Dkhil,M; Al-Quraishy,S. *The Redox Status in Rats Treated with Flaxseed Oil and Lead-Induced Hepatotoxicity*. Biol Trace Elem Res Egypt,vol(143),2011,457-457.
- Azwanida,N. *A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation*. Medicinal & Aromatic Plants UK,2015.
- Abo-Haded,H; Elkablawy,M; Al-johan,Z; Al-ahmadi,O; El-Agamy,D. *Hepatoprotective effect of sitagliptin against methotrexate induced liver toxicity*, RESEARCH ARTICLE,2017.
- Abbaoui,B; Riedl,K; Ralston,R; Thomas-Ahner,J; Schwartz,S; Clinton,S; Mortazavi,A. *Inhibition of Bladder Cancer by Broccoli Isothiocyanates Sulforaphane and Erucin: Characterization, Metabolism and Interconversion*,NIH,vol(56),2013.
- Al-Ani,I; Abired,A; Mustafa,B; Abdel Wahab,E; Azzubaidi,M. *Effect of Flaxseed Extract on the Liver Histological Structure in Streptozotocin Induced Diabetic Rats*, Department of Basic Medical Science MALAYSIA,vol(16),2017.

- Abu-Raghif , A.R; ahmed salih sahib, A.S; and hasan, S.A.*Hepatoprotective effects of thyme extract in Cisplatin-induced liver toxicity in rabbits*. Der Pharmacia Lettre, Vol: 8 (19), 2016, 24-28.
- Bhatia,A; Sharma,A; Patni,S; Sharma,L.*Prophylactic Effect of Flaxseed Oil against Radiation-induced Hepatotoxicity in Mice*. PHYTOTHERAPY RESEARCH India,vol(21),2007,852-859.
- Bhatia,A; Manda,K; Patni,S; Sharma,A. *Prophylactic Action of Linseed (Linum usitatissimum) Oil Against Cyclophosphamide-Induced Oxidative Stress in Mouse Brain*.JOURNAL OF MEDICINAL FOOD,vol(2),2006,261-264.
- Bernacchia ,R,preti R and vinci g .*Chemical Composition and Health Benefits of Flaxseed*, Austin Journal of Nutrition and Food Sciences,vol(2),2014,1045-1054.
- Bagchi,D; Balmoori,J; Bagchi,M; Ye,X; Williams,C; Stohs,S. *Comparative effects of TCDD, endrin, naphthalene and chromium (VI) on oxidative stress and tissue damage in the liver and brain tissues of mice*, Toxicology USA,vol(175),2002,73-82.
- Bogen,K; Benson,J; Yost,G; Morris,J; Dahl,A; Clewell,H; Krishnan,K; Omiecinski,K. *Naphthalene metabolism in relation to target tissue anatomy, physiology, cytotoxicity and tumorigenic mechanism of action*, NIH USA,vol(51),2018.
- Chen,Y; Myracle,A; Wallig,M; Jeffery,E.*Dietary broccoli protects against fatty liver development but not against progression of liver cancer in mice pretreated with diethylnitrosamine*, Journal of Functional Foods USA,vol(24),2016,57-62.
- Choi,J; Park,S; Park,M; Jeon,S. *Death from Naphthalene Poisoning Manifesting as Toxic Hepatitis: An Autopsy Case*, Korean J Leg Med,vol(41),2017,137140.
- Choi,C; Kim,S; Hwang,SChoi,B; Ahn,H; Lee,M; Park,S; Kim,S. *Antioxidant activity and free radical scavenging capacity between Korean medicinal plants and flavonoids by assay-guided comparison*. Plant Science,vol(163),2002,1161-1168.
- Chishty,S;Monika,B. *Health Benefits and Nutritional Value of Flaxseed- a Review*,vol(6),2016.
- Davaatseren,M; Jeon Hur,H; Jeong Yang,H; Hwang,j; Park,jJin Kim,H; Jung Kim,M; Young Kwon,D; Jeong Sung,M. *Taraxacum officinal (dandelion) leaf extract alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver*. Food and Chemical Toxicology Republic of Korea,vol(58),2013,30-36.
- Domitrovic,R; Jakovac,H; Romi´c,Z; Raheli´c,D; Tadi´c,Z. *Antifibrotic activity of Taraxacum officinale root in carbon tetrachloride-induced liver damage in mice*, Journal of Ethnopharmacology Croatia,vol(130),2010,569-577.
- Elmhdwi,M; Nasib,M; Attitalla,I. *The Curative Effect of Water Extracted From Pumpkin Seeds (Cucurbita Moschata) on Blood Lipid Level in Male Albino Mice Fed High Fat Diet*. INTERNATIONAL JOURNAL OF DRUG DISCOVERY AND HERBAL RESEARCH (IJDDHR) Libya,vol(5).2015,826-835.
- El-Sharaky,A; Newairy,AEweda,S; Kamel,M.*Bromobenzene-induced hepatotoxicity in male rats: the protective effect of flaxseed*. Toxicological & Environmental Chemistry Egypt,vol(94),2012,1000-1013.
- El-Maddawy,Z; El-Ashmawy,I. *Hepato-Renal and Hematological Effects of Diclofenac Sodium in Rats*, Global Journal of Pharmacology,vol(2),2013,123-132.
- Fadel,H;Darius,M;shhada,K. *Effect of aqueous extract of rosemary leaves on some liver function in rabbits after acetaminophen treatment*. Tishreen University Journal for Scientific Research and Studies,vol(37),2015.

- GALALY,S; AHMED,O; MAHMOUD,A. *thymoquinone and curcumin prevent gentamicin-induced liver injury by attenuating oxidative stress, inflammation and apoptosis*. journal of physiology and pharmacology, egypt;vol(65),2014,823-832.
- Ghareeb,D; Hussien,H; Khalil,A; El-Saadani,M; Ali,A. *Toxic effects of lead exposure on the brain of rats: Involvement of oxidative stress, inflammation,acetylcholinesterase, and the beneficial role of flaxseed extract*, Toxicological and Environmental Chemistry,vol(92),2010,187-195.
- Hussein,J;. Abo Elmatty,D; Medhat,D;, Mesbah,N;, Farrag,A; Fahmy,H.*Flaxseed oil attenuates experimental liver hepatitis*. Scholars Research Library,Egypt,vol(8),2016,142-150.
- Hendawi,M; Alam,R; Abdellatief,S. *Ameliorative effect of flaxseed oil against thiacloprid-induced toxicity in rats: hematological, biochemical, and histopathological study*, Environ Sci Pollut Res vol(23),2016,11855-11863.
- HALIGA,R; MOCANU,V; BADESCU,M. *Antioxidative and antiatherogenic effects of flaxseed, α -tocopherol and their combination in diabetic hamsters fed with a high-fat diet*, experimental and therapeutic medicine ,Romania,vol(9),2015,533-538.
- HwaJung,C; Seog,H; Choi,I; Choi,H; Yon Cho,H. *Effects of wild ginseng (Panax ginseng C.A. Meyer) leaves on lipid peroxidation levels and antioxidant enzyme activities in streptozotocin diabetic rats*. Journal of Ethnopharmacology South Korea,vol(98),2005,245-250.
- Juma KK, Maina SG, Muriithi JN, Mwangi BM, Mworio KJ, Mwonjoria MJ, Ngeranwa JN and Mburu ND. *Protective Effects of Urtica dioica and Cimetidine® on Liver Function Following Acetaminophen Induced Hepatotoxicity in Mice*, Journal of Developing Drugs,2015.
- Karadeniz,A; Cemek,M; Simsek,N. *The effects of Panax ginseng and Spirulina platensis on hepatotoxicity induced by cadmium in rats*. Ecotoxicology and Environmental Safety Turkey,vol(72),2009, 231–235.
- Khare,V; Kushwaha,P; Verma,S; Gupta,A; Srivastava,S; Rawat,A. *Pharmacognostic Evaluation and Antioxidant Activity of Urtica dioica L*,vol(3),2013,128-135
- Kim,H; Kim,J, Choi,J. *Hepatoprotective Effect of Pinoresinol on Carbon Tetrachloride-Induced Hepatic Damage in Mice*. Journal of Pharmacological Sciences Korea,vol(112),2010,105-112.
- Kasote,M. *Flaxseed phenolics as natural antioxidants*. International Food Research Journal India,vol(1),2013,27-34.
- Kristensen,M; Jensen,M; Aarestrup,J; Petersen,K; Søndergaard,L; Mikkelsen,M; Astrup,A. *Flaxseed dietary fibers lower cholesterol and increase fecal fat excretion, but magnitude of effect depend on food type*. Nutrition & Metabolism,2012.
- Li,S; Tan,Y; Wang,N; Zhang,Z; Lao,L; Wong,C; Feng,y. *The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases*, International Journal of Molecular Sciences USA,vol(16),2015,26087-26124.
- Lin,C; Wheelock,A; Morin,D; Baldwin,R; Lee,M; Taff,A; Plopper,C; Buckpitt,A, Rohde,A. *Toxicity and metabolism of methylnaphthalenes: Comparison with naphthalene and 1-nitronaphthalene*. Toxicology,vol(260),2009,16-27.
- Maity,t ; ahmad, a ; pahari,n ; subarna .g .*hepatoprotective activity of mikania scandens (1) willd against diclofenac sodium induced liver toxicity in rats*.asian j pharm clin res.vol5(2),2012,185-189

- Makni,M; Fetoui,H; Gargouri,N; Garoui,M; Jaber,H; Makni,M; Boudawara,T; Zeghal,N. *Hypolipidemic and hepatoprotective effects of flax and pumpkin seed mixture rich in x-3 and x-6 fatty acids in hypercholesterolemic rats*. Food and Chemical Toxicology Tunisia,vol(46),2008, 3714–3720.
- Makni,M; Sefi,M; Fetoui,H; Garoui,E;; Gargouri,N; Boudawara,T; Zeghal,N. *Flax and Pumpkin seeds mixture ameliorates diabetic nephropathy in rats*. Food and Chemical Toxicology Tunisia,vol(48),2010, 2407–2412.
- Mumtaz,S; Al,S; Khan,R; Andleeb,S; Ulhaq,,M; Khan,M; Shakir,H. *The protective role of ascorbic acid in the hepatotoxicity of cadmium and mercury in rabbits*. Environmental Science and Pollution Research Pakistan,2019.
- Mossanen,j; Tacke,F. *Acetaminophen-induced acute liver injury in mice, Laboratory Animals*,vol(49),2015,30-36.
- Mohamed,R; Ramadan,R; Ahmed,L. *Effect of Substituting Pumpkin Seed Protein Isolate for Casein on Serum Liver Enzymes, Lipid Profile and Antioxidant Enzymes in CCl4-intoxicated Rats*, Advances in Biological Research,vol(3),2009,9-15
- Njoku,D. *Drug-Induced Hepatotoxicity: Metabolic, Genetic and Immunological Basis*, International Journal of Molecular Sciences USA,vol(15),2014,6990-7003.
- Newairy,A; Abdou,H. *Protective role of flax lignans against lead acetate induced oxidative damage and hyperlipidemia in rats*, Food and Chemical Toxicology,vol(47) , 2009,813-818.
- Pandya,U; Saini,M; Jin,G; Awasthi,S; Godley,B; Awasthi,Y. *Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats*. Toxicology Letters USA,vol(115),2000,195-204.
- Rubin,J; Hameed,B; Gottfried,M; Lee,W; Sarkar,M.*Acetaminophen-induced Acute Liver Failure is More Common and More Severe in Women*. Clinical Gastroenterology and Hepatology,2017.
- Rizwan,S; Naqshbandi,A; Farooqui,Z, Khan,A; Khan,F. *Protective effect of dietary flaxseed oil on arsenic-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney*, Food and Chemical Toxicology India,vol(68),2014,99-107.
- Rizwan,S; Naqshbandi,A; Khan,F. *Dietary Flaxseed Oil Supplementation Mitigates the Effect of Lead on the Enzymes of Carbohydrate Metabolism, Brush Border Membrane, and Oxidative Stress in Rat Kidney Tissues* ,Biol Trace Elem Res,vol(15),2013,279-290.
- Ramachandran,A; Jaeschke,K.*Oxidative Stress and Acute Hepatic Injury*,HHS USA,vol(7),2019.
- Rehman,H; Aziz,A; Saggu,S; VanWert,A; Zidan,N; Saggu,s. *Additive toxic effect of deltamethrin and cadmium on hepatic, hematological, and immunological parameters in mice*, Toxicology and Industrial Health, Vol. 33(6),2017,495-502.
- Schreiner,C A. *Genetic toxicity of naphthalene: a review*. J Toxicol ,Environ Health , 6,2003, 161-183
- Stohs,S; Ohia,S; Bagchi,D. *Naphthalene toxicity and antioxidant nutrients*, Toxicology USA,Vol(180),2002,97-105.
- Sehirli,o;sener,G. *Protective effect of erdosteine against naphthalene-induced oxidative stress in rats*. Marmara Pharmaceutical Journal Turkey,vol(14),2010,67-73.
- Shaikh Omar,A. *The potential protective influence of flaxseed oil against renal toxicity induced by thioacetamide in rats*. Saudi Journal of Biological Sciences K.S.A,VOL(25),2018,1696–1702.

- Sivakumar,V; Sadiq,A; Rajan,M, Jayanthi,M; Paari,E. *Hepatoprotective Effect of Solanum xanthocarpum in Paracetamol Induced Hepatic Damage in Experimental Animals*, International Journal of Pharma Research and Health Sciences,vol(2),2014,125-130
- Tung,B; Hai,N ; Son,P. *Hepatoprotective effect of Phytosome Curcumin against paracetamol-induced liver toxicity in mice*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences Vietnam.vol(53),2017.
- Tungmunnithum,D; Thongboonyou,A; Pholboon,A; Yangsabai,A. *Flavonoids and Other Phenolic Compounds from Medicinal Plants for Pharmaceutical and Medical Aspects: An Overview*, medicines Thailand,vol(5),2018.
- Tour'e, A. and Xueming, X.. *Flaxseed lignans: source, biosynthesis, metabolism, antioxidant activity, bio-active components, and health benefits*. Comprehensive Review in Food Science and Food Safety,vol(9), 2010, 261-269
- Uchida,N; Filho,S; Cardia,G; Cremer,E; Comar,F; Silva,E; Amado,C; Cuman,R. *Hepatoprotective Effect of Citral on Acetaminophen-Induced Liver Toxicity in Mice*, Research Article,2017.
- Ujowundu,C; Nwaogu,L; Ujowundu,F; Oparaechi,N; Oyarebu,A.*Hepatotoxicity of Paraquat Dichloride and Ameliorative Effect of Nutritional Supplements*. Biochemistry & Molecular Biology Journal Nigeria,vol(4),2018.
- Viravaidya,K; Sin,A; Shuler,M. *Development of a Microscale Cell Culture Analog To Probe Naphthalene Toxicity*. Biotechnol. Prog,vol(20),2004,316-323.
- Voican,C; Corruble,E; Naveau,S; Perlemuter,G. *Antidepressant-Induced Liver Injury: A Review for Clinicians*. Mechanisms of Psychiatric Illness,vol(171),2014,404-415.
- Wang,M; Zhu,P; Jiang,C; Ma,L; Zhang,Z; Zeng,X; *Preliminary characterization, antioxidant activity in vitro and hepatoprotective effect on acute alcohol-induced liver injury in mice of polysaccharides from the peduncles of Hovenia dulcis*, Food and Chemical Toxicology China,vol(50),2012,2964-2970.
- Wang,J; Yang,Z; Lin,L ;Zhao,Z; Liu,Z; Liu,X. *Protective Effect of Naringenin Against Lead-Induced Oxidative Stress in Rats*. Biol Trace Elem Res,vol(146),2012,354359.
- West JAA, Pakehham G, Morin D, Fleschner CA, Buckpitt AR, and Plopper CG. *Inhaled naphthalene causes dose dependent clara cell cytotoxicity in mice but not in rats*.Toxicol Appl Pharmacol 173,2001, 114-119.
- Xu,J; Gao,H; Song,L; Yang,W; Chen,C; Deng,Q; Huang,Q. *Flaxseed oil and alphalipoic acid combination ameliorates hepatic oxidative stress and lipid accumulation in comparison to lard*. Lipids in Health and Disease China,2013.
- Xu,J; Rong,S; Gao,H; Chen,C; Yang,W; Deng,Q; Huang,Q; Xiao,L; Huang,F. *A Combination of Flaxseed Oil and Astaxanthin Improves Hepatic Lipid Accumulation and Reduces Oxidative Stress in High Fat-Diet Fed Rats*, nutrients China,2017.
- Yang,S; TSENG,J; CHANG, Y; CHEN,Y. *Flaxseed Oil Attenuates Nonalcoholic Fatty Liver of Hyperlipidemic Hamsters*, J. Agric. Food Chem,vol(57),2009,5078-5083.
- You,Y; Yoo,S; Yoon,H; Park,J; Lee,Y; Kim,S; Oh,K ; Lee,J ; Cho,H; Jun,W. *In vitro and in vivo hepatoprotective effects of the aqueous extract from Taraxacum officinale (dandelion) root against alcohol-induced oxidative stress*. Food and Chemical Toxicology,vol(48),2010,1632–1637
- Zarepoor,L; Lu,J; Zhang,C; Wanasundara,J. *Dietary flaxseed intake exacerbates acute colonic mucosal injury and inflammation induced by dextran sodium sulfate*, J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2014.

- Zhang,X; Wang,H; Yi,P; Fan,H; Sun,L; Liu,Y. *Flaxseed oil ameliorates alcoholic liver disease via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice. Lipids in Health and Disease* China,2017.
- Zamzami,M; Baothman,O; Samy,F; Abo-Golayel,M. *Amelioration of CCl4-Induced Hepatotoxicity in Rabbits by Lepidium sativum Seed. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* Saudi Arabia,2019.
- Zhang,F; Zhang,Y; Wang,K; Liu,G; Yang,M; Zhao,Z; Li, Cai,j; Cao,j. *Protective effect of diallyl trisulfide against naphthalene-induced oxidative stress and inflammatory damage in mice. International Journal of Immunopathology and Pharmacology* China,vol(29),2016,205-216.