جامعة القادسية
كلية التربية
قسم علوم حياة

دراسة فسلجية وكيموحيوية ونسجية لتأثير مستخلص بذور العنب المحلي في الجرذان المصابة تجريبياً بآضطرابات الغدة الدرقية

رسالة مقدمة إلى

مجلس كلية التربية /جامعة القادسية وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان

من قبل

دلال تركي شطنان الجبري

بكالوريوس علوم حياة /كلية التربية /جامعة القادسية /2005

إشراف

أ.م.د. أحمد جاسم حسن النائلي

1439 هـ 2017 م

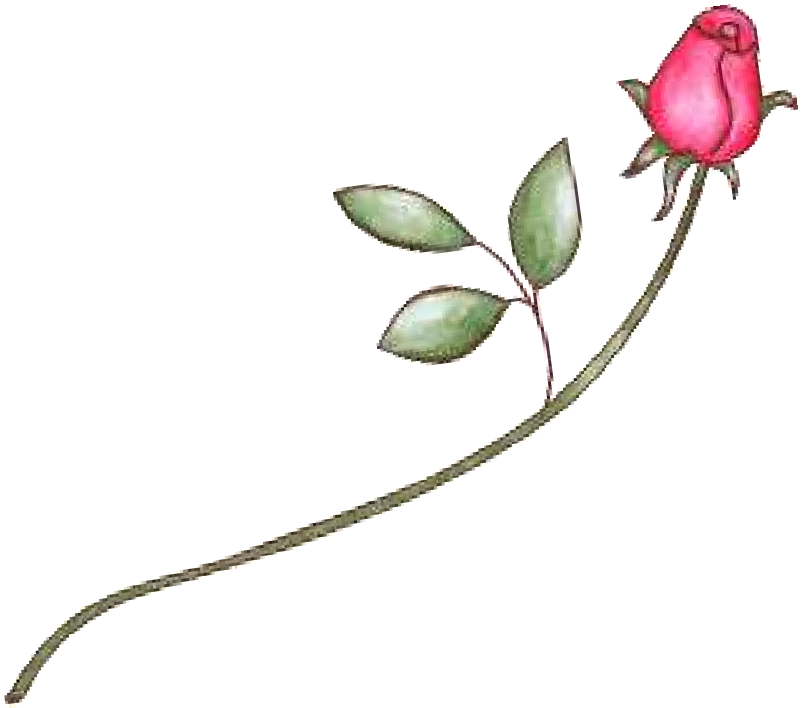
الإهداء

إلى من قدموا الغالي والنفيس . . .الى من بذلوا أرواحهم ليحيى

الوطن

الى من لولاهم ما أكتمل هذا العمل . . . الى الجيش والحشد الشعبي

شهداءً وأبطالاً . . .



اهدي ثمرة جهدي المتواضع

قرآن كريم

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿وَفِي الأَرْضِ قِطَعٌ مُّتَجَاوِرَاتٌ وَجَنَّاتٌ مِّنْ أَعْنَابٍ وَزَرْعٌ وَنَخِيلٌ صِنْوَانٌ

وَغَيْرُ صِنْوَانٍ يُسْقَى بِمَاءٍ وَاحِدٍ وَنُفَضِّلُ بَعْضَهَا عَلَى بَعْضٍ فِي

الأُكُلِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَاتٍ لِّقَوْمٍ يَعْقِلُونَ﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة الرعد / الآية (4)

الشكر والتقدير

الحمد لله حمدا لا يحصيه غيره دائما أبدا ولا يزول الا بملكه . .والصلاةَ الدائمة على نبي الرحمة محمد وعلى اله الطيبين الطاهرين الكرام. . .

لا تتسع الكلمات الا بمعانيها . .وبكل ما تحمل الكلمات من معاني الشكر والامتنان أتقدم به لمن كان مصباحاَ ينير دربي . .سندي ومتكئي ومأمني لأستاذي الدكتور أحمد جاسم .

وبكل الامتنان اتقدم بجزيل الشكر الى أسرتي الثانية كادر قسم علوم الحياة وأخص بالشكر والتقدير الدكتور جميل كريم والي والاستاذ المساعد الدكتور حيدر عبد الواحد والأستاذ المساعد الدكتور حسين عباس.

كل التقدير والاحترام أتقدم به لأساتذة وكلية الطب البيطري/جامعة القادسية وأخص منهم بالشكر الأستاذ المساعد الدكتور خليل كزار و الاستاذ المساعد علي محمد غازي.

بكل العرفان أتقدم بالشكر لزملائي كل منهم كان له دور بمعروف مرتضى ناصر و عراق حسن و كاظم حسوني ونهلة عدنان وهند عبد الزهرة ولكل من فاتني ذكر أسمائهم.

أقاربي وأصدقائي بكل الحب والتقدير أتقدم لهم بالشكر على كل سؤال و متابعة لأخباري على ابتسامتهم ودعائهم كان دعما لي للتقدم في عملي.

كل الشكر والامتنان لأهلي أمي، وأبي، وأختي، وأخوتي تحملوني كثيرا وبكل ما استطاعوا متفانين في منحي الجو المناسب للدراسة.

إقرار المقوم اللغوي

أشهد بان هذه الرسالة قد تمت مراجعتها من الناحية اللغوية، وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع :
الاسم : أ. خالد عبد فزّاع
التاريخ : / / ٢٠١٧

إقرار المشرف

أؤيد بان الرسالة الموسومة بـــ :(**دراسة فسلجية وكيموحيوية ونسجية لتأثير مستخلص بذور العنب المحلي في الجرذان المصابة تجريبياً بآضطرابات الغدة الدرقية)** قد أعدتها الطالبة (**دلال تركي شطنان الجبري**) بإشرافي وهي من متطلبات نيل شهادة الماجستير في علوم الحياة/ علم الحيوان.

التوقيع :
المشرف : أ.م. د. احمد جاسم حسن
التاريخ : / /٢٠١٧

إقرار رئيس قسم علوم الحياة

بناء على التوصيات المقدمة من قبل المشرف والمقوم اللغوي والعلمي، أرشح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع:
الاسم: أ.م.د **احمد جاسم حسن**
التاريخ : / / ٢٠١٧

جامعة القادسية
كلية التربية
قسم علوم الحياة
الدراسات العليا

اقرار لجنة المناقشة

نشهد بأننا أعضاء لجنة المناقشة اطلعنا على هذه الرسالة الموسومة بـ (**دراسة فسلجية وكيموحيوية ونسجية لتأثير مستخلص بذور العنب المحلي في الجرذان المصابة تجريبياً بآضطرابات الغدة الدرقية**) المقدمة من قِبل طالبة الماجستير(**دلال تركي شطنان الجبري**) وناقشنا الطالبة في محتوياتها وفيما له علاقة بها بتاريخ ٢٠١٧/١١/١٦ وأنها جديرة بالقبول لنيل شهادة الماجستير علوم في علوم الحياة / علم الحيوان بتقدير (امتياز).

رئيس اللجنة
التوقيع:
الاسم: د. أحسان ريسان ابراهيم
المرتبة العلمية: استاذ
التاريخ: / /٢٠١٧

عضو اللجنة
التوقيع:
الاسم: د. حيدر عبد الكاظم نغيش
المرتبة العلمية: استاذ مساعد
التاريخ: 27 / 11 / ٢٠١٧

عضو اللجنة
التوقيع:
الاسم: د. حسين عباس سلمان
المرتبة العلمية: استاذ مساعد
التاريخ: / /٢٠١٧

عضو اللجنة / مُشرفاً
التوقيع:
الاسم: د. أحمد جاسم حسن
المرتبة العلمية: استاذ مساعد
التاريخ: / /٢٠١٧

مصادقة عمادة كلية التربية
التوقيع:
الاسم: د. خالد جواد العادلي
المرتبة العلمية: أستاذ
المنصب: عميد كلية التربية
التاريخ: ٥ / ١٢ / ٢٠١٧

الخلاصة Summary

أجريت هذه الدراسة للتعرف على دور مستخلص بذور العنب **Grape seed extract GSE** في تقليل الآثار الجانبية لاضطرابات الغدة الدرقية في بعض المعايير الفسلجية للجرذان البيض المستحدث فيها هذه الاضطرابات، اذ تم في البداية استحداث قصور الدرقية بتجريع الجرذان البيض بعقار الكاربيمازول (30ملغم/كغم) وفرط الدرقية بتجريع الجرذان عقار الثايروكسين (20 ملغم/كغم) واستمر التجريع لمدة 15 يوماً وتم التأكد من حدوث قصور الدرقية بقياس هرمونات الدرقية وحصول انخفاض في **T4** و**T3** وارتفاع **TSH** وفرط الدرقية بارتفاع **T4** و**T3** وانخفاض **TSH**.

بعدها قسمت الحيوانات على مجموعتين مجموعة قصور الدرقية والتي شملت خمس معاملات، السيطرة تم تجريعها المحلول الفسيولوجي (0.9% Nacl) الى نهاية التجربة، المعاملة الأولى (**T1**) ضمت حيوانات مستحدث فيها قصور الدرقية تم تجريعها عقار الكاربيمازول (30ملغم/كغم)، المعاملة الثانية (**T2**) ضمت حيوانات سليمة تم تجريعها مستخلص بذور العنب (150 ملغم/كغم)، المعاملة الثالثة (**T3**) ضمت حيوانات مستحدث فيها قصور الدرقية وجرعت الكاربيمازول (30ملغم/كغم) و مستخلص بذور العنب 150 ملغم/كغم، المعاملة الرابعة (**T4**) ضمت حيوانات مستحدث فيها قصور الدرقية تم تجريعها عقار الثايروكسين (20 ملغم/كغم). أما مجموعة فرط الدرقية فشملت خمس معاملات، السيطرة تم تجريعها المحلول الفسيولوجي (0.9% Nacl) الى نهاية التجربة، المعاملة الأولى (**T1**) ضمت حيوانات مستحدث فيها فرط الدرقية جرعت عقار الثايروكسين (20 ملغم/كغم)، المعاملة الثانية (**T2**) ضمت حيوانات سليمة جرعت مستخلص بذور العنب (150 ملغم/كغم)، المعاملة الثالثة (**T3**) ضمت حيوانات مستحدث فيها فرط الدرقية وجرعت عقار الثايروكسين (20 ملغم/كغم) ومستخلص بذور العنب 150 ملغم/كغم، المعاملة الرابعة (**T4**) ضمت حيوانات مستحدث فيها فرط الدرقية وجرعت عقار الكاربيمازول (30ملغم/كغم).

بعد انتهاء مدة التجربة التي استمرت 30 يوماً، تم تخدير الحيوانات وتسجيل اوزانها وسحب عينات الدم من القلب مباشرة لغرض إجراء القياسات الكيموحيوية وبعد التضحية بالحيوانات تم أخذ عينات نسيجية من الغدة الدرقية والكبد والكلية.

أظهرت النتائج أنخفاضاً معنوياً (**P<0.05**) في تركيز هرموني **T4** و **T3** وارتفاع معنوي في هرمون **TSH** للمعاملة الاولى في مجموعة قصور الدرقية، اما المعاملة الثالثة فشهدت تحسناً في تركيز هرمون **T4** و **TSH** مقارنة مع المعاملة الأولى. في مجموعة فرط الدرقية اظهرت المعاملة الاولى ارتفاعاً معنوياً في تركيز هرموني **T4**و**T3** وانخفاض معنوي في تركيز **TSH** . أنخفض معنوياً الكسب الوزني للجسم والكبد والكلية للمعاملة الأولى والرابعة في مجموعة قصور الدرقية والمعاملة الاولى في مجموعة فرط الدرقية، واظهرت المعاملة الثالثة في قصور الدرقية تحسناً معنوياً في الكسب الوزني للجسم ووزن الكبد والكلية مقارنة مع المعاملة الاولى والرابعة، اما المعاملة الثالثة في فرط الدرقية فقد اظهرت تحسناً لم يصل الى درجة المعنوية في الكسب الوزني للجسم والكبد، المعاملة الثانية في كلتا المجموعتين اظهرت زيادة في الكسب الوزني للجسم ولم يلاحظ وجود فرق في وزن الكلية والكبد مقارنة بالسيطرة.

أنزيمات الكبد **AST** و**ALT** أرتفعت معنوياً للمعاملة الأولى والرابعة في قصور الدرقية في حين أظهر أنزيم **ALP** أنخفاضاً معنوياً لتلك المعاملتين مقارنة بالسيطرة، اما المعاملة الثانية والثالثة فلم تظهر فروق معنوية في تركيز **AST** و**ALP** واظهرتا ارتفاعاً معنوياً في تركيز **ALT** مقارنة مع السيطرة، كذلك اظهرت

المعاملة الاولى في مجموعة فرط الدرقية ارتفاعاً معنوياً في تركيز الانزيمات **AST** و**ALT** و**ALP** مقارنة بالسيطرة، اما المعاملة الرابعة للمجموعة نفسها اظهرت ارتفاعاً معنوياً في تركيز الانزيمين **AST** و**ALT** وانخفاض معنوي في تركيز **ALP** مقارنة مع السيطرة، في حيت تقاربت معنوياً تراكيز الإنزيمات الثلاثة للمعاملة الثانية والثالثة مع السيطرة.

أظهرت المعاملة الاولى والرابعة في مجموعة قصور وفرط الدرقية ارتفاعاً معنوياً في تركيز اليوريا والكرياتنين مقارنة مع السيطرة، في حين اظهرت المعاملة الثالثة في كلتا المجموعتين تحسناً معنوياً في خفض تركيز اليوريا والكرياتنين.

وارتفع معنويا تركيز الكوليستيرول والكليسريدات الثلاثية والدهون عالية الكثافة وواطئة الكثافة جدا للمعاملة الأولى في قصور الدرقية مقارنة مع السيطرة، في حين اظهرت المعاملة الرابعة للمجموعة نفسها انخفاضاً معنوياً في تركيز الكوليستيرول والبروتينات الدهنية عالية الكثافة وواطئة الكثافة وارتفاعاً معنوياً في تركيز الكليسريدات الثلاثية والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا مقارنة مع السيطرة، المعاملة الثالثة اظهرت تحسن في خفض تركيز الكوليستيرول والكليسريدات الثلاثية والبروتينات الدهنية عالية الكثافة وواطئة الكثافة جدا وتحسناً معنوياً في رفع تركيز البروتين الدهني منخفض الكثافة مقارنة مع السيطرة، المعاملة الأولى في مجموعة فرط الدرقية انخفض فيها معنوياً تركيز الكوليستيرول والكليسريدات الثلاثية والبروتين الدهني عالي الكثافة ومنخفض الكثافة جدا مقارنة مع السيطرة، أما المعاملة الرابعة فقد شهدت انخفاض معنوي في تركيز الكوليستيرول والكليسريدات الثلاثية والبروتين الدهني عالي الكثافة مقارنة مع السيطرة.

كما شهدت المعاملة الأولى في قصور الدرقية أظهرت ارتفاعاً معنوياً في تركيز **MDA** والكتاليز وحامض اليوريك وانخفض معنوياً الالبومين مقارنة مع السيطرة، كذلك ارتفع معنويا **MDA** والكتاليز وحامض اليوريك للمعاملة الرابعة مقارنة مع السيطرة، المعاملة الثالثة ارتفع فيها معنوياً الكتاليز والبليروبين مقارنة مع السيطرة، المعاملة الثانية ارتفع فيها معنوياً **MDA** وحامض اليوريك وانخفض معنوياً الالبومين. في مجموعة فرط الدرقية اظهرت المعاملة الاولى ارتفاعاً معنوياً في تركيز **MDA** والكتاليز وحامض اليوريك والالبومين وانخفض معنوياً البيروبين مقارنة بالسيطرة، كذلك المعاملة الرابعة ارتفع فيها معنويا **MDA** والكتاليز وحامض اليوريك وانخفض معنوياً البليروبين، المعاملة الثالثة تحسن فيها معنوياً تركيز **MDA** ولكنه مازال مرتفعا معنوياً مقارنة بالسيطرة كذلك ارتفع معنوياً تركيز حامض اليوريك وانخفض معنوياً تركيز الكتاليز والبليروبين مقارنة بالسيطرة.

أظهرت المقاطع النسيجية للغدة الدرقية في المعاملة الاولى من قصور الدرقية تنخر وتنكس في الخلايا المبطنة للجريبات الدرقية وكميات قليلة من ثايروكولبيولين، المعاملة الرابعة لوحظ وجود فقاعات وفرط تنسج وظهور بروزات اصبعية تمتد الى داخل الحويصلات، في مجموعة فرط الدرقية المعاملة الاولى اظهرت فرط تنسج واضح وانخفاض اعدادا خلايا **C-Cell**، المعاملة الرابعة اظهرت جريبات صغيرة تحتوي كميات قليلة من الثايروكلوبين، المعاملة الثالثة ظهرت بجريبات طبيعية تتكون من صف واحد من الخلايا ممتلئة بالثايروكولبين وتحتوي على خلايا **C-Cell** بشكل كثيف، المعاملة الثانية في كلتا المجموعتين ظهر نسيج الدرقية بشكله الطبيعي مع وجود خلايا **C-Cell**.

المقاطع النسيجية للكبد في المعاملة الاولى من قصور الدرقية أظهرت تنخراً واضحاً وتنكساً دهنياً واضحاً للخلايا الكبدية وارتشاحات للخلايا الالتهابية، اما المعاملة الثالثة فاظهرت الترتيب الهندسي الطبيعي لنسيج الكبد مع فرط تنسج بسيط في القناة الصفراوية. وفي مجموعة فرط الدرقية اظهرت المعاملة الاولى

اظهـرت توسـعاً بسـيطاً فـي الجيبانيـات وتنكسـاً دهنيـاً بسـيطاً كـذلك احتقـان الوريـد المركـزي، المعاملـة الرابعـة اظهـرت آحتقـان الوريـد المركـزي وفـرط تنسـج واضـح للقنـاة الصـفراوية مـع ارتشـاح بسـيط للخلايـا الالتهابيـة، فـي المعاملـة الثالثـة ، يلاحـظ أحتقـان بسـيط فـي الوريـد المركـزي مـع وجـود الترتيـب الشـعاعي الطبيعـي للخلايـا الكبديـة حول الوريد المركزي والخلايا الكبدية تظهر طبيعية وسداسية الأوجه.

امـا المقـاطع النسـيجية للكليـة فقـد ظهـرت فـي المعاملـة الاولـى لقصـور الدرقيـة النبيبـات الكلويـة متوسـعة ومحتقنـة وتنخـر واضـح للخلايـا المبطنـة للنبيبـات الكلويـة، المعاملـة الرابعـة أظهـر نسـيج الكليـة فيهـا نزفـاً واضـحاً داخـل النسـيج الكلـوي وانسـلاخاً بسـيطاً مـع تـنكس للخلايـا المبطنـة للنبيبـات الكلويـة، فـي حـين كـان نسـيج الكليـة للمعاملـة الثالثـة بشـكله الطبيعـي مـع توسـع بسـيط للنبيبـات الملتويـة وتـنكس بسـيط للخلايـا. فـي مجموعـة فـرط الدرقيـة أظهـر نسـيج الكليـة للمعاملـة الاولـى وجـود تـنكس بسـيط فـي الخلايـا المبطنـة للنبيبـات الكلويـة مـع وجـود نـزف داخـل النسـيج الكلـوي وأرتشـاح بسـيط لخلايـا الكليـة الالتهابيـة، امـا المعاملـة الرابعـة، فيظهـر ضـمور واضـح فـي الكبيبـات الكلويـة والنبيبـات الكلويـة الملتويـة متوسـعة بشـكل واضـح وتـنكس بسـيط فـي الخلايـا المبطنـة للنبيبـات، فـي حـين اظهـرت المعاملـة الثالثـة النسـيج الطبيعـي للكليـة كـذلك وجـود ظـاهرة اصـلاح، المعاملـة الثانيـة فـي كلتـا المجمـوعتين تظهر الكبيبات متوسعة ومتكاثرة وطبيعية ونبيبات ملتوية كلوية طبيعية ومبطنة بخلايا مكعبة.

قائمـة المحتويـات

الفصل الأول: المقدمـــة	3-1
1-المقدمة	1
(1-1): الهدف من الدراسة	2
الفصل الثاني: استعراض المراجـع	
(2–1) الغدة الدرقية Thyroid gland	3
(2–2) هرمونات الغدة الدرقية thyroid hormones	3
(2–2–1): تصنيع هرمونات الدرقية Synthesis thyroid hormones	3
(2–2–2): آلية عمل هرمونات الغدة الدرقية action mechanism of thyroid	4
(2–3): تنظيم عمل الغدة الدرقية Thyroid regulation	5
(2–4): وظيفة الغدة الدرقية Thyroid function	5
(2–5): أضطرابات الغدة الدرقية Thyroid disease	6
(2–5–1): قصور الدرقية Hypothyroidism	6
(2–5–1–1): أعراض قصور الدرقية وتأثيره على الجسم Symptoms of hypothyroidism and its effect on the body	7
(2–5–1–2): علاجات قصور الدرقية Hypothyroidism Treatments	7
(2–5–1–3): ليفوثايروكسين Levothyroxine	7
(2–5–2): فرط الغدة الدرقية Hyperthyroidism	8
(2–5–2–1):أعراض فرط الدرقية وأضراره على الجسم Symptoms of hyperthyroidism and its effect on the body	8
(2–5–2–2): علاجات فرط الدرقية Hyperthyroidism Treatments	8
(2–5–2–3): الكاربيمازول Carbimazole	9
(2-6) : العنب Vitis vinifwra	10
(2–6–1): لمحة تآريخية عن العنب historical overview of grapes	10
(2–6–1–1):وصف نبات العنب Description of grapes	10
(2–6–1–2):التركيب الكيميائي لبذور العنب Chemical composition of grape seeds	10
(2–6–1–3): ميكانيكية عمل مركبات مستخلص بذور العنب Mechanism of action of grape seed extract compounds	11
(2–6–1–4): استخدام العنب في مجال الطب البديل Grape use in alternative medicine	12
الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل	
(3–1–1): حيوانات التجربة Animal experimentally	14
(3–1–2): الأجهزة والأدوات المستخدمة Instruments and tools used	14
(3–1–3): المواد الكيميائية المستخدمة في التجربة Chemicals used in the experiment	15
(3–2–1): استحداث قصور وفرط الدرقية Development of hypothyroidism and hyperthyroidism	15

(3–2–2): تصميم التجربة Design of experiment	15
(3–3): مستخلص بذور العنب المائي Grape seed extract	16
(3–4): التضحية بالحيوانات وسحب الدم Sacrifice in animals and withdraw blood	17
(3–5): معايير الدراسة Parameters of study	17
(3–5–1): المعايير الهرمونية (تقدير تركيز الهرمونات T4 ، T3، TSH في المصل)	17
(3–5–2): المعايير الوزنية Weight parameters	17
(3–5–2–1): قياس وزن الجسم (الكسب الوزني) (غم) body weight	17
(3–5–2–2): قياس نسبة وزن الأعضاء/وزن الجسم Organ/body weight Ratio	18
(3–5–3): قياس فعالية أنزيمات الكبد Measure the effectiveness of liver enzymes	18
(3–5–3–1): تقدير فعالية الأنزيمات الناقلة للامين AST و ALT	18
(3–5–3–2): تقدير فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصل الدم ALP	19
(3–5–4): أختبارات وظائف الكلية Kidney function tests	20
(3–5–4–1): مستوى الكرياتينين في مصل الدم Measurement of serum Creatinine concentration	20
(3–5–4–2): قياس مستوى االيوريا في مصل الدم Measurement of serum urea concentration	21
(3–5–5): صور الدهون في المصل lipid profile	23
(3–5–5–1): تقدير مستوى الكوليستيرول في المصل Determining of Cholesterol in Blood	23
(3–5–5–2): تقدير مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم Determination of Triglyceride Level in Blood Serum	24
(3–5–5–3): مستوى الكوليستيرول للبروتين الدهني العالي الكثافة في مصل الدم Determination Cholesterol of High Density Lipoprotein (HDL-C) Level in Blood	25
(3–5–5–4): مستوى الكوليستيرول للبروتين الدهني واطئ الكثافة في مصل الدم Determination of Cholesterol of Low Density Lipoprotein – (LDL-C) Level in Blood:	26
(3–5–5–5): مستوى الكوليستيرول للبروتين الدهني وطئ الكثافة جدا في مصل الدم Determination of Cholesterol Very Low Density Lipoprotein (VLDL-C)	26
(3–5–6): الاكسدة – مضادات الأكسدة Oxidation - Antioxidants	26
(3–5–6–1) تقدير مستوى بيروكسيدة الدهن في الدم (المالونداياالديهايد) Determination of Lipid Peroxidation in Blood (Malondialdehyde)	26
(3–5–6–2): تقدير فعالية أنزيم الكاتليز Determination of Catalase	27
(3–5–6–3): تقدير الألبومين في مصل الدم Determination of serum albumin	28
(3–5–6–4) تقدير حامض اليوريك في مصل الدم Determination of Uric Acid in Blood	29
(3–5–6–5) قياس تركيز البيليروبين الكلي Total Bilirubin(BL) في مصل الدم	31
(3–5–7) تحضير المقاطع النسجية Histological section	31
(3–6): التحليل الإحصائي Statistical Analysis	33
(3–7): تم إستخدام برنامج Endnot في كتابة مصادر الرسالة	33
الفصل الرابع : النتائج	

(4–1): المعايير الهرمونية Hormone Parameters	34
(4–1–1): تقدير تركيز هرمون T3 في المصل	34
(4–1–2): تقدير تركيز هرمون T4 في المصل	34
(4–1–3) تقدير تركيز هرمون TSH في المصل	34
(4–2) : المعايير الوزنية Weight Parameters	37
(4–2–1) : معدل الكسب الوزني (غم) body weight	37
(4–2–2) : وزن الكبد (غم/100غم من وزن الجسم) Liver weight	37
(4–2–3) : وزن الكلية (غم/100غم من وزن الجسم) Kidney weight	38
(4–3): معدل تركيز انزيمات الكبد Liver Enzymes	41
(4–3–1): معدل تركيز الانزيم الناقل للامين AST	41
(4–3–2): معدل تركيز الانزيم الناقل للامين ALT	41
(4–3–3): معدل تركيز الانزيم الناقل للامين ALP	41
(4–4): إختبار وظائف الكلية Kidney function tests	44
(4–4–1): تركيز اليوريا في المصل Concentration of urea in the serum	44
(4–4–2): تركيز الكرياتنيين في المصل Serum creatinine concentration	44
(4–5): معدل صور الدهون Lpid profile	47
(4–5–1): معدل تركيز كولستيرول المصل (غم/ 100 \ديسيلتر) Concentration of serum cholesterol	47
(4–5–2): معدل تركيز الكلسيريدات الثلاثية المصل Concentration of serum triglycerides	47
(4–5–3): تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة في المصل Concentration HDL	47
(4–5–4): تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة في المصل ConcentrationLDL	48
(4–5–5): معدل تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة جدا في المصل ConcentrationVLDL	48
(4–6):الاكسدة – مضادات الاكسدة Oxidation - Antioxidants	52
(4–6–1): تركيز المالون ثنائي الالديهايد(MDA)	52
(4–6–2): تركيز انزيم الكتاليز	52
(4–6–3): تركيز حامض اليوريك	53
(4–6–4): تركيز البومين المصل	53
(4–6–5): تركيز البليبروبين المصل	53
(4–7): الدراسة النسيجية	57
(4–7–1):التغيرات النسيجية في الغدة الدرقية	57
(4–7–2):التغيرات النسيجية في الكبد	58
(4–7–3):التغيرات النسيجية في الكلية	58
الفصل الخامس : المناقشة	
(5–1): هرمونات الغدة الدرقية	69

(5–2): التغيرات الوزنية	71
(5–2–1): الكسب الوزني للجسم	71
(5–2–2): التغيرات في وزن الكبد	72
(5–2–2):التغيرات في وزن الكلية	73
(5–3): أنزيمات الكبد	75
(5–4): اليوريا والكرياتنين	77
(5–5) صور الدهون	78
(5–6): مضادات الأكسدة	81
(5–6–1): تركيز المالون ثنائي الالديهايد(MDA)	81
(5–6–2): تركيز الكتاليز	83
(5–6–3): حامض اليوريك uric acid	84
(5–6–4):الألبومين Albumin	85
(5–6–5): البليروبين Bilirubin	87
(5–7): الدراسة النسيجية	88
(5–7–1): الغدة الدرقية	88
(5–7–2): التغيرات النسيجية في الكبد	89
(5–7–3) :التغيرات النسيجية في الكلية	90
الاستنتاجات	92
التوصيات	93
المصادر العربية	94
المصادر الأجنبية	95
Summary	

قائمة الجداول

الرقم	العنوان	الصفحة
(3–2)	الأجهزة والأدوات المستخدمة	19
(3–3)	: المواد الكيميائية المستخدمة في التجربة	20
(4-1)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على هرمونات الدرقية في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً	46
(4-2)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على هرمونات الدرقية في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً	47
(4-3)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض المعايير الوزنية في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً	50
(4-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض المعايير الوزنية في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً	51
(4-5)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض أنزيمات الكبد في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً	54
(4-6)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض أنزيمات الكبد في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً	55
(4-7)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض أنزيمات الكلية في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً	58
(4-8)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض أنزيمات الكلية في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً	58
(4-9)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض صور الدهون في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً	62
(4-10)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض صور الدهون في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً	63
(4-11)	يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض مضادات الأكسدة في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً	68
(4-12)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض مضادات الأكسدة في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريبا	69

قائمـة الأشكـال

الرقم	العنوان	الصفحة
(1-2)	تصنيع هرمونات الغدة الدرقية	6
(2-2)	تنظيم عمل هرمون الغدة	7
(3-2)	الية عمل الكاربيمازول	13
(1-3)	1- جهاز السوكسليت 2- ثمار العنب المحلي 3- بذور العنب المحلي 4- طحين بذور العنب 5- مستخلص بذور العنب المائي الحار.	22
(1-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز هرمون الثايرونين ثلاثي اليود T3 (ملغم/ ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	47
(2-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز هرمون الثايروكسين T4 (ملغم/ ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	48
(3-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز هرمون المحفز لهرمونات الدرقية TSH (ملغم/ ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	48
(4-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل الكسب الوزني (غم) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	51
(5-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على وزن الكبد (غم/100غم من وزن الجسم) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	52
(6-4)	يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على وزن الكلية (غم/100غم من وزن الجسم) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	52
(7-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز الانزيم الناقل للامين AST (وحدة دولية/لتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	55
(8-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز الانزيم الناقل للامين ALT (وحدة دولية/لتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	56
(9-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز الانزيم الناقل للامين ALK (وحدة دولية/لتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	56
(10-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز اليوريا المصل (غم / ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	58
(11-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز الكرياتنيين المصل (غم / ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	58
(12-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز الكولستيرول في المصل (ملغم/100مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	63
(13-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز الكلسيريدات الثلاثية	64

	(ملغم/100مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	
(14-4)	الشكل(4–14): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة (ملغم/ 100مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	64
(15-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (ملغم/ 100مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	65
(16-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز البروتينات الدهنية واطئة جداً الكثافة (ملغم/ 100مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	65
(17-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على المالون ثنائي الالديهايد (مايكومول/لتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	69
(18-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل انزيم الكتاليز (نانوغرام/ لتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	70
(19-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز حامض اليوريك (غم 100 مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	70
(20-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز البومين المصل (غم / ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	71
(21-4)	تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز الليبروبين في المصل (غم/ ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً	71
(22-4)	الغدة الدرقية للسيطرة، يظهر النسيج طبيعي حيث الجريبات طبيعية وتحتوي كمية كبيرة من ثايروجلوبيولين (G) وملطنة بخلايا طلائية طبيعية (E) مع ملاحظة وجود خلايا C-Cell (C). 40xH&E	75
(23-4)	الدرقية (للمعاملة الثانية) في كلتا المجموعتين، تظهر جريبات متوسطة تحتوي على ثايروجلوبولين (F) ومبطنة بخلايا جريبية طبيعية (P)وتكاثر واضح لخلايا C-Cell (C) 40xH&E	75
(24-4)	الدرقية للمعاملة الاولى في قصور الدرقية، يلاحظ تنخر وتنكس في الخلايا المبطنة للجريبات الدرقية (G) و وجود كميات قليلة من ثايروجلوبيولين (C) كذلك وجود فقاعات وتفجات واضحة (V). 40xH&E	76
(25-4)	الدرقية للمعاملة الثالثة في قصور الدرقية، يلاحظ تكاثر في جريبات الدرقية والتي كانت بأحجام مختلفة وممتلئة بالثايروجلوبيولين (F) ومبطنة بخلايا طلائية مكعبة الشكل طبيعية (P) مع تكاثر خلايا C-Cell في النسيج البيني (C).	76
(26-4)	الدرقية للمعاملة الرابعة في قصور الدرقية، تظهر جريبات الغدة الدرقية حاوية على ثايروجلوبولين وتحتوي على فقاعات (V) كذلك يلاحظ وجود خلايا C-Cell (C) ايضا وجود فرط تنسج واضح في الخلايا المبطنة للجريبات ولوحظ تكون	77

	بروزات اصبعية (حليمية) ممتدة الى داخل بطانة الجريبات(P). 40xH&E	
(27-4)	المعاملة الأولى في فرط الدرقية، يلاحظ فرط تنسج واضح في الخلايا الجريبية (G) المبطنة للجريبات كذلك بعض الجريبات تظهر ممتلئة بـ ثايروجلوبولين (F) ولوحظ اعداد قليلة من خلايا C-Cell (C).40xH&E	77
(28-4)	المعاملة الثالثة في فرط الدرقية، يلاحظ جريبات متوسعة وممتلئة بـ ثايروجلوبولين (F) مع تكاثر كثيف لخلايا C-Cell (C) والخلايا الجريبية تظهر طبيعية وتتكون من صف واحد من الخلايا (P). 40xH&E	78
(29-4)	المعاملة الرابعة في فرط الدرقية، يلاحظ وجود جريبات صغيرة متكاثرة تحتوي على كمية قليلة جدا من ثايروجلوبولين (S) وتحتوي الجريبات على فقاعات كثيرة في بطانتها (V) واعداد قليلة من خلايا C-Cell (C). 40xH&E	78
(30-4)	الكبد للسيطرة، يظهر الترتيب الشعاعي الطبيعي لخلايا الكبد مرتبة بشكل حبال (R) حول الوريد المركزي(CV). 10xH&E	79
(31-4)	الكبد للمعاملة الثانية في كلتا المجموعتين، يلاحظ البنيان الهندسي الطبيعي للكبد حيث الترتيب الشعاعي الطبيعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي (CV) ووجود خلايا كوبفر (K) والخلايا الكبدية سداسية الاوجه (H). 40xH&E	79
(32-4)	الكبد للمعاملة الاولى في قصور الدرقية، يظهر تنخر واضح في الخلايا الكبدية(N) وتنكس دهني واضح داخل الخلايا الكبدية ونواة محيطية ممايمنحها شكل يشبه الخاتم (F) ولوحظ أرتشاحات من الخلايا الالتهابية داخل النسيج الكبدي (M). 40XH&E	80
(33-4)	الكبد للمعاملة الثالثة في قصور الدرقية، يلاحظ البنيان الهندسي الطبيعي للنسيج الكبدي حيث تظهر الخلايا الكبدية مرتبة بشكل حبال(R) والخلايا الكبدية طبيعية سداسية الاوجه(H) ولوحظ فرط تنسج بسيط في القناة الصفراوية(C). 40xH&E	80
(34-4)	الكبد للمعاملة الرابعة في قصور الدرقية، يلاحظ وجود توسع بسيط في الجيبانيات الكبدية مع تكاثر لخلايا كوبفر (K) بالاضافة الى وجود تنكس دهني بسيط(F). 40xH&E الشكل(4–36): المعاملة الاولى في فرط الدرقية، يلاحظ الوريد المركزي محتقن(C) وتوسع بسيط في الجيبانيات (S) كذلك وجود تنكس دهني بسيط(F). 40xH&E	81
(35-4)	الكبد للمعاملة الثالثة في فرط الدرقية، يلاحظ أحتقان بسيط في الوريد المركزي(C) مع وجود الترتيب الشعاعي الطبيعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي(R) والخلايا الكبدية تظهر طبيعية وسداسية الاوجه والبعض منها يظهر ثنائية النواة (B) مع تكاثر خلايا كوفير(K) واحتقان بسيط في داخل الجيبانيات(S). 40xH&E	81
(36-4)	الكبد للمعاملة الرابعة في فرط الدرقية، يظهر احتقان في الوريد المركزي(C) مع فرط تنسج واضح في القناة الصفراوية (H) وكذلك ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية (M). 40xH&E	82
(37-4)	الكلية للسيطرة، حيث تظهر الكبيبات طبيعية(G) ومحاطة بنبيبات كلوية	82

	طبيعية مبطنة بخلايا طلائية مكعبة طبيعية (C). 40xH&E	
(38-4)	الكلية للمعاملة الثانية في كلتا المجموعتين، تظهر الكبيبات متوسعة ومتكاثرة وطبيعية (G) ونبيبات ملتوية كلوية طبيعية ومبطنة بخلايا مكعبة (T). 40xH&E	83
(39-4)	الكلية للمعاملة الاولى في قصور الدرقية، يلاحظ النبيبات الكلوية متوسعة ومحتقنة (D) وتنخر واضح للخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية (G). 40xH&E	83
(40-4)	الكلية للمعاملة الثالثة في قصور الدرقية، حيث الكبيبات مستديرة ومتوسعة وطبيعية (G) مع توسع بسيط للنبيبات الملتوية الكلوية والتي تظهر مبطنة بخلايا مكعبة او عمودية واطئة وطبيعية (E) وتنكس بسيط في هذة الخلايا (R). 40xH&E	84
(41-4)	الكلية للمعاملة الرابعة في قصور الدرقية، يلاحظ وجود Tubular basophilia داخل النبيبات الملتوية (T) ونزف واضح داخل النسيج الكلوي (H) وانسلاخ بسيط مع تنكس للخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية (S). 40xH&E	84
(42-4)	الكلية للمعاملة الاولى في فرط الدرقية، يلاحظ وجود تنكس بسيط في الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية (G) مع وجود نزف داخل النسيج الكلوي (H) وأرتشاح بسيط لخلايا الكلية الالتهابية (M). 40xH&E	85
(43-4)	الكلية للمعاملة الثالثة في فرط الدرقية، تظهر الكبيبات كبيرة ومستديرة وطبيعية (G) والنبيبات الملتوية الكلوية تظهر مبطنة بخلايا مكعبة او عمودية طبيعية (C) كذلك وجود حالة اصلاح متمثلة بـ Tubular basophilia (T). 40xH&E	85
(44-4)	الكلية للمعاملة الرابعة في فرط الدرقية، يظهر ضمور واضح في الكبيبات الكلوية (A) والنبيبات الكلوية الملتوية متوسعة بشكل واضح (D) وتنكس بسيط في الخلايا المبطنة للنبيبات (R). 40xH&E	86

قائمــة المختصـرات

Abbreviation	Meaning
ACC	Aplasia cutis congenital
AGE	advanced glycation end product
ALT	Alanine Aminotransferase
ALP	Alkaline Phosphatase
AST	Aspartate Aminotransferase
BL	Bilirubin
CAT	Catalase
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
D1 deiodinase	Iodothyronine deiodinase
DIT	Diiodotyrosine
DOX	Doxorubicin
GFR	Glomerular filtration rate
GSE	Grape seed extract
HDL	High density lipoprotein
HL	hepatic lipase
LDL	Low density lipoprotein
LPL	lipoprotein lipase
MDA	Malondialdehyde
MIT	Monoiodotyrosine
NO	Nitric oxide
SOD	Superoxide dismutase
T4	Thyroxine
T3	Triiodothyronine
TBG	Thyroxin-binding globulin
TC	Total Cholesterol
TG	Triglyceride
TPO	Thyroid Peroxidase
TRH	Thyrotropin releasing hormone
TSH	Thyroid stimulating hormone
UA	Uric Acid
vLDL	Very Low density lipoprotein

(1-1): المقدمة Introduction

تعاطي الأدوية غالباً ما يتزامن معه بعض الآثار الجانبية لهذه الادوية، إذ أن نتائج الشفاء بالعقاقير وتأثيرها بالهدف يصاحبها أثار جانبية تلحق ضرراً ببعض أعضاء الجسم حتى غير المستهدفة بالعقار، وإذا لم يتم أدراك الضرر او الأثر الناجم قد تكون عواقبه موازية لنفع العلاج بالعقار (Huang *et al.*, 2011)، وبذلك يكون من المهم العمل على تقليل الآثار الجانبية لهذه الأدوية خاصة تلك التي يستمر تعاطيها لمدة طويلة تمتد لعدة أشهر او لمدى الحياة لما تسببه من أضرار على أجهزة الجسم.

ومن الأمراض الشائعة التي تصيب الإنسان هو حدوث اضطرابات في الغدة الدرقية والتي قد تكون اما قصور في إفراز الغدة الدرقية Hypothyroidism والذي قد يحدث بسبب نقص إفراز هرمون محرض الثروتروبين Thyrotropin releasing Hormone (TRH) او الهرمون المحفز للدرقية Thyroid Stimulating Hormone (TSH) او لحدوث خلل في الغدة الدرقية او نقص اليود في الجسم ومن أعراضه انخفاض معدل الايض والشعور بالبرد وبطء في التفكير والحركة، وعندها تتضخم الغدة الدرقية وتؤدي الى ما يدعى بـ جويتر Goiter نتيجة تحفيز الغدة الدرقية بواسطة هرمون TSH (Pinto & Glick, 2002).

أما الاضطراب الأخر هو إفراط إفراز الغدة الدرقية Hyperthyroidism يحدث نتيجة لتواجد أجسام مضادة في الدم مشابه لهرمون الغدة النخامية TSH وترتبط هذه الأجسام المضادة بمستقبلات هرمون TSH على الغدة الدرقية فتسبب تحفيزاً مستمراً للغدة الدرقية فتتضخم الغدة وتزداد إفرازاتها مؤدية الى ما يدعى بمرض جريف Grave's disease ومن أعراضه ارتفاع درجة حرارة الجسم وجحوظ العينين وتعرق زائد وتسارع غير منتظم لنبض القلب وانخفاض وزن الجسم (Segni, 2017).

إذ لايمكن لمن يعاني من هذه الاضطرابات أن يعيش بصورة طبيعية دون تعاطي جرعات العلاج المناسب للاضطراب الحاصل في الغدة الدرقية لأجل أداء الدور المهم لها في الفعاليات الأيضية للجسم (Jonklaas *et al.*, 2014).

ومن أهم هذه العلاجات عقار الثايروكسين (L-Thyroxine) المستخدم في علاج القصور الدرقي Hypothyroidism وعقار الكاربيمازول (Carbimazole) المستخدم في علاج الفرط الدرقي Hyperthyroidism، وعلى الرغم من فائدتهما المعروفة في تنظيم إفرازات الغدة الدرقية، الا انه قد لا يخفى إلحاقهما الضرر ببعض المعايير الفسلجية مثل مستوى الدهون، الكوليستيرول، الكليسريدات الثلاثية وفعالية إنزيمات الكبد والكلية وغيرها وقد يمتد الضرر الى تغيرات نسيجية وتغيرات وزنية، ومن هذه التأثيرات ارتفاع مستوى الكوليستيرول في قصور الدرقية واضطراب وظائف الكبد والكلية في قصور وفرط الدرقية وانخفاض معدل الكسب الوزني وتدهور دفاعات الجسم ضد الإجهاد ألتأكسدي المتمثل بحدوث خلل في تراكيز مضادات الأكسدة(Arora *et al.*, 2009, Mancini *et al.*, 2013).

ولـذلك كـان السـعي الحثيـث علـى التقليـل مـن آثـار العـلاج الكيميـائي مـن جانـب والانتفـاع مـن النباتـات الطبيـة مرتبطـاً بموروثهـا الشـعبي والتـاريخي مـن جانـب آخـر، والـذي يكـرس أهميتهـا فـي العـلاج والوقايـة مـن مختلـف الإصـابات المرضـية، لمـا تحويـه من مركبـات فعالـة، وعنـد الكـلام عن النباتـات الطبيـة واستخداماتها فـي مجـال العـلاج والوقايـة قـد لا يمـر ذكـر تلـك النباتـات دون الإشـارة بوضـوح لنبـات العنـب (Grape) *Vitis Vinifera* ودوره المشهود في العلاج او الوقاية لوفرة المواد الداخلة في بنيته التركيبية (Yadav *et al.*, 2009).

تعـزى الأهميـة الطبيـة لنبـات العنـب الـى وجـود المركبـات الفعالـة والمهمـة، ومنهـا الفلافونويـد Flavonoids، بوليفينـول Polyphenols، الانثوسـيانين Anthocyanin ومشـتقاتها مثـل ريسـفيراترول Resveratrol، والتـي يكون لها فوائد علاجية مختلفة مثل مقاومة الأكسدة، ومكافحة التسرطن والشيخوخة والسكري ومنها ما هو مضـادة للجـراثيم او مضـادات للفيروسـات، وكـذلك التقليـل مـن أضـرار الكبـد ومـن أمـراض القلـب، وقـد أجريـت دراسـات وبحوث عديدة حول ذلك، فقد أستخدم مستخلص بذور العنب لحماية الدماغ من أضرار العقارات والمواد الكيميائية (Abdou & Wahby, 2016)، كـذلك يسـتخدم مسـتخلص بـذور العنـب فـي زيـادة القـدرة علـى الإنجـاب وحمايـة الجهاز التناسلي (Hala *et al.*, 2010)، وأُستخدم مستخلص بذور العنب في طب الأسنان لحمايتها ومنحها القوة والمقاومة ضد الأمراض (Khaddam *et al.*, 2014).

(1-2): الهدف من الدراسة Aim of study

هـدفت الدراسـة الـى اختبـار قـدرة مسـتخلص بـذور العنـب مـن تقليـل الآثـار السـلبية الناتجـة مـن اضـطرابات الغـدة الدرقية وتأثير العقارات المستخدمة في علاج اضطرابات الغدة الدرقية على بعض المعايير الفسلجية التي شملت:

1-المعايير الوزنية: (وزن الجسم، وزن الكبد، وزن الكلية).

2- هرمونات الدرقية: (الثايروكسين و ثلاثي يوديد الثايروكسين والهرمون المحفز للدرقية).

3- أنزيمات الكبد: (الانزيمين الناقلين للامين، وأنزيم الفوسفاتيز القاعدي).

4- صـور الـدهون: (الكوليسـترول، الكليسـريدات الثلاثيـة، البروتينـات الدهنيـة عاليـة وواطئـة الكثافـة و واطئـة الكثافة جداً).

5- أختبارات وظائف الكلية: (الكرياتينين واليوريا).

6- الأكسدة- مضادات الأكسدة: (المالنوالدهايد، أنزيم الكتاليز، حامض اليوريك، الألبومين، البليبروبين).

7- دراسة التغيرات النسجية لبعض الأعضاء (الدرقية والكبد والكلية).

(2–1): الغدة الدرقية Thyroid gland

تُعد الغدة الدرقية من الغدد الصُم، وشكلها يشبه الفراشة تقع أسفل الحنجرة في الجانب الأمامي للعنق على جانبي القصبة الهوائية، والغدة الدرقية اكبر الغدد الصم حيث تزن 15-20 غرام (Guyton & Hall, 2006) ، وتتألف الغدة الدرقية من فصين بينهما نسيج غدي يسمى البرزخ، يتركب نسيج فصوص الغدة الدرقية من ما يقارب ثلاثة ملايين حويصلة يكون شكلها كروياً في الأنسان واللبائن، يتألف جدران الحويصلات من خلايا طلائية حرشفية او مكعبة تسمى خلايا الحويصلة Follicle cell ومركز الحويصلة مجوف مليء بمادة لزجة غروية Colloid، تتألف هذه المادة الغروية بشكل أساسي من بروتين درقي كروي Thyroidglobulin يشكل المصدر الوحيد لهرمونات الغدة الدرقية التي هي الثايروكسين (T4) Thyroxine وثلاثي يوديد الثايرونين Triiodothyronine (T3) (Jameson & Weetman, 2010).

يتم تزويد الغدة الدرقية بكميات وفيرة من الدم عن طريق الشريانين الدرقي السفلي والدرقي العلوي حيث تبلغ كمية الدم (80-120 مل/ دقيقة)، أما النسيج بين الحويصلات، فيتألف من أنسجة ضامة وأوعية دموية، كما توجد خلايا كبيرة الحجم تقع في جدران الحويصلة تبرز نحو النسيج بين الفصوص تدعى C-Cell تقوم بتنظيم محتوى الدم من الكالسيوم بواسطة إفرازها لهرمون الكالسيوتونين Calicitonin (Andersson, 2010).

(2–2): هرمونات الغدة الدرقية Thyroid hormones

تُعرف الغدة الدرقية بإفرازها لهرموني الثايروكسين (T4) Thyroxine الحاوي على أربع ذرات من اليود وثلاثي يوديد الثايرونين(T3) Triiodothyronine الحاوي على ثلاث ذرات من اليود من قبل الخلايا الحويصلية وهرمون الكالسيتونين Calcitonin من قبل الخلايا نظير الحويصلية.

تنتج الغدة الدرقية الثايروكسين وثلاثي يوديد الثايرونين من اتحاد اليود مع جريئتين من الحامض الاميني التايروسين (Nussey & Whitehead, 2013). تكون نسبة T4 المُصنع أعلى من نسبة T3 ولكن يعتبر T3 أكثر فعالية ويتحول T4 الى T3 في الكبد وبعض الأنسجة (Martini & Bartholomew, 2003).

(2–2–1): تصنيع هرمونات الدرقية Synthesis of thyroid hormones

1–**جمع اليود** Collecting iodine

يحصل الإنسان على ما يحتاجه من اليود من الغذاء اليومي وبعد عملية الهضم يكون اليود الممتص بصورته اللاعضوية Inorganic iodide بعد امتصاصه، ويصل اليود اللاعضوي الى الغدة الدرقية عن طريق مجرى الدم حيث يتم إدخاله بعملية نشطة او ما يدعى بالنقل الفعال Active transport حيث تبلغ كمية اليود داخل جريبات الغدة الدرقية (20-30) ضعف نسبة اليود في مجرى الدم (Chung, 2014)، إذ أن كمية اليود تتناسب طردياً مع كمية الغروان داخل الجريبات، وعكسياً مع فرط التنسج للغدة الدرقية (Zhang & Lazar, 2000).

2- **تأكسد اليود** Oxidation

تكون الخلايا في الغدة الدرقية قادرة على تصنيع الهرمونات بعد أن يتحول اليود الى صورته العضوية، ويتم ذلك عن طريق ارتباط ذرتين من اليود بعد فقدهما إلكتروناً الذي يتحول مع بيروكسيد الهيدروجين الى ماء وأوكسجين وهذه العملية تتم بمساعدة أنزيم Thyroid peroxidase (TPO) في الغشاء القمي للخلية الدرقية (Larsen *et al.*, 2003).

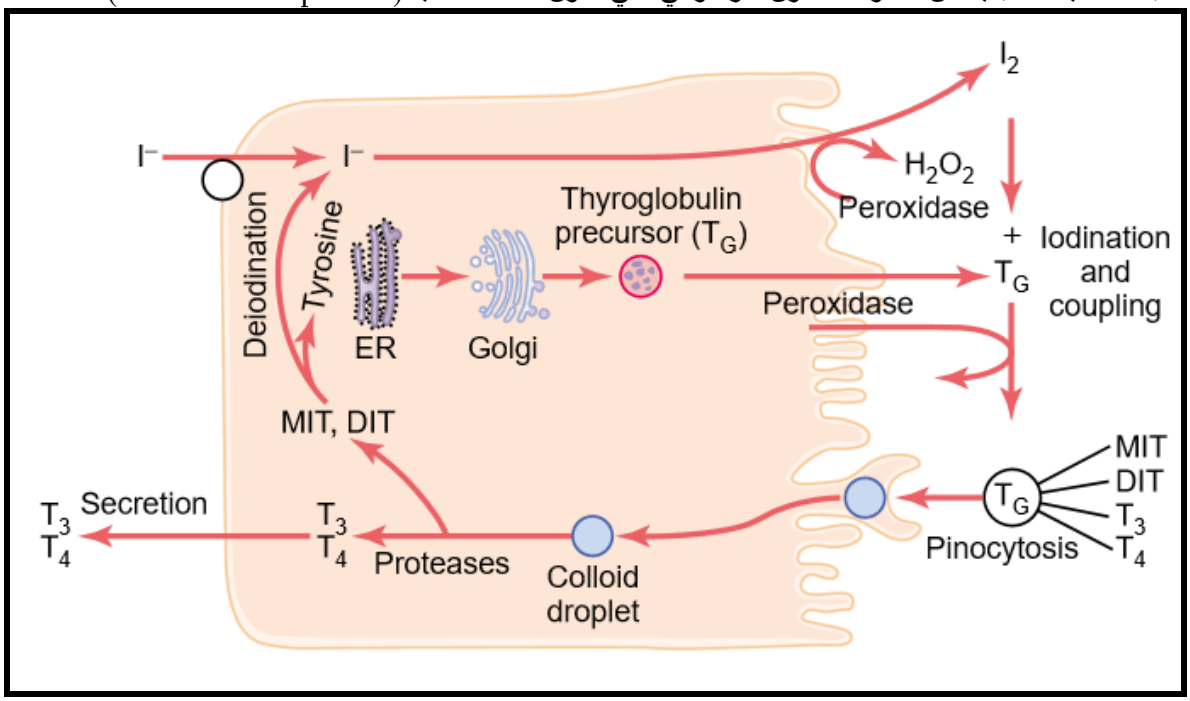
3–**ارتباط اليود بالتيروسين** Correlation Iodide and tyrosine

ينتج من ارتباط اليود بالتيروسين بالمواقع 3 ما يعرف بالتيروسين أحادي اليود Monoiodotyrosine (MIT) وارتباط اليود بالتيروسين بالموقع 3,5 ينتج التيروسين ثنائي اليود (DIT) Diiodotyrosine والاثنان يعرفان بالصورة غير الفعالة لهرمونات الدرقية(Reed, 2001, Dillmann, 2004). تتم هذه التفاعلات بفعل

أنـزيم Iodinase وضـمن الكلـوبين الـدرقي بعـدها يـتم ارتبـاط جزيئـه ثنـائي التيروسـين مـع بعضـها لتنـتج هرمـون الثايروكسين (T4) الحـاوي علـى أربعـة ذرات من اليـود ويـرتبط التيروسين ثنـائي اليـود مـع التيروسين أحـادي اليـود ليعطي ثلاثي الثيرونين T3 الحاوي على ثلاث ذرات من اليود (Jameson & Weetman, 2010).

4- تحرر هرمونات الدرقية Thyroid hormones Liberation

تـتمكن هرمونـات الدرقيـة مـن الانتقـال بالـدم والوصـول للخلايـا الهـدف بعـد أن تتحـرر مـن الكلـوبين الـدرقي أولاً وهـذه المهمـة تقـع علـى عـاتق الخلايـا الظهاريـة المبطنـة للجريبـات الدرقيـة ومـن خـلال سـطحها القمـي تقـوم بعمليـة الإدخـال الخلـوي Endocytosis للمـادة الغرويـة التـي يـتم تحللهـا بواسـطة الأجسـام الحالـة Lysosomes والتـي يقـوم بتحفيزها علـى عملية التحلل هرمون المحفز للدرقية Thyroid stimulating hormone (TSH) وبذلك تتحـرر هرمونـات T4 وT3 الـى مجـرى الـدم، نسـبة كبيـرة مـن هرمونـات الغـدة الدرقيـة تكـون مرتبطـة بالبروتينـات الناقلـة Carrier proteins في مجرى الدم لكي تصل الى الخلايا الهدف Target cell (Zhang & Lazar, 2000) اما النسبة الضئيلة المتبقية من T4وT3 تكون حرة وهي التي تكون فعالة فسلجياً (Zilva & Philip 2002).



الشكل (2-1): توضح تصنيع هرمونات الغدة الدرقية (Guyton & Hall, 2006).

(2-2-2): آليـة عمـل هرمونـات الغـدة الدرقيـة Mechanism of action thyroid

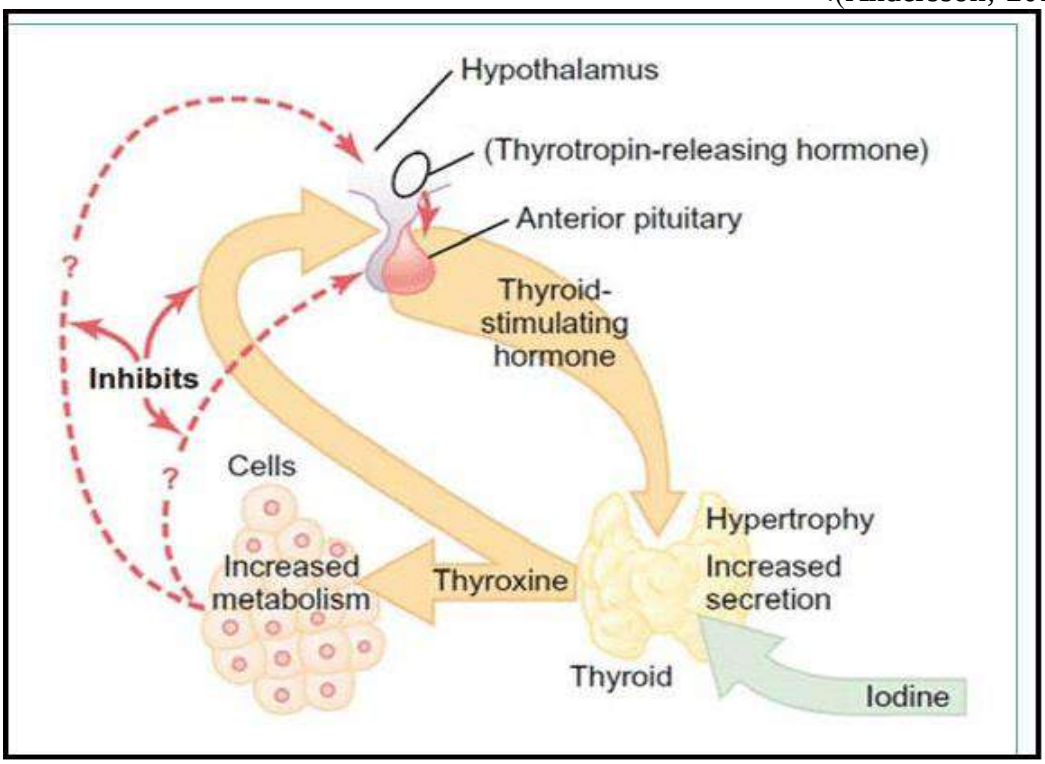
بعـد تصـنيع الدرقيـة لهرموناتهـا ولكـي تـتم وظيفتهـا فـي الأنسـجة الهـدف لابـد مـن تـوفر بروتينـات ناقلـة Transporter proteins والإنزيمـات الخاصـة بإزالـة اليـود Deiodinating enzymes ومسـتقبلات نوويـة Nuclear receptors (Jameson & Weetman, 2010)، تصل هرمونـات الغدة الدرقيـة الـى الخلايـا الهـدف بواسـطة ارتباطهـا ببروتينـات الـدم الناقلـة وبنسـبة كبيـرة تـرتبط مـع الكلوبيـولين الـرابط للثايروكسـين Thyroxin-binding globulin (TBG) يليـه بـروتين الألبـومين Albumin، أذ تصـل نسـبة هرمونـات الغـدة الدرقيـة المرتبطـة ببروتينـات الـدم الـى 99%، امـا النسـبة الضـئيلة المتبقيـة مـن هرمونـات الدرقيـة فتكـون حـرة وهـي الفعالة بايلوجياً (Zhang & Lazar, 2000).

ويُعد هرمون ثلاثي اليود T3 هو الشكل الأكثر فعالية بين هرمونات الغدة الدرقية لألفته العالية للمستقبلات في الأنسـجة الهـدف ولقلـة ارتباطـه بالبروتينـات الناقلـة (Hamann, 2009)، ويحتـاج T4 الـى أنـزيم نـزع اليـود

Diodinase ليتحول الى الشكل الفعال ويحدث في الأنسجة كالكبد والكلية والعضلات (Lingappa & Farey, 2000).

(2–3): تنظيم عمل الغدة الدرقية Thyroid regulation

تحفز الغدة الدرقية على تصنيع وإفراز هرموناتها الى مجرى الدم يتم بواسطة الهرمون المفرز من الفص الغدي للغدة النخامية Pituitary gland ويدعى هذا الهرمون بالمحفز للدرقية Thyroid stimulating Hormone (TSH) وعمله يكون حسب ميكانيكية التغذية الراجعة السلبية Negative feedback Mechanism، اذ يقل إفراز هرمون TSH عندما تكون نسبة T4 مرتفعة في الدم وبذلك يقل من قدرة الغدة الدرقية على إنتاج الثايروكسين, وعلى العكس يزداد إفراز هرمون TSH من قبل الغدة النخامية عندما ينخفض مستوى T4 في الدم لتحفز الغدة الدرقية على زيادة نشاطها وإفرازها للثايروكسين. يخضع إفراز هرمون TSH للسيطرة من قبل تحت المهاد Hypothalamus بواسطة هرمون Thyrotropin releasing hormone (TRH), أن أي خلل في عملية إفراز هرمون TSH يؤدي بالتالي الى خلل في عمل الغدة الدرقية (Andersson, 2010).



الشكل (2–3): يوضح تنظيم عمل هرمون الغدة الدرقية (Guyton & Hall, 2006).

(2–4): وظيفة الغدة الدرقية Thyroid function

تسيطر الغدة على معظم الفعاليات الحيوية في الجسم بواسطة هرموناتها وعندما يصيب الغدة الدرقية أضطراب ينعكس ذلك على تلك الفعاليات ومنها تنظيم معدل عمليات الايض لخلايا الجسم وتنظيم عمل جهاز الدوران ونمو الجهاز العصبي (Boelaert & Franklyn, 2005)، كما تساعد هرمونات الغدة الدرقية في امتصاص فيتامين B12 وحامض الفوليك Folic Acid الأساسين في تصنيع كريات الدم الحمر (Kelly, 2000)، وتسهم في عملية جريان الدم Blood flow من خلال زيادة معدل النتاج القلبي Cardiac output بزيادة معدل نبض القلب Heart rate، وتؤثر الهرمونات الدرقية في خلايا الجسم لوجود مستقبلات لها في الانوية (Hennemann *et al.*, 2001)، إن أرتباط هرمونات الغدة الدرقية بالمستقبلات في الانوية يحفز

لأستنساخ mRNA وهذا يؤدي الى زيادة بناء البروتينات الناقلة والتركيبية والهرمونات وتزداد نفاذية الأغشية الخلوية وبذلك تسرع التفاعلات الكيميائية (Bullock, 2001).

كما تؤثر هرمونات الدرقية على عملية التكاثر وتطور وتمايز الجهاز التناسلي في كلا الجنسين، ففي الذكور تؤثر هرمونات الغدة الدرقية على نمو خلايا Sertoli cell (Chamindrani Mendis-Handagama & Siril Ariyaratne, 2001) كما تُنظم في الإناث عمل هرمون الاستروجين Estrogen وفترات الطمث والرضاعة (Krassas, 2000).

(2-5): أضطرابات الغدة الدرقية Thyroid disorder

يطلق مصطلح اضطرابات الغدة الدرقية على الأمراض المختلفة التي تصيبها وتسبب اختلاف في تركيز مستوى هرموناتها في الدم وبذلك تقسم اضطرابات الغدة الدرقية الى قسمين قصور الغدة الدرقية Hypothyroidism وفرط الغدة الدرقية Hyperthyroidism.

(2-5-1): قصور الدرقية Hypothyroidism

يطلق قصور الغدة الدرقية عندما لاتصنع الغدة الكمية الكافية من هرموني T4، T3 التي من شأنها أن تُحافظ على الفعاليات الحيوية للجسم بشكلها الطبيعي وهناك أسباب كثيرة لقصور الدرقية، فقد تكون أسباب تتعلق بالدرقية وتصنيع هرموناتها، فقد يكون سببه خللاً في الدرقية نتيجة طفرات وراثية (Rodriguez *et al.*, 2012)، أو نقص كمية اليود التي يحصل عليها الجسم اللازمة لتصنيع هرمونات الغدة الدرقية (Booms *et al.*, 2016)، كذلك قد يحدث قصور الدرقية بسبب أمراض المناعة الذاتية Autoimmune disease او ما يسمى مرض هاشيموتو Hashimoto's disease حيث يهاجم الجهاز المناعي خلايا الغدة الدرقية عن طريق الخطأ مسببا تلف الخلايا وبذلك يقل عددها مؤدياً الى تناقص في كمية هرمونات الدرقية المُنتجة (Nanba *et al.*, 2009).

كما إن هناك أسباب ولادية فقد يُولد الأطفال بقصور الغدة الخلقي Congenital hypothyroidism إذ يصاب حديثي الولادة بقصور الغدة الخلقي بسبب علاجات تتعاطاها الأم أثناء مدة الحمل (Patil-Sisodia & Mestman, 2009)، كما أن التلف في الغدة النخامية Damage pituitary gland عند إصابتها بالأورام أو الإشعاع أو الجراحة كلها تؤدي الى خلل في إفرازها لهرمون المحفز الغدة الدرقية TSH وبذلك يؤثر على تحفيز الغدة الدرقية لصناعة الهرمونات (Bello & Bakari, 2012)، والاستئصال الجراحي Surgical removal للغدة الدرقية او لجزء منها بسبب اصابة الغدة بالعقد السرطانية أو بعض حالات مرض جريف Graves' disease قد يسبب في بعض الحالات قصور الغدة الدرقية (Kostic & Curcio, 2012).

كما إن تدهور بعض أعضاء الجسم كما في بعض حالات أختلال الكبد والتي يحدث فيها تليف للكبد وُجد أنها قد تتسبب في القصور الدرقي من خلال نقص مستويات هرمونات الغدة الدرقية في المصل (El-Feki *et al.*, 2016)، كذلك يتأثر مستوى هرمونات الغدة الدرقية في بعض حالات أختلال الكلى حيث ينخفض تركيز هرمونات الدرقية لدى المصابين بأمراض الكلى (Basu & Mohapatra, 2012).

توجد أسباب خارجية لقصور الغدة الدرقية مثل تعرض الجسم للسموم أو المواد الكيميائية بما في ذلك العقاقير الطبية، اذ إن العلاج الإشعاعي Radiation treatment الذي يستخدم لمعالجة بعض حالات مرض جريف او سرطان الغدة الدرقية بواسطة اليود المشع يؤدي الى ضمور الدرقية حيث يدمر خلايا الغدة الدرقية (Srikantia *et al.*, 2011)، كما أن بعض العقاقير الطبية يمكن أن تتعارض مع عمل الغدة الدرقية وتسبب قصور الدرقية، مثل الليثيوم Lithium المستخدم في علاج القلب حيث يتراكم الليثيوم في الغدة الدرقية ضعف نسبته في البلازما ويقوم بإعاقة أمتصاص اليود من قبل خلايا الغدة الدرقية ويحد من ارتباط اليود مع التيروسين والذي أدى بدوره الى زيادة المناعة الذاتية للجسم ضد الغدة الدرقية (Livingstone & Rampes, 2006) ويسبب انخفاض إنتاج هرمونات الغدة الدرقية وارتفاع مستويات TSH في الدم (Lazarus *et al.*, 2006).

كما وجد (Hamnvik *et al.*, 2011) إن العقار الطبي انترلوكين-2 Interleukin-2 المستخدم في علاج الأمراض السرطانية يؤدي الى قصور الدرقية بتحفيزه للأجسام المضادة للدرقية، كما أظهرت عدد من الدراسات أن الجرعات العالية من العقارات الطبية المستخدمة في علاج فرط الغدة الدرقية قد تؤدي الى القصور الدرقي (Fard-Esfahani *et al.*, 2014).

(2-5-1-1): أعراض قصور الدرقية وتأثيره على الجسم:

يسبب قصور الغدة الدرقية القزامة عند الأطفال وفي البالغين الاستسقاء المخاطي Myxoedema وانخفاض معدل الأيض في الجسم والشعور بالبرد ويؤدي الى بطء في الحركة والعمليات العقلية وعندما يكون سبب القصور الدرقي نقص اليود يحدث تضخم في الغدة الدرقية Goiter بسبب التحفيز المستمر للغدة الدرقية من قبل هرمون TSH ويمكن تحسس التضخم بشكل واضح في مقدمة العنق (Pinto & Glick, 2002).

يؤدي انخفاض مستوى هرمونات الدرقية الى انخفاض وتباطء في مستوى الفعاليات الحيوية في الجسم ويرافقها ظهور علامات مثل جفاف الجلد والتعب وتدهور الذاكرة (Bello & Bakari, 2012)، يتأثر الكبد والكلية بدرجة كبيرة بنقص هرمونات الغدة الدرقية، حيث تنظم هرمونات الدرقية جريان الدم في الكلية ومعدل الأيض في جميع الخلايا، وفي دراسة (Arora *et al.*, 2009) على المصابين بقصور الغدة الدرقية لوحظ ارتفاع تركيز الكرياتين Creatinine وحامض اليوريك Uric acid وزيادة ALT وAST، وكذلك لوحظ انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي GFR لدى المصابين بقصور الغدة الدرقية (Basu & Mohapatra, 2012)، كما إن نقص هرمونات الغدة الدرقية يؤدي الى عدم اكتمال تنسج خلايا نخاع العظم ومنه يؤدي الى فقر الدم (Kawa *et al.*, 2010)، كما تزداد أمراض تصلب الشرايين وزيادة الدهون مع نقص هرمونات الغدة الدرقية ويرتفع مالون داي الديهايد Malondialdehyde (Kochupillai, 2000, Karabağ *et al.*, 2010).

(2-5-1-2): علاجات قصور الدرقية:

أُستُخدمت لعلاج قصور الدرقية خلاصات من الغدد الدرقية المجففة للحيوانات المجترة Desiccated thyroid مثل الأغنام والخنازير والأبقار وهي اقل تكلفة ومصادرها طبيعية، ولكن قد تسبب أضراراً للقلب والشرايين بسبب اختلاف نسبة T4 الى T3 في الدم للإنسان عن ماهو عليه في تلك الحيوانات وقد تسبب الحساسية (Celi *et al.*, 2011, Hoang *et al.*, 2013)، ومن الأدوية المستخدمة في علاج قصور الدرقية ليوثيرونين Liothyronine او يسمى T3 الاصطناعي ويعطي نتائج سريعة ولكنه يعود بالضرر على القلب وعمر النصف له 1.5 يوم حيث يفضل عليه علاج ليفوثيروكسين Levothyroxine او يسمى T4 الاصطناعي حيث عمر النصف 7 يوم و يتحول باستمرار الى T3 وأكثر أستقرار من الناحية الكيميائية لذلك يعتبر الخيار الأفضل في الوقت الحالي لعلاج قصور الغدة الدرقية (Escobar-Morreale *et al.*, 2005).

(2-5-1-3): ليفوثايروكسين Levothyroxine

لأهمية هرمونات الغدة الدرقية ودورها في تنظيم عمليات الايض في الجسم لايمكن الاستغناء عنها لذلك لابد لمن يعاني من نقص في هرمونات الدرقية الخضوع للعلاج لسد ذلك النقص ومن أشهر العلاجات لقصور الغدة الدرقية هو ليفوثايروكسين Levothyroxine الذي يُعتبر بديلاً لهرمون الغدة الدرقية T4 (Bernareggi *et al.*, 2013).

وعلى الرغم من أهمية الليفوثايروكسين في سد النقص في هرمونات الغدة الدرقية فقد وجدت له آثار جانبية ضارة، فيما يخص الجهاز العصبي، فقد وجد تعرض بعض الأشخاص الذين يستخدمون الليفوثايروكسين الى عدم ثبات المزاج وهوس حاد (Verma *et al.*, 2013)، إن تأثير ليفوثيروكسين على خفض نسبة TSH في الدم يؤدي الى هشاشة العظام ونقص المعادن (de Melo *et al.*, 2015)، ويسبب تغيرات لنسيج الكبد نتيجة زيادة الطلب للأوكسجين وقلة التروية (Kawakami *et al.*, 2007)، ولعلاج الليفوثايروكسين اثر على وظيفة ونسيج الكلية حيث ترتفع نسبة الكرياتنين واليوريا في الدم وحدوث احتقان في النبيبات والأوعية الدموية وتورم في الكلية (Sakr *et al.*, 2015)، كما يسبب أجهاد تأكسدي وزيادة الجذور الحرة وارتفاع MDA وانخفاض في مضادات الأكسدة

ومنها الكتاليز(Majeed & Al-Azzawie, 2012)، وفي دراسة (Roos, 2014) بينت إن من يتعالج بـــLevothyroxine T4 تظهر لديهم أعراض أمراض القلب والأوعية الدموية وتصلب الشرايين وآلام الصدر.

(2-5-2): فرط الغدة الدرقية Hyperthyroidism

يقصد بفرط الدرقية أو ما يسمى بالانسمام الدرقي Thyrotoxicosis زيادة نشاط الغدة الدرقية الذي يؤدي الى زيادة إفراز هرموناتها في الدم، وأسبابه متعددة فمنها ما يتعلق بالغدة الدرقية نفسها والمتمثلة بمرض جريفز Graves' disease أو ما يسمى بمرض جويتر الجحوظي Exophthalmia goiter الذي يسبب جحوظ العينين بسبب انتفاخ الأنسجة حولهما وسببه مهاجمة الأجسام المضادة للغدة الدرقية Thyroid-stimulating antibody وهو من أمراض المناعة الذاتية حيث تنشط هذه الأجسام المضادة ضد مستقبلات الهرمون المحفز للدرقية TSH فتحفز الغدة على زيادة إفراز هرموناتها مسببة مرض جريفز (Weetman, 2000, Woeber, 2002).

كما أن النسبة العالية من اليود من شأنها أن تسبب فرط الغدة الدرقية (Ross *et al.*, 2016)، كذلك في بعض الحالات تنشأ عقد في الغدة الدرقية Multinodular goiter تقوم بزيادة إنتاج الغدة الدرقية لهرموناتها مسببة فرط الغدة الدرقية (Gozu *et al.*, 2010)، كما قد يحدث الفرط الدرقي بسبب الأورام السامة Toxic adenoma والتي تكون على شكل عقد في الغدة الدرقية تقوم بإفراز نسبة أعلى من هرمونات الغدة الدرقية (Corvilain *et al.*, 2000).

الغدة النخامية لها دور في تنظيم إفرازات الغدة الدرقية فأن الخلل او التورم الذي يصيبها ويسبب خللاً في إفرازها لهرمون المحفز للدرقية TSH فأن ذلك ينعكس على إفراز الغدة الدرقية لهرموناتها (Yovos *et al.*, 1981).

وهناك أسباب تتعلق بالعقارات الطبية التي يتعاطاها الشخص، اذ أن التعرض لجرعات عالية من عقار الليفوثايروكسين المستخدم في علاج قصور الدرقية يؤدي الى تعرض الجسم الى الآثار التي يسببها فرط الدرقية في الجسم (Sakr *et al.*, 2015)، كما أن بعض الأطفال يولدون مصابين بفرط الغدة الدرقية بسبب تعاطي الأمهات عقارات طبية تؤثر على الغدة الدرقية للجنين (Patil-Sisodia & Mestman, 2009).

(2-5-2-1): أعراض فرط الدرقية و أضراره على الجسم

ومن أعراضه تعرق غزير وأرتفاع درجة حرارة الجسم وتسارع نبض القلب غير المنتظم والعصبية ونقصان في الوزن، اذ إن هرمونات الدرقية تقوم بتنظيم الايض في خلايا الكبد وجميع خلايا الجسم أيضاً وأن أي زيادة في هرمونات الغدة الدرقية يؤثر على وظائف الكبد، فقد وجدت الدراسة التي قام بها (Khan *et al.*, 2010) إن المصابين بالفرط الدرقي يعانون من تليف الكبد وزيادة في إنزيمات الكبد بالإضافة الى قصور في عضلة القلب، كما يؤثر فرط الدرقية على الدورة الدموية بشكل عام وعلى الكلية من خلال النظام رنين-أنجيوتنسين-الألدوستيرون Renin–angiotensin–aldosterone وعلى مقاومة الأوعية الدموية والنتاج القلبي (Williams *et al.*, 2013)، أذ يؤدي فرط هرمونات الغدة الدرقية الى الإخلال في مكونات الدم، فيلاحظ تغيير شكل كريات الدم الحمر وعددها ونقص في خلايا الدم البيض (Drews, 2003)، وفي عدة دراسات اتضح أن لزيادة هرمونات الدرقية دور في زيادة الجذور الحرة والإجهاد التأكسدي للخلايا (Al-Rubae & Al-Musawi, 2013, Uma *et al.*, 2015).

(2-5-2-2): علاجات فرط الدرقية:

هناك طرائق متعددة لعلاج فرط الغدة الدرقية التي قد لاتخلو من الآثار الجانبية على الجسم ومنها استخدام العقاقير الطبية مثل حاصرات بيتا Beta-blockers وهي من الأدوية التي تعيق ارتباط الهرمونات بمستقبلاتها ودورها في علاج الفرط الدرقي أنها تقلل من الآثار السلبية لزيادة هرمونات الدرقية ولكن يبقى مستوى الهرمونات مرتفعاً في الدم وعمر النصف لهذه الأدوية قصير وقد لا تناسب بعض المرضى

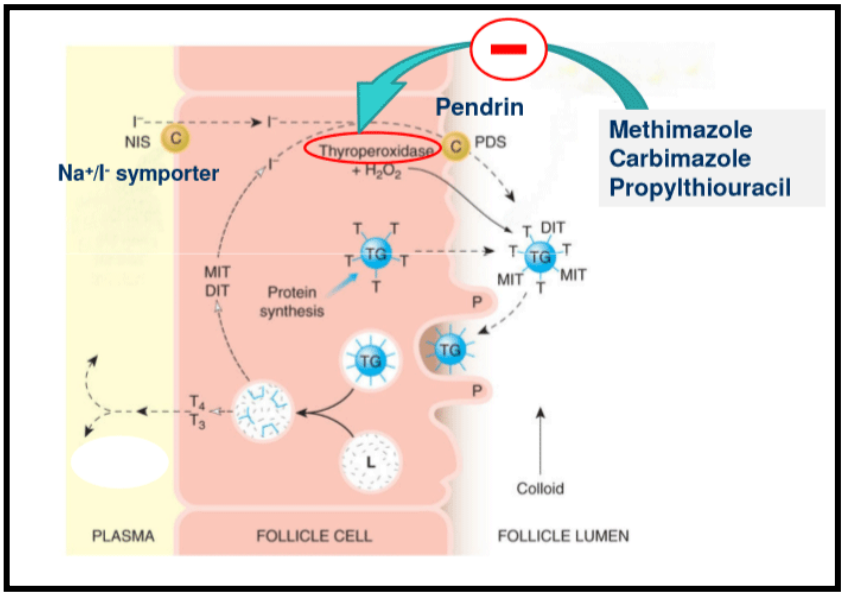
(Wald & Silver, 2003, Panzer *et al.*, 2004)، ومن أشهر الأدوية ميثيمازول Methimazole وكاربيمازول Carbimazole وبشكل اقل بروبيل ثيوراسيل Propylthiouracil على رغم من فائدة هذه الأدوية في معالجة الفرط الدرقي فإن لها من الآثار الجانبية الضارة على الجسم فقد تسبب الحساسية او تنتقل من الأم الحامل عبر المشيمة مسببة قصور الغدة الدرقية لدى الجنين وقد تسبب التشوهات الخلقية له (Diav-Citrin & Ornoy, 2002).

وفي بعض حالات الفرط الدرقي يستوجب التداخل الجراحي Surgery لاستئصال جزء من الغدة الدرقية او الغدة بأكمالها (Kaplan *et al.*, 2012)، بعض الإصابات بفرط الدرقية يستخدم لعلاجها اليود المشع Radio active iodine حيث تعد خلايا الغدة الدرقية الوحيدة القادرة على امتصاص اليود وبذلك تكون هدف اليود المشع فيقوم بتدميرها ومن آثاره الجانبية أن الاستمرار عليه يؤدي الى الاصابة بقصور الغدة الدرقية الدائم والتهابها واضطرابات الجهاز الهضمي وتضرر نخاع العظم والغدد التناسلية (Fard-Esfahani *et al.*, 2014).

(2-5-2-3): الكاربيمازول Carbimazole

الكاربيمازول Carbimazole وصيغته الجزيئية C7H10N2O2S من العلاجات المشهورة المضادة لفرط الدرقية عند امتصاصه من قبل الجهاز الهضمي يتحول الى الصيغة الفعالة المتمثلة بالميثيمازول Methimazole بصيغته الجزيئية C4H6N2S وان إلية عمل الكاربيمازول في علاج فرط الدرقية تكون من خلال تقليل امتصاص اليود اللاعضوي Inorganic Iodine من قبل الغدة الدرقية والحد من عمل أنزيم البيروكسيديز Peroxidase بتقليل تشكل ثنائي اليودوتيروسين di-iodotyrosine وإعاقة ارتباط التيروسين المؤيدن بالثايروكلوبيولين Thyroglobulin ومن ثم الحد من إنتاج هرمونات الغدة الدرقية T4 وT3 (Cooper, 2005) كما يوضحه الشكل(2-4).

من الآثار الجانبية للعلاج بالكاربيمازول التأثير على الجنين إذا كانت الأم الحامل تتعاطى الكاربيمازول وهو ينتقل عن طريق المشيمة الى الجنين فيؤدي الى إصابته بقصور الغدة الدرقية Hypothyroidism (Diav-Citrin & Ornoy, 2002)، و يسبب للجنين خلل في نمو الدماغ وعدم تنسج الجلد الخلقي Aplasia cutis congenita (ACC) وخلل في تكوين الغدد التناسلية وعيوب في تكوين فروة الرأس، ويؤدي الى اختلال وظائف الكبد ونسيجه Liver Dysfunction (Elston *et al.*, 2016)، ويسبب الحساسية واضطرابات في أجزاء الجهاز الهضمي وزيادة الكوليسترول (Kota *et al.*, 2013)، وفي دراسة (Day *et al.*, 2003) أظهرت إن لأستخدم عقار الكاربيمازول أثار جانبية على الأوعية الدموية والتهاب كلوي للكبيبات والنبيبات.



الشكل (2-4): يوضح الية عمل الكاربيمازول (Cooper, 2005)

(2-6): العنب Vitis vinifwra

تصنيف نبات العنب

Kingdom Planate
Division Magnoliophyta
Class Magnoliopsida
Order Vitales
Family Vitaceae
Genus *Vitis*
Species *V. vinifera*
(Urbi *et al.*, 2014)

(2-6-1): لمحة تآريخية عن العنب

عُرفت زراعة العنب في العراق منذُ زمن السومريين 3700 سنة قبل الميلاد ولظروف العراق الملائمة لنمو العنب ازدهرت زراعته في البلاد من الجنوب الى الشمال ويوجد في العراق أكثر من 75 صنفاً من العنب ومنها الكمالي والحلواني و بهرزي وغيرها (حسن, 2011)، والعنب من أكثر الفواكه زراعة في الحضارات القديمة، فقد وجدت بذور العنب المجففة مع المومياء في المقابر المصرية يعود تاريخها الى أكثر من 300 سنة قبل الميلاد وقد أستخدموا العنب والزبيب قديماً لصنع النبيذ وللتداوي وإشتهر العنب كعلاج لمشاكل الجلد ولأمراض العيون (Vitseva *et al.*, 2005). كما يمكن الأستفادة من كل جزء من نبات العنب أوراقه Leaves، بذوره Seeds، ثماره Fruit، سيقانه Stems، مستخلص بذوره Grape seed extract (GSE)، زيت بذوره Grape seed oil (GSO) وعصيره (Aldabaj, 2010).

فقد أُستخدمت أوراق العنب في علاج الألتهابات والقرحة وتحسين الدورة الدموية وتوقف النزيف ولعلاج البواسير(Sharma *et al.*, 2004)، كذلك أُستخدم الزبيب المجفف لعلاج الكبد والكلى والقرحة ولعلاج السرطان والكوليرا والغثيان والجدري والتهابات الجلد (LaValle *et al.*, 2000)، كما أن اليونان قديماً كانوا يستخدمون أوراق العنب للحفاظ على عمر الشباب من حياة الأنسان(Agarwal *et al.*, 2007).

(2-6-1-1): وصف نبات العنب

العنب من النباتات عديدة السيقان المتسلقة ويحتوي العنب على المحاليق الساقية التي تربط الأفرع الخضرية بأي شيء قريب منها لتعريض أوراق النبات للشمس ولتثبيت النبات(Strik, 2011)، أوراق نبات العنب كفية مفصصة متبادلة مسننة وقد تكون ملساء أو زغبية بحسب صنف العنب والبراعم الزهرية مختلطة ويحاط البرعم بحرشفتين بنية اللون توجد أسفلها خيوط صوفية تحمي البرعم من الظروف الخارجية، يتراوح عدد عناقيد البرعم الزهري من 1-3 عناقيد.

أما الأزهار فتتكون من كأس محتو على خمس سبلات وتويج محتوي على خمس بتلات متحدة تغطي المبيض والأسدية والتي يبلغ عددها خمس أسدية في زهرة العنب وتحتوي على مبيض يتكون من حجرتين وبداخل كل حجرة بويضتان (حسن،2011)، أما بالنسبة لثمرة العنب فهي عبارة عن عنبة Berry جدار المبيض فيها يكون لحمي ورخو وتكون محتوية على عدد من البذور قد يصل عددها الى أربعة (Hoye, 2009).

(2-6-1-2): التركيب الكيميائي لبذور العنب

تشكل المركبات الفينولية Phenolic compounds نسبة عالية من المركبات الفعالة في بذور العنب، ولها دور كبير في النمو والأستنساخ للنبات وحمايته من المسببات المرضية ومن ضرر الأشعة فوق البنفسجية وهذه المركبات لها فعالية تفوق فعالية بعض الفيتامينات (Scalbert *et al.*, 2005)، وتحظى المركبات الفينولية

باهتمام كبير لقدرتها العالية كمضادات أكسدة ولحماية الجهاز العصبي ووقاية القلب ولها دور في الوقاية من الأمراض السرطانية(Castillo-Pichardo *et al.*, 2009, Nichols & Katiyar, 2010).

يتنوع التركيب الكيميائي للمركبات الفينولية من مركبات بسيطة يتكون هيكلها من حلقة من C6 الى مركبات مبلمرة مثل التانينات Tannins يتحد مع حلقات المركبات الفينولية مجموعة واحد أو أكثر من الهيدروكسيل Hydroxyl groups، يرتبط بالمركبات الفينولية جزيئات متنوعة قد تكون سكريات أحادية، سكريات ثنائية، مجموعة امينية، أحماض عضوية، دهون، أحماض كاربوكسيلية وتشمل المركبات الفينولية مجموعتين كبيرتين من المركبات هي المركبات الفلافينويدية Flavonoids والمركبات اللافلافينودية Non-flavonoids (Crozier *et al.*, 2006).

كما يحتوي مستخلص بذور العنب على المركب Catechin والمركب Epicatechin وهما متشابهان بالتركيب الكيميائي ويختلفان فقط في مجموعة الهيدروكسيل المرتبطة بذرة الكاربون الثالثة وعلى الرغم من أن هذين المركبين يشكلان نسبة 3.8% من مستخلص بذور العنب لكن يملكان فعالية بايلوجية في المحافظة على الدماغ وتعزيز الذاكرة ووقاية الأوعية الدموية (Wang *et al.*, 2012)، يحتوي مستخلص على المركبات Epigallocatechin بنسبة1.4%، Epigallocatechin Gallate بنسبة 0.5%، بروتين Protein بنسبة 1.06% ويحتوي على الأحماض العضوية مثل Malic acid، Ketoglutarate، Acetic Acid بنسبة لاتزيد عن 1% والأحماض الفينولية مثل Gallic acid بنسبة منخفضة 0.01% (Yamakoshi *et al.*, 2002).

يُعد مركب Proanthocyanidins من مركبات الفلافونويدات والتي تكون نسبته عالية في مستخلص بذور العنب حيث تبلغ نسبته 89.3% وله انشطة متنوعة بفضل بنيته التركيبية ومنها مضاد للأكسدة والميكروبات والحساسية ويخفض الضغط ويثبط اكسدة الدهون الناتجة من الاجهاد التأكسدي ويحمي LDL من التأكسد وقدرته كمضاد للأكسدة تفوق فيتامين C بـ 20 مرة وضعف فيتامين E بـ 50 مرة وله استخدامات واسعة في مجال الصيدلة (Altıok, 2003)، أيضاً يحتوي مستخلص بذور العنب على نسب مختلفة من المركبات، رسفيراترول Resveratrol، برونثوسياندين Procyanidines، أنثوسياندين Anthocyanins، كورستين Quercetin، (Nassiri-Asl & Hosseinzadeh, 2016)، كاربوهيدرات Carbohydrates، أحماض سكرية Glycosides، دهون Lipids، أحماض امينية Amino acids (Nirmala & Narendhirakannan, 2011).

(2-6-1-3): ميكانيكية عمل مركبات مستخلص بذور العنب

مستخلص بذور العنب Grape seed extract لديه قدرة للقيام بفعاليات حيوية متعددة يستمد قدرته بكونهِ مضاداً للأكسدة Antioxidant (Cutts, 2014)، فبينما يكون للجذور الحرة في معدلها الطبيعي الناتجة من أستمرار الفعاليات الحيوية مثل تفاعلات الأوكسجين في المايتوكوندريا لإنتاج أدينوسين ثلاثي الفوسفات ATP والتي ينتج عنها جذور حرة بمعدل طبيعي يكون لها فوائدة فهي تدعم الأستجابة الخلوية وجهاز المناعة في الجسم ضد المسببات المرضية وبناء هياكل الخلايا (Pham-Huy *et al.*, 2008)، لكن عندما تكون الجذور الحرة أعلى من المعدل الطبيعي فإنها تعود بالضرر على الجسم حيث يحدث الإجهاد التأكسدي Oxidative stress مسببة تأكسد البروتينات وتضرر المادة النووية وتأكسد الدهون في أغشية الخلايا مؤدية الى موتها (Halliwell, 2007).

تقوم مركبات بذور العنب بعملها كمضادات للأكسدة من خلال تثبيط عمل بعض الأنزيمات الداخلة في التفاعلات المولدة للجذور الحرة مثل أنزيم الزانثين Xanthine Oxidase وهو مسؤول عن سلسلة من التفاعلات المولدة للجذور الحرة (Pervin *et al.*, 2014, Nassiri-Asl & Hosseinzadeh, 2016)، أو من خلال منح الهيدروجين للجذور الحرة لتستقر ودون أن تتحول مركبات بذور العنب الى جذور حرة (Llobera, 2012)، يحتوي نبات العنب على مضادات أكسدة في سيقانه وأجزاء الثمرة والجلد واللب وأعلى نسبة لمضادات الأكسدة تكون في بذور العنب (Pastrana-Bonilla *et al.*, 2003, Hernandez-Jimenez *et al.*, 2009).

(2-6-1-4): استخدام العنب في مجال الطب البديل

لاتقتصر أهمية العنب على القيمة الغذائية بل تتعدى ذلك الى الاستخدام في مجال الطب والتداوي لما يحتويه من مركبات كيميائية فعالة بيلوجياً وقد استخدمت مستخلصات بذور العنب في دراسات كثيرة تؤكد أهمية محتويات بذور العنب وتأثيرها في الجسم، إذ أنه أستخدم كمضادات حيوية ضد الأحياء المجهرية فمركبات الكاتكينات الموجودة في بذور العنب لها القدرة على تثبيط نمو البكتريا المسببة لتسوس الأسنان *Streptococcus mutans* وبكتريا *E. coli* (Furiga *et al.*, 2009, Nirmala & Narendhirakannan, 2011)، وتكون أنشطتها المضادة للالتهابات Activities anti-inflammation من خلال زيادة المناعة ومنع الإضرار التي تحدث على انوية خلايا الدم البيض بسبب الالتهابات وكذلك لمقاومة الجذور الحرة من قبل المركبات الفينولية أمراً مهما في عملها كمضادات للالتهابات (Terra *et al.*, 2009)، وعمل المركبات الفينولية المضاد للميكروبات Antimicrobial effects يكون بتثبيط نمو بعض البكتريا والفطريات والفايروسات حيث لدى هذه المكروبات تحسس اتجاه المركبات الفينولية (Radovanović *et al.*, 2009).

كما ان مركبات العنب تسرع التئام الجروح وتكوين ألياف الكولاجين وإعادة إصلاح الأنسجة والحد من الألتهابات في الجروح (Al Bayati & Enaad, 2013, Fakhim *et al.*, 2015)، المركبات البوليفينولية Polyphenols compounds الموجودة في ثمار العنب والتي تكون نسبتها عالية في بذور العنب (Chacón *et al.*, 2009) ومنها الأنثوسيانين Anthocyanins والفلافانول flavanols و وفلافونول Flavonols وريسفيراترول Resveratrol لها أنشطة بيولوجية متعددةBiological activities فهي تعمل مضادات للأكسدة والألتهابات وللميكروبات والشيخوخة وتعمل على وقاية القلب (Xia *et al.*, 2010).

وبذور العنب لها قدرة عالية على محاربة الجذور الحرة Free radical الناتجة من الإجهاد التأكسدي Oxidative stress، اذ تعمل كمضادات أكسدة لاحتوائها على العديد من المركبات الفينولية مثل البروانثوسياندين المعروف بفعاليته كمضاد لأكسدة الدهون التي تحدث بسبب بيروكسيد الهيدروجين H2O2 (Sano *et al.*, 2007)، كما أن للزيت المستخرج من بذور العنب دور في تنظيم أيض اللبيدات وخفض مستوى المالنوالدهايد MDA Malondialdehyde الذي يُعد من أهم نواتج عملية أكسدة الدهون وخفض الاصابة بتصلب الشرايين (El-Neily & El-Shennawy, 2011).

من جانب اخر تحتوي بذور العنب على مركب البروسياندين Procyanidine ويستخدم للوقاية من أمراض القلب التاجية Coronary heart diseases وهو من المركبات الفينولية التي لها دور فعال في معالجة الأمراض المزمنة Chronic diseases مثل تصلب الشرايين Atherosclerosis ومضادات للحساسية Anti allergy وأمراض القلب الوعائية Cardiovascular diseases وذلك من خلال منع أكسدة البروتينات الدهنية عالية الكثافة (Leontowicz *et al.*, 2002)، وللمركبات الفينولية فعالية كمضادات أكسدة تفوق فعالية فيتامين E وC بشكل كبير كمضادات للجذور الحرة (Nimse & Pal, 2015)، يقوم مستخلص بذور العنب بمعالجة الزيادة في الدهون Hyperlipidemia وخفض الكوليسترول بتنظيم التمثيل الغذائي لها من خلال قدرته المضادة للأكسدة (Adisakwattana *et al.*, 2010)، يقوم مستخلص بذور العنب بتنظيم الدهون في المصل (Pilehvar *et al.*, 2013).

تتأثر الكلى لدى المصابين بداء السكر ويزداد الإجهاد التأكسدي ويحدث نقص في مضادات الأكسدة الأنزيمية مثل الكتاليز Catalase والكلوتاثيون Glutathione وللحد من أضرار الكلى استخدم مستخلص بذور العنب لفعاليته المضادة للأكسدة (Mansouri *et al.*, 2011)، مستخلص بذور العنب Grape seed extract له دور في مقاومة ارتفاع السكر في الدم وذلك من خلال مقاومة الجذر الحرة والمحافظة على مستوى الكلوتاثيون وهو من مضادات الأكسدة اذ أن نقصه وزيادة الجذور الحرة هما من الأسباب الرئيسة لارتفاع السكر في الدم (Majeed *et al.*, 2008).

للمركبات الفينولية الموجودة في العنب نشاط مضاد للسرطان Anticancer activities من خلال تثبيط عمل المواد المسرطنة والإضرار التي تحدث على المادة النووية على شريط DNA (Lazzè *et al.*, 2009)، كما لها دور في مقاومة الشيخوخة Antiaging effects يكون من خلال نشاطها المضاد للأكسدة التي تسببها الجذور الحرة والتي تؤدي الى تلف الأنسجة والخلايا (Balu *et al.*, 2006).

كذلك يعمل مستخلص بذور العنب على تقليل الآثار الجانبية للأدوية على الكبد والكلية وبقية أجزاء الجسم، مثل علاج سيسبلاتين Cisplatin وهو من الأدوية المستخدمة في علاج السرطان والذي يؤدي الى أضرار نسيجية وتسمم كبدي Hepatotoxicity (Cetin *et al.*, 2011)، كما إن لمستخلص بذور العنب دور مهم في الوقاية من تسمم عضلة القلب Cardiotoxicity الذي يحدث بسبب الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي Doxorubicin (DOX) المستخدم في علاج أمراض الدم الخبيثة والأورام الصلبة (Al-Sowayan & Mahmoud, 2014, Olaku *et al.*, 2015)، ويسبب هذا العلاج تسمماً وإضراراً للكبد واختلال وظائفه وتدهور أنسجته ويُحد من هذه الإضرار بواسطة مستخلصات بذور العنب (Mokni *et al.*, 2015).

كذلك لمستخلص بذور العنب دور مهم في التقليل من التاثيرات السلبية للرصاص الموجود في الادوية والبيئة على اعضاء الجسم المختلفة (Waggas, 2012)، لمستخلص بذور العنب دور وقائي Protective effects مهم جدا لحماية الدماغ و DNA من التلف وحماية كريات الدم الحمر من الأنحلال بسبب الإجهاد التأكسدي (Hassan, 2013).

أشارت الدراسة التي قام بها El-Beshbishy *et al.* (2010) الى دور مستخلص بذور العنب في حماية نسيج الكبد وتحسن وظائفه للعقار Tamoxifen المستخدم في علاج سرطان الثدي والذي يسبب تدهور نسيج الكبد وتتلكؤ وظائفه، وفي دراسة قام بها Khudiar and Aldabaj (2015) عن فلوريد الصوديوم Sodium Fluoride المتوافر بنسبة عالية في مياه الشرب وينتج عن بعض أشكال التلوث وما يسببه من أثر ضار على وظائف الكبد ونسيجه والأقنية الصفراوية، حيث أشارت الدراسة الى دور مستخلص بذور العنب في حماية الكبد من ضرر فلوريد الصوديوم. كما يقوم مستخلص بذور العنب بدور وقائي للكلى ويمنع حدوث القصور الكلوي الذي يحدث عند العلاج بالمضاد الحيوي Gentamicin والذي يسبب تسمماً للكلية (Safa *et al.*, 2010).

3- المواد وطرق العمل

(3-1-1): حيوانات التجربة experimentally animal

أُجريت التجربة على الجرذان البيض ***Rattus norvegicus*** و كانت 80 جرذاً من الذكور البالغة وبعمر (3-4) أشهر وبأوزان تتراوح بين 200-250غم، تم أجراء التجربة في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة في كلية التربية/ جامعة القادسية، إذ وضعت الحيوانات في غرف مهيئة للحيوانات بإضاءة 14ساعة و10ساعة ظلام ووضعت الجرذان في أقفاص بلاستيكية أبعادها (50×35×15) ومغطاة بمشابك معدنية وفي مقدمتها معلف ومزودة بقناني أرواء خاصة بحيوانات التجارب في نهايتها حلمة وبسعة (500) مللتر، وأُعطيت الماء بحرية وأطعامها العليقة القياسية، وتم العناية بالنظافة والتعقيم ويتم بأستمرار تغيّر نشارة الخشب التي تستخدم كأفرشة لأرضية الاقفاص البلاستيكية.

(3-1-2): الأجهزة والأدوات المستخدمة في الدراسة الحالية Instruments and tools used

اسم الجهاز	الشركة	المنشأ
جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية Spectrophotometer	Cecil Instrument Limited	England
جهاز السوكسليت Soxhlet Apparatus	sorekara	Korea
حاضنة كهربائية Incubator	Gallenkamp	England
الميزان الحساس Melter AE 200	Sartouris	Germany
عدة تشريح Dissection Set	Elphor	Germany
جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Heraeus-Christ Gumby	Germany
جهاز الحمام المائي water bath	Karl-kob	Germany
مجهر ضوئيLight microscope	Olympus	Japan
شرائح زجاجية Slides	Standard	Germany
أغطية شرائح زجاجية covers Slides	Standard	Germany
مايكروبايبيت micropipette	SLamed	Germany
محرار دجيتال Digital Thermometer	Gallenkamp	England
مدفئة كهربائية Electric Fireplace	LG	Germany
ميزان الكتروني Electronic Balance	Heraeus-Christ Gumby	Germany
أطباق بتري Petri dishes	Zhejian INI Medical Devices	CHINA
أنبوب تغذية للحيوانات Reusable Feeding Tube	Elphor	Germany
خلاط كهربائي electric mixer	LG	Germany
ثلاجة Refrigerator	Ishtar	Japan

(3-1-3): المواد الكيميائية المستخدمة في التجربة

المادة الكيمياوية	الشركة المصنعة	المنشأ
كلوروفورم Chloroform	BDH	England
فورمالين Furmaline	BDH	England
كاربيمازول Carbimazole	Actavis,Bamstaple	England
ثايروكسين Levothyroxine	Actavis,Bamstaple	England
زايلول Xylol	Scharlau	Spanish
بيروكسيد الهيدروجين H2O2	Hopkin and Williams	England
محلول منظم Phosphate buffer	Hopkin and Williams	England
عدة قياس T4,T3,TSH	Biomerieux	France
Trichloro acetic acid (TCA)	Hopkin and Williams	England
Thiobarbituric acid (TBA)	Hopkin and Williams	England
عدة قياس الكوليستيرول Cholesterol kit	Bio Merieux AS,	France
عدة قياس البروتين الدهني عالي الكثافة-HDL cholesterol kit	Bio Merieux AS,	France
عدة قياس الانزيمات الناقلة للامينGPT, GOT kit	Giesse	Italia
عدة قياس الكلسيريدات الثلاثية Triglyceride kit	Bio Merieux AS,	France
عدة قياس الفوسفاتيز القاعدي ALP kit	Giesse	Italia
عدة قياس تركيز الالبومين في المصل Albumin kit	Rondax	England
حامض الفوسفوتنكستك (Phosphotungstic Acid	Bio Merieux AS,	France
عدة قياس تركيز البليبروبين في المصلBilibrubin kit	Bio Merieux AS,	France
عدة قياس مستوى الكرياتينين Creatinin kit	RANDOX	England
عدة قياس تركيز اليوريا في المصل Urea kit	Bio Merieux AS,	France

(3-2-1): استحداث قصور وفرط الدرقية

تم استخدام الكاربيمازول بجرعة 30 ملغم/كغم من وزن الجسم لآستحداث قصور الدرقية (Abdelatif & Saeed, 2009) وبعد خمسة عشر يوماً من التجريع تم سحب عينات دم للتأكد من حدوث قصور الغدة الدرقية فأظهرت النتائج انخفاض في تركيز هرمون T4,T3 وارتفاع تركيز هرمون TSH مما يدل على حدوث قصور في الغدة الدرقية.

كذلك تم آستخدام L-Thyroxine بجرعة 20 ملغم/كغم من وزن الجسم لاستحداث فرط (Jörns *et al.*, 2002)وبعد خمسة عشر يوماً من التجريع تم سحب عينات دم من الحيوانات للتأكد من حدوث فرط الدرقية وأظهرت النتائج أرتفاع في تركيز هرمون T4,T3 وانخفاض تركيز هرمون TSH وهذا يدل على حدوث فرط الغدة الدرقية.

(3-2-2): تصميم التجربة

بعد استحداث قصور وفرط الدرقية تم تقسيم الحيوانات الى مجموعتين رئيستين وكل مجموعة تضم خمس معاملات وكما يأتي:

المجموعة الأولى: مجموعة قصور الدرقية وقد شملت 40 حيوان قسمت الى خمس معاملات تضمنت كل معاملة ثمانية حيوانات وكالاتي:

1- السيطرة (C): تضمنت حيوانات جرعت المحلول الفسيولوجي (0.9% Nacl) لمدة 30 يوماً.
2- المعاملة الأولى (T_1): تضمنت حيوانات مستحدث فيها قصور الدرقية واستمر في تجريعها عقار الكاربيمازول 30 ملغم/ كغم من وزن الجسم (Abdelatif & Saeed, 2009) لمدة 30 يوماً.

3- المعاملة الثانية (T_2): تضمنت حيوانات سليمة جرعت المستخلص المائي لبذور العنب150ملغم/ كغم من وزن الجسم (Al-Sowayan & Mahmoud, 2014) لمدة 30 يوماً.
4- المعاملة الثالثة (T_3): تضمنت حيوانات مستحدث فيها قصور الدرقية وأُستمر في تجريعها عقار الكاربيمازول 30 ملغم/ كغم من وزن الجسم والمستخلص المائي لبذور العنب150ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة 30 يوماً.
5- المعاملة الرابعة (T_4): تضمنت حيوانات مستحدث فيها قصور الدرقية جرعت عقار الثايروكسين 20ملغم/ كغم من وزن الجسم لمدة 30 يوماً.

المجموعة الثانية: مجموعة فرط الدرقية وقد شملت 40 حيوان قسمت الى خمس مجاميع ضمت كل مجموعة ثمانية حيوانات وكالآتي:

1- السيطرة (C): تضمنت حيوانات جرعت المحلول الفسيولوجي (0.9% Nacl) لمدة 30 يوماً.
2- المعاملة الأولى (T_1): تضمنت حيوانات مستحدث فيها فرط الدرقية وأُستمر في تجريعها عقار الثايروكسين 20 ملغم/ كغم من وزن الجسم (Jörns *et al.*, 2002) لمدة 30 يوماً.
3- المعاملة الثانية (T_2): تضمنت حيوانات سليمة جرعت المستخلص المائي لبذور العنب150ملغم/ كغم من وزن الجسم (Al-Sowayan & Mahmoud, 2014) لمدة 30 يوماً.
4- ا المعاملة الثالثة (T_3): تضمنت حيوانات مستحدث فيها فرط الدرقية وأُستمر في تجريعها عقار الثايروكسين 20 ملغم/ كغم من وزن الجسم والمستخلص المائي لبذور العنب150ملغم/ كغم من وزن الجسم لمدة 30 يوماً.
5- المعاملة الرابعة (T_4): تضمنت حيوانات مستحدث فيها فرط الدرقية جرعت عقار الكاربيمازول 30 ملغم /كغم من وزن الجسم لمدة 30 يوماً.

(3-3): مستخلص بذور العنب المائي

تم شراء العنب الذي كان من النوع الكمالي (وتم اختياره على أساس عدد البذور وحجم البذرة داخل الثمرة) من الأسواق المحلية في محافظة الديوانية وشمل الاستخلاص على عدة خطوات والتي كانت كما يأتي:

1- عُزلت البذور من الثمار وتم تجفيفها في الظل لمدة أسبوع بعدها تم طحن البذور بواسطة الخلّاط الكهربائي وحفظ المسحوق في علب بلاستيكية لحين الاستخلاص في جهاز السوكسليت.
2- تم أستخدام جهاز السوكسليت Soxhlet Apparatus، و بحسب طريقة Harborne *et al.* (1979)

وتتم هذه الطريقة بوضع 50 غم من مسحوق بذور العنب في الجزء الوسطي من جهاز السوكسليت في كأس سليلوزية و500 مل من الماء في دورق أسفل جهاز السوكسليت وبدرجة 100م° يتبخر الماء ويرتفع البخار الى أعلى الجهاز حيث يوجد أنابيب تكثيف يمر منها ماء بارد فيتكثف البخار ويتساقط على مسحوق بذور العنب فيزداد البخار المتكثف حتى يمتلئ الجزء المحتوي على مسحوق بذور العنب ثم يتم إفراغه تلقائياً الى الدورق وهكذا تعاد العملية تكراراً حتى يصبح لون محتوى الدورق متلوناً بلون المستخلص. اما الجزء الحاوي على المسحوق يصبح لونه رائقاً.

3- بعدها يتم سكب المستخلص من الدورق الى أطباق بتري ووضعها في حاضنة بدرجة 50 م°ليتبخر الماء ويبقى المستخلص يتم جمعه ووضعه في حوافظ بلاستيكية الى حين أستخدامه في تجريع الحيوانات، الشكل(3-1) يمثل مراحل عمل مستخلص بذور العنب المائي الحار.

الشكل(3-1): يمثل 1- جهاز السوكسليت 2- ثمار العنب المحلي 3- بذور العنب المحلي 4- مسحوق بذور العنب 5- مستخلص بذور العنب المائي الحار.

(3-4): التضحية بالحيوانات وسحب الدم

بعد انتهاء التجربة تم وزن الحيوانات للحصول على الأوزان النهائية وضُحيت بالحيوانات بتخديرها أولا بمادة الكلوروفورم وسحب عينات الدم بحقنة من القلب مباشرة وبواقع (5-6) مل من كل المجاميع وُضع في أنابيب خالية من مادة مانعة للتخثر وترك الدم فيها ليتخثر ثم وضعها في جهاز الطرد المركزي للحصول على المصل ووضعه في انابيب بلاستيكية نوع ابندورف وحفظها في درجة حرارة **20-** مئوية لحين أستخدامه في قياس المعايير الكيموحيوية.

(3-5): معايير الدراسة Parameters of study

(3-5-1): المعايير الهرمونية (تقدير تركيز الهرمونات T4 ، T3، TSH في المصل)

تم قياس الهرمونات بأستخدام عدة قياس (Kit) بواسطة الجهاز Mini Vidas المصنع من الشركة الفرنسية Biomerieux بطريقة التنافس المناعي ومبدأ الطريقة يعتمد على التنافس على الارتباط بالأجسام المضادة بين الهرمون المراد قياسه وبين الهرمون الموسوم المعلوم التركيز والذي يتناسب تركيزه عكسياً مع تركيز الهرمون المراد قياسه مجهول التركيز ويقاس الهرمون الموسوم والمرتبط بالأجسام المضادة بآستخدام جهاز عداد الإشعاعات Gamma counter ويتم تحديد قيمة الهرمون في المصل بعد قراءة المنحي الذي يرسمه الجهاز للهرمون الموسوم المرتبط بالأجسام المضادة الذي يربط بين تركيز الهرمون الموسوم وعدد النبضات الإشعاعية المقروءة في الجهاز.

(3-5-2): المعايير الوزنية

(3-5-2-1): قياس معدل الكسب الوزني (غم)

تم مقارنة الأوزان الحيوانات عند بداية التجربة وعند نهايتها أي عند التضحية بالحيوانات ويحسب الكسب الوزني بحسب المعادلة :

الكسب الوزني (غم) = الوزن النهائي (غم) – الوزن الابتدائي (غم)

(3-5-2-2): قياس نسبة وزن الأعضاء/وزن الجسم Organ/body weight Ratio

بعد أكمال جمع عينات الدم تم تشريح الجرذان واستؤصلت منها أعضاء (الكبد والكلية) وتم إزالة الأنسجة الملتصقة بها ثم تسجيل أوزانها بواسطة الميزان الحساس وتم حساب نسبة وزن العضو(غم) الى وزن الجسم (غم) وحسب المعادلة الآتية :

النسبة المئوية لوزن العضو = وزن العضو (غم) / وزن الجسم (غم) ---------- X 100

وبعدها تم حفظ الأعضاء بالفورمالين (10%) لأجل الدراسات النسجية.

(3-5-3): قياس فعالية أنزيمات الكبد

(3-5-3-1): تقدير فعالية الأنزيمات الناقلة للامين AST و ALT

تم قياس فعالية الإنزيمات الناقلة للامين AST وALT بأستخدام عدة التحاليل Kit وهي مجهزة من شركة Giesse الإيطالية وأعتمدت الطريقة اللونية للعالمين Reitman and Frankel (1957) لتقدير الفعالية.

الكواشف المستخدمة Reagent used

1- المحلول الدارئ Buffer Solution

يتكون هذا المحلول من 100 ملي مول/لتر دارئ الفوسفات Phosphate Buffer واس هيدروجيني مقداره 7.4 والاسبارتيت L-aspartate بتركيز 100 ملي مول/لتر و2 ملي مول/لتر α-ketoglutarate والمحلول الجاهز للاستخدام يبقى مستقراً اذا تم حفظه بدرجة 2-8 سيليزية.

2- محلول 2، 4 Dinitrophenyl hydrazine

ويكون بتركيز 2 ملي مول/لتر، ويتم تخفيف محتوى علبة واحدة من الكاشف في لتر من الماء المقطر ولكي يبقى المحلول مستقراً يتم حفظه بدرجة 2-8 سيليزية.

3- المحلول القياسي Standard Solution

تؤخذ 4 مل من محلول دارئ الفوسفات Phosphate Buffer ويضاف له 1 مل من محلول البايروفيت والأس الهيدروجيني pH 7.4.

طريقة العمل تحضير المحاليل Procedure

1- محلول البلانك Blank Solution

يوضع في أنبوب الاختبار 0.5 مل من المحلول الدارئ ويضاف إليه 100 مايكروليتر من الماء المقطر ويرج جيدا.

2- محلول الاختبار Test Solution

تَتم اضافة 100مايكروليتر من المصل الى أنبوب الاختبار الحاوية على **0.5** مل من المحلول الدارئ ويرّج جيدا

3- محلول السيطرة Control Solution

وفي أنبوبة ثالثة يتم وضع 0.5 مل من المحلول الدارئ.

4- المحلول القياسي Standard Solution

في أنبوب الأختبار الرابع يوضع المحلول الدارئ **0.5** مل ويضاف له المحلول القياسي بحجم **100**مايكروليتر ويرج بشكل جيد.

طريقة العمل Procedure

توضع جميع الأنابيب في الحمام المائي لمدة 60 دقيقة لقياس أنزيم AST و 30 دقيقة لقياس أنزيم ALT وبدرجة حرارة 37 مئوية ثم بعد ذلك يضاف الى الأنابيب الأربعة 0.5 مل من 4.2 مولاري ثنائي فنيل هايدرازين DNPH وترج المحاليل بشكل جيد ويضاف الى محلول السيطرة 0.1 من مصل الدم، ثم يضاف الى الأنابيب الأربعة وبعد 20 دقيقة يضاف 5 مل من 0.4 مولاري هيدروكسيد الصوديوم وتترك لمدة 10 دقائق في درجة حرارة الغرفة، يتم معايرة جهاز المطياف بالماء وبعدها بالكاشف بالطول الموجي 516 نانوميتر.

الحسابات Calculations

يتم تسجيل الامتصاصية لجميع الأنابيب وبحسب المعادلة الآتية لحساب فعالية الإنزيمين:

AST في المصل (وحدة دولية/لتر) = الاختبار - السيطرة / القياسي – البلانك × 133

ALT في المصل (وحدة دولية/لتر) = الاختبار - السيطرة / القياسي - البلانك × 67

(3-5-3-2):تقدير فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصل الدم

Determination of Alkaline Phosphatase (ALP) Activity in Blood Serum

الأساس العلمي The Scientific Basic

يتم قياس فعالية الانزيم بحسب طريقة (Belfeld & Goldberg, 1971) بواسطة عبوات جاهزة مصنعة من الشركة الفرنسية (Biomerieux) وهي طريقة لونية تقوم على أساس استخدام المادة الأساس (Substrate) التي يعمل عليها أنزيم الفوسفاتيز القاعدي (Alkaline Phosphatase).

المحاليل المستخدمة Reagents Used

1. محلول المادة الأساس المنظم Substrate Buffer Solution

ويحتوي على(5) ملي مول /لتر من المركب (Disodium Phenyl Phosphate) مع المحلول (Carbonate-Bio Carbonate) بتركيز (50) ملي مول /لتر و (PH = 10).

2. المحلول القياسي **Standard Solution**

ويحتوي على مركب الفينول بتركيز (20) بوحدة كانيد – كنك.

3. المحلول المثبط **Inhibitor Solution**

ويحتوي على المركب (Potassium Ferricyanide) بتركيز (60) ملي مول / لتر مع المركب (**Sodium Arsenate**) بتركيز (**75**) غرام / لتر.

4. المحلول الملون **Color Solution**

ويحتوي على المركب (4-Amino-Antipyrine) بتركيز (60) ملي مول / لتر.

طريقة العمل Procedure

1. محلول الاختبار Test Solution

يوضع في أنبوبة الاختبار(2) مليلتر من المادة الأساس و توضع في الحمام المائي وبدرجة (37 °C) لمدة (5) دقائق بعدها يضاف (50) مايكروليتر من المصل وتعاد الأنبوبة إلى الحمام المائي بدرجة الحرارة (37 °C) و لمدة (15) دقيقة، ثم يضاف لها (0.5) مليليتر من المحلول المثبط ويُمزج جيدا ويضاف له بعدها (0.5) مليليتر من المحلول الملون.

2. محلول السيطرة Control Solution

يوضع في انبوبة الأختبار(2) مليلتر من المادة الأساس و توضع في الحمام المائي وبدرجة (37 °C) لمدة (5) دقائق ، ثم تضاف (0.5) مليليتر من المحلول المثبط ويُمزج بشكل جيد ثم يضاف (0.5) مليليتر من المحلول الملون وتمزج بشكل جيد وبعدها يضاف (50) مايكروليتر من مصل الدم.

3. المحلول القياسي Standard Solution

حيث يوضع في انبوبة الاختبار (2) مليليتر من المادة الأساس ثم توضع في الحمام المائي وبدرجة الحرارة (37 °C) لمدة (5) دقائق، وبعدها يضاف (50) مايكروليتر من المحلول القياسي ثم تعاد الأنبوبة إلى الحمام المائي وبدرجة الحرارة نفسها لمدة (15) دقيقة، ثم يضاف أليها (0.5) مليليتر من المحلول المثبط وتمزج بشكل جيد ويضاف بعدها (0.5) مليليتر من المحلول الملون.

4. محلول الكفء Blank Solution

يوضع (2) مليليتر من المادة الأساس في أنبوبة الاختبار ثم توضع في الحمام المائي وبدرجة الحرارة (37 °C) ولمدة (5) دقائق، وبعدها يضاف (0.5) مليليتر من المحلول المثبط وترج جيداً بعدها يضاف (0.5) مليليتر من المحلول الملون وثم مزجها جيداً ويضاف (50) مايكروليتر من الماء المقطر.

ثم توضع جميع الأنابيب في مكان مظلم لمدة (10) دقائق ثم تقرأ الامتصاصية عند طول موجي قدره (510) نانوميتر بمقابل المحلول الكفء.

الحسابات Calculation

يتم حساب فعالية أنزيم الفوسفاتيز القاعدي في العينة بحسب القانون الآتي :

شدة امتصاصية محلول الاختبار – امتصاصية محلول السيطرة

_____ تركيز المحلول القياسي بوحدة(U/L)

شدة امتصاصية المحلول القياسي

(3–5–4): أختبارات وظائف الكلية

(3–5–4–1): مستوى الكرياتينين في مصل الدم Measurement of serum Creatinine concentration

يُقاس مستوى الكرياتينين في المصل بآستخدام الطريقة اللونيةColorimetric Method وذلك مع ترسيب البروتين Deproteinization بإستخدام العدة المجهزة من الشركة البريطانية RANDOX.

المبدأ العلمي

الكرياتينين يتفاعل بحسب طريقة (Henry, 1974) في الوسط القاعدي مع Picrate (Picric acid) ليعطي معقد لوني.

الكواشف المستخدمة Reagents

وهي حسب الجدول الآتي :

Reagent	Contents	Initial concentration of solutions
CAL	Standard	177 µmol /L (2mg/dL)
R1a	Picric acid	35 mmol/L
R1b	Sodium hydroxide	1.6 mol/L
R2	TA 651(TCA) Trichloroacetic acid	1.3 mol/L

ويتم تحضير محلول التفاعل بحسب التعليمات المرفقة مع العدة التشخيصية اذ يتم مزج كمية متساوية من المحلولين R1a, R1b ويرج بشكل جيد وتبقى ثبوتية المحلول لمدة 5 ساعات عند درجة حرارة 15-25 مئوية.

طريقة العمل Procedures

وتكون حسب الجدول التالي :

Reagents	Blank	Standard	Sample
Distilled water H2O	0.5 ml	--	--
(Solution 1 (CAL)	--	0.5 ml	--
TCA	0.5 ml	0.5 ml	--
Serum	--	--	1.0 ml
Supernatant	--	--	1.0 ml
Reagent mixture	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml

اذ يتم قراءة الامتصاصية للمحلول A sample والمحلول القياسي A standard مقابل المحلول الكفء Blank عند الطول الموجي 520 نانوميتر.

الحسابات Calculation

$$\text{Creatinine Con} = \frac{\text{A sample}}{\text{A standard}} \text{ Conc. Of Standard}$$

Conc. Of Standard = 177µmo /L

(3–5–4–2): قياس مستوى االيوريا في مصل الدم Measurement of serum urea concentration

يُقاس مستوى اليوريا في المصل بأستخدام الطريقة الأنزيمية Enzymatic Method وتستعمل لهذا الغرض العدة الجاهزة من الشركة الفرنسية BioMerieux.

المبدأ العلمي

يُحلل أنزيم urease اليوريا مائيا الى آمونيا وثنائي اوكسيد الكاربون بحسب المعادلة

$$\text{Urea} + H_2O \xrightarrow{\text{urease}} 2\,NH_3 + CO_2$$

تتفاعل ايونـات الامونيـوم فـي الوسط القاعـدي مـع Salicylate و Hypochlorite فتعطـي لونـاً اخضـر للاندوفينول (2,2 dicarboxyl indophenol) ويُحفز هذا التفاعل بإضافة Sodium Nitroprusside كما في المعادلة الآتية :

NH4 + salicylate + hypochlorite → indophenol

وتركيز اليوريا في المصل يتناسب طرديا مع شدة اللون (Fawceatt and Scott, 1960; Pation and Crpuch, 1977).

ويحضر محلول التفاعل من اضافة Reagent 2 الى Reagent 3 ويرج جيدا ويبقى المحلول ثابتاً لمدة شهرين في درجة حرارة 2-8 مئوية وتحضر الكواشف حسب الجدول الآتي:

Reagent	Contents	Concentration of Solution
R 1 Standard	Urea	8.33 mmol/L (0.5 g/L)
R 2 Enzymes	Urease	>350 kU/L
R 3 Color reagent	Phosphate buffer PH8 Sodium salicylate Sodium nitroprusside EDTA	50 mmol/L 62 mmol/L ,3.35 mmol/L 1 mmol/L
R 4 Alkaline reagent	Sodium hydroxide (NaOH)* Sodium hypochlorite (NaClO)	0.5 mmol/L 24.8 mmol/L

والجدول الأتي يبين كيفية تقدير اليوريا في المصل

Reagent	blank	Standard	Sample
Standard Sample Working Solution	-- -- 1 ml	10 µml -- 1 ml	-- 10 µml 1 ml
Mix Incubate for 5 minutes at 20_ 25 c			
Reagent 4	200 µml	200 µml	200 µml
Mix Incubate for 10 minutes at 20 _ 25 c° Perform photometry			

بعدها يتم قراءة الامتصاصية عند الطول الموجي 580 نانوميتر للمحلولين A Sample و A Standard مقابل المحلول الكفء Blank ويحسب تركيز اليوريا في المصل بحسب المعادلة الآتية:

$$\text{Serum Urea Conc} = \frac{\text{A sample}}{\text{A standard}} \text{ Conc. Of Standard}$$

Conc . of standard = 8.33 mmol/L

(3–5–5): صور الدهون في المصل

(3–5–5–1): تقدير مستوى الكوليستيرول في المصل Determining of Cholesterol in Blood

المبدأ الأساس Basic Principle

تستخدم العدة Kit لتقدير المستوى الكلي للكوليستيرول في المصل وناتج التفاعل النهائي مركب Quinoneimine وهو صبغة تقاس شدة الامتصاص له عند 546 نانوميتر، تقوم العدة بتحويل أسترات الكوليستيرول وبوجود أنزيم الكوليستيرول استريز Cholesterol esterase الى أحماض دهنية وكوليستيرول بعدها ثم يتحول الكوليستيرول الى بيروكسيد الهيدروجين و(Cholest-4-en-3-ono) بمساعدة أنزيم الكوليستيرول اوكسديز Cholesterol oxidase والأوكسجين، وبوجود أنزيم البيروكسديز (Peroxidase) يتفاعل بيروكسيد الهيدروجين مع أمينو أنتي بارين والفينول فيكون الناتج ملوناً باللون الوردي هو مركب (Quinoneimine) وشدة اللون تتناسب مع تركيز الكوليستيرول في المصل تناسبا طرديا (Tietz, 1999).

$$\text{Cholesterol ester} \xrightarrow{\text{Cholesterol esterase}} \text{Cholesterol + Fatty acid}$$

$$\text{Cholesterol} \xrightarrow{\text{Cholesterol Oxidase}} \text{Cholesterol – 4 – en – 3 – one} + H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{phenol} + \text{4 - aminoantipyrine} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{Quinoneimine} + 4H_2O$$

المحاليل المستخدمة Reagents used

1. المحلول الأنزيمي المنظم **Buffered Enzyme Reagent (Working solution)**

ويحتوي على محلول الفوسفات المنظم (90 ملي مول/لتر، **pH 6.9** ، 4 أمينو انتي بابرين 0.4 ملي مول/لتر، فينول 26 ملي مول/لتر، أنزيم كوليستيرول 200 وحدة/لتر، أنزيم الكوليستيرول استريز 300 وحدة/لتر، أنزيم البيروكسيديز 1250 وحدة/لتر.

2. المحلول القياسي **Standard Solution**

متكون من 200 ملغم كوليستيرول/100 مليلتر

طريقة العمل Procedure

تم وضع طريقة العمل لتقدير الكوليستيرول بحسب الجدول الآتي :

	Blank	Standard	Test
Standard	-	10 µl	-
Sample	-	-	10µl
Working Reagent	1 ml	1 ml	1 ml

يتم مزجها جيدا وتوضع لمدة 5 دقائق في حمام مائي بدرجة حرارة 37 م وبآستخدام جهاز المطياف Spectrophotometer تقاس لها شدة الامتصاص عن 546 ناميتر.

الحسابات Calculate

يتم حساب كمية الكوليستيرول في المصل بآعتماد المعادلة الآتية :

إذ إن **A** : **Absorbance** شدة الامتصاص

Total Cholesterol Conc. (mmol/l) = Total Cholesterol Conc. (mg/dl) * 0.025

$$\text{Total Cholesterol Conc. (mg/dl} \quad \frac{A_{test} - A_{blank}}{A_{standard} - A_{blank}} \quad * \text{ Standard Conc. (200 mg/dl)}$$

(3-5-5-2): تقدير مستوى الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم

Determination of Triglyceride Level in Blood Serum

المبدأ الأساسي Basic Principle

تُقاس الكليسيريدات الثلاثية في مصل الدم باستخدام عدة التحليل Kit الجاهزة من النوع Kit Biomerieuxsa 69280 IE toile-France وهي طريقة أنزيمية تتضمن سلسلة من التفاعلات والتي تنتهي بإنتاج صبغة Quinoneimine، وتحتوي عدة التحليل على أنزيم اللايبيز Lipase وهو يعمل على تحليل الكليسيريدات الثلاثية الموجودة في مصل الدم الى أحماض دهنية وكليسيرول، يتفسفر الكليسيرول الناتج بواسطة ادينوسين ثلاثي الفوسفات ATP وأنزيم كليسيروكاينيز (Glycero Kinase) الى كليسيرول-**3** – فوسفيت والذي يتأكسد بواسطة إنزيم كليسيرول-**3**- فوسفيت اوكسديز (Glycerol–3 Phosphate Oxidase) الى بيروكسيد الهيدروجين وثنائي هيدروكسيد أسيتون فوسفيت وعن طريق أنزيم البيروكسديز (Peroxidase) و **4** – امينو انتي بايرين (4-aminoantipyrine) يتكون لون وردي ناتج عن مركب كينون ايمين (Quinoneimine) حيث تتناسب شدة لونه مع تركيز الكليسيريدات الثلاثية في المصل (Fossati & Prencipe, 1982).

$$\text{Triglycerides} \xrightarrow{\text{Lipase}} \text{Free Fatty acid + Glycerol}$$

$$\text{Glycerol + ATP} \xrightarrow{\text{Glycerokinase}} \text{Glycerol – 3 – Phosphate + ADP}$$

$$\text{Glycerol – 3- Phosphate} \xrightarrow[\text{Oxidase}]{\text{Glycerol-3-Phosphate}} \text{Dihydroxyacetone-Phosphate}+H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{Para – Chlorophenol + 4-aminoantipyrine} \xrightarrow{\text{Peroxidase}} \text{Quinoneimine} + 4H_2O$$

المحاليل المستخدمة Reagent Used

1. المحلول المنظم Buffered Solution

يكون المنظم (pH=7)، 5.4 ملي مول/لتر من باراكلوروفينول و4 ملي مول/ لتر من المغنيسيوم.

2- المحلول الأنزيمي Enzymatic Solution :

يتكون من **0.4** ملي ممول/لتر امينو انتي بايرين، لايبيز ≤ 1 وحدة / لتر، كليسيروكاينيز ≤ **200** وحدة / لتر، كليسيرو – **3** – فوسفيت اوكسديز ≤ 2 وحدة / لتر، بيروكسيديز ≤ **200** وحدة / لتر، **0.8** ملي ممول/لتر من ادينوسين ثلاثي الفوسفات

ويُحضر محلول العمل **Working Solution** بإضافة **25** مليليتر من المحلول المنظم الى المحلول الأنزيمي مع المزج الجيد و يبقى المحلول مستقراً لمدة شهر واحد.

3-المحلول القياسي Standard Solution :

ويتكون من الكليسيرول **2.25** مول/لتر ويكافئ **200** ملغم/**100** مليليتر من الكليسيريدات الثلاثية.

طريقة العمل : Procedure

تم وضع طـريقة العـمل لتقدير الكليسيريدات الثلاثية وحسب الـجدول الآتي :

	Blank	Standard	Test
Standard	-	**10 µl**	-
Sample	-	-	**10 µl**
Working Reagent	**1 ml**	**1 ml**	**1 ml**

تمزج وتوضع في الحمام الـمائي **(37Co)** ولمدة 5 دقائق ثم بعدها يتم قياس شدة الامتصاص عند الـطول الـمُوجي 505 نانوميتر.

الحسابات Calculate

ويتم تقدير الكليـسيريدات الثلاثية **triglycerides** بالاعتماد على المعادلة الآتية :

حيـث إن **A** : **Absorbance** شـدة الامتصاص

$$\textbf{Triglycerides Conc. (mg/dl)} = \frac{A_{test} - A_{blank}}{A_{standard} - A_{blank}} * \textbf{Standard Conc. (200 mg/dl)}$$

$$\textbf{Triglycerides Conc. (mmol/l) = Triglycerides Cons. (mg/dl) * 0.0133}$$

(3-5-5-3): مستوى الكوليستيرول للبروتين الدهني العالي الكثافة في مصل الدم

Determination Cholesterol of High Density Lipoprotein (HDL-C) Level in Blood

المبدأ الأساس Basic Principle

يـتم قيـاس مسـتوى البـروتين الـدهني عـالي الكثافـة (HDL-C) فـي المصـل حسـب طريقـة (Wiebe & Warnick, 1997) وذلك بأستخدام العدة من نوع -Kit Biomerieuxsa 69280 IE toile France وتعتمد على التحلل بطريقة أنزيمية، بواسطة ايون المغنيسيوم وحامض الفوسفوتنكستنك يتم فصل البروتين الدهني واطئ الكثافةLDL والكايلومايكرونات والبروتين الدهني واطئ الكثافة جداVLDL ويجرى لها عملية الطرد المركزي والراشح الناتج يحتوي على البروتين الدهني عالي الكثافة HDL وبواسطة المحلول الأنزيمي يتم تقدير الكوليستيرول المرتبط به.

المحاليل المستخدمة

وتتكون عدة التحليل من الكواشف الآتية:

1. محلول الترسيب Precipitation Solution

متكون من كلوريد المغنيسيوم المائي25 ملي مول/ لتر و حامض الفوسفوتنكستك0.55 ملي مول/ لتر.

طريقة العمل Procedure

تكون طريقة العمل لتقدير الكوليستيرول للبروتين الدهني العالي الكثافة HDL بحسب الجدول الآتي :

	Test
Serum	**0.5 ml**
HDL – Reagent	**1 ml**

تُترك الأنابيب لمدة 10 دقائق ثم بعد ذلك توضع في جهاز الطرد المركزي عند سرعة 400 g و مدة 15 دقيقة .

	Test	Blank
HDL-Supernatant	100 µl	-
D.W H2O	-	100 µl
Cholesterol Reagent	1 ml	1 ml

تُمزج ويتم وضعها في الحمام المائي لمدة 5 دقائق ودرجة حرارة 37مئوية بعدها تُقاس شدة الامتصاص عند الطول الموجي 546 nm في جهاز المطياف Spectrophotometer.

الحسابات Calculate

يتم حساب البروتين الدهني عالي الكثافة HDL اعتمادا على المعادلة الآتية:

Concentration HDL-C (mg/dl) = (A test – A blank) * 280

Concentration HDL-C (mmol/l) = Concentration HDL-C (mg/dl) / 38.7

(3–5–5–4): مستوى الكوليستيرول للبروتين الدهني واطئ الكثافة في مصل الدم
Determination of Cholesterol of Low Density Lipoprotein – (LDL-C) Level in Blood:

يتم تقدير البروتين الدهني واطئ الكثافة **LDL-C** في مصل الدم بحسب طريقة (Friedewald *et al.*, 1972) وآعتماداً على المعادلة الآتية:

LDL-C (mg/dl) = Total Cholesterol – (HDL - C) – VLDL

(3–5–5–5): مستوى الكوليستيرول للبروتين الدهني وطئ الكثافة جدا في مصل الدم
Determination of Cholesterol Very Low Density Lipoprotein (VLDL-C)

يتم تقدير تركيز البروتين الدهني واطئ الكثافة جدا (VLDL-C) على طريقة (Tietz, 1999) واعتمادا على العلاقة الآتية :

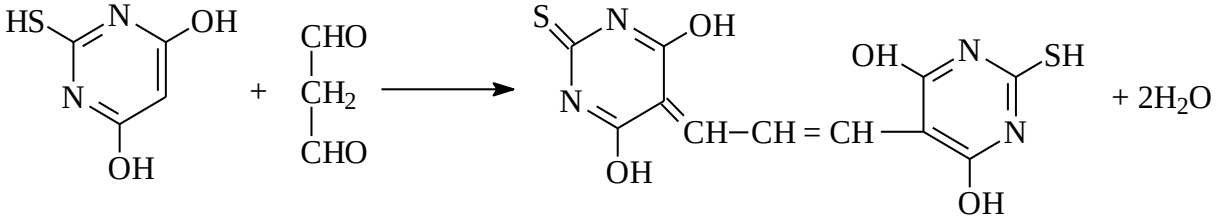
VLDL – C(mg/dl) = (Triglycerides/5)

(3–5–6): الأكسدة – مضادات الأكسدة

(3–5–6–1) تقدير مستوى بيروكسيدة الدهن في الدم (المالونداياالديهايد)
Determination of Lipid Peroxidation in Blood (Malondialdehyde)

المبدأ الأساسي Basic Principle

لقياس مستوى المالونداياالديهايد MDA في المصل باعتماد الطريقة للباحثين (Guidet & Shah 1989)، اذ تقيس الطريقة المالونداياالديهايد وهو من أهم نواتج بيروكسدة الدهون في المصل والذي يتفاعل مع حامض ثايوباربيوتريك Thiobarbituric acid (TBA) وناتج التفاعل يكون ملوناً على ان يتم التفاعل في وسط حامضي بعدها تقاس شدة الآمتصاصية لناتج التفاعل بواسطة جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية Spectrophotometer عند532 نانوميتر



TBA **MAD** **Product**

تحضير الكواشف Preparation of Reagent .

1. محلول ثلاثي كلورو حامض الخليك 17.5% Trichloro acetic acid (TCA) .
2. محلول حامض ثايوباربيوتريك 0.6% Thiobarbituric acid (TBA) .
3. محلول ثلاثي كلور وحامض الخليك 70% Trichloro acetic acid (TCA) .

طريقة العمل Procedure

تم وضع طريقة العمل لتقدير مستوى المالوندايالديهايد وبحسب الجدول الآتي :

	Test	Blank
Serum	150 µl	-
Distill water	-	150 µl
TCA (17.5%)	1 ml	1 ml
TBA (0.6%)	1ml	1 ml
يمزج جيدا ثم يوضع في حمام مائي لمدة 15 دقيقة ثم يترك ليبرد بعدها يضاف TCA70%		
TCA (70%)	1 ml	1 ml

وتترك الأنابيب لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة بعدها تتم عملية الطرد المركزي بسرعة 2000 دورة لمدة 15 دقيقة ثم توضع في جهاز المطياف عند 532 نانوميتر لتتم قراءة شدة الامتصاص للراشح المتكون.

الحسابات Calculation

يكون تقدير تركيز المالوندايالديهايد بالآعتماد على المعادلة الآتية :

$$\textbf{The concentration of Malondialdehyde } (\mu mol/l) = \frac{A_{test} - A_{blank}}{E_o \times L} \quad D * 10^6 \times$$

E_o = Extinction coefficient $1.56 \times 10^5\ M^{-1}\ cm^{-1}$

L = light bath 1 cm

$$D = \text{dilution factor} \quad \frac{1\ ml\ vol\ used\ in\ Ref}{0.15} = 6.7$$

(3–5–6–2): تقدير فعالية أنزيم الكاتليز Determination of Catalase

تقاس فعالية انزيم الكاتليز بأستخدام طريقة (Aebi & Bergmeyer, 1974) والتي تعتمد على الاختلاف في الآمتصاصية عند تحول بيروكسيد الهيدروجين الى ذرتي ماء وأوكسجين نتيجة لفاعلية أنزيم الكاتليز وتقاس الآمتصاصية عند 240 نانوميتر في جهاز **Spectrophotometer.**

$$2H_2O_2 \xrightarrow{CAT} 2H_2O + O_2$$

تحضير الكواشف

1- محلول الفوسفيت المنظم Phosphate buffer في وسط متعادل وبتركيز 50 µm وهو يحضر من:

A- محلول فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين Potassium dihydrogen orthophosphat KH_2PO_4 بتركيز 50 µm ويمكن تحضيرها بإذابة 6.81 غم من KH_2PO_4 بكمية من الماء المقطر ويكمّل الحجم الى لتر.

B- محلول فوسفات الصوديوم الهيدروجينية Disodium hydrogen orthophosphat $Na_2HPO_4.2H_2O$ ويمكن تحضيرها بأذابة 6.9 غم من $Na_2HPO_4.2H_2O$ في كمية من الماء المقطر ثم يُكمَل الحجم الى لتر.

بعد ذلك تُمزج 390 مل من محلول A مع 610 مل من محلول B عند pH 7 وبذلك يكون قد تم تحضير محلول الفوسفيت المنظم.

2- بيروكسيد الهيدروجين H2O2 Hydrogen peroxide بتركيز 30%

يكون استخدامه عن طريق مزج 0.34 مل من بيروكسيد الهيدروجين بتركيز 30% وإكمال الحجم الى 100مل من محلول الفوسفيت المنظم.

طريقة العمل :

يُؤخذ 50 µl من المصل ويتم تخفيفه ب 5 ml من محلول الفوسفات المنظم 50 µm ، pH 7 توضع المحاليل في أنبوبتي اختبار وكما يأتي :

	Test	Blank
Phosphate buffer	**1 ml**	**1ml**
Diluting serum	**2 ml**	**2 ml**
H2O2	**1 ml**	**.....**

يبدأ التفاعل بإضافة بيروكسيد الهيدروجين المحضر حديثا الى أنابيب الأختبار وبواسطة جهاز المطياف **Spectrophotometer** عند 240 نانوميتر يتم تسجيل القراءة الأولى بعد 15 ثانية من بدأ التفاعل وتُسجل القراءة الثانية بعد 30 ثانية من بدأ التفاعل ويتم حساب فعالية أنزيم الكاتليز عن طريق المعادلة الآتية :

$$K = \frac{V_t}{V_s} \times \frac{2.3}{\Delta t} \times \log \frac{E_1}{E_2} \times 60$$

K: rate constant

Δt:(t2-t1) and it is equal to 15 seconds.

E1: the initial absorbance at 15 seconds.

E2: the final absorbance at 30 seconds.

Vt: total assay volume.

Vs: sample volume in the assay mixture.

(3–5–6–3): تقدير الألبومين في مصل الدم Determination of serum albumin

تم تقدير نسبة الالبومين في المصل بآستخدام عدة التحاليل Kit المجهزة من قبل شركة Rondax البريطانية وبحسب الطريقة الموصوفة من قبل (Rodkey, 1965) وهي طريقة بروموكريسول الاخضر Bromocresol green Method .

الاساس العلمي The Scientific Basic

الطريقة تعتمد على كمية الألبومين التي تتفاعل مع الكاشف 3،3،5، 5–tetrabromo meta cresol sulphanephthalein والذي يسمى بروكريسول الأخضر Bromocresol green (BCG) فيتكون المعقد ألبومين –بروموكريسول Albumin–BCG–Complex حيث يمكن قياسه لونياً عند الطول ألموجي 630 نانومتر باستخدام جهاز المطياف الضوئي.

المحاليل المستخدمة Reagent used

1-المحلول القياسي Standard Solution

هذا المحلول يحتوي الألبومين البشري Human Serum Albumin بتـركيز4.5 غم/ 100 مـل.

2-محلول بروموكريسول الأخضر BCG solution

يتكون من 0.15 ملي مول/لتر من (Brij 35 preservation) و BCG بحجم 35 مل pH 4.2 و 75 ملي مول/لتر دارئ سكسنيت Succinate Buffer تم تخفيفه إلى 250 مل باستخدام المـاء المقطر، ويبقى المحلول مستقراً لـمدة 3 اشهر عند درجة حرارة 15-25 سيليزية.

طريقة العمل Procedure

1- محلول الآختبار Test Solution

يُوضع 3 مل مـن الـكاشف BCG المحضـر في أنبوبة آختبار ويُضاف لـه 10 مايكرولتر من مـصل الـدم و يُـمزجه بـشكل جيد.

2- المحلول القياسي Standard Solution

تم وضع 3 مل من كاشف BCG المحضر في انبوبة اختبار ثانية وإضافة 10 مايكرولتر إليه من المحلول القياسي ويُرج جيدا.

3- محلول البلانك (التصفير) Blank solution

يتم وضع 3 مل مـن كاشف BCG المحضر في انبوبة اختبار ثالثة ويُضاف إليه 10 مايكرولتر مـاء مقطر مع الرج جيدا.

وبعد مزج الأنابيب الثلاثة توضع بدرجة 20-25 سيليزية لمدة 5 دقائق في الحمام المائي ثم قياس الامتصاص عند 630 نانومتر بواسطة جهـاز المـطياف الضوئي Spectrophotometer.

الحسابات Calculations

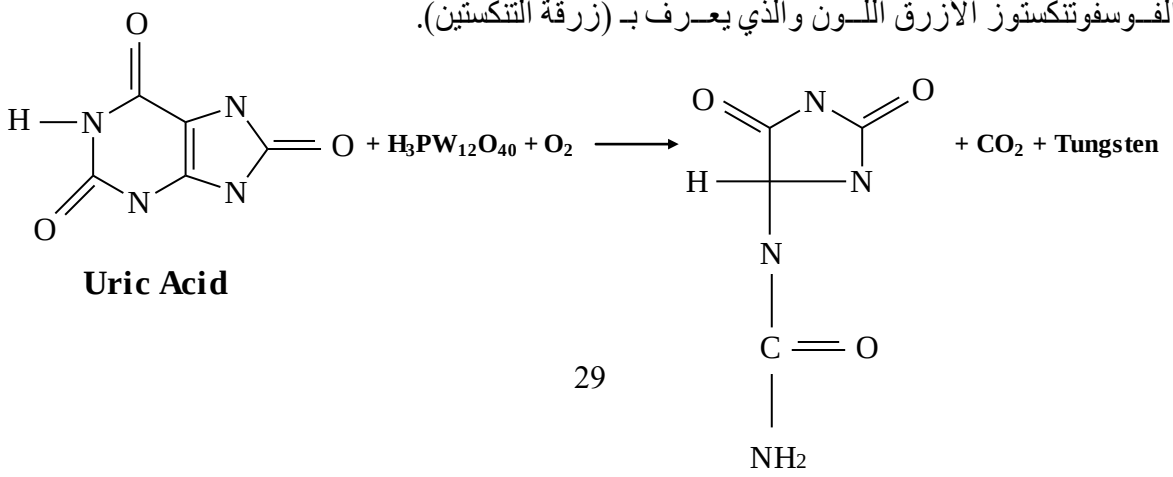
يتـم حساب تركيز الألبومين في الـمصل بحسـب القانون الآتي:

$$\text{تـركيز الألبومين(غم /ديسيلتر)} = \frac{\text{شدة آمتصاصية محلول الاختبار}}{\text{شدة امتصاصية المحلول القياسي}} \times \text{تـركيز المحلول الـقياسي}$$

(3–5–6–4): تقدير حامض اليوريك في مصل الدم Determination of Uric Acid in Blood

المبدأ الأساسي Basic Principles

تم قياس حامض اليوريك باستخدام طريقة (العمري، 1986) حامض الفوسفوتنكستك (Phosphotungstic Acid Method) ، إذ إن حامض اليوريك يتأكسد إلى مركب ذائب عديم اللون يعرف بالالنتوين (Allantoin) وغـاز CO2 بعـدما يقـوم بـآختزال محلـول الفوسفوتنكسـتك فـي المحـيط القاعـدي الـى مـــحلول حـامض الفــوسفوتنكستوز الأزرق اللــون والذي يعــرف بـ (زرقة التنكستين).



تحضير الكواشف Preparation of Reagents

1. حامض التنكستك القوي Full – Strength Tungestic Acid

يمزج (700) مل ماء مقطرو (100) مل من 10% تنكستات الصوديوم و(0.1) مل من 85% حامض الفوسفوريك و(100) مل من 0.067 نورمالي حامض الكبريتيك وتُرج المحتويات بشكل جيداً.

2. محلول 10% من كاربونات الصوديوم

يذاب (10) غم من كاربونات الصوديوم في (100) مل ماء مقطر.

3. حامض الفوسفوتنكستك المخفف كاشف فولن – دنيس

يذاب (50) غم من تنكستات الصوديوم في 400 مل ماء مقطر ثم يُضاف اليها 40 غم من 85% حامض الفوسفوريك وتجري عملية التصعيد بلطف لمدة ساعتين وبعدها يترك المحلول ليبرد وبعدها تنقل المحتويات الى دورق وتُخفف بالماء المقطر الى 500 غم وتمزج جيد ثم توضع في قنينة غامقة.

4. **حامض الفوسفوتنكستك المخفف**

ويخفف (100) مللتر من حامض الفوسفوتنكستك الى (100) مل بالماء المقطر.

5. المحلول القياسي المخزون لحامض اليوريك Stock Uric Acid Standard Solution

حيث يذاب 0.46 غم من كاربونات الصوديوم في 60 مل ماء مقطر وبعدها يسخن المحلول حتى يذوب ويضاف (20) غم من حامض اليوريك النقي (وقد يحتاج الى تسخين لغرض الإذابة) ثم بعدها يترك ليبرد ويضاف (0.18) مل من حامض الخليك الثلجي وُيكمل الحجم الى 100 مل بالماء المقطر ويخفف الى درجة (4 Co)

6. المحلول القياسي المستخدم لحامض اليوريك Uric Acid Working Solution

ويخفف 5 مل من المحلول المخزون لحامض اليوريك الى 200 مللتر بالماء المقطر.

طريقة العمل Procedure

يُمزج في أنبوبة الاختبار 0.5 مل من المصل و 4.0 مل من حامض التنكستك المركز مع 0.5 مل من الماء مقطر وتوضع في جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 g ولمدة 10 دقيقة. وتتم الإضافة كما موضح في الجدول الآتي :

	Blank	Standard	Test
D.W.	2.5 ml	-	-
Standard	-	2.5 ml	-
Supernatant	-	-	2.5 ml

ويُضاف الى جميع الأنابيب 0.5 مل كاربونات الصوديوم وبعد المزج يُضاف 0.5 مل من محلول الفوسفوتنكستك المخفف وتمزج جيدا ثم تترك الأنابيب لمدة 30 دقيقة وبعدها يقاس الامتصاص عند 700 nm خلال 20 دقيقة.

الحسابات Calculation

حيث يتم تقدير تركيز حامض اليوريك اعتمادا على المُعادلة الآتية :

$$\text{Uric Acid Cons. (mg/dl)} = \frac{A_{test} - A_{blank}}{A_{standard} - A_{blank}} \times 5$$

Uric Acid Cons. (mg/dl) = Uric Acid Cons. (mg/dl) × 5

(3-5-6-5): قياس تركيز البيليروبين الكلي (Total Bilirubin(BL في مصل الدم

يقاس تركيز البليبروبين BL في المصل بأستخدام العدة الجاهزة Kit المجهزة من شركة BioMerieux الفرنسية وحسب التعليمات المرفقة وتحتوي العدة على المحاليل التالية :

1- Bilirubin reagent ويتكون من:

-Sulfanilic acid 32 ملـــي مول/لتر، -Hydrochloric acid 162 مـــلي مول/لتر، Dimethyl -sulfoxide 7 مـــلي مول/لتر KK .

2 - محلول يحـــتوي على: Sulfanilic acid 30 مـلي مول/لتر، -Hydrochloric acid 150 مـلي مول/لتر

3- محلول يحتـوي Sodium nitrate وبتركيز 20 ملـي مول/لتر

4- المحلول القياســي للـBL والــحاوي على التراكيز الآتيـة (10-2) مــلغم/ديسي لتر، او(4.3-17) مايــكرومول/ لتر.

و يعتمد مبدأ قياس تركيز البيليروبين BL الكلي على التفاعل لـ Sulfanilic acid مع Sodium nitrate فيتكون الـDiazotized وبوجــود Dimethyl sulfoxide ، إذ يتــفاعل BL مع sulfanilic acid Diazotized مُكـــوناً azobilirubine .

طريــقة العمل:

1- يتم تهيئة المحلول القياسي وذلك بإضافة 3 مللترات ماء مُقطر الى عبوة المحلول (4) ويُترك المحلول الناتج لمدة 15 دقيقة ليمتزج بشكل جيد .

2- يُحضر الكفـء الخاص بالمحلول القياسي بـاضافة100 مايكرولتر من محلول (4) مـع 1 مللتر من محــلول (1).

3- ثم حضر الكفـء الخاص بكل عينة من مصــل الدم وذلك بإضافة 100 مايكرولتر من كل عيــنة من مصــل الدم مع 1مللتر من محلـــول (1).

4- يُحضير الـ W.R وذلك بمزج 20 مللتراً من محلول (1) مع 1مللتر من الـمحلول (3).

5- يتم تهيئة أنبوبة التفاعل الخاصة بالمحلول القياسي بإضافة 100 مايكرولتر من المحلول القياسي مع 1 مللتر من W.R، الى جانب ذلك تهيئة أنابيب التفاعل الخاصة بكل عينة من مصل الدم عن طريق أضافة 100 مايكرولتر من كل عـينة مع 1 مليلتر من الـ W.R .

6- ويتم حساب تركيز الـ BL الكلي في مصل الدم بأستخدام المعادلة الآتية:

$$\text{Total BL} = \frac{\text{O.D sample} - \text{O.D Blank (sample)}}{\text{O.D standard} - \text{O.D Blank (standard)}} \times \text{standard conc.}$$

(3-5-7):تحضير المقاطع النسجية Histological section

شملت الدراسة تحضير المقاطع النسيجية للأعضاء الغدة الدرقية والكبد والكلية وتم تحضير المقاطع(المختار واخرون، 1982) كما يأتي:

1- التثبيت Fixation

تُثبيت العينات (الكبد والكلية والدرقية) بعد التشريح مباشرة في محلول الفورمالين (10%)، وهذا المثبت الأكثر استخداماً في التقنية النسجية، فهو يُحافظ على الأنسجة المثبتة في حالة جيدة ومناسبة للعديد من الصبغات النسجية، ومن خواصه انه يتغلغل فــي الأنسجة بسرعة، ولهذا فان التوقيت المناسب للتثبـيت يتراوح بين 24- 28 ساعة.

2- الغسل والانكاز Washing and Dehydration

يتم غسلت العينات بالماء الجاري بعد التثبيت لمدة ثلاث ساعات لإزالة جميع بقايا المثبت وذلك لتفادي فرط التثبيت Overfixing أولاً، ولمنع التداخل بين بقايا المثبت مع المواد الكيمياوية الأخرى التي المستخدمة في الخطوات اللاحقة وخاصة في عملية التصبيغ ثانياً.

بعدها تتم عملية الانكاز والإزالة الكلية للماء من النسيج بنقل العينات إلى سلسلة من الكحول الاثيلي المتصاعد التركيز تدريجياً Graded series of increasing ethanol concentration وهي: 70% و80% و90% و95% و100% وبواقع مرتين للتركيزين الأخيرين ولمدة تتراوح بين ساعة إلى ساعتين لكل تركيز.

3- التَرويق Clearing

تستخدم عملية الترويق لإزالة محلول الانكاز Dehydrant agent من العينات ويتم استبداله بمحاليل تمتزج بشمع البارافين المنصهر، ويستخدم الزايلين Xylene في عملية الترويق وبتكرار ثلاث مرات لمدة زمنية تتراوح مابين نصف ساعة إلى ساعة.

4- التَشرب Infiltration

شُربت العينات باستخدام شمع البارافين Paraffin Wax الذائب وبتكرار مرتين لمدة زمنية تتراوح مابين ساعة إلى بدرجة 56-58 سيليزية ساعتين.

5- الطَمر Embedding

بعد إكمال تشرب الأنسجة بالبارافين يتم نقل العينات إلى قوالب من اللدائن تحتوي على البارافين الذائب بدرجة **56-58** سيليزية، وتوضع العينات بشكل مناسب للحصول على المقاطع النسجية الملائمة وتُترك القوالب بدرجة حرارة الغرفة لتتصلب ثم بعدها يتم تحريرها من القوالب وتجمد لحين موعد التقطيع.

6- التقطيع Sectioning

ليكتمل عمل المقاطع النسجية يتم أستخدم جهاز المشراح الدوار Rotary Microtome وبالسمك 5 مايكرون، حيث يتم تقطيع العينات بشكل أشرطة وتُنقلت إلى الحمام المائي وبدرجة حرارة تتراوح مابين 50-55 م° لكي تتسطح بعدها يتم التقاط الأشرطة بواسطة الشرائح الزجاجية المطلية بطبقة من مادة البومين ماير Mayer's Albumin بوصفها مادة لاصقة وتركت الشرائح لتجف.

7– صبغ المقاطع النسجية Staining of histological sections

يتم تصبيغ المقاطع النسجية المحضرة بآستخدام صبغة الهيماتوكسلين- الايوسين الحامضي وكما يأتي:

1- توضع الشرائح الزجاجية في الفرن بدرجة حرارة 56-70 م°لمدة نصف ساعة ليتم ازالة الشمع عنها Deparaffinization ، بعدها تُوضع في الزايلين لمدة ساعة كاملة حتى يتم التخلص من الشمع كافة.
2- تجفف الشرائح الزجاجية تماماً من الزايلين ثم يعاد إليها الماء Rehydration ويتم ذلك بتمريرها بسلسلة من الكحول التنازلي وهي: 100% و90% و80% و70% و50% ولمدة 2-3 دقيقة لكل تركيز ثم توضع في الماء الجاري ولمدة 5 دقائق.
3- يتم وضع الشرائح الزجاجية لمدة 15دقيقة في صبغة الهيماتوكسلين Harris–Hematoxylin.
4- تُغسل الشرائح الزجاجية بالماء الجاري بشكل جيد.
5- تُغمر الشرائح الزجاجية لمدة ثوان قليلة بماء الكحول المحمض Acid–Alcohol وذلك لتفادي فرط التصبيغ Overstaining.

6- تُغسل الشرائح الزجاجية لمدة 5 دقائق بالماء الجاري الى حين رجوع اللون الأزرق إلـيها.
7- وضعت لمدة 10 دقائق في صبغة الايوسين المـائي.
8- تُغسل الشرائح الزجاجية بالـماء الـجاري.
9- أجريت عملية الانكاز وإزالة الماء من الشرائح الزجاجية وذلك بتمريرها بسلسلة من الكحول الاثيلي المتصاعد التركيز وهي: 70% و90% و100% و100% ولمدة 2-3 دقـيقة لكل تركيز.
10- تُوضع الشرائح الزجاجية لمدة 24 ساعة في الزايلين.
11- ثم يتم تحميل الشرائح الزجاجية Mounting بالمادة اللاصقة D.P.X وتُغطى Coverslipping بأغطية زجاجية وتُترك لتجف حتى تكون جاهزة للفحص.

8-الفحص والتصوير
Microscopic Examination and Photomicrography

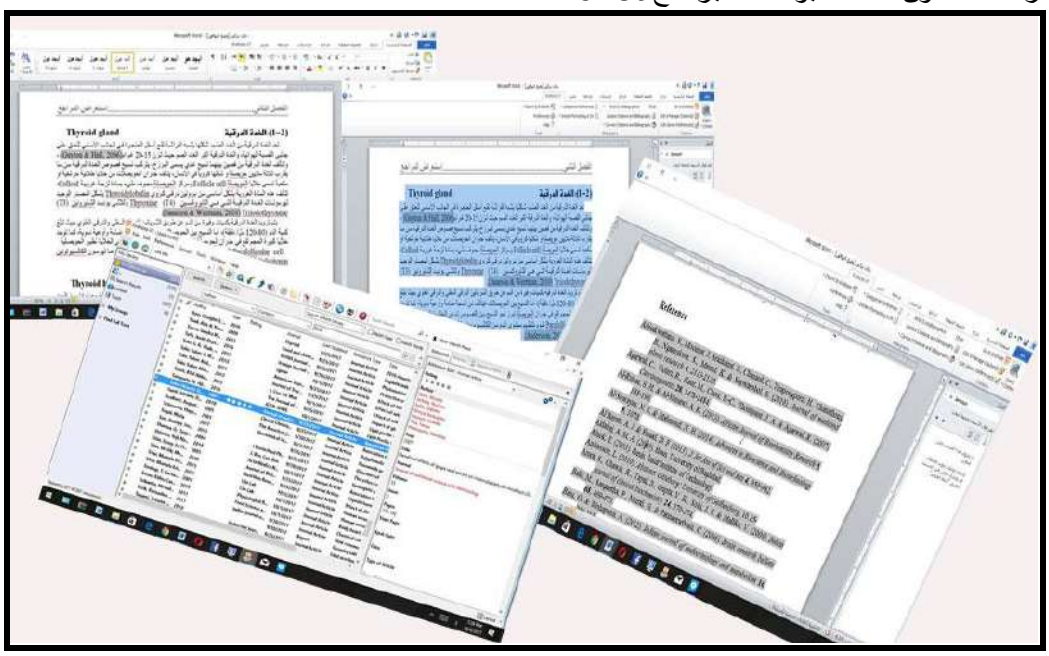
تم فحص الشرائح الزجاجية بآستخدام كاميرا المجهر الضوئي متباين الأطوار Phase Contrast وتم آختيار مواقع مناسبة فيها لتوضيح فيما اذا كانت تحتوي على تغيرات نسيجية في ضوء المتغيرات المستخدمة في الدراسة الحالية.

(3–6):التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تم تحليل جميع النتائج إحصائياً حيث شمل التحليل الإحصائي تحليل التباين الأحادي One Way Analysis of Variance (ANOVA)، بمستوى احتمالية 0.05 وباستخدام آختبار اقل فرق معنوي LSD (الراوي، 2000) لمعرفة الفروق المعنوية بين المعاملات لكل مجموعة (قصور وفرط الدرقية) على حدة واختبار T للوقوف على الفروق المعنوية بين مجموعتي قصور وفرط الدرقية لكل معاملة من معاملاتها وبأستخدام برنامج SPSS الاصدار (24).

(3–7): تم إستخدام برنامج Endnot في كتابة مصادر الرسالة

برنامج Endnote هو أحد البرامج الشهيرة و المفيدة في إدارة المراجع ومن المميزات المفيدة للبرنامج سهولة إنشاء مراجع جديدة و استخدامها في الملفات المختلفة، وإنشاء تلقائي لقائمة المراجع في نهاية ملف Word، فضلاً عن إنشاء مجموعات و أكثر من مكتبة للمراجع و تصنيفها و إعطاءها كلمات مفتاحية و غيرها والشكل ادناه توضح تلوّن المصادر عندما تكون مضافة بواسطة البرنامج Endnot.



4- النتائج

(4-1): المعايير الهرمونية Hormone Parameters

(4-1-1): هرمون T3 في المصل

الجدول (4-1) و (4-2) يوضح تأثير مستخلص بذور العنب على تركيز هرمون **T3** في الجرذان المستحدث فيها قصور وفرط الدرقية تجريبياً. وأظهرت نتائج التحليل الاحصائي أنخفاضاً معنوياً (**P<0.05**) في تركيز الهرمون للمعاملة الاولى والثالثة مقارنة مع السيطرة وبقية المعاملات عدا المعاملة الثانية التي تقارب تركيز **T3** فيها مع المعاملة الاولى، كما لم تظهر فروق معنوية (**P>0.05**) بين المعاملة الثانية والرابعة والسيطرة في مجموعة قصور الدرقية. أما في مجموعة فرط الدرقية فقد شهدت المعاملة الاولى والثالثة أرتفعاً معنوياً (**P<0.05**) في تركيز الهرمون مقارنة مع بقية المعاملات والسيطرة التي لم يظهر اي فروق معنوية (**P>0.05**) بتركيزها.

كما لوحظ من النتائج وجود فروق معنوية في تركيز الهرمون للمعاملة الاولى والثالثة عند المقارنة بين المجموعتين قصور وفرط الدرقية إذ آنخفض معنوياً (**P<0.05**) تركيز الهرمون في مجموعة قصور الدرقية مقارنة مع مثيلاتها في مجموعة فرط الدرقية اما بقية المعاملات فلم تشهد فروقاً معنوية الشكل (4-1).

(4-1-2): هرمون T4 في المصل

الجدول (4-1) و (4-2) يظهر فيه تأثير مستخلص بذور العنب على تركيز هرمون **T4** في الجرذان المستحدث فيها قصور وفرط الدرقية تجريبياً. وأظهرت النتائج الاحصائية وجود أنخفاض معنوي (**P<0.05**) في تركيز الهرمون للمعاملة الاولى والثالثة مقارنة مع بقية المعاملات والسيطرة التي تقاربت مع بعضها البعض ولم تظهر بينهما اي فروق معنوية (**P>0.05**) في مجموعة قصور الدرقية. أما مجموعة فرط الدرقية فأظهرت المعاملة الاولى والثالثة ارتفاعاً معنوياً (**P<0.05**) في تركيز الهرمون مقارنة مع السيطرة وبقية المعاملات التي تقاربت مستوياتها مع بعضها البعض ومع السيطرة.

كما لوحظ من النتائج وجود انخفاضاً معنوياً(**P<0.05**) في تركيز الهرمون للمعاملة الاولى والثالثة من قصور الدرقية مقارنة مع مثيلاتها في فرط الدرقية في حين اظهرت المعاملة الرابعة في مجموعة قصور الدرقية ارتفاعاً معنوياً(**P<0.05**) في تركيز الهرمون مقارنة مع مثيلتها في فرط الدرقية الشكل (4-2).

(4-1-3): هرمون TSH في المصل

الجدول (4-1) و (4-2) يظهر فيه تأثير مستخلص بذور العنب على تركيز هرمون **TSH** في الجرذان المستحدث فيها قصور وفرط الدرقية مختبريا. وأظهرت نتائج التحليل الاحضائي أرتفاع معنوي (**P<0.05**) في تركيز الهرمون للمعاملة الاولى الثالثة مقارنة مع السيطرة والمعاملة الرابعة وتقاربت تركيز الهرمون بين المعاملة الثالثة والثانية ولم يظهر فرق معنوي بينهما في الوقت نفسه شهدت المعاملة الثالثة انخفاض لم يصل الى درجة المعنوية (**P>0.05**) في تركيز الهرمون مقارنة مع المعاملة الاولى في مجموعة قصور الدرقية. أما في مجموعة فرط الدرقية فقد انخفض معنوياً (**P<0.05**) تركيز الهرمون للمعاملة الاولى مقارنة مع بقية المعاملات والسيطرة التي أظهرت فيها المعاملة الثالثة أنخفاضاً معنوياً (**P<0.05**) مع بقية المعاملات والسيطرة التي تقاربت مع بعضها البعض ولم تظهر أي فروق معنوية.

كما نلاحظ من النتائج أرتفاع معنوي (**P<0.05**) في تركيز الهرمون للمعاملة الاولى والثالثة في مجموعة قصور الدرقية مقارنة مع مثيلاتها في فرط الدرقية، اما بقية المعاملات فلم تشهد فروقاً معنوية الشكل (4-3)

الجدول (4–1): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على هرمونات الدرقية في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً

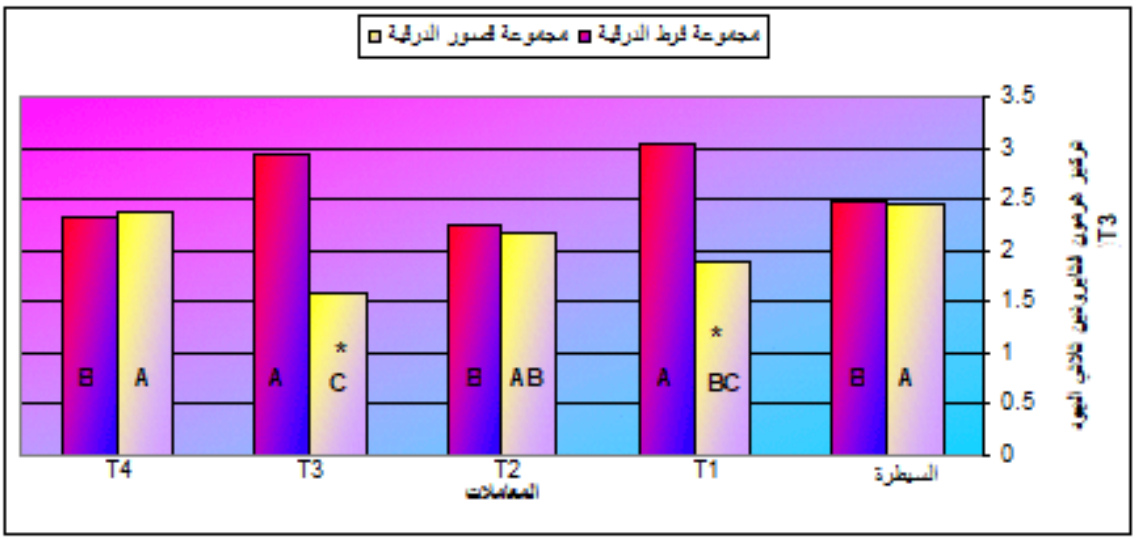
المعايير / المعاملات	T3 نانومول/لتر	T4 نانومول/لتر	TSH مايكرووحدة دولية/مل
C	0.11± 2.43 a	1.60±83.66 a	0.001 ± 0.163 b
T1	0.07± 1.86 bc	1.92± 58.00 b	0.014 ± 0.250 a
T2	0.27± 2.16 ab	4.24± 82.66 a	0.008 ± 0.165 b
T3	0.07± 1.56 c	4.34± 66.66 b	0.01 ±0.180 ab
T4	0.01± 2.36 a	3.49± 82.20 a	0.01 ± 0.167 b
LSD	0.34	10.9	0.076

- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي
C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl % 0.9) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية بتجريعها بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة
-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)

الجدول (4–2): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على هرمونات الدرقية في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً

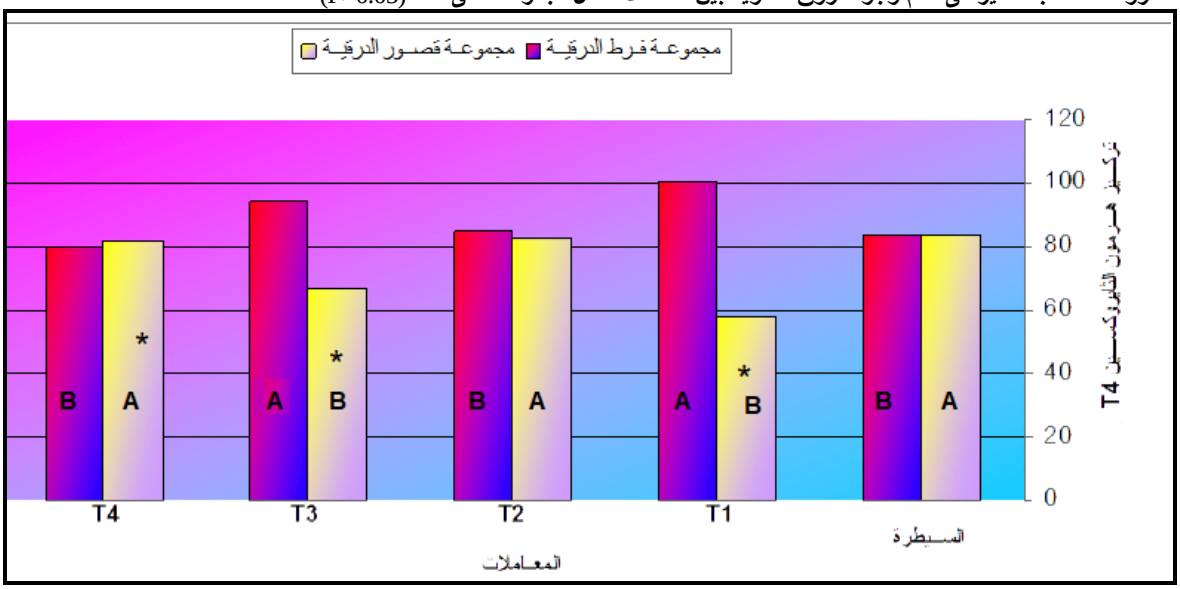
المعايير / المعاملات	T3 نانومول/لتر	T4 نانومول/لتر	TSH مايكرووحدة دولية/مل
C	0.21± 2.47 b	2.53±83.66 b	0.02 ± 0.163 a
T1	0.21± 3.02 a	3.87± 100.33 a	0.03 ± 0.103 c
T2	0.18± 2.23 b	2.43± 84.78 b	0.09 ± 0.155 a
T3	0.11± 2.94 a	1.21± 94.66 a	0.01 ±0.135 b
T4	0.15± 2.33 b	1.54± 80.00 b	0.01 ±0.165 a
LSD	0.32	7.71	0.0156

- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي
C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl % 0.9) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية بتجريعها بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة
-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)



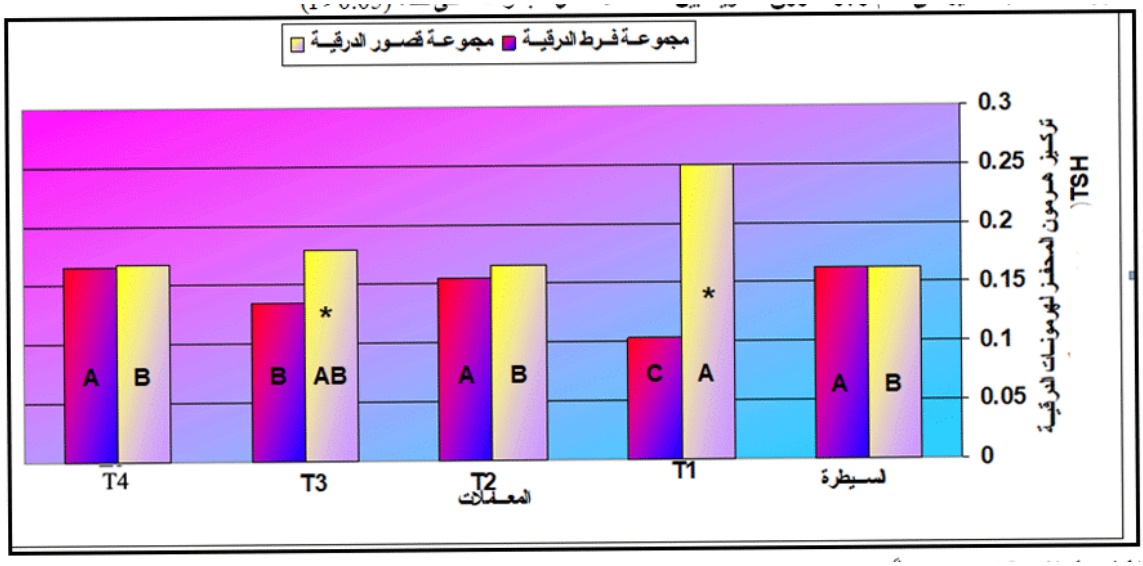
الشكل(4–1): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز هرمون الثايرونين ثلاثي اليود T3 **في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً**

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4–2): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز هرمون الثايروكسين T4 **في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً**

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4–3): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز هرمون المحفز لهرمونات الدرقية TSH في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9 %) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05).

(4–2) : المعايير الوزنية Weight Parameters

(4–2–1) : معدل الكسب الوزني (غم) body weight

يبين الجدول (4-3) و(4-4) تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل الكسب الوزني(غم) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور وفرط الدرقية الدرقية تجريباً. وقد أظهرت نتائج التحليل الإحصائي انخفاضاً معنوياً **(P<0.05)** في معدل الكسب الوزني في المعاملة الاولى والثالثة والرابعة في مجموعة قصور الدرقية مقارنة مع السيطرة والمعاملة الثانية والتي شهدت فيها الاخيرة ارتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** مقارنة مع السيطرة وكان الانخفاض واضحا في المعاملة الاولى. اما في مجموعة فرط الدرقية، فقد أظهرت النتائج انخفاضاً معنويا**(P<0.05)** في معدل الكسب الوزني في المعاملة الاولى والثالثة مقارنة مع السيطرة وبقية المجاميع التي شهدت تقارباً في معدلاتها عدا الارتفاع المعنوي**(P<0.05)** الذي حصل في المعاملة الثانية مقارنةً مع السيطرة.
كما لوحظ من النتائج ان المعاملات الاولى والثالثة والرابعة في المجموعة المستحدث فيها قصور الدرقية شهدت انخفاضاً معنويا **(P<0.05)** عند مقارنتها مع مثيلتها في مجموعة فرط الدرقية في حين اظهرت النتائج تقارباً في معدل الكسب الوزني في المعاملات الاخرى في كلتا المجموعتين الشكل(4-4).

(4–2–2) : وزن الكبد Liver weight

يبين الجدول (4-3) و(4-4) تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على وزن الكبد في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية وقصورها تجريبياً. وقد أظهرت نتائج التحليل الأحصائي أنخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** في وزن الكبد للمعاملة الأولى والرابعة مقارنة مع السيطرة وباقي المعاملات التي شهدت فيها المعاملة الثالثة أنخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** في وزن الكبد مقارنة مع المعاملة الثانية والسيطرة في مجموعة قصور الدرقية. أما مجموعة فرط الدرقية فقد أظهرت المعاملة الأولى والثالثة والرابعة أنخفاضاً معنوياً

(P<0.05) في وزن الكبد عند مقارنتها مع المعاملة الثانية والسيطرة، اما المعاملة الثالثة فأظهرت ارتفاعاً لم يصل الى درجة المعنوية **(P>0.05)** عند مقارنتها مع المعاملة الأولى والرابعة في مجموعة فرط الدرقية.

كما لوحظ من النتائج وجود أنخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** في وزن الكبد للمعاملة الاولى والرابعة لمجموعة قصور الدرقية عند مقارنتها مع مثيلاتها في فرط الدرقية، اما بقية المعاملات فلم تُلاحَظ فيها فروق معنوية الشكل(4-**5**).

(4–2–3) : وزن الكلية Kidney weight

يوضح الجدول (4-**3**) و(4-**4**) تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على وزن الكلية في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط وقصور الدرقية تجريبيا. حيث أظهرت نتائج التحليل الأحصائي أنخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** في وزن الكلية للمعاملة الأولى والرابعة مقارنة مع السيطرة والمعاملات الأخرى والتي أظهرت فيها المعاملة الثالثة أنخفاضاً معنوياً **(P<0.05)** في وزن الكلية مقارنة مع المعاملة الثانية والسيطرة لمجموعة قصور الدرقية. أما مجموعة فرط الدرقية فقد كان وزن الكلية مرتفعاً معنوياً**(P<0.05)** في المعاملة الثانية مقارنة مع باقي المجاميع عدا السيطرة والتي شهدا تقاربا في الوزن ولم تلاحظ فروق معنوية وكان الانخفاض معنوياً في المعاملة الرابعة مقارنة مع بقية المعاملات والسيطرة.

ويلاحظ من النتائج وجود آنخفاض معنوي**(P<0.05)** في وزن الكلية للمعاملة الثالثة والرابعة لمجموعة فرط الدرقية مقارنة مع مثيلاتها في قصور الدرقية ولم تظهر فروق معنوية بين وزن الكلية لبقية المعاملات في كلا المجموعتين الشكل(4-**6**).

الجدول (4–3): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض المعايير الوزنية في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً

المعايير / المعاملات	الكسب الوزني (غم)	وزن الكبد (غم/100غم من وزن الجسم)	وزن الكلية (غم/100غم من وزن الجسم)
C	0.80±52.33 b	0.048 ±3.72 a	0.02±0.3867 a
T1	0.79±22.33 e	0.049 ±2.93 d	0.002±0.2923 c
T2	0.81±54.66 a	0.086 ±3.58 b	0.01±0.3754 a
T3	0.48±36.28 d	0.022 ±3.19 c	0.003±0.3389 b
T4	0.65±42.30 c	0.01 ±2.63 e	0.008±0.3092 c
LSD	1.74	0.123	0.020

- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي

C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة

T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية بتجريعها بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة

T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة

T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة

T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة

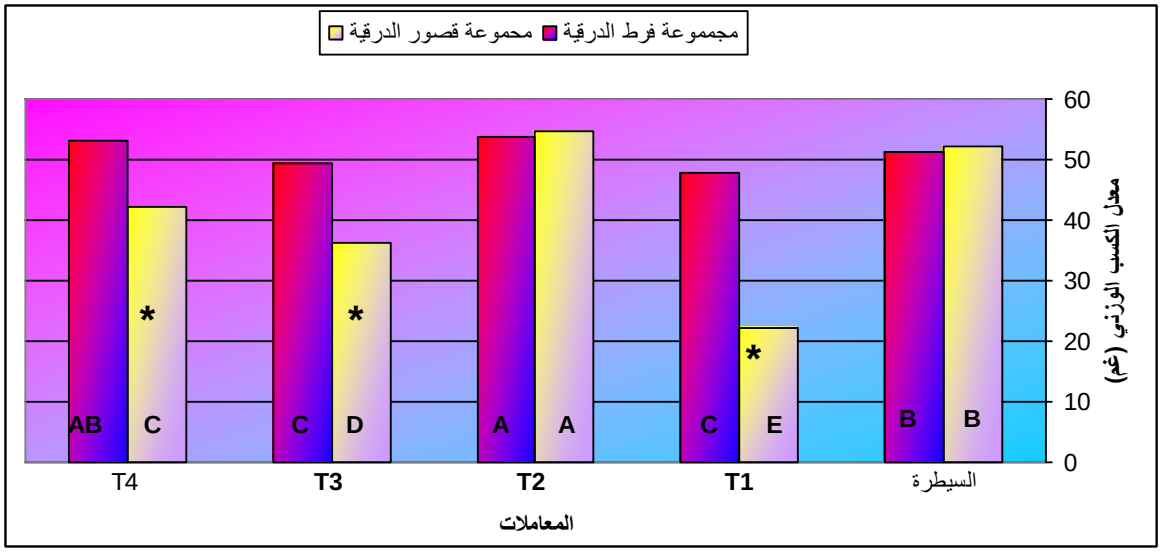
-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)

-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)

الجدول (4–4): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض المعايير الوزنية في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً

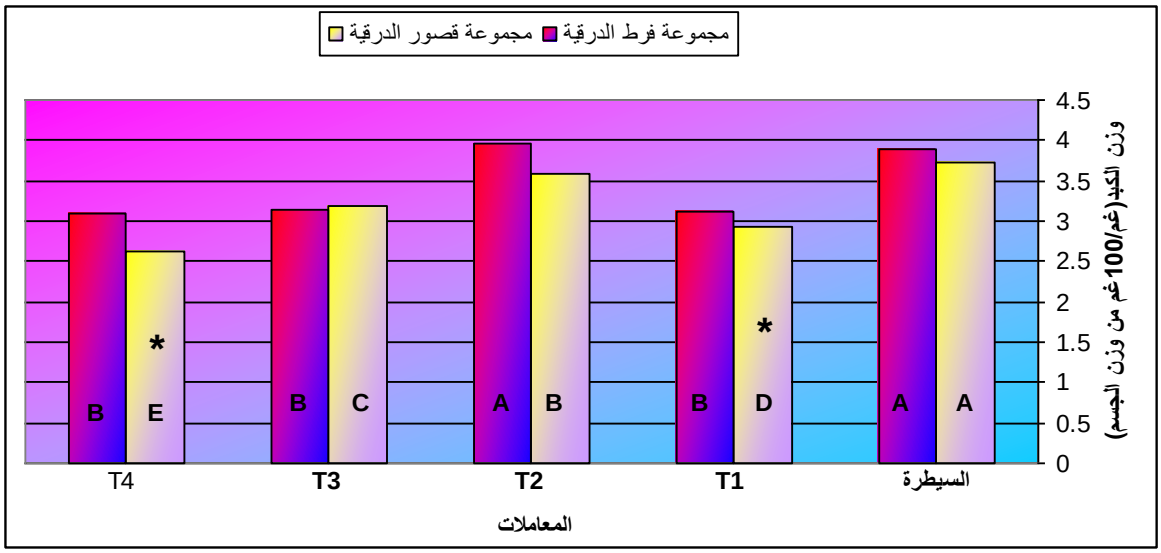
المعايير / المعاملات	الكسب الوزني (غم)	وزن الكبد (غم/100غم من وزن الجسم)	وزن الكلية (غم/100غم من وزن الجسم)
C	0.79±51.40 b	0.23 ±3.89 a	0.05±0.3940 a
T1	0.37±47.66 c	0.22 ±3.11 b	0.002±0.3036 b
T2	0.97±53.77 a	0.21 ±3.96 a	0.02±0.3990 a
T3	0.65±49.33 c	0.12 ±3.14 b	0.002±0.2952 b
T4	0.85±53.26 ab	0.12 ±3.10 b	0.01±0.2400 c
LSD	1.93	0.07	0.026

- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي
C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية بتجريعها بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة
-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)



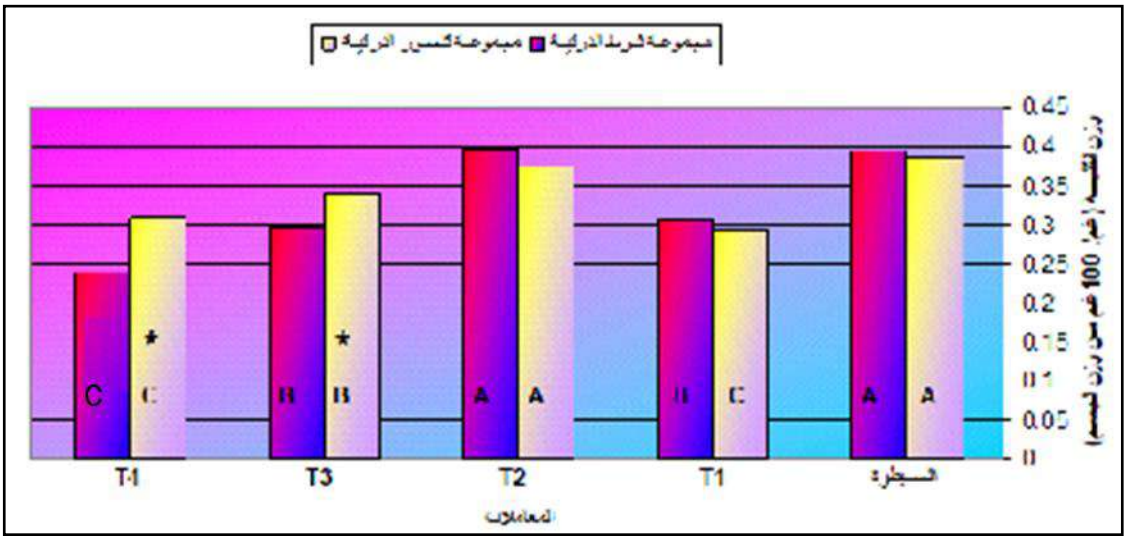
الشكل(4–4): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل الكسب الوزني (غم) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4–5): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على وزن الكبد (غم/100غم من وزن الجسم) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4–6): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على وزن الكلية (غم/100غم من وزن الجسم) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)

(4–3): معدل تركيز انزيمات الكبد Liver Enzymes

(4–3–1): معدل تركيز الانزيم الناقل للامين AST (وحدة دولية/ لتر)

يبين الجدول (4-5) و (4-6) تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على أنزيم **AST** في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط وقصور الدرقية تجريبياً. وقد أظهرت نتائج التحليل الأحصائي أرتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** في أنزيم **AST** في المعاملة الأولى والرابعة لمجموعة قصور الدرقية مقارنة مع السيطرة والمعاملات الأخرى التي لم تختلف معنوياً مقارنةً مع السيطرة وكان الارتفاع معنويا في المعاملة الاولى مقارنة مع المعاملة الرابعة. اما في مجموعة فرط الدرقية، فقد أظهرت المعاملة الاولى والرابعة ارتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** في تركيز أنزيم **AST** مقارنة مع السيطرة والمعاملات الاخرى وقد لوحظ ايضا تقارب في تركيز الانزيم في المعاملة الثانية والثالثة.

كما لم يلاحظ أي وجود فروق معنوية **(P>0.05)** في تراكيز الانزيم **AST** للمعاملات في مجموعة فرط الدرقية عند مقارنتها مع مثيلاتها في مجموعة قصور الدرقية عدى المعاملة الثالثة شهدت ارتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** في تركيز الانزيم لمجموعة قصور الدرقية عند مقارنتها مع مثيلتها في مجموعة فرط الدرقية الشكل (4-7).

(4–3–2): معدل تركيز الانزيم الناقل للامين ALT (وحدة دولية / لتر)

يبين الجدول (4-5) و(4-6) تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على أنزيم الكبد **ALT** في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط وقصور الدرقية تجريبياً وأظهرت نتائج التحليل الأحصائي أرتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** في تركيز الأنزيم في المعاملة الاولى والرابعة لمجموعة قصور الدرقية مقارنة مع السيطرة والمجاميع الأخرى التي أظهرت فيها المعاملة الثانية والثالثة (والتي شهدتا تقاربا في تركيزهما) أرتفاع معنويا **(P<0.05)** في تركيز الانزيم **ALT** مقارنة مع مجموعة السيطرة. اما في مجموعة فرط الدرقية فأظهرت المعاملة الأولى والرابعة أرتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** في تركيز الأنزيم مقارنة مع مجموعة السيطرة والمعاملات الاخرى التي اظهرت فيها المعاملة الثانية والثالثة تقارباً في تركيز الانزيم مع السيطرة وكان الارتفاع معنوياً في المعاملة الاولى مقارنة مع الرابعة.

كما لوحظ وجود أرتفاع **(P<0.05)** معنوي في تركيز الانزيم للمعاملة الاولى في مجموعة فرط الدرقية عند مقارنتها مع مثيلاتها في مجموعة قصور الدرقية ولم يلاحظ وجود اختلاف في تركيز الانزيم لبقية المعاملات بين كلتا المجموعتين الشكل(4-8).

(4–3–3): معدل تركيز الانزيم الناقل للامين ALP (وحدة دولية/ لتر)

يبين الجدول(4-5) و (4-6) تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على تركيز أنزيم **ALP** في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط وقصور الدرقية تجريبيا. حيث أظهرت نتائج التحليل الإحصائي وجود آنخفاض معنوي **(P<0.05)** في تركيز الأنزيم للمعاملة الأولى والرابعة في مجموعة قصور الدرقية عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة والمعاملات الأخرى التي أظهرت فيها المجموعة الثانية والثالثة تقارباً فيما بينهما وارتفاعاً في تركيز الأنزيم لم يصل الى مستوى المعنوية **(P>0.05)** مقارنة مع السيطرة. اما في مجموعة فرط الدرقية فقد أظهرت المعاملة الأولى آرتفاعاً معنوياً (**P<0.05**) في تركيز أنزيم **ALP** مقارنة مع السيطرة والمعاملات الأخرى التي أظهرت فيها المعاملة الرابعة أنخفاضا معنويا **(P<0.05)** في تركيز الأنزيم مقارنة مع مجموعة السيطرة والمعاملات الأخرى عدا المجموعة الثالثة التي كان الأنخفاض عنها لم يصل الى مستوى المعنوية.

كما لم يلاحظ وجود آختلاف في تركيز الأنزيم للمعاملات في مجموعة فرط الدرقية عند مقارنتها مع مثيلاتها في مجموعة قصور الدرقية عدى المعاملة الأولى التي كان فيها الارتفاع معنويا**(P<0.05)** في تركيز الأنزيم عند مقارنتها مع مثيلتها في مجموعة قصور الدرقية الشكل (4-9).

الجدول (4–5): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض أنزيمات الكبد في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً

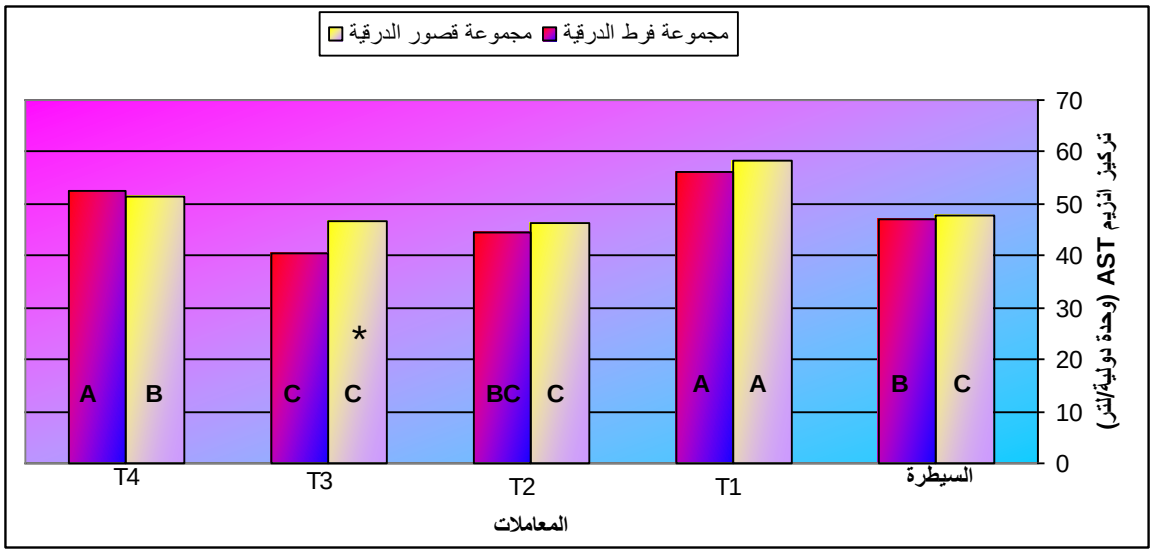
المعايير / المعاملات	AST وحدة دولية/لتر	ALT وحدة دولية/لتر	ALP وحدة دولية/لتر
C	1.74±47.66 c	0.36±4966. c	0.44 ±82.00 a
T1	1.11±58.33 a	0.68±59.73 a	1.48 ±73.00 b
T2	030±46.26 c	0.37± 52.20 b	2.55 ±87.66 a
T3	0.42± 46.66 c	1.04± 54.00 b	1.87 ±83.00 a
T4	0.49± 51.33 b	0.79± 58.4 a	0.49 ±75.33 b
LSD	2.36	1.96	5.61

- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي
C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl % 0.9) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية بتجريعها بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة
-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)

الجدول (4–6): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض أنزيمات الكبد في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً

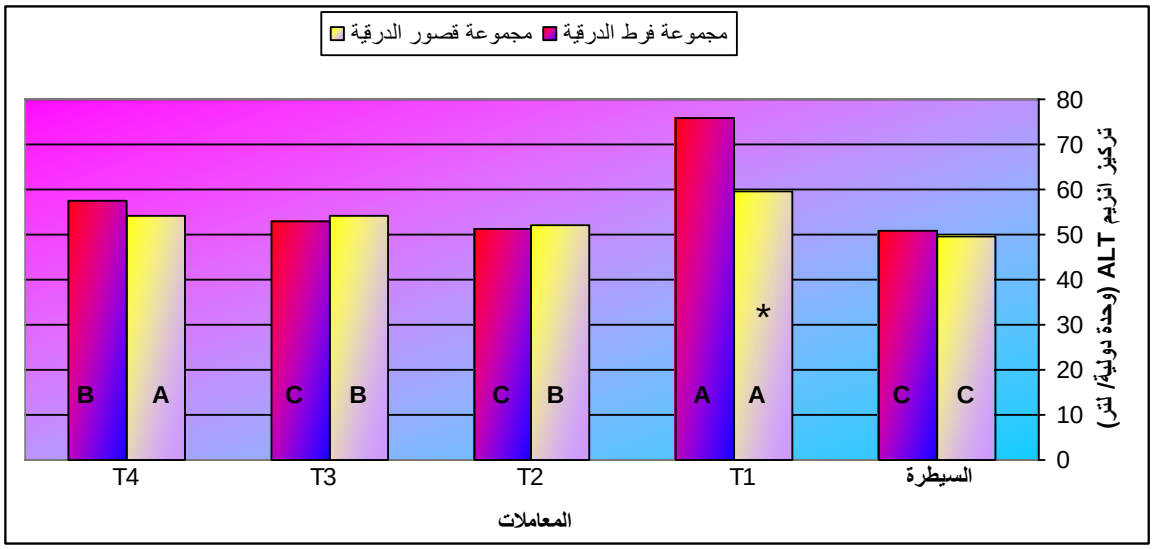
المعايير / المعاملات	AST وحدة دولية/لتر	ALT وحدة دولية/لتر	ALP وحدة دولية/لتر
C	1.80±46.88 b	0.58±50.20 c	0.44 ±82.48 bc
T1	3.06±56.00 A	1.04±76.00 a	1.15±96.00 a
T2	2.62±44. 48 bc	0.73±52.23 c	4.59 ±86.82 b
T3	1.49±40.33 c	1.35± 52.23 c	0.73± 78.66 dc
T4	1.77±52.33 a	2.10±57.33 b	0.63±75.00 d
LSD	5.39	3.10	5.21

- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي
C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl % 0.9) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية بتجريعها بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة
-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)



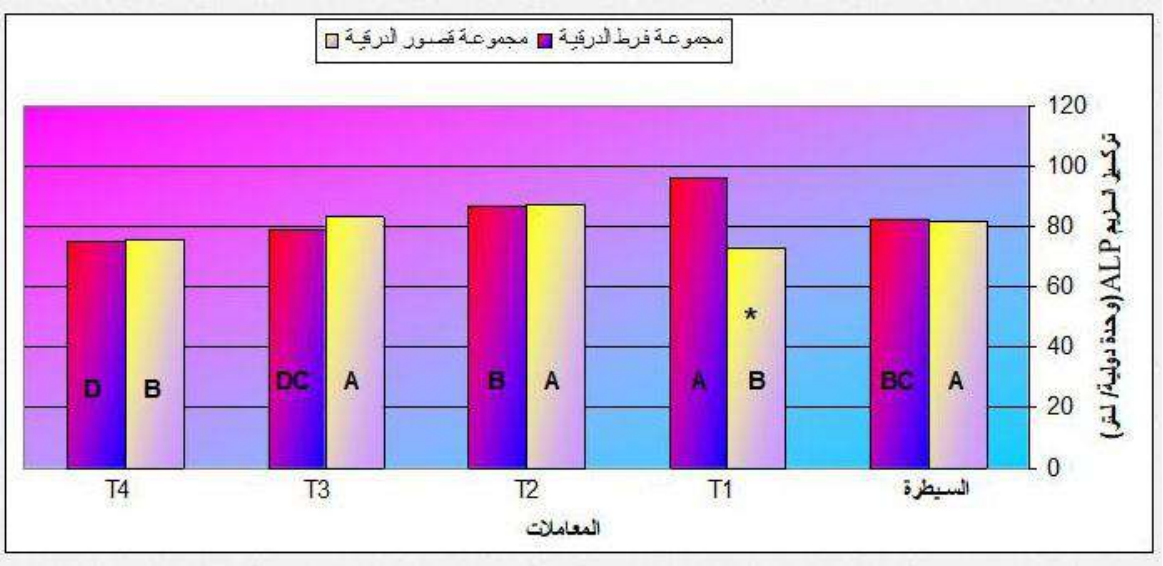
الشكل(4–7): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز الانزيم الناقل للامين AST (وحدة دولية / لتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4–8): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز الانزيم الناقل للامين ALT (وحدة دولية / لتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4–9): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز الانزيم الناقل للامين ALK **(وحدة دولية / لتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً**

*** تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات**
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)

(4–4): اختبار وظائف الكلية

(4–4–1): تركيز اليوريا في المصل (غم/ديسيلتر)

يبين الجدول(4-7) و(4-8) نتائج تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على تركيز اليوريا في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط وقصور الدرقية تجريبيا. وأظهرت نتائج التحليل الأحصائي أرتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** لتركيز اليوريا للمعاملة الرابعة مقارنة مع السيطرة وبقية المعاملات التي أظهرت فيها المعاملة الاولى والثالثة أرتفاعاً معنوياً**(P<0.05)** مقارنة مع المعاملة الثانية والسيطرة وشهدت المعاملة الثالثة انخفاضاً لم يصل الى درجة المعنوية**(P>0.05)** عند المقارنة مع المعاملة الأولى لمجموعة قصور الدرقية. أما مجموعة فرط الدرقية فقد أظهرت المعاملة الأولى ارتفاعاً معنوياً**(P<0.05)** في تركيز اليوريا مقارنة مع السيطرة وبقية المعاملات التي كانت فيها تركيز اليوريا للمعاملة الثالثة والرابعة مرتفعاً معنويا**(P<0.05)** مقارنة مع المعاملة الثانية والسيطرة وقد اظهرت المعاملة الثالثة انخفاضاً لم يصل الى درجة المعنوية**(P>0.05)** في تركيز اليوريا عند المقارنة مع المعاملة الرابعة.

لوحظ من النتائج وجود أرتفاعاً معنوياً في تركيز اليوريا للمعاملتين الأولى والثالثة لمجموعة فرط الدرقية عند مقارنتها مع مثيلاتها في قصور الدرقية أما بقية المعاملات فلم تُظهر بينها فروق معنوية الشكل (4-10).

(4–4–2): تركيز الكرياتنين في المصل (غم/ديسيلتر)

يبين الجدول (4-7) و (4-8) نتائج تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على تركيز الكرياتنين في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط وقصور الدرقية تجريبا. وقد أظهرت النتائج آرتفاعاً معنوياً**(P<0.05)** في تركيز الكرياتنين للمعاملة الأولى مقارنة مع السيطرة وبقية المعاملات تليها المعاملة الرابعة في الارتفاع المعنوي **(P<0.05)** لتركيز الكرياتين مقارنة مع السيطرة وبقية المعاملات التي أظهرت فيها المعاملة الثالثة انخفاضاً معنوياً **(P<0.05)** مقارنة مع المعاملة الثانية والسيطرة. أما مجموعة فرط الدرقية فقد أظهرت المعاملة الأولى

أرتفاعاً معنوياً(**P<0.05**) في تركيز الكرياتنين مقارنة مع السيطرة والمعاملات الأخرى التي كان فيها تركيز الكرياتنين للمعاملة الثالثة والرابعة مرتفعاً معنويا(**P<0.05**) مقارنة مع المعاملة الثانية و السيطرة.

كما أظهرت النتائج وجود أرتفاع معنوي (**P<0.05**) في تركيز الكرياتنين للمعاملة الثالثة وانخفض في المعاملة الاولى في مجموعة فرط الدرقية عند مقارنتها مع مثيلاتها في قصور الدرقية وأما بقية المعاملات فلم تُظهر فروق معنوية الشكل(4-11).

الجدول (4–7): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض أنزيمات الكلية في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً

المعايير / المعاملات	تركيز اليوريا (ملغم/ ديسيلتر)	تركيز الكرياتنين (ملغم/ ديسيلتر)
C	0.18±22.66 c	0.003±0.3667 c
T1	0.48±26.33 b	0.01±0.5067 a
T2	0.48±21.99 c	0.06±0.3867 c
T3	0.30±25.05 b	0.001±0.1967 d
T4	0.49±29.33 a	0.01±0.4400 b
LSD	0.98	0.020

- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي

C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة

T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية بتجريعها بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة

T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة

T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة

T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة

-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (**P<0.05**)

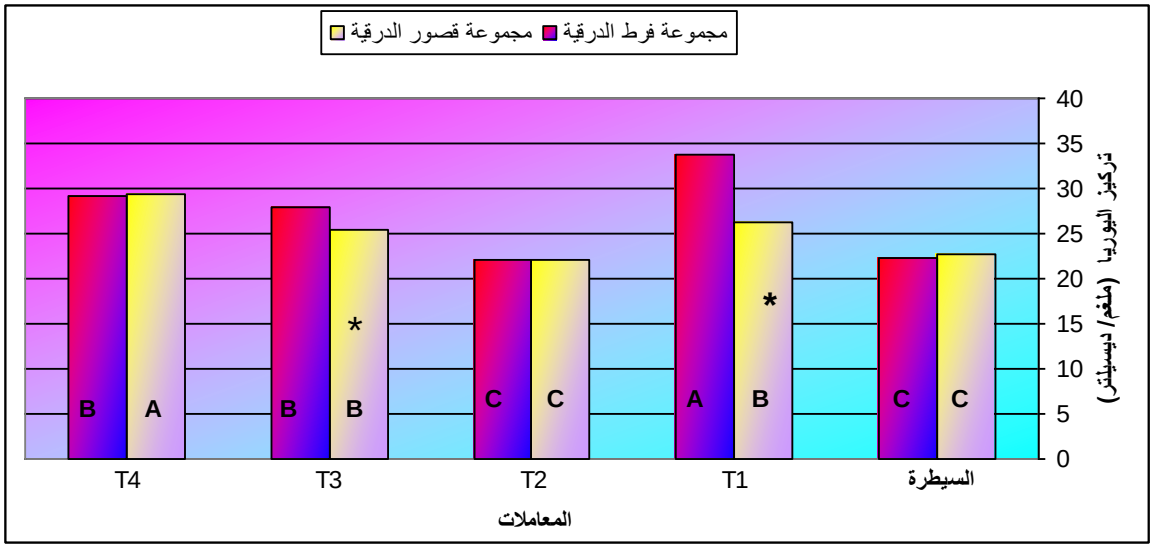
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (**P>0.05**)

الجدول (4–8): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض أنزيمات الكلية في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً

المعايير / المعاملات	تركيز اليوريا (ملغم/ ديسيلتر)	تركيز الكرياتنين (ملغم/ ديسيلتر)
C	0.32±22.23 c	0.004±0.3617 d
T1	0.48±33.66 a	0.09±0.4667 a
T2	0.13±22.00 c	0.003±0.4100 c
T3	0.94±28.00 b	0.003±0.4467 b
T4	0.49±29.19 b	0.001±0.4360 b
LSD	1.48	0.0176

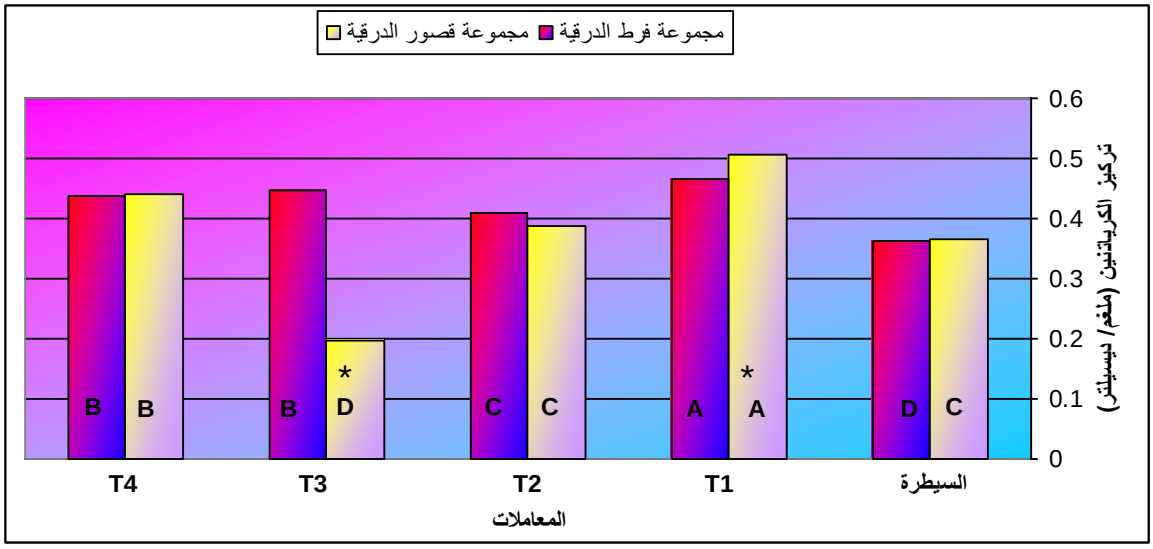
- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي

C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية بتجريعها بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة
-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)



الشكل(4-10): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز اليوريا المصل (غم / ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4-11): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز الكرياتنين المصل (غم / ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة

T3 : (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4 : (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05).
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05).

(4-5): معدل صور الدهون Lpid profile

(4-5-1): معدل تركيز كولستيرول المصل (غم/ 100 \ديسيلتر)

الجدول(4-9) و(4-10) يبين تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على تركيز الكوليستيرول في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية وقصورها تجريبيا. وقد أظهرت نتائج التحليل الأحصائي أرتفاعا معنويا**(P<0.05)** في تركيز الكوليستيرول للمعاملة الأولى في مجموعة قصور الدرقية مقارنة مع السيطرة والمعاملات الأخرى والتي أظهرت أنخفاضاً معنوياً في تركيز الكوليستيرول للمعاملة الثانية والرابعة عند مقارنتها مع السيطرة والثالثة وارتفاع لم يصل الى مستوى المعنوية **(P>0.05)** في تركيز الكوليستيرول للمعاملة الثالثة مقارنة مع السيطرة. أما مجموعة فرط الدرقية فقد أظهرت المعاملة الثالثة ارتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** في تركيز الكوليستيرول مقارنة مع السيطرة والمعاملات الأخرى، اما المعاملة الأولى والثانية والرابعة فشهدت آنخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** في تركيز الكوليستيرول عند مقارنتها مع السيطرة إذ شهدت تلك المعاملات تقارب في مستوياتها ولم تلحظ اي فروق معنوية بينها.

كما لوحظ من النتائج وجود آرتفاع معنوي **(P<0.05)** في تركيز الكوليستيرول للمعاملة الأولى والرابعة في مجموعة قصور الدرقية عند مقارنتها مع مثيلاتها في فرط الدرقية ولم يظهر اختلاف معنوي عند المقارنة لبقية المعاملات في المجموعتين الشكل(4-12).

(4-5-2): معدل تركيز الكلسيريدات الثلاثية المصل (غم/ 100 \ديسيلتر)

يبين الجدول(4-9) و (4-10) تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على الكليسريدات الثلاثية في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية وقصورها تجريبا. وقد أظهرت نتائج التحليل الأحصائي وجود آرتفاع معنوي**(P<0.05)** في تركيز الكليسريدات الثلاثية للمعاملة الأولى مقارنة مع السيطرة والمجاميع الأخرى التي أظهرت فيها المعاملة الثانية آنخفاضاً معنويا**(P<0.05)** في تركيز الكليسريدات مقارنة مع السيطرة والمعاملات الأخرى اما المعاملة الثالثة والرابعة فقد شهدت ارتفاعاً معنوياً**(P<0.05)** في تركيز الكليسريدات مقارنة مع السيطرة وأنخفاض معنوي **(P<0.05)** عند مقارنتها مع المعاملة الاولى في مجموعة قصور الدرقية. أما مجموعة فرط الدرقية فقط أظهرت المعاملة الأولى والثالثةآنخفاضاً معنوياً **(P<0.05)** في تركيز الكليسريدات الثلاثية عند مقارنتها مع السيطرة وبقية المعاملات الثانية والرابعة والتي تقاربت فيها الاخيرتان مع بعضها.

كما أظهرت النتائج وجود أرتفاع معنوي في تركيز الكليسريدات الثلاثية للمعاملة الأولى والثالثة والرابعة في مجموعة قصور الدرقية عند مقارنتها مع مثيلتها في فرط الدرقية ولم يلاحظ اختلاف معنوي لبقية المعاملات الشكل(4-13).

(4-5-3): تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة في المصل (غم/ 100 \ديسيلتر)

الجدول(4-9) و(4-10) يظهر فيه نتائج تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية وقصورها تجريباً. وأظهرت نتائج التحليل الأحصائي وجود آرتفاع معنوي(P<0.05) في تركيز HDL للمعاملة الأولى عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملات الأخرى التي أظهرت فيها المعاملة الثانية والثالثة والرابعة أنخفاضاً معنوياً في تركيز HDL عند مقارنتها مع السيطرة وكان الانخفاض واضحاً ومعنوياً في المعاملة الثانية مقارنة مع بقية المجاميع في مجموعة قصور الدرقية. أما مجموعة فرط الدرقية فأظهرت المعاملة الأولى والثالثة والرابعة أنخفاض معنوي(P<0.05) في تركيز HDL عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملة الثانية التي انخفضت هي الاخرى وبشكل معنوي مقارنة مع السيطرة.

كما لوحظ من النتائج وجود أرتفاع معنوي (P<0.05) في تركيز HDL للمعاملة الأولى والرابعة في مجموعة قصور الدرقية عند مقارنتها مع مثيلاتها في فرط الدرقية في حين كان تركيز HDL للمعاملة الثالثة مرتفعاً معنويا ً(P<0.05) في مجموعة فرط الدرقية عند مقارنتها مع مثيلتها في قصور الدرقية الشكل(4-14).

(4-5-4): تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة في المصل (غم/ 100 \ديسيلتر)

في الجدول (4-9) و(4-10) تظهر نتائج تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية وقصورها تجريبياً. وأظهرت نتائج التحليل الأحصائي أظهرت المعاملة الثالثة ارتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** عند مقارنتها مع السيطرة وبقية المعاملات التي شهدت أنخفاضاً معنوياً في تركيز **LDL** للمعاملة الأولى والرابعة عند مقارنتها مع المعاملة الثالثة والسيطرة في مجموعة قصور الدرقية. أما مجموعة فرط الدرقية فأظهرت المعاملة الثانية انخفاضا معنوياً **(P<0.05)** عند مقارنتها مع المعاملة الثالثة والسيطرة، وكان الأنخفاض لم يصل الى درجة المعنوية **(P>0.05)** في تركيز **LDL** للمعاملة الأولى والرابعة عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملات الأخرى.

كما لم يلاحظ آختلاف في تركيز **LDL** للمعاملات في مجموعة قصور الدرقية عند المقارنة مع مثيلاتها في فرط الدرقية الا في المعاملة الأولى كان تركيز **LDL** منخفضاً معنوياً**(P<0.05)** عند مقارنتها مع مثيلتها في فرط الدرقية الشكل(4-15).

(4-5-5): معدل تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جدا في المصل (غم/ 100 \ديسيلتر)

الجدول(4-9) و(4-10) يظهر فيه نتائج تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على تركيز **vLDL** في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية وقصورها تجريبيا. وقد أظهرت نتائج التحليل الأحصائي وجود آرتفاع معنوي**(P<0.05)** في تركيز **vLDL** للمعاملة الأولى والثالثة والرابعة عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملة الثانية التي اظهرت انخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** مقارنة مع السيطرة اما المعاملة الثالثة والرابعة اظهرت انخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** عند مقارنتها مع المعاملة الاولى. أما مجموعة فرط الدرقية فقد أظهرت المعاملة الأولى والثالثة أنخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** في تركيز **vLDL** عند مقارنتها مع بقية المعاملات التي اظهرت فيها المعاملة الثانية والرابعة ارتفاعاً معنوياً**(P<0.05)** مقارنة مع والسيطرة.

لوحظ من النتائج وجود آرتفاع معنوي**(P<0.05)** في تركيز **vLDL** للمعاملة الأولى والثالثة والرابعة في مجموعة قصور الدرقية عند مقارنتها مع مثيلتها في فرط الدرقية الشكل(4-16).

الجدول (4–9): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض صور الدهون في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً

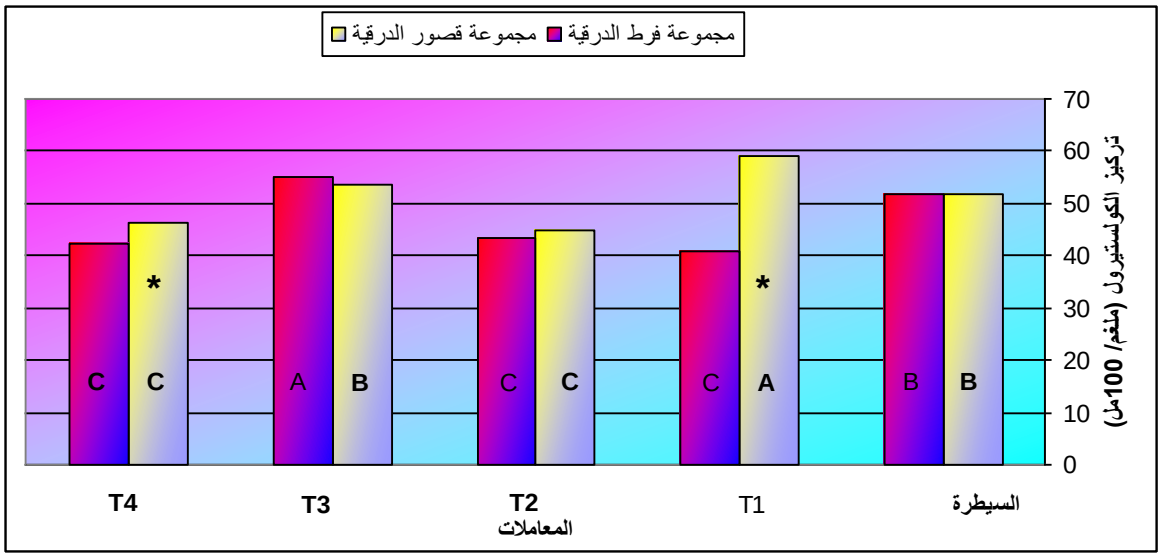
المعايير / المعاملات	الكولستيرول (ملغم/100مل)	الكلسيريدات الثلاثية (ملغم/100مل)	HDL (ملغم/100مل)	LDL (ملغم/100مل)	vLDL (ملغم/100مل)
C	0.48±51.90 b	0.60±37.60 d	0.34 ±21.86 b	0.50±22.42 b	0.10 ±7.54 d
T1	0.96±59.20 a	1.31±60.80 a	0.76 ±27.16 a	0.99±19.88 c	0.26 ±12.16 a
T2	0.73±44.80 c	0.70±32.00 e	0.21 ±17.30 e	0.91±20.86 bc	0.14 ±6.40 e
T3	0.40±53.60 b	1.46±50.40 b	0.22 ±12.86 d	0.63±30.66 a	0.29 ±10.08 b
T4	0.80±46.20 c	0.31±41.00 c	0.33 ±19.28 c	0.70±18.72 c	0.06 ±8.20 c
LSD	1.71	2.38	1.03	1.86	0.47

- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي
C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl % 0.9) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية بتجريعها بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة
-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)

الجدول (4–10): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض صور الدهون في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً

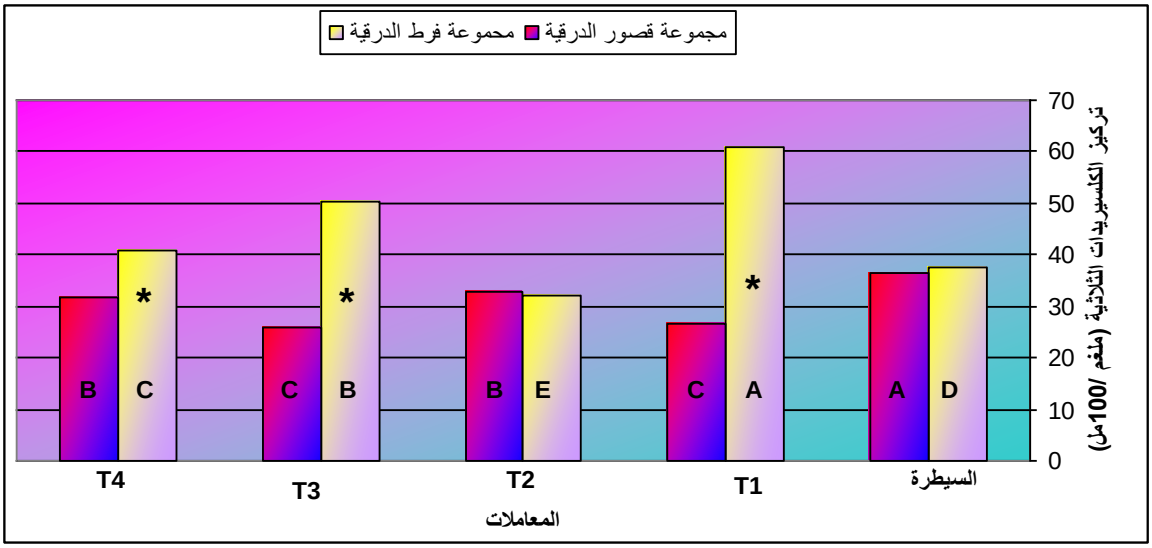
المعايير / المعاملات	الكولستيرول (ملغم/100مل)	الكلسيريدات الثلاثية (ملغم/100مل)	HDL (ملغم/100مل)	LDL (ملغم/100مل)	vLDL (ملغم/100مل)
C	0.48±51.66 b	0.65±36.6 a	0.86 ±22.63 a	0.16±22.94 a	0.24 ±7.32 a
T1	1.09±41.00 c	0.48±26.66 c	0.41 ±14.80 c	0.95±20.86 ab	0.63 ±5.33 c
T2	1.79±43.33 c	2.66±32.93 b	0.14 ±19.19 b	2.08±18.49 b	0.81 ±6.58 b
T3	0.83±55.00 a	0.83±26.00 c	1.03 ±14.83 c	1.45±22.96 a	0.30 ±5.22 c
T4	0.73±42.33 c	0.36±31.66 b	0.34 ±15.06 c	0.53±20.96 ab	0.13 ±6.33 b
LSD	2.62	3.68	1.57	3.00	0.360

- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي
C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl % 0.9) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية بتجريعها بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة
-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)



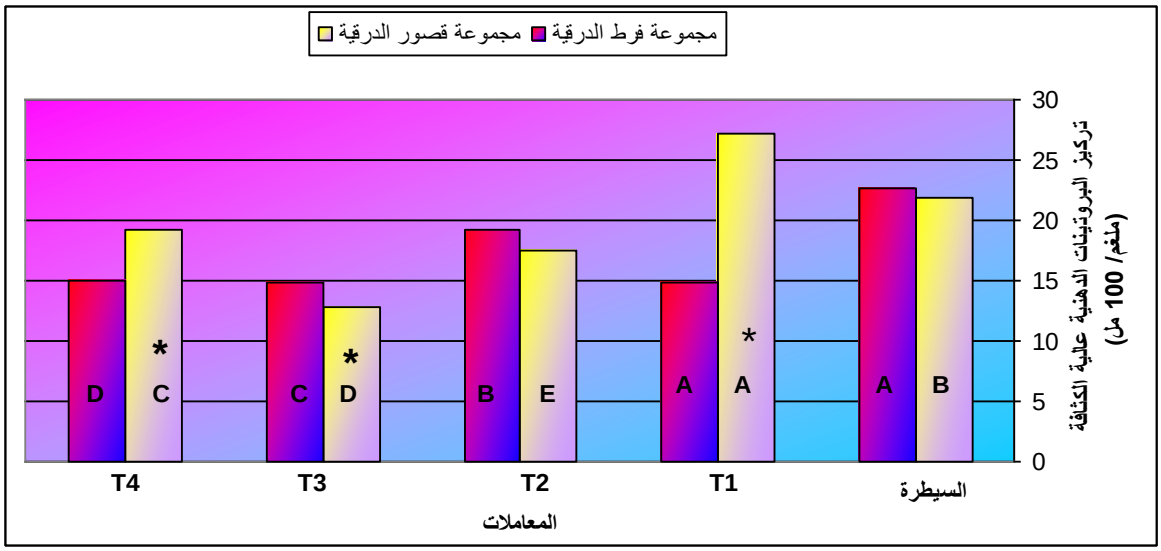
الشكل(4-12): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز الكولستيرول في المصل (ملغم/100مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور و فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4-13): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز الكلسيريدات الثلاثية (ملغم/100مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور و فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4–14): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة (ملغم/ 100مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات

-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة

T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)

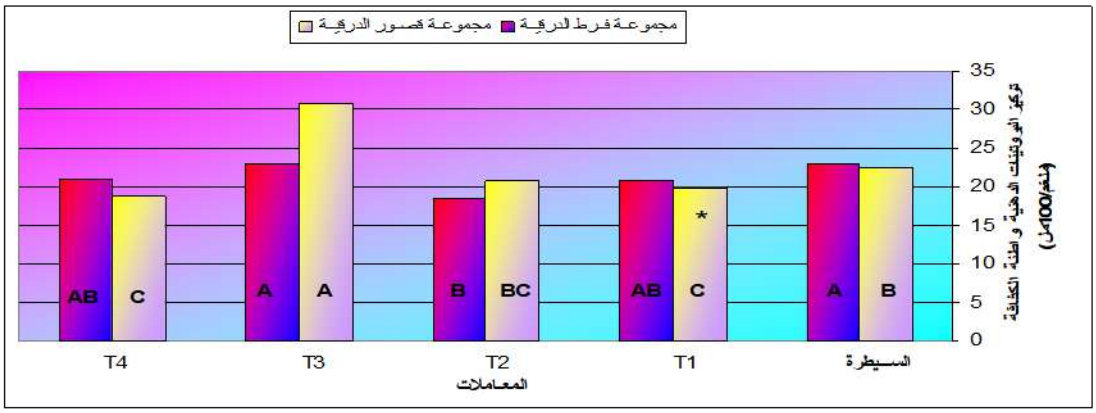
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة

T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة

T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة

الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)

الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4–15): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (ملغم/ 100مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات

-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة

T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)

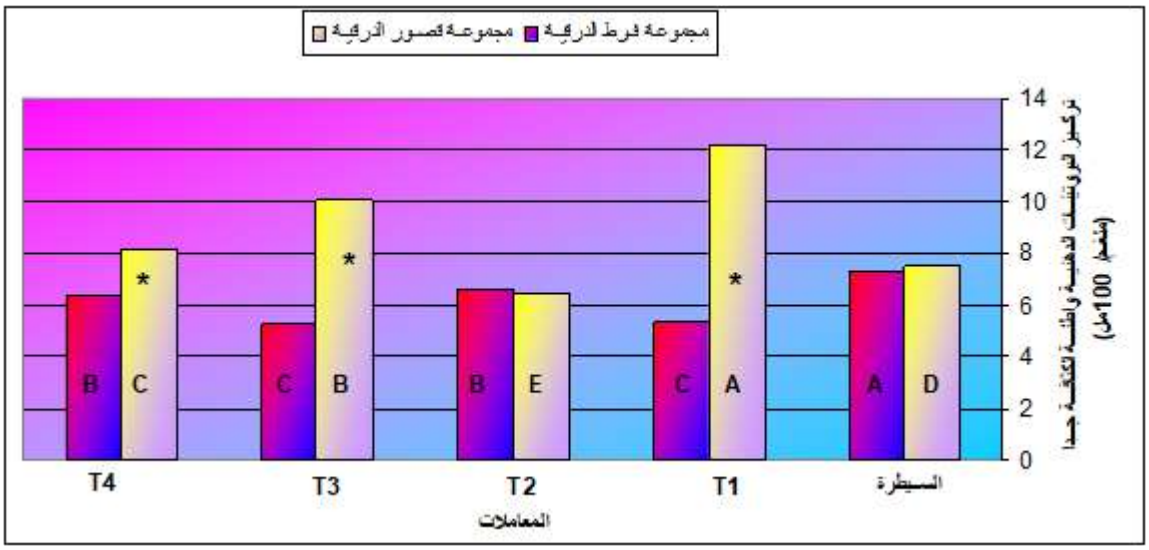
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة

T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة

T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة

الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)

الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4-16): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل تركيز البروتينات الدهنية واطئة جداً الكثافة (ملغم/ 100مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

*** تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات**
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)

(4-6): الأكسدة -مضادات الاكسدة

(4-6-1): تركيز المالون ثنائي الالديهايد(MDA) (مايكرومول/لتر)

يبين الجدول (4-11) و (4-12) نتائج تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على تركيز **MDA** في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية وقصورها تجريبا. حيث أظهرت نتائج التحليل الأحصائي وجود آرتفاع معنوي في تركيز **MDA** للمعامة الرابعة تليها المعاملة الأولى بالارتفاع المعنوي **(P<0.05)** مقارنة مع السيطرة والمعاملات الاخرى التي شهدت فيها المعاملة الثانية ايضا ارتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** مقارنة مع السيطرة والمعاملة الثالثة، في حين تقاربت معدلات المعاملة الثالثة مع السيطرة لمجموعة قصور الدرقية. أما مجموعة فرط الدرقية فأظهرت المعاملة الأولى والرابعة أرتفاع معنوي **(P<0.05)** في تركيز **MDA** مقارنة مع السيطرة والمعاملات الأخرى التي كانت فيها المعاملة الثانية مقاربة للسيطرة والمعاملة الثالثة التي شهدت ارتفاعاً معنوياً**(P<0.05)** مقارنة مع السيطرة .

كما لوحظ من النتائج وجود أرتفاع معنوي**(P<0.05)** في تركيز **MDA** للمعاملة الأولى والثالثة في مجموعة فرط الدرقية مقارنة مع مثيلتها في قصور الدرقية اما بقية المعاملات فلم يُلاحظ وجود فروق في تركيز **MDA** عند مقارنتها مع مثيلاتها في قصور الدرقية الشكل (4-17).

(4-6-2): تركيز انزيم الكتاليز (نانوغرام/لتر)

في الجدول (4-11) و (4-12) نتائج تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على تركيز الكتاليز في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية وقصورها تجريبيا. وأظهرت النتائج للتحليل الأحصائي وجود آرتفاع معنوي **(P<0.05)** في تركيز الكتاليز للمعاملة الثالثة والرابعة مقارنة مع السيطرة والمعاملات الأخرى التي أظهرت آرتفاعاً معنوياً في تركيز الكتاليز للمعاملة الأولى عند مقارنتها مع المعاملة الثانية والسيطرة. أما مجموعة فرط الدرقية فأظهرت المعاملة الأولى آرتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** في تركيز الكتاليز عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملات الأخرى التي أظهرت فيها المعاملة الثالثة أنخفاضاً معنوياً **(P<0.05)** في تركيز الكتاليز

عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملات الأخرى في حين أظهرت المعاملة الرابعة أرتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** مقارنة مع السيطرة والمعاملة الثانية والثالثة.

كما لوحظ آرتفاع معنوي**(P<0.05)** في تركيز **CAT** للمعاملة الأولى والرابعة وانخفاض في المعاملة الثالثة في مجموعة فرط الدرقية عند مقارنتها مع مثيلتها في قصور الدرقية الشكل(4-18).

(4-6-3): تركيز حامض اليوريك (غم/لتر)

يبين الجدول(4-11) و(4-12) تأثير المستخلص المائي لبذور نبات العنب على تركيز حامض اليوريك في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية وقصورها تجريبيا. وقد أظهرت نتائج التحليل الأحصائي أرتفاعاً معنوياً**(P<0.05)** في تركيز حامض اليوريك للمعاملة الثانية مقارنة مع السيطرة وبقية المعاملات التي أظهرت في المعاملة الأولى والرابعة أرتفاعاً معنوياً**(P<0.05)** بالمقارنة مع السيطرة ولم يصل الى درجة المعنوية عند مقارنتها مع المعاملة الثالثة التي بدورها لم ترتفع معنوياً **(P>0.05)** مقارنة بالسيطرة في مجموعة قصور الدرقية. أما في مجموعة فرط الدرقية فقد أظهرت أرتفاعاً معنوياً**(P<0.05)** في تركيز حامض اليوريك للمعاملة الرابعة مقارنة مع السيطرة وبقية المعاملات التي أظهرت أرتفاعاً معنوياً**(P<0.05)** في تركيز حامض اليوريك عند مقارنتها مع السيطرة كما أظهر تركيز حامض اليوريك في المعاملة الاولى أرتفاعاً لم يصل الى درجة المعنوية عند المقارنة مع المعاملة الثالثة.

كما أظهرت النتائج أرتفاع معنوي **(P<0.05)** في تركيز حامض اليوريك للمعاملات الأولى والثالثة والرابعة في مجموعة فرط الدرقية عند مقارنتها مع مثيلاتها في قصور الدرقية الشكل(4-19).

(4-6-4): تركيز البومين المصل (غم/ديسيلتر)

يتضح في الجدول(4-11) و (4-12) نتائج التحليل الأحصائي لتأثير مستخلص بذور العنب المائي على تركيز الالبومين في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية وقصورها تجريبيا. إذ أظهرت أنخفاضاً معنوياً **(P<0.05)** في تركيز الالبومين للمعاملة الأولى والثانية عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملات الأخرى التي أظهرت فيها المعاملة الثالثة أرتفاعاً لم يصل الى درجة المعنوية **(P>0.05)** في تركيز الالبومين عند مقارنتها مع المعاملة الرابعة والسيطرة في مجموعة قصور الدرقية. أما في مجموعة فرط الدرقية أظهرت المعاملة الأولى أرتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** في تركيز الالبومين عند مقارنتها مع السيطرة وبقية المعاملات التي كانت فيها المعاملة الثانية قد أظهرت أنخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** في تركيز الالبومين مقارنة مع السيطرة وبقية المعاملات.

كما تُظهر النتائج وجود آرتفاع معنوي **(P<0.05)** في تركيز الالبومين للمعاملة الاولى وانخفاض معنوي في المعاملة الثالثة والرابعة في مجموعة فرط الدرقية عند المقارنة مع مثيلاتها في قصور الدرقية الشكل(4-20).

(4-6-5): تركيز البليبروبين المصل (غم/ديسيلتر)

الجدول(4-11) و (4-12) يبين نتائج تأثير مستخلص بذور العنب المائي على تركيز البليبروبين في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط وقصور الدرقية تجريبيا. وأظهرت نتائج التحليل الأحصائي أرتفاع معنوي **(P<0.05)** في تركيز البليبروبين للمعاملة الثالثة عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملات الأخرى لمجموعة قصور الدرقية. أمامجموعة فرط الدرقية فقد أظهرت أنخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** في تركيز البليبروبين للمعاملة الأولى عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملات الأخرى التي أظهرت فيها المعاملة الرابعة أنخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** عند مقارنتها مع بقية المعاملات والسيطرة اما المعاملة الثالثة شهدت ارتفاعاً معنوياً **(P<0.05)** عند مقارنتها مع المعاملة الاولى والرابعة وانخفاضاً معنوياً**(P<0.05)** بالمقارنة مع المعاملة الثانية والسيطرة.

كما لوحظ من النتائج وجود آرتفاع معنوي **(P<0.05)** في تركيز البليبروبين للمعاملة الأولى والثالثة والرابعة من مجموعة قصور الدرقية عند مقارنتها مع مثيلاتها في فرط الدرقية الشكل(4-21).

الجدول (4-11): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض مضادات الأكسدة في الجرذان البيض المستحدث فيها قصور الدرقية تجريباً

المعايير / المعاملات	MDA مايكرومول/لتر	CAT نانوغرام/لتر	UA غم/لتر	ALBU غم/ديسيلتر	BILI غم/ديسيلتر
C	0.06±4.34 d	0.01±0.274 c	0.007 ±0.87 c	0.08±3.79 a	0.004 ±0.176 b
T1	0.07±5.60 b	0.004±0.354 b	0.04 ±1.55 b	0.14±3.30 b	0.002 ±0.154 b
T2	0.09±4.73 c	0.002±0.256 c	0.20 ±2.18 a	0.034±3.24 b	0.02 ±0.164 b
T3	0.03±4.30 d	0.01±0.622 a	0.10 ±1.20 bc	0.20±4.15 a	0.003 ±0.234 a
T4	0.14± 5.83 a	0.03±0.662 a	0.02 ±1.61 b	0.02±3.88 a	0.005 ±0.154 b
LSD	0.187	0.048	0.472	0.294	0.0342

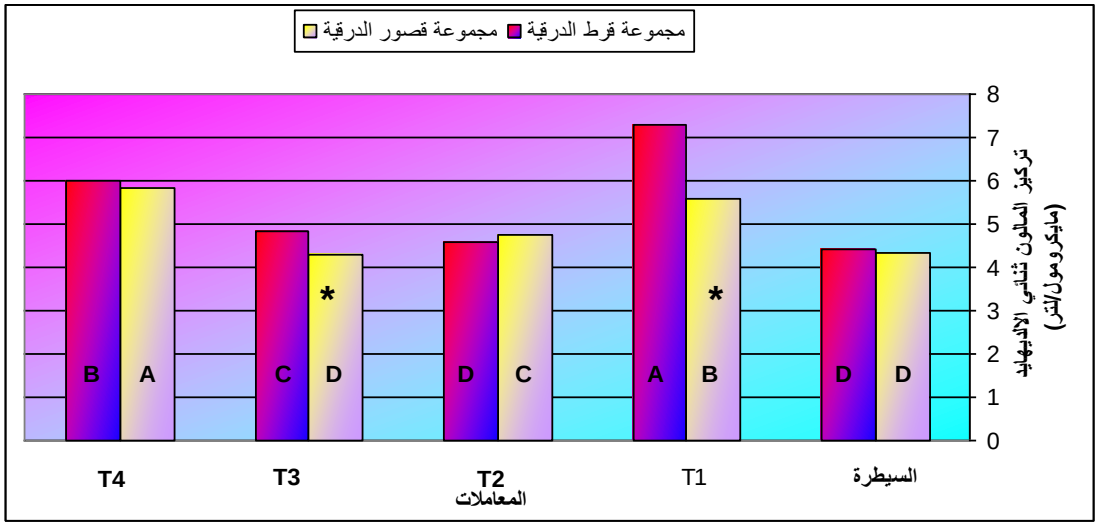
- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي
C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl % 0.9) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية بتجريعها بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية والمجرعة بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة
-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)

الجدول (4-12): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على بعض مضادات الأكسدة في الجرذان البيض المستحدث فيها فرط الدرقية تجريباً

المعايير / المعاملات	MDA مايكرومول/لتر	CAT نانوغرام/لتر	UA غم/لتر	ALBU غم/ديسيلتر	BILI غم/ديسيلتر
C	0.04±4.42 d	0.01±0.270 d	0.006 ±0.89 c	0.03±3.66 b	0.003 ±0.172 a
T1	0.05±7.28 a	0.002±0.826 a	0.03 ±2.27 b	0.03±3.93 a	0.001 ±0.086 d
T2	0.02±4.57 d	0.01±0.250 c	0.18 ±2.06 b	0.02±3.28 c	0.003 ±0.160 a
T3	0.03±4.83 c	0.08±0.130 e	0.06 ±1.93 b	0.04±3.67 b	0.007 ±0.154 b
T4	0.11± 6.00 b	0.01±0.750 b	0.25 ± 314. a	0.04±3.73 b	0.004 ±0.112 c
LSD	0.151	0.0176	0.353	0.09	0.011

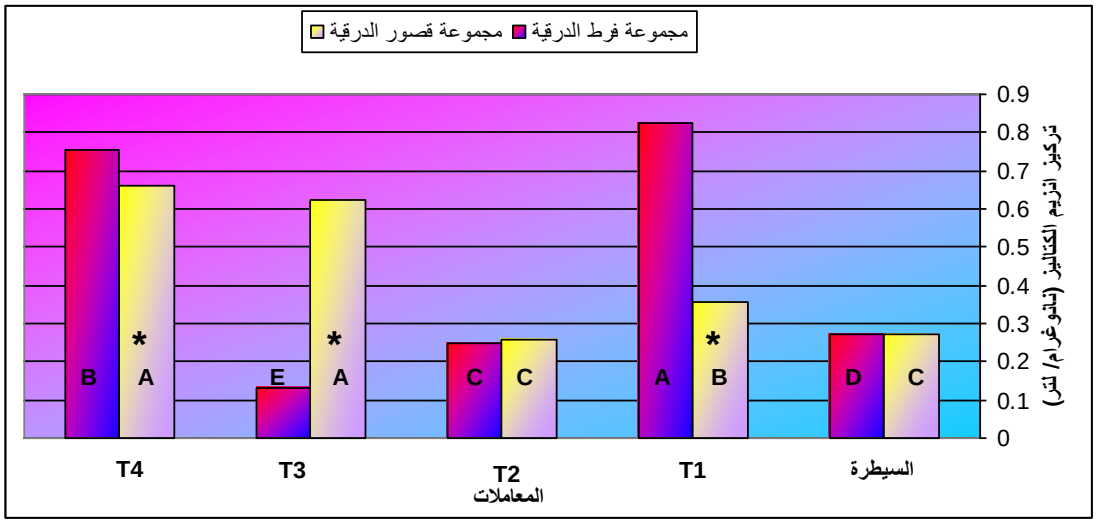
- الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي
C: (السيطرة): مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl % 0.9) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الأولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية بتجريعها بعقار الثايروكسين طول مدة التجربة
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بالمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها فرط الدرقية والمجرعة بعقار الكاربيمزول طول مدة التجربة

-الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات (P<0.05)
-الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات (P>0.05)



الشكل(4–17): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على المالون ثنائي الالديهايد (مايكومول/ لتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

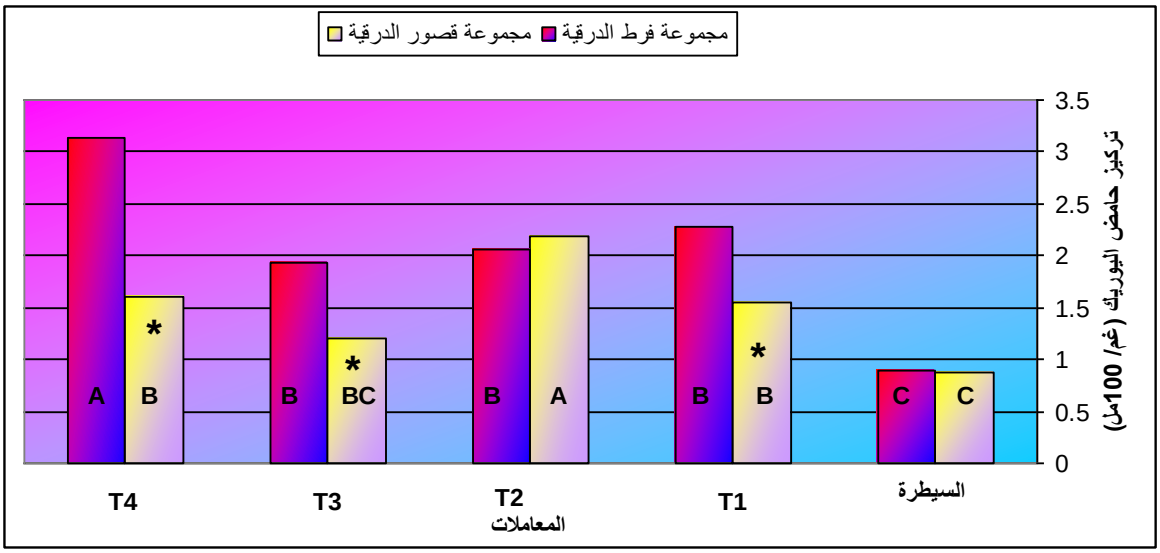
* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)



الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)

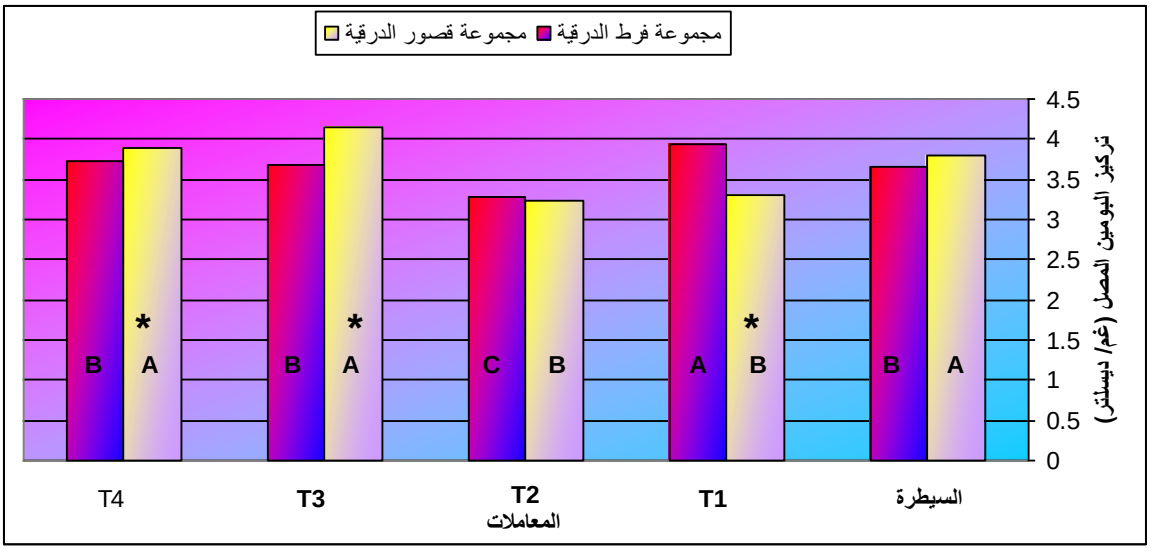
الشكل(4–18): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على معدل انزيم الكتاليز (نانوغرام/لتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



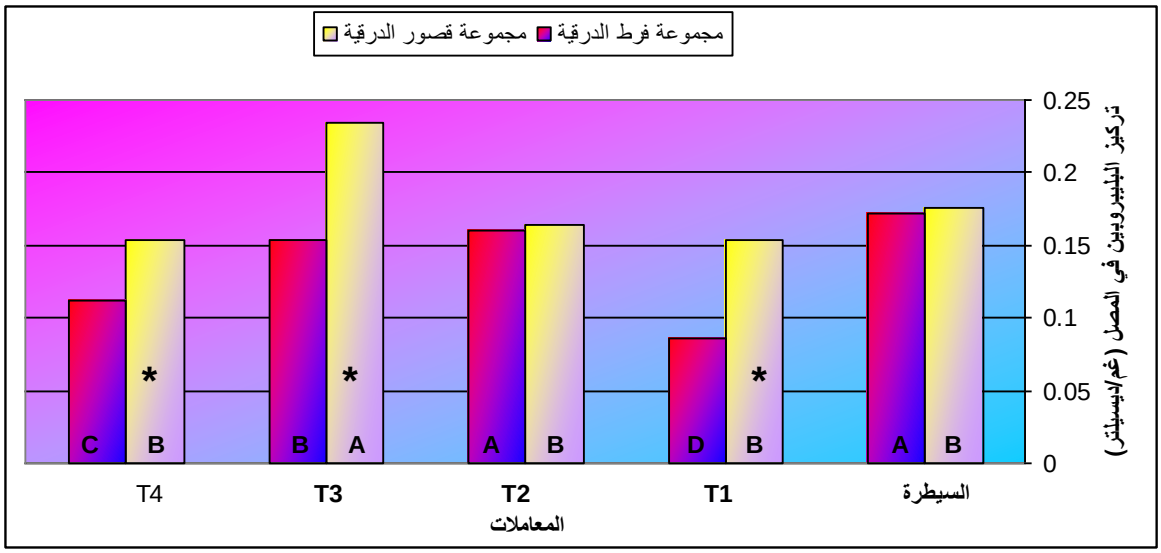
الشكل(4–19): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز حامض اليوريك (غم 100 مل) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4–20): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز البومين المصل (غم / ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)



الشكل(4-21): يبين تأثير المستخلص المائي لنبات العنب على تركيز البليبروبين في المصل (غم/ديسيلتر) في الجرذان البيض المستحدث فيها قصورو فرط الدرقية تجريباً

* تشير الى وجود فروق معنوية بين مجموعتي قصور الدرقية وفرط الدرقية لكل معاملة من المعاملات
-السيطرة: مجموعة الجرذان التي التي جرعت المحلول الفسيولوجي (Nacl 0.9%) طول مدة التجربة
T1: (المعاملة الاولى): مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية (قصور وفرط الدرقية)
T2: (المعاملة الثانية) مجموعة الجرذان المجرعة بمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T3: (المعاملة الثالثة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية والمستخلص المائي لبذور العنب طول مدة التجربة
T4: (المعاملة الرابعة) مجموعة الجرذان المستحدث فيها اضطراب الدرقية + العقار المضاد للاضطراب طول مدة التجربة
الحروف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P<0.05)
الحروف المتشابه تشير الى عدم وجود فروق معنوية بين المعاملات لكل مجموعة على حدة (P>0.05)

(4-7): الدراسة النسيجية

(4-7-1):التغيرات النسيجية في الغدة الدرقية

أظهرت المقاطع النسيجية للسيطرة نسيج طبيعي وجريبات طبيعية حاوية على كميات كبيرة من الثايروكلوبيولين Thyroglobulin ومبطنة بخلايا طلائية طبيعية كذلك وجود خلايا C-Cells كما في الشكل (4-22).

فيما يخص للمعاملة الثانية في كلتا المجموعتين (قصور وفرط الدرقية) لوحظ وجود جريبات متوسطة ممتلئة بالثايروكلوبولين Thyroglobulin ومبطنة بخلايا جريبية طبيعية وتكاثر واضح لخلايا C-Cell كذلك الجريبات كثيرة العدد كما في الشكل (4-23).

أما المعاملة الأولى في مجموعة قصور الدرقية، اظهر نسيج الغدة الدرقية تنخراً وتنكساً واضحاً في الخلايا المبطنة للجريبات الدرقية والجريبات تحتوي كميات قليلة من الثايروكلوبيولين وتظهر داخلها فجوات وتفججات واضحة كما في الشكل (4-24).

أما المعاملة الثالثة ضمن مجموعة قصور الدرقية فأظهرت نتائج الفحص النسيجي حصول تكاثر في جريبات الدرقية والتي كانت بأحجام مختلفة وممتلئة بالبروتين الغروي ثايروكلوبولين Thyroglobulin ومبطنة بخلايا طلائية مكعبة الشكل طبيعية مع زيادة في خلايا C-Cell في النسيج البيني كما في الشكل (4-25).

المعاملة الرابعة لمجموعة قصور الدرقية تظهر جريبات الغدة الدرقية متوسطة ومستديرة ومتكاثرة العدد وحاوية على ثايروكلوبولين Thyroglobulin وتحتوي على فجوات، الخلايا الموجودة في النسيج البيني متكاثرة إذ نلاحظ غزارة في خلايا C-Cell كذلك وجود فرط تنسج واضح في الخلايا المبطنة للجريبات ولوحظ تكون بروزات اصبعية (حليمية) Papillary ممتدة الى داخل بطانة الجريبات كما في الشكل (4-26).

المعاملة الأولى في مجموعة فرط الدرقية أظهرت فرط تنسج واضح في الخلايا الجريبية Follicular cells المبطنة للجريبات مع ثايروكلوبولين Thyroglobulin قليل نوعاً ما كذلك بعض الجريبات تظهر ممتلئة بالثايروكلوبولين Thyroglobulin ولوحظت اعداد قليلة من خلايا C-Cell كما في الشكل (4-27).

اما المعاملة الثالثة للمجموعة نفسها أظهرت جريبات متكاثرة ومتوسعة وممتلئة بالثايروكلوبولين Thyroglobulin مع تكاثر كثيف لخلايا C-Cell (الخلايا فوق الجريبية) والخلايا الجريبية تظهر طبيعية وتتكون من صف واحد من الخلايا كما في الشكل (4-28).

المعاملة الرابعة في مجموعة فرط الدرقية فأظهرت جريبات متوسطة وممتلئة بالثايروكلوبولين Thyroglobulin كذلك وجود جريبات صغيرة متكاثرة تحتوي على كمية قليلة جدا من ثايروكلوبولين Thyroglobulin ويحتوي على فجوات كثيرة في بطانة الجريبات واعداد قليلة من خلايا C-Cell لوحظ ان اغلب الجريبات صغيرة وخالية من ثايروكلوبولين Thyroglobulin كما في الشكل (4-29).

(4-7-2): التغيرات النسيجية في الكبد

أظهرت المقاطع النسيجية للكبد في السيطرة وجود الترتيب الشعاعي الطبيعي لخلايا الكبد ومرتبة بشكل حبال حول الوريد المركزي كما في الشكل (4-30).

أما المعاملة الثانية في كلتا المجموعتين (قصور وفرط الدرقية) فأظهر نسيج الكبد وجود الترتيب الشعاعي الطبيعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي وجود خلايا كوبفر Kupffer cell والخلايا الكبدية متوسعة سداسية الاوجه كما في الشكل (4-31).

المعاملة الاولى في مجموعة قصور الدرقية تنخر واضح في الخلايا الكبدية مع توسع للجيبانيات الكبدية وتنكس دهني واضح داخل الخلايا الكبدية ونواة محيطية ممايمنحها شكلاً يشبه الخاتم كذلك لوحظ آرتشاحات من الخلايا الالتهابية داخل النسيج الكبدي كما في الشكل (4-32).

المعاملة الثالثة لهذة المجموعة أظهرت البنيان الهندسي الطبيعي للنسيج الكبدي حيث تظهر الخلايا الكبدية مرتبة بشكل حبال على طول الوريد المركزي ولوحظ فرط تنسج بسيط في القناة الصفراوية كما في الشكل(4-33).

اما المعاملة الرابعة اظهر الترتيب الهندسي الطبيعي لنسيج الكبد والخلايا الكبدية ذات شكل سداسي مرتبة بشكل حبال حول الوريد المركزي كذلك وجود توسع بسيط في الجيبانيات الكبدية مع تكاثر لخلايا كوبفر Kupffer cell، وأحتقان بسيط في الاوعية الدموية ووجود تنكس دهني بسيط في نسيج الكبد كما في الشكل (4-34).

المعاملة الاولى في مجموعة فرط الدرقية يظهر فيها الوريد المركزي محتقن وتوسع في الجيبانيات، كذلك فرط تنسج وأرتشاح بسيط في الخلايا الالتهابية مع وجود تنكس دهني بسيط كما في الشكل (4-35).

المعاملة الثالثة أظهر نسيج الكبد فيها أحتقاناً بسيطاً في الوريد المركزي مع وجود الترتيب الشعاعي الطبيعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي وتوسع بسيط في الجيبانيات الكبدية والخلايا الكبدية تظهر طبيعية وسداسية الاوجه والبعض منها يظهر ثنائية النواة مع تكاثر خلايا كوبفر واحتقان بسيط في داخل الجيبانيات، القنوات الصفراوية تظهر بشكلها الطبيعي كما في الشكل (4-36).

اما المعاملة الرابعة فأظهرت احتقاناً في الوريد المركزي ووجود الترتيب الشعاعي للخلايا الكبدية وارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية وتكاثر خلايا كوبفر والقناة الصفراوية يظهر فيها فرط تنسج بسيط وتوسع بسيط في الجيبانيات الكبدية كما في الشكل (4-37).

(4-7-3): التغيرات النسيجية في الكلية

اظهرت المقاطع النسيجية للكلية في السيطرة ظهور الكبيبات بشكل طبيعي ومحاطة بالنبيبات الكلوية الطبيعية ومبطنة بخلايا مكعبة طبيعية كما في الشكل (4-38).

أما المعاملة الثانية في كلتا المجموعتين (قصور وفرط الدرقية) فأظهرت الكبيبات متوسعة ومتكاثرة وطبيعية ونبيبات ملتوية كلوية طبيعية ومبطنة بخلايا مكعبة كما في الشكل (4-39).

المعاملة الاولى في مجموعة قصور الدرقية أظهرت توسع النبيبات الملتوية الكلوية وكذلك وجود تنكس واضح للخلايا المبطنة للنبيبات واحتقان الاوعية الدموية مع تنخر واضح للخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية كما في الشكل (4-40).

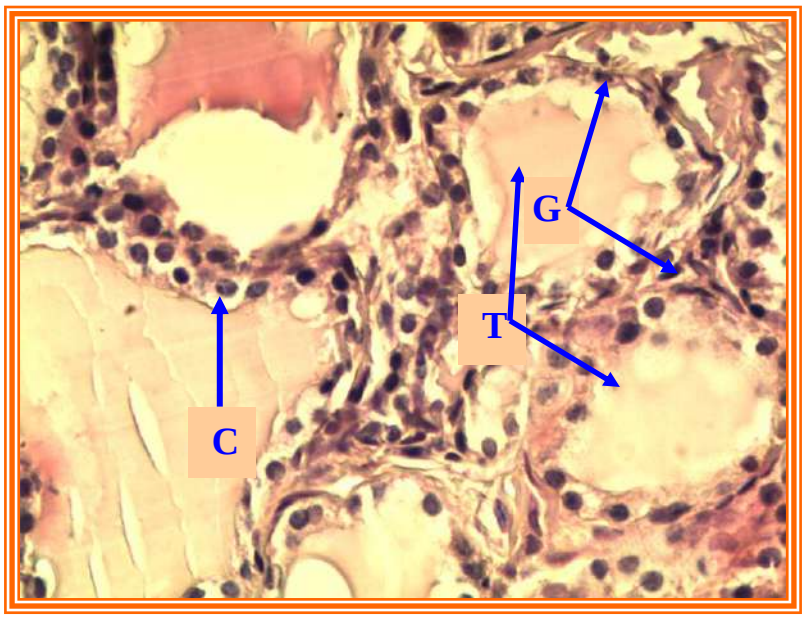
المعاملة الثالثة للمجموعة نفسها اظهر نسيج الكلية وجود كبيبات مستديرة ومتوسعة وطبيعية مع توسع بسيط للنبيبات الملتوية الكلوية والتي تظهر مبطنة بخلايا مكعبة او عمودية واطئة وطبيعية وتنكس بسيط في هذة الخلايا كما في الشكل (4-41).

المعاملة الرابعة في مجموعة قصور الدرقية تظهر الكبيبات الكلوية مستديرة وتوسع بسيط في النبيبات الكلوية وبعض النبيبات الملتوية ذات خلايا ظهارية متنكسة ومنسلخة عن الغشاء القاعدي داخل النبيبات وبعض النبيبات تحتوي على Tublar basophilia مع تكاثر النسيج الدهني في نسيج الكلية مع نزف واضح داخل النسيج الكلوي كما في الشكل (4-42).

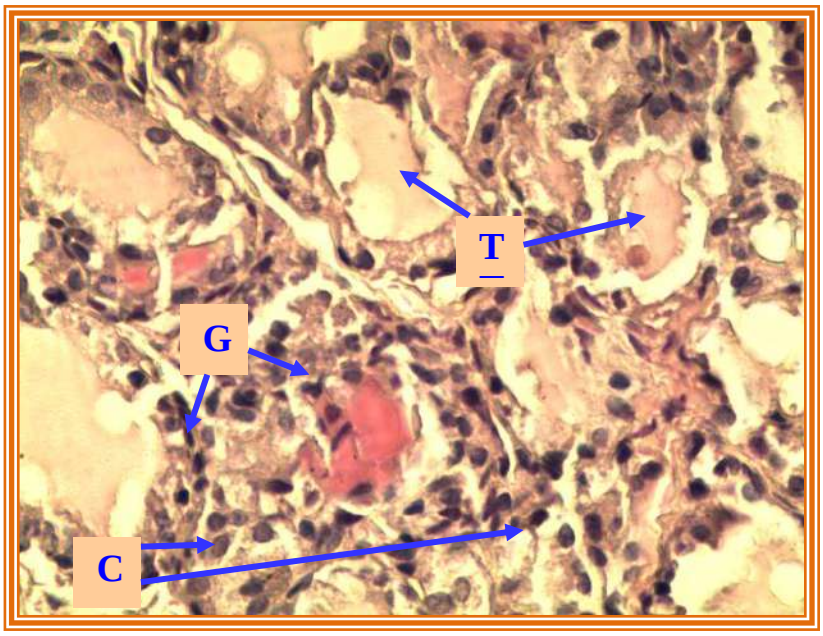
المعاملة الاولى في مجموعة فرط الدرقية أظهرت كبيبات مستديرة وطبيعية مع نبيبات كلوية متوسعة قليلا ومبطنة بخلايا طلائية طبيعية لوحظ وجود تنكس بسيط في الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية مع وجود نزف داخل النسيج الكلوي وآرتشاح بسيط لخلايا الكلية الالتهابية كما في الشكل (4-34).

اما المعاملة الثالثة للمجموعة نفسها فلوحظ وجود الكبيبات كبيرة ومستديرة وطبيعية والنبيبات الملتوية الكلوية تظهر مبطنة بخلايا مكعبة او عمودية طبيعية، كذلك وجود حالة اصلاح متمثلة ب Tubular basophilia كما في الشكل (4-44)

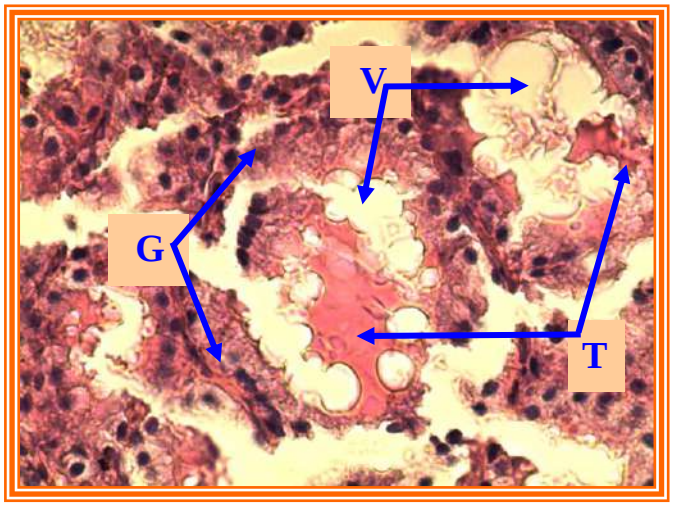
المعاملة الرابعة لهذة المجموعة فرط الدرقية أظهرت ضموراً واضحاً في الكبيبات الكلوية والبعض الاخر يظهر متوسعاً وطبيعياً والنبيبات الكلوية الملتوية متوسعة بشكل واضح وتنكس بسيط في الخلايا المبطنة للنبيبات كما في الشكل (4-45).



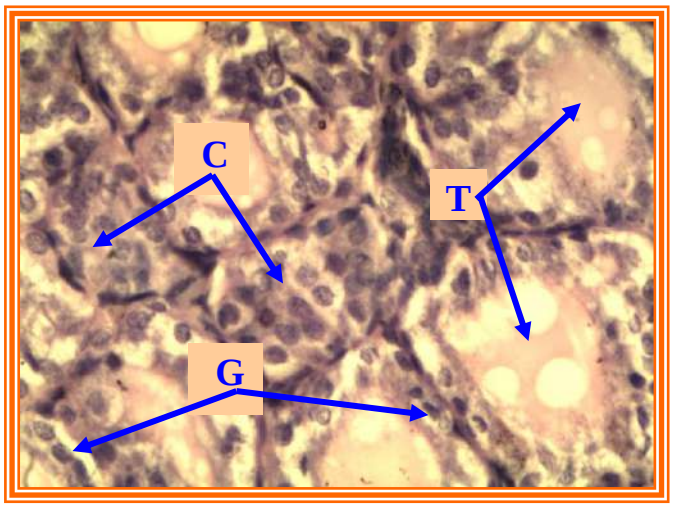
الشكل (4–22):الغدة الدرقية للسيطرة، الجريبات طبيعية وتحتوي كمية كبيرة من ثايروكلوبيولين (T) ومبطنة بخلايا طلائية طبيعية (G)، خلايا C-Cell (C). 40x H&E



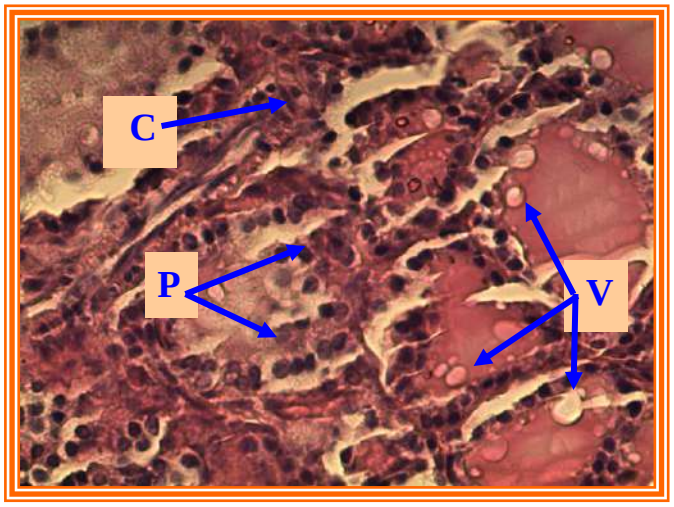
الشكل (4–23): الدرقية(للمعاملة الثانية) في كلتا المجموعتين(قصور وفرط الدرقية)، تظهر جريبات متوسطة تحتوي على ثايروكلوبولين (T) ومبطنة بخلايا جريبية طبيعية (G)وتكاثر واضح لخلايا C-Cell (C). 40xH&E



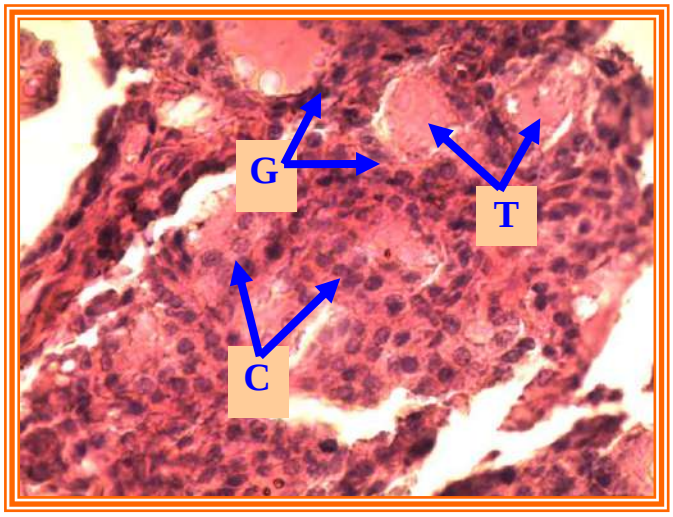
الشكل (4-24): الدرقية للمعاملة الاولى في مجموعة قصور الدرقية، تنخر وتنكس في الخلايا المبطنة للجريبات الدرقية (G) وجود كميات قليلة من ثايروكولبيولين (T) فجوات وتفججات واضحة (V). 40xH&E



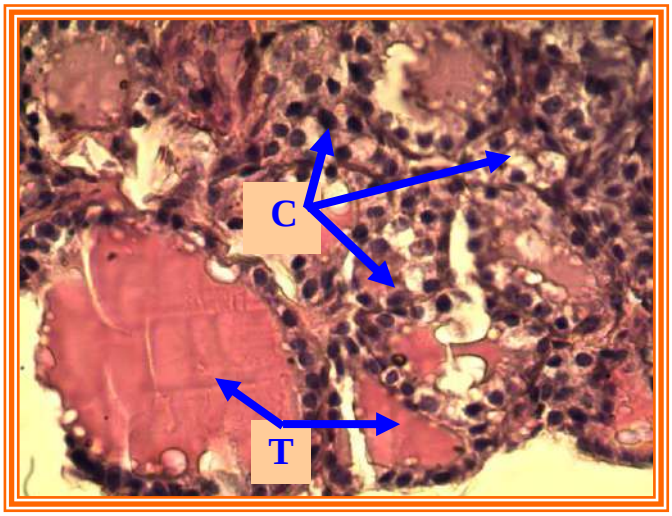
الشكل (4-25): الدرقية للمعاملة الثالثة في مجموعة قصور الدرقية، جريبات الدرقية بأحجام مختلفة وممتلئة بالثايروكلوبيولين (T)، ومبطنة بخلايا طلائية مكعبة الشكل طبيعية (G) مع تكاثر خلايا C-Cell (C). 40xH&E



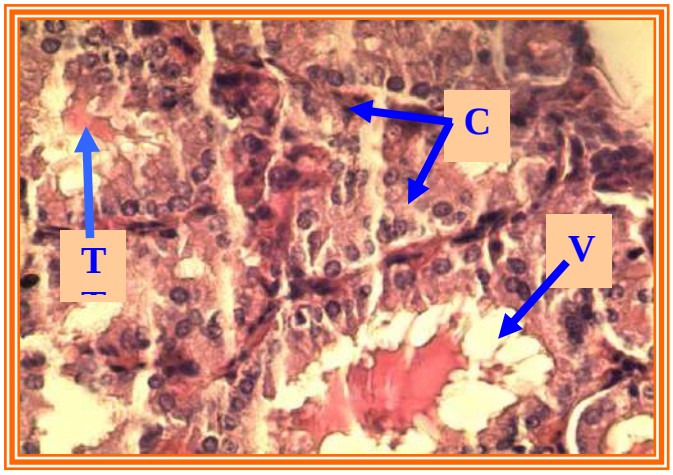
الشكل (4-26): الدرقية للمعاملة الرابعة في مجموعة قصور الدرقية، جريبات الدرية حاوية على ثايروكلوبولين وفجوات (V)، خلايا C-Cell (C)، فرط تنسج في الخلايا المبطنة (P). 40xH&E



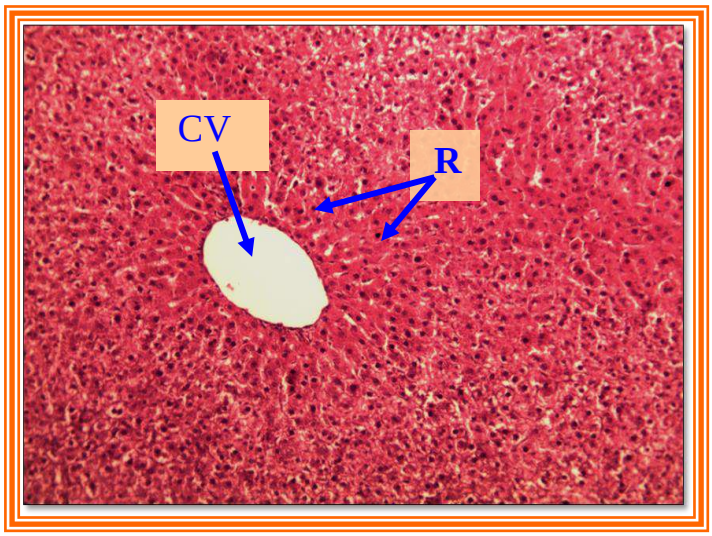
الشكل (4-27): الدرقية للمعاملة الأولى في فرط الدرقية، فرط تنسج واضح في الخلايا الجريبية (G) المبطنة للجريبات، بعض الجريبات تظهر ممتلئة بـ ثايروكلوبولين (T)، اعداد قليلة من خلايا C-Cell (C). 40xH&E.



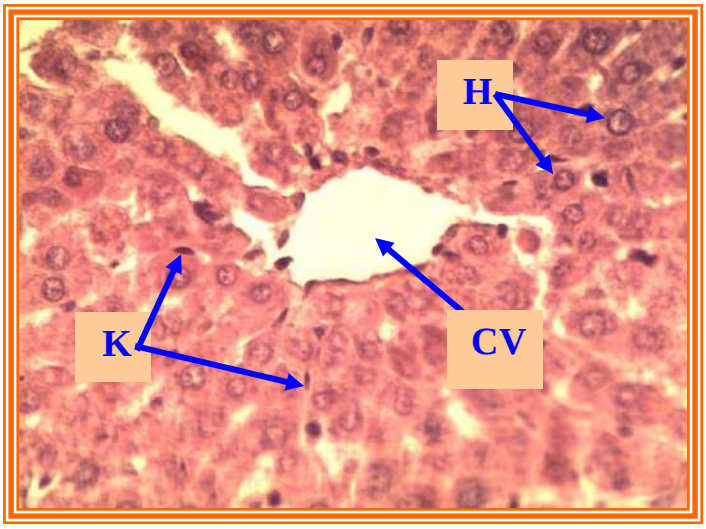
الشكل (4-28): الدرقية للمعاملة الثالثة في فرط الدرقية، حالة الجريبات المتوسعة الممتلئة بالثايروكلوبولين (T)، تكاثر كثيف لخلايا C-Cell (C)، والخلايا الجريبية تظهر طبيعية بشكل صف واحد (P). 40xH&E



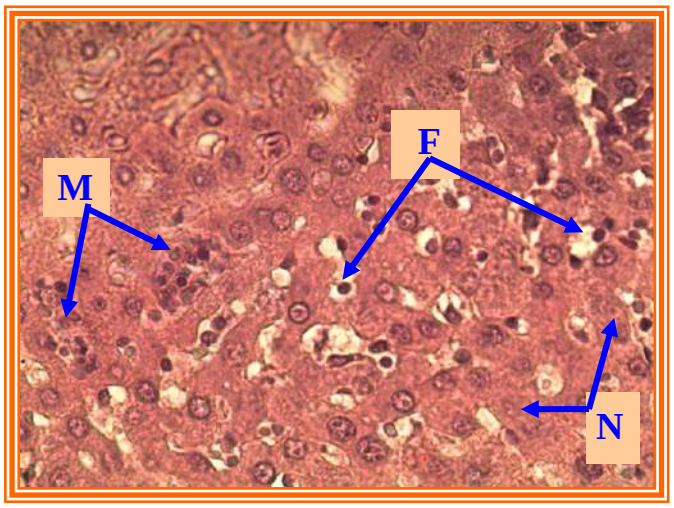
الشكل (4-29): المعاملة الرابعة في فرط الدرقية، جريبات صغيرة متكاثرة تحتوي على كمية قليلة جدا من ثايروكلوبولين (T) وتحتوي الجريبات على فقاعات كثيرة في بطانتها (V) واعداد قليلة من خلايا C-Cell (C). 40xH&E



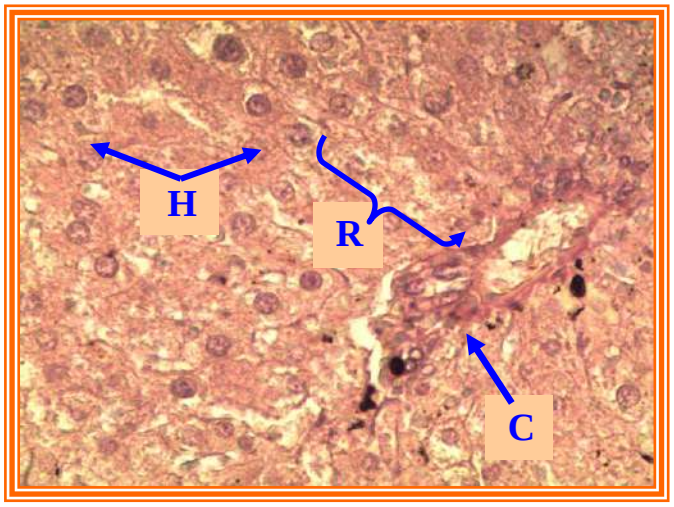
الشكل (4–30): الكبد للسيطرة، يظهر الترتيب الشعاعي الطبيعي لخلايا الكبد مرتبة بشكل حبال (R) حول الوريد المركزي (CV). 10xH&E



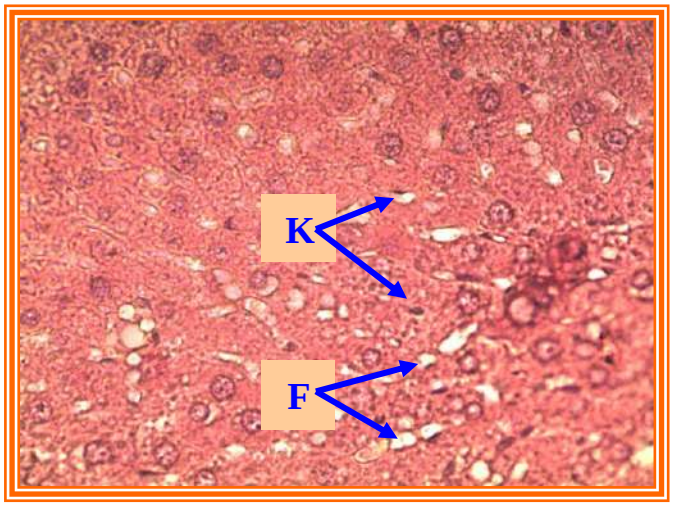
الشكل (4–31): الكبد للمعاملة الثانية في كلتا المجموعتين، الشكل الطبيعي الشعاعي للخلايا الكبدية (H) حول الوريد المركزي (CV) ووجود خلايا كوبفر (K). 40xH&E



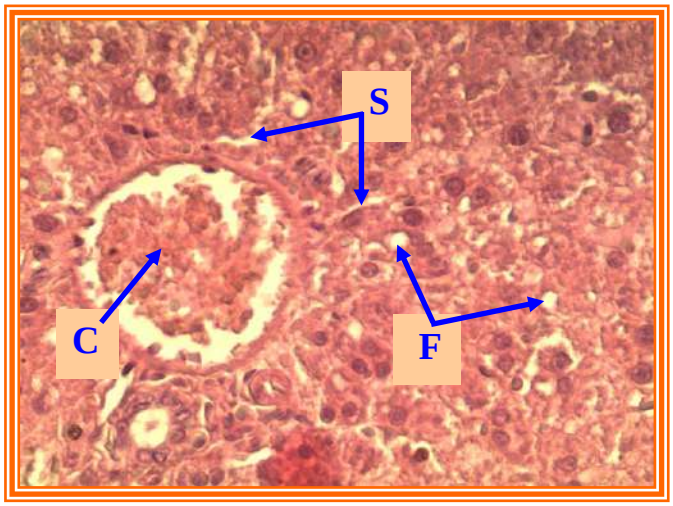
الشكل (4-32): الكبد للمعاملة الاولى في قصور الدرقية، تنخر في الخلايا الكبدية (N) وتنكس دهني داخل الخلايا الكبدية ونواة محيطية (F) أرتشاحات من الخلايا الالتهابية داخل النسيج الكبدي (M). 40XH&E



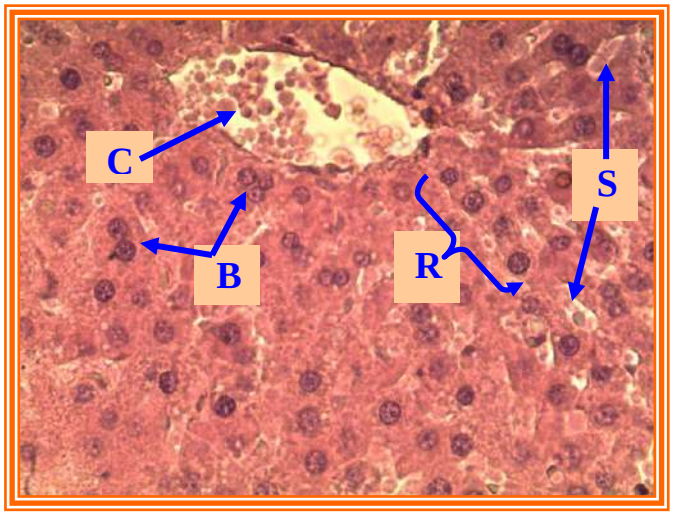
الشكل (4-33): الكبد للمعاملة الثالثة في قصور الدرقية، الكبدية طبيعية سداسية الاوجه (H) و مرتبة بشكل حبال (R)، فرط تنسج بسيط في القناة الصفراوية (C). 40xH&E



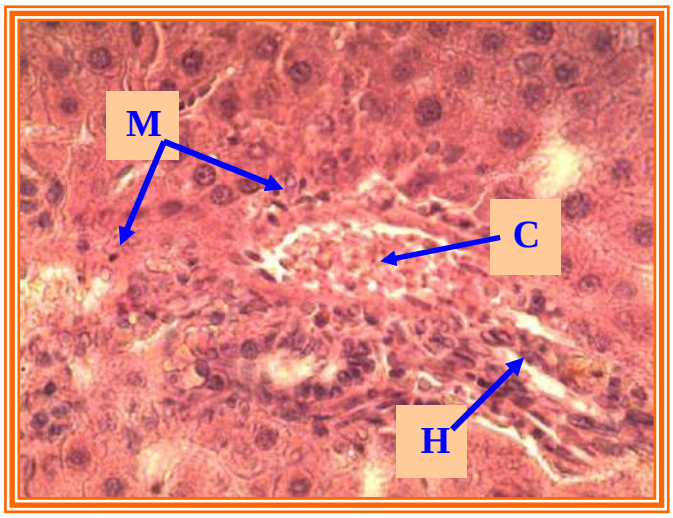
الشكل (4-34): الكبد للمعاملة الرابعة في قصور الدرقية، توسع بسيط في الجيبانيات الكبدية مع تكاثر لخلايا كوبفر (K)، تنكس دهني بسيط (F). 40xH&E



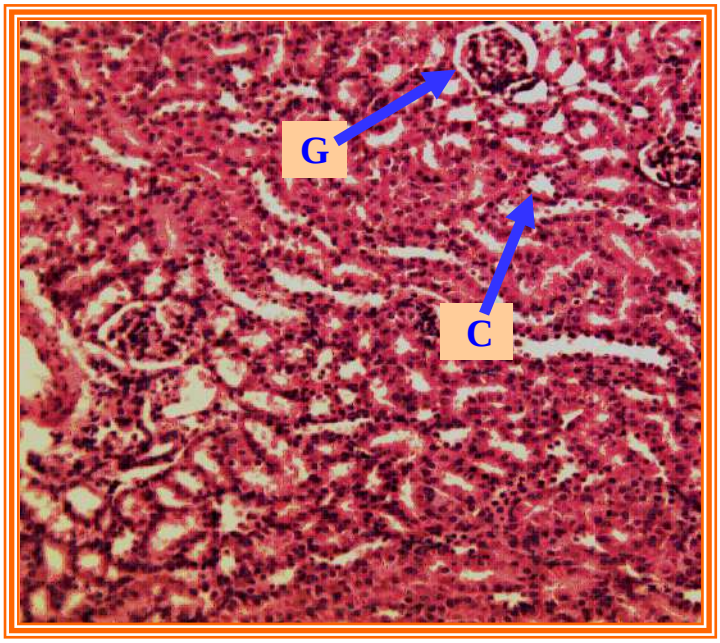
الشكل (4-35): الكبد المعاملة الاولى في فرط الدرقية، الوريد المركزي محتقن (C) وتوسع بسيط في الجيبانيات (S)، تنكس دهني بسيط (F). 40x H&E



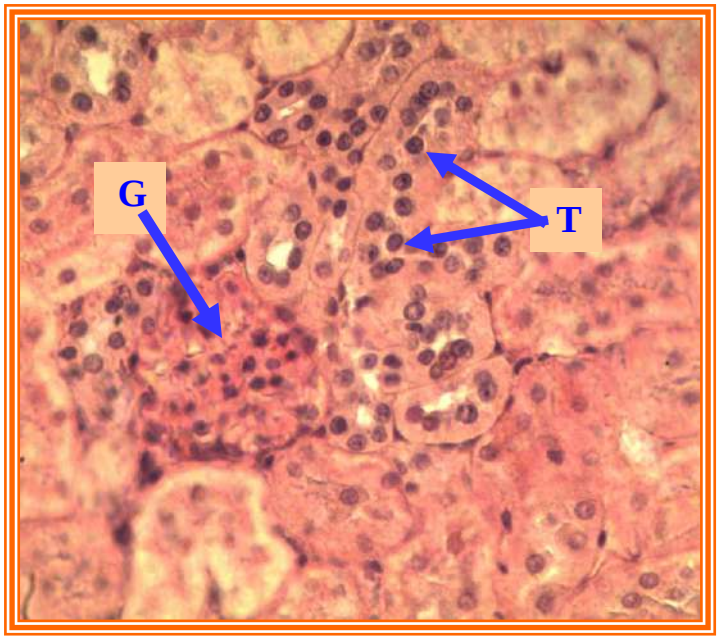
الشكل (4-36): الكبد للمعاملة الثالثة في فرط الدرقية، أحتقان في الوريد المركزي (C)، الترتيب الشعاعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي (R) والخلايا الكبدية سداسية الاوجه والبعض منها يظهر ثنائية النواة (B) مع تكاثر خلايا كوفير (K) واحتقان بسيط في داخل الجيبانيات (S). 40xH&E



الشكل (4-37): الكبد للمعاملة الرابعة في فرط الدرقية، احتقان في الشريان الكبدي (C) مع فرط تنسج واضح في القناة الصفراوية (H)، ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية (M). 40X H&E

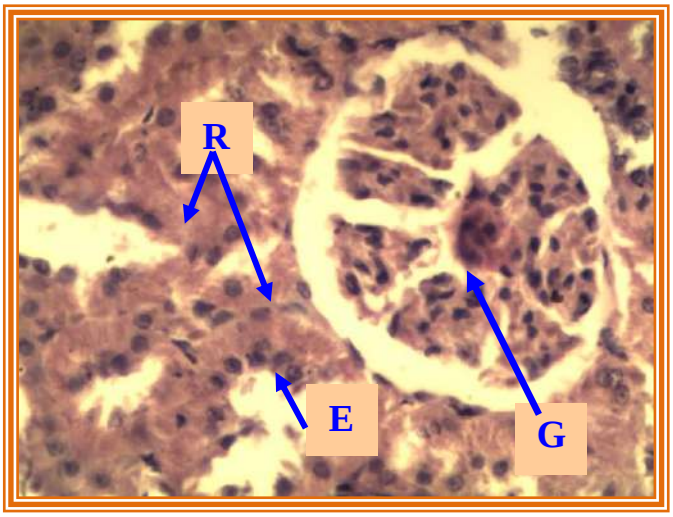


الشكل (4-38): الكلية للسيطرة، حيث تظهر الكبيبات طبيعية (G) ومحاطة بنبيبات كلوية طبيعية مبطنة بخلايا طلائية مكعبة طبيعية (C). 10xH&E

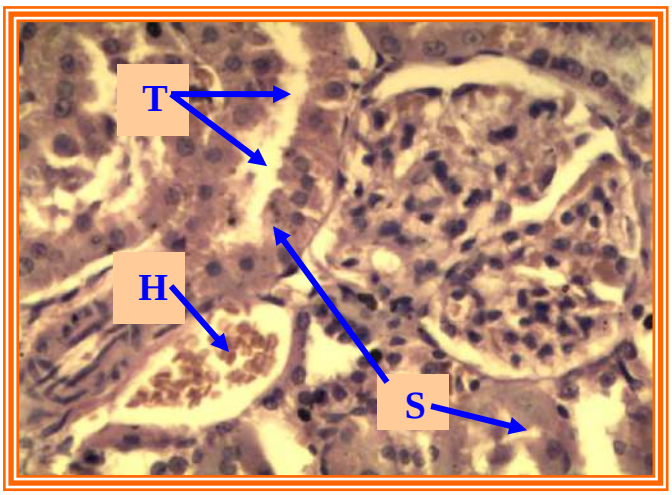


الشكل (4-39): الكلية للمعاملة الثانية في كلتا المجموعتين (قصور وفرط الدرقية)، تظهر الكبيبات متوسعة ومتكاثرة وطبيعية (G) ونبيبات ملتوية كلوية طبيعية ومبطنة بخلايا مكعبة (T). 40xH&E

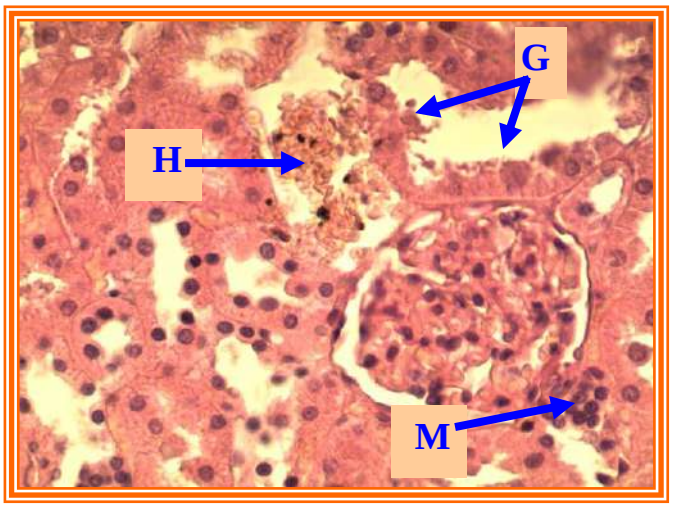
الشكل (4-40): الكلية للمعاملة الاولى في قصور الدرقية، يلاحظ النبيبات الكلوية متوسعة ومحتقنة (D) وتنخر واضح لبطانة النبيبات الكلوية (G). 40xH&E



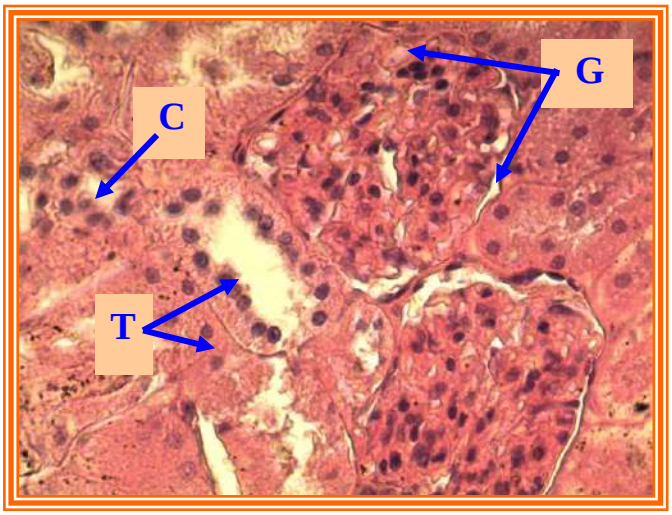
الشكل (4-41): الكلية للمعاملة الثالثة في قصور الدرقية، الكبيبات مستديرة ومتوسعة وطبيعية (G)، توسع بسيط للنبيبات الملتوية الكلوية مبطنة بخلايا مكعبة او عمودية واطئة وطبيعية (E) وتنكس بسيط في هذه الخلايا (R). 40xH&E



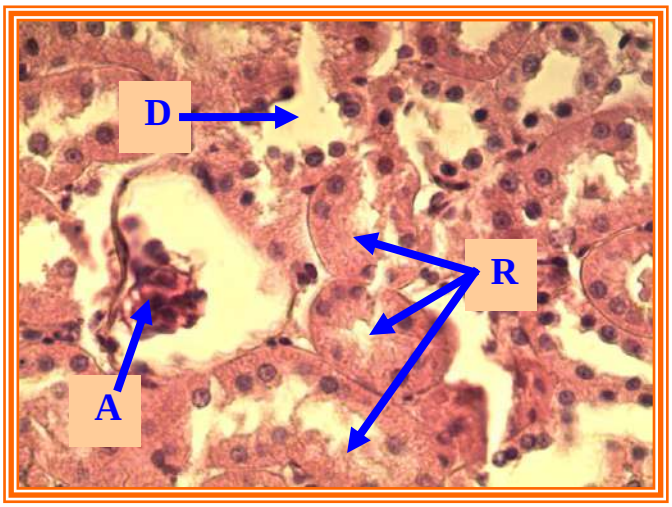
الشكل (4-42): الكلية للمعاملة الرابعة في قصور الدرقية، يلاحظ وجود Tubular basophilia داخل النبيبات الملتوية (T) ونزف واضح داخل النسيج الكلوي (H) وانسلاخ بسيط مع تنكس للخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية (S). 40xH&E



الشكل (4-43): الكلية للمعاملة الاولى في فرط الدرقية، يلاحظ وجود تنكس في الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية (G) مع وجود نزف داخل النسيج الكلوي (H) وأرتشام بسيط لخلايا الكلية الالتهابية (M). 40xH&E



الشكل (4-44): الكلية للمعاملة الثالثة في فرط الدرقية، تظهر الكبيبات كبيرة ومستديرة وطبيعية (G) والنبيبات الملتوية الكلوية تظهر مبطنة بخلايا مكعبة او عمودية طبيعية (C) كذلك وجود حالة اصلاح متمثلة بـ Tubular basophilia (T). 40xH&E



الشكل (4-45): الكلية للمعاملة الرابعة في فرط الدرقية، ضمور واضح في الكبيبات الكلوية (A)، النبيبات الكلوية الملتوية متوسعة (D)، وتنكس في الخلايا المبطنة للنبيبات (R). 40xH&E

5- المناقشة

(5-1): هرمونات الغدة الدرقية

يعود ألانخفاض المعنوي في هرمونات الغدة الدرقية للمعاملة الأولى في مجموعة قصور الدرقية مقارنة مع السيطرة والمعاملة الرابعة في مجموعة فرط الدرقية مقارنة مع المعاملة الاولى بعد التجريع بالكاربيمازول الى آلية عمل عقار الكاربيمازول في إحداث قصور الدرقية والحد من تكوين هرموناتها، إذ يستخدم الكاربيمازول لعلاج الفرط الدرقي والجرعات العالية منه تسبب قصور الدرقية لذلك يستخدم هذا العقار في استحداث قصور الدرقية في الحيوانات المختبرية للإجراء الأبحاث العلمية، اذ يكمن عمل الكاربيمازول بخفض إنتاج هرمونات الغدة الدرقية عن طريق تثبيط عمل انزيم Thyroid Peroxidase (TPO) الذي يقوم بربط اليود مع الحامض الاميني Tyrosine وبعدها يربطهم مع Thyroglobulin وهي الخطوة المهمة في إنتاج هرمونات الغدة الدرقية (Manna *et al.*, 2013, Ilyas *et al.*, 2015).

أما الارتفاع المعنوي لهرمونات الغدة الدرقية للمعاملة الأولى في مجموعة فرط الدرقية والمعاملة الرابعة في مجموعة قصور الدرقية بعد التجريع بالثايروكسين كان بسبب عقار L-Thyroxine الذي هو بديل لهرمون الدرقية T4 وله ذات الميكانيكية التي يعمل بها الثايروكسين حيث يتحول في الأنسجة الى T3 وإن الزيادة في تركيز العقار يسبب آثار فرط الدرقية لذلك يستخدم لاستحداث فرط الدرقية في الحيوانات المختبرية، كما جاء في الدراسة(Uduak *et al.*, 2014, Asker *et al.*, 2015, Rajab *et al.*, 2017).

الانخفاض في تركيز T3 للمعاملة الثالثة المستحدث فيها قصور الدرقية والتي جرعت بمستخلص بذور العنب جاءت متوافقة مع دراسة (Ferreira *et al.*, 2002) التي أوضحت دور الفلافينويدات وهي احد مركبات مستخلص بذور العنب في خفض تركيز هرمون T3 من خلال تثبيط عمل أنزيم D1 deiodinase الذي يحول T4الى T3 وبذلك ارتفعت نسبة تركيز T4 لنفس المعاملة بدرجة لم تصل الى المعنوية مقارنة مع المعاملة الأولى، كذلك بسبب العلاقة العكسية بين TSH وهرمونات الدرقية سببت خفض تركيز هرمون TSH لهذه المعاملة بدرجة لم تصل الى المعنوية مقارنة مع المعاملة الأولى، إن هرمونات الدرقية بعد تخليقها داخل الغدة ينتقل الجزء الأكبر منها مرتبطاً مع بروتينات البلازما والتي يصنعها الكبد (Feldt-Rasmussen & Rasmussen, 2007) إذ أن النسبة الكبيرة من هرمونات الغدة الدرقية بعد تصنيعها تنتقل الى باقي خلايا الجسم بواسطة ارتباطها مع بروتينات الدم ومنها الالبومين (Zhang & Lazar, 2000)، وزيادة تركيز الالبومين لهذه المعاملة كما في الجدول (11-4) وأن التحسن في وظيفة الكبد مقارنة مع المعاملة الأولى قد يكون سبباً يؤدي الى رفع تركيز هرمون T4 أيضاً.

أما الانخفاض والتحسن في خفض تركيز هرمونات الغدة الدرقية حتى وإن لم يصل الى درجة المعنوية في المعاملة الثالثة التي جرعت العنب والمستحدث فيها فرط الدرقية مقارنة مع المعاملة الاولى قد يكون سببه مقدرة مستخلص بذور العنب على تثبيط تحول T4 الى T3 وبذلك تنخفض نسبة تركيز T3، وللعلاقة العكسية بين هرمونات الدرقية و TSH أدت الى ارتفاع تركيزه في هذه المعاملة (Gonçalves *et al.*, 2013)، كما إن هرمونات الدرقية تحتاج للبروتينات الناقلة التي يصنعها الكبد، لذلك فقد يُعزى سبب انخفاض تركيز T4 الذي لم يصل الى درجة المعنوية مقارنة مع المعاملة الأولى الى دور مستخلص بذور العنب في خفض تركيز الالبومين لهذه المعاملة والذي كان مرتفعاً معنوياً مقارنة مع جميع المعاملات والسيطرة.

كذلك في دراستنا الحالية لم يُلاحظ آي إختلال في المعايير الكيموحيوية والمقاطع النسيجية للمعاملة الثانية في كلتا المجموعتين كما سيأتي ذكرها لاحقاً، على الرغم من إن مستخلص بذور العنب قام بخفض تركيز T3 وقد يكون ذلك بطريقتين الاولى بتثبيط عمل انزيم الكبد D1 deiodinase الذي يحول T4 الى T3 كما اوضحته الدراسة (Ferreira *et al.*, 2002) حول الفلافونويدات، في حين لم يثبط عمل انزيم الدماغ D2 deiodinase (Gonçalves *et al.*, 2013) وهذا يجعل TSH في مستواه الطبيعي وبذلك يحمي الغدة الدرقية من التحفيز الذي قد يسبب فرطاً تنسجياً، اما الطريقة الثانية للمركبات الموجودة في مستخلص بذور العنب بخفض هرمونات الدرقية فهو عن طريق خفض نشاط انزيم TOP في الغدة الدرقية (Uduak *et al.*, 2014)، في الوقت ذاته يُنشط مستقبلات TSH لكن دون زيادة في تخليق هرمونات الغدة الدرقية وبذلك يخفض تركيزها في الدم، دون ظهور اعراضاً في الجسم لقصور الدرقية وذلك لما ذُكر آنفاً من قدرة مستخلص بذور العنب على المساهمة في التعبير الجيني وتنظيم عمل الإنزيمات التي بعدم وجوده تكون تحت تنظيم هرمونات الدرقية وفي حالة لم يخفض مستخلص بذور العنب تركيز هرمونات الدرقية وكان لهما تأثيراً في التعبير الجيني فقد يؤدي ذلك الى ظهور اعراضاً مشابهة لفرط الدرقية في الجسم.

ففضلاً عن القدرة المضادة للأكسدة لمركبات مستخلص بذور العنب بما فيها الفينولات والفلافونويدات فإن لها دوراً تنظيمياً من خلال تنشيط عمل إنزيمات وخفض عمل إنزيمات أخرى، وقد يكون ذلك اما بالتداخل في عمل الانزيم بشكل مباشر كما يحدث عندما تثبط مركبات مستخلص بذور العنب انزيم Pancreatic lipase الذي له دوراً في امتصاص الدهون مؤدياً الى زيادتها في الانسجة مسببة للسمنة وتصلب الشراين (Moreno *et al.*, 2003) أو من خلال التعبير الجيني كما يحدث عند تحفيز نسخ الجينات المسؤولة عن تخليق انزيم الكتاليز بواسطة مستخلص بذور العنب (Ali *et al.*, 2015)، ومن هذا نستنتج أن الدور التنظيمي لهذه المركبات بتنشيطها لإنزيمات معينة وخفضها لنشاط إنزيمات اخرى ليس عشوائياً وإنما منظماً على مستوى عالٍ بسبب التركيب الكيميائي لمركبات العنب والتي تحتوي على مجاميع متنوعة الفعاليات الحيوية.

(5-2): التغيرات الوزنية

(5-2-1): الكسب الوزني للجسم

أظهرت النتائج آنخفاضاً في معدل الكسب الوزني للمعاملة الأولى مقارنة مع السيطرة في مجموعة قصور الدرقية، اذ لوحظ قلة استهلاك الجرذان في هذه المعاملة للعليقة أثناء التجربة مقارنة مع فترة التأقلم قبل التجربة ومع بقية المعاملات أثناء التجربة وهذا يتوافق مع ما جاءت به دراسة (Soukup *et al.*, 2001) وفَسر سبب أنخفاض وزن الجسم الى أنخفاض معدل استهلاك الطاقة في حالة قصور الدرقية وزيادة مستوى الدهون وهذا يؤدي الى ارتفاع هرمون اللبتين Leptin او ما يسمى بهرمون الشبع الذي يفرز من الأنسجة الدهنية عند ارتفاع مستوى الدهون عن الحد الطبيعي، اذ يقوم الهرمون بالتحكم بالشهية في محاولة لإعادة التوازن في الايض بين مستوى الدهون واستهلاك الطاقة (Harris, 2014)، أو بسبب العقار الذي يؤدي جزئياً انخفاض التغذية لدى الجرذان بسبب طعمهُ السيئ، وعلى نحو أخر قد يكون التفسير لانخفاض وزن الجسم لِكون هرمونات الغدة الدرقية تنظم الأيض في الجسم وأن النقص في هرموناتها يقابله تباطؤ في الأيض في مختلف خلايا الجسم والعمليات الحيوية وانخفاض الكسب الوزني قد يعود لأنخفاض الشهية وقلة الإقبال على الطعام إذ وُجدت علاقة طردية بين انخفاض الشهية وأنخفاض تركيز هرمون الغدة الدرقية في الدم (Moore & Mills, 1979).

كما أُثبتَ وجود علاقة بين فقدان الشهية وارتفاع الكوليستيرول في الدم حتى في حالة كون الجسم هزيل (Ohwada *et al.*, 2006)، او يكون فقدان الوزن بسبب تأثر الجهاز الهضمي في حالة قصور الدرقية، اذ لوحظ تأثيره الواضح على اختلال الجهاز الهضمي من المريء والمعدة والأمعاء والقولون والكبد في حالة قصور الدرقية، وهذا يؤدي الى عدم إتمام عملية الهضم والآمتصاص بشكل طبيعي ومن ثم يؤدي الى فقدان في وزن الجسم، اذ أن الكاربيمازول Carbimazole والذي يتحول الى Methimazole بعد امتصاصه من قبل الأمعاء من أثاره الجانبية إحداث آضطرابات في الجهاز الهضمي التي تؤدي الى سوء التغذية (Cooper, 2005, Daher *et al.*, 2009)، كما أنه في حالة قصور الدرقية يحدث أيض ذاتي للبروتينات (Marti *et al.*, 1988) ، ومن هذا نستنتج إن الانخفاض في الكسب الوزني لهذه المعاملة قد يعود للأيض الذاتي للبروتينات بسبب قصور الغدة الدرقية.

الانخفاض المعنوي للمعاملة الأولى مقارنة مع السيطرة في مجموعة فرط الدرقية، والتي كانت الملاحظات اليومية لحيوانات هذه المعاملة هي الأعلى في النشاط الحركي مقارنة مع بقية المعاملات وفي آستهلاك العليقة أثناء التجربة، توافقت مع نتائج (Messarah *et al.*, 2010, Dutta *et al.*, 2012) وقد يكون سبب الانخفاض في وزن الجسم الى دور هرمونات الغدة الدرقية في توليد الحرارة للجسم وهدم البروتينات إذ أن فرط الغدة الدرقية يُسرع الفعاليات الحيوية و يُسبب توليد الجذور الحرة التي تؤدي الى تدمير الدهون والبروتينات في الجسم.

إن المعاملة الثانية في كلتا المجموعتين قصور الدرقية وفرطها أظهرت زيادة في الوزن مقارنة مع مجموعة السيطرة، فأن مستخلص بذور العنب له القدرة على حماية الخلايا من الموت المبرمج ويؤخر الشيخوخة ويقاوم الجذور الحرة (Wang *et al.*, 2014)، وقد تكون هذه الزيادة في الوزن ناجمة عن تحسن النسيج العضلي وخفض هدم البروتين، وهذا يفسر أيضا زيادة الكسب الوزني المعنوي للمعاملة الثالثة في مجموعة قصور الدرقية مقارنة مع المعاملة الأولى والزيادة في الكسب الوزني للمعاملة الثالثة والتي لم تصل الى درجة المعنوية مقارنة مع المعاملة الأولى في مجموعة فرط الدرقية،كما قد يكون سبب التحسن في الكسب الوزني الى المركب Resveratrol وهو أحد المركبات الفينولية لمستخلص بذور العنب والذي أظهر نشاطاً في تحسين عمل المايتوكوندريا في العضلات الهيكلية والهيكل العظمي ومنحها قوة تحمل، ويعمل مركب Resveratrol مضاداً لألتهاب العضلات وله دور في صحة العظام وزيادة وزنها وبذلك يؤدي الى زيادة وزن الجسم (Dolinsky *et al.*, 2012, Price *et al.*, 2012)، كذلك مركبات Polyphenols وهي من مركبات مستخلص بذور العنب لها دور في الوقاية من هشاشة العظام ولها دور في زيادة تمعدن العظام بالإضافة الى زيادة نسبة الكالسيوم وفيتامين D لدى الأشخاص المعرضين للإصابة بهشاشة العظام (Sacco *et al.*, 2013).

أما زيادة الكسب الوزني للمعاملة الرابعة في مجموعة فرط الدرقية مقارنة مع المعاملة الأولى والثالثة قد جاءت متوافقة مع نتائج الدراسة (Dutta *et al.*, 2012) على الأشخاص المصابين بفرط الدرقية والذين يعانون من نحافة الجسم على الرغم من تناولهم كميات كبيرة من الطعام لوحظت الزيادة في أوزانهم بعد العلاج بالعقار Carbimazole، وفسرت الدراسة النتائج بأن الزيادة في هرمونات الدرقية تؤدي الى زيادة إنتاج الطاقة وهدم البروتين وعند المعاملة بالكاربيمازول تقل نسبة أنتاج الطاقة وهدم البروتينات لأنه يحد من نسبة تخليق هرمونات الغدة الدرقية.

(5-2-2): التغيرات في وزن الكبد

أن الانخفاض في وزن الكبد للمعاملة الأولى في مجموعة قصور الدرقية جاء متوافقاً مع ما توصلت إليه دراسة (Layden & Boyer, 1976) التي اوضحت ان قصور الدرقية يؤدي الى سوء تغذية وفقدان الشهية او التضرر بسبب العقار كاربيمازول، وهذا ماتمَّ ملاحظته من خلال المتابعة اليومية للحيوانات قلة تناولها للطعام والماء ومن هذا يمكننا أن نستنتج بأن سبب هذا الانخفاض قد يعود الى أستهلاك الخزين من الدهون والكاربوهيدرات في الكبد من قِبل الجسم الذي يواجه سوء تغذية وانخفاض للشهية، وكذلك ينخفض وزن الكبد بسبب التلف النسيجي الناتج من المعاملة بالكاربيمازول بالإضافة الى تضرر الكبد بسبب الإجهاد التأكسدي الناتج من الجذور الحرة في حالة قصور الدرقية يسبب نقصان وزنه (Messarah *et al.*, 2010).

أما الأنخفاض المعنوي في وزن الكبد للمعاملة الأولى لمجموعة فرط الدرقية جاء متوافقاً أيضاً مع نتائج الدراسة ذاتها (Messarah *et al.*, 2010) وفُسرت النتائج بسبب التلف في نسيج الكبد نتيجة الإجهاد التأكسدي الناتج من فرط الدرقية وعقار الثايروكسين والى آنخفاض Glycogen المخزون في الكبد بسبب تحفيز أنزيم تحلل الكلايكوجين glycogen phosphorylase.

إن تلف الكبد قد يعود الى ارتفاع تركيز هرمون T3 والذي يعمل على زيادة نشاط المايتوكوندريا وتغيرات في أغشية المايتوكوندريا وبذلك زيادة الجذور الحرة وكذلك يؤثر تركيز T3 الزائد على الحامض النووي DNA ويحدث فيه تغيرات مؤدية الى شيخوخة الخلايا المبكرة (Zambrano *et al.*, 2014)، كما أن الجذور الحرة تتولد بسبب عقار L-Thyroxine مؤدي الى ذات الاضرار التي تحدث عند فرط الدرقية وفي الحالتين تؤدي الى تلف نسيج الكبد وتلكئ وظائفه وانخفاض وزنه (Upadhyay *et al.*, 2004, Majeed & Al-Azzawie, 2012).

أن سبب التحسن في وزن الكبد للمعاملة الثالثة في المجموعتين قد يعود الى مركبات Polyphenols المستخلصة من بذور العنب التي تعتبر من أهم المكملات الغذائية ومضاداً لنقصان الوزن وللآلتهابات والسرطان وله دور فعال في إزالة السموم، إذ أظهرت تحسناً كبيراً قد يصل الى انعدام التأثير السمي عند استخدامها للوقاية من اضرار كلوريد الألمنيوم Aluminum AlCl3 مقارنة مع المجموعة المعاملة بـ AlCl3 فقط (Hasseeb *et al.*, 2011) وفسرت النتائج لهذا التحسن في أنسجة الجسم وأعضائه بما فيها الكبد والكلية والجهاز العصبي الى قدرته المضادة للأكسدة ومقاومة الالتهابات للمركبات الفينولية في بذور العنب، وعلى القدرة الوقائية للمركب Proanthocyanidin ضد التسمم الكبدي ومقاومة الموت المبرمج للخلايا ودوره في الحد من الإجهاد التأكسدي والالتهابات في الكبد (El-Sayed *et al.*, 2014)، وكذلك قدرة مركبات مستخلص بذور العنب Flavonoids, Proanthocyanidins, Oligomers بالحفاظ على الصحة وزيادة نسبة فيتامين C داخل الخلايا ومقاومة الجذور الحرة والحفاظ على نفاذية الأوعية الدموية الشعرية في مستواها الطبيعي (El-Ashmawy & Bayad, 2016).

(5-2-2): التغيرات في وزن الكلية

الانخفاض المعنوي في وزن الكلية الى وزن الجسم في الجرذان المستحدث فيها قصور الدرقية توافقت مع ما جاءت به الدراسة (Basu & Mohapatra, 2012)، فُسر هذا الانخفاض الى إن هرمونات الغدة الدرقية في المستوى الطبيعي تسيطر على نمو الخلايا وبناء البروتين وبذلك يؤثر على كتلة الكلى الى كتلة الجسم وتنخفض هذه النسبة في قصور الدرقية بسبب نقص هرمونات الدرقية، كما أن العقار يسبب التشوهات النسيجية وتلكؤ وظائف الكلية وعدم القدرة على بناء الانسجة وتعويضها وهذا بدورهُ يؤدي الى انخفاض وزن الأعضاء ومنها

الكلية (Mariani & Berns, 2012)، كما أن الكلية في الحالة الطبيعية وبحكم وظيفتها في الترشيح ودخول كميات كبيرة من الدم لها وأحتوائها على السوائل فأنها في حالة قصور الدرقية تكون في حالة ضمور وضرر بسبب الاجهاد التأكسدي وقلة النتاج القلبي (Davran *et al.*, 2014)، فقد يكون أنخفاض سرعة تدفق الدم الى الكلية وتقص السوائل سبباً يؤدي الى خفض وزن الكلية.

كما ان فرط الغدة الدرقية يؤدي الى زيادة ضغط الدم ومن ثمَّ زيادة تدفق الدم الى الكلية أكثر من المعدل الطبيعي وفي حالة أستخدام علاج فرط الدرقية سوف يؤدي الى قلة تدفق الدم الى الكلية وفي كلتا الحالتين يؤدي الى تضرر نسيج الكلية والفشل الكلوي (Little and Thayer, 2015)، وهذا قد يكون سببا في انخفاض وزن الكلية، كما قد يؤدي فرط الغدة الدرقية الى هدم البروتين Protein breakdown وتضرر البنية النسيجية والضمور الكلوي Renal atrophy في نهاية الأمر والذي يكون نتيجته انخفاض وزن الكلية (Basu & Mohapatra, 2012)، كما أن الاجهاد التأكسدي الذي يحدث بسبب اضطرابات الغدة الدرقية او علاجاتها يُلحق الضرر بالنفرونات الكلوية والاوعية الدموية مؤدياً الى ضمور الكلية وهذا قد يُفسر الانخفاض في وزنها (Thomaz *et al.*, 2010).

التحسن في وزن الكلية ووظائفها التي شهدته المعاملة الثالثة بالمقارنة مع المعاملة الاولى والرابعة في كلتا المجموعتين قد يأتي من دور مستخلص بذور العنب والذي جاء متوافق مع نتائج الدراسة (Bao *et al.*, 2015, El-Ashmawy & Bayad, 2016). وفُسرت النتائج لمقاومة مستخلص بذور العنب للأجهاد التأكسدي الذي يُعد السبب الرئيسي في تلف النفرونات الكلوية والتي لايمكن اعادة اصلاحها مؤدياً الى الفشل الكلوي وقد يعود سبب التحسن أيضاً الى دور مستخلص بذور العنب المضاد للالتهابات والحفاظ على النسيج الكلوي من خلال تعزيز الكلوتاثيون داخل الخلايا الكلوية وخفض MDA، اضافة الى امتلاكه أنشطة بايلوجية متعددة من مضاد أكسدة ومضاد للالتهابات والأورام وتكمن ميكانيكية عمله في حماية الكلية من خلال منع الاجهاد الذي يصيب الشبكة الاندوبلازمية الداخلية Endoplasmic reticulum والذي يؤدي الى الموت المبرمج للخلايا الكلوية ويعود ذلك الى قدرة المركب على تثبيط الجين Caspase12 المسؤول عن ردود الفعل الالتهابية (Gao *et al.*, 2014).

كما للمركب Proanthocyanidin الذي هو احد المكونات الفعالة في بذور العنب دور في تحسين وزن الكلية الى وزن الجسم والذي جاء من قدرته المضادة للأكسدة والالتهابات وقدرته على خفض Proteinuria التي تعد من مسببات تلف الكبيبات الكلوية، كذلك دور مركبات Polyphenols الموجودة في مستخلص بذور العنب في حماية الكلية وتحسين وظائفها بقدرتها المضادة للأكسدة وحماية النفرونات الكلوية من التلف ومعالجة فقر الدم ونقص الصفائح الدموية وزيادة الدهون التي تعد أسباب ضارة بالكلية (Turki *et al.*, 2016)، كما ان

لمستخلص بذور العنب دور في التخلص من الجذور الحرة والى دوره في تنشيط التعبير الجيني لبناء البروتينات (Zhang *et al.*, 2014).

ومن الفقرات المذكورة آنفاً والجدول (4-3) و(4-4) يتضح إن انخفاض الكسب الوزني للجسم والكبد والكلية أعلى في قصور الدرقية مما هو عليه في فرط الدرقية، في الوقت الذي انخفضت المجموعتان معنوياً مقارنة بالسيطرة، المعاملة الرابعة في كلتا المجموعتين أظهرت آرتفاعاً في الكسب الوزني للجسم بالمقارنة مع المعاملة الاولى في المجموعتين في حين لم تشهد تحسناً في وزن الكلية والكبد، وأن ما يجب ملاحظته إن الزيادة في الكسب الوزني للمعاملة الرابعة في المجموعتين قد لايكون مؤشراً للتحسن وانما قد يكون لزيادة تركيز الدهون في الجسم (Laurberg *et al.*, 2012)، او لتجمع السوائل في الجسم على شكل وذمات مائية او استسقاء مخاطي (Bello & Bakari, 2012) ، بالمقابل فأن استخدام مستخلص بذور العنب بدوره العلاجي في المعاملة الثالثة لكلتا المجموعتين اظهر تحسناً في معدل الكسب الوزني للجسم والكبد والكلية مقارنة مع المعاملة الاولى والرابعة في كلتا المجموعتين، وهذا يأتي من قدرة مستخلص بذور العنب على تنظيم مستوى هرمونات الدرقية وهرمون TSH كما تقدم في فقرة هرمونات الغدة الدرقية وبذلك تنظيم الايض في الجسم بمستواه الطبيعي بما في ذلك تنظيم مستوى الدهون دون ان يصاحبه اجهاداً تأكسدياً على عكس المعاملة الرابعة في المجموعتين والتي اظهرت اجهاد تأكسدي كما يتضح في الجداول (4-9) ، (4-10) ،(4-11)، (4-12).

(5-3): أنزيمات الكبد

ان الارتفاع المعنوي في إنزيمي الكبد ALT,AST في قصور الدرقية للمعاملة الأولى مقارنة مع مجموعة السيطرة يتوافق مع (Mane & Bhagwat, 2011) والتي قد تأتي من الآثار الجانبية للعقارات المضادة للدرقية Anti-thyroid drug بما فيها الكاربيمازول حيث يقع على عاتق الكبد معالجة سمية هذه الأدوية كما ويتضرر الكبد بالجذور الحرة التي تؤكسد الدهون في أغشية الخلايا مؤدية الى اختلاف نفاذيتها وتلفها وخروج الإنزيمات من الخلايا الكبدية وارتفاع تركيزها في المصل (Li *et al.*, 2015)، كما إن ارتفاع تركيز ALT لدى المصابين بقصور الدرقية هو علامة على تضرر الكبد (Eshraghian & Jahromi, 2014)، أن أنزيم AST يوجد في العضلات الهيكلية والقلب والرئة والكلية وان زيادته في المصل قد تدل على تضرر هذه الأعضاء اضافة الى الكبد لدى المصابين بقصور الدرقية، إذ يحتاج الكبد لهرمونات الغدة الدرقية للقيام بوظائفه فهرمونات الدرقية تسيطر على الفعاليات الحيوية من خلال التعبير الجيني واتصالها بالمادة النووية فالمصابين بقصور الدرقية تظهر لديهم اختلال وظائف الكبد وتضرر أنسجته (Christ-Crain *et al.*, 2004, Holthaus, 2009).

كما أظهرت المعاملة ذاتها انخفاضاً معنوياً في تركيز الانزيم ALP مقارنة مع المجاميع الأخرى وهذه متوافقة لما جاءت به نتائج (Lum, 1995, Mane & Bhagwat, 2011) فُسرت أسباب انخفاض أنزيم ALP

هي قصور الدرقية والى سوء التغذية وفقر الدم واعتلال القلب ونقص المغنيسيوم والزنك حيث لهما دور في عمل أنزيم ALP.

وفي المعاملة الثانية بمستخلص بذور العنب لاتوجد فروق معنوية في تركيز أنزيمي AST, ALP مقارنة مع مجموعة السيطرة، اما تركيز أنزيم ALT اظهر ارتفاعاً معنوياً مقارنة مع جميع المجاميع وهذا يتوافق مع نتائج الدراسات (Maheswari & Rao, 2005, Farias *et al.*, 2015, Nada *et al.*, 2015) وقد يعزى السبب الى التركيب الكيميائي لبذور العنب و ثماره لاحتواء البذور على نسب عالية من الأحماض الأمينية مثل Alanine, Proline, Histidine (Lamikanra & Kassa, 1999)، الذي يُمكننا أن نستنتج بأن هذه المركبات من شانها أن تُعزز تكوين هذه الانزيمات .

اما المعاملة الثالثة بالكاربيمازول ومستخلص بذور العنب، فقد أظهرت النتائج قدرة مستخلص بذور العنب للحفاظ على تركيز أنزيمي AST, ALT إذ كان تركيز الانزيمين مرتفعاً معنوياً للمعاملة الأولى بسبب الإجهاد التأكسدي الذي يسببه الكاربيمازول ومشتقه Methimazole أذ إن لهذا العقار دور في أحداث الإجهاد التأكسدي وتوليد الجذور الحرة وإلحاق التلف في أنسجة الجسم (Sakr *et al.*, 2012)، فالتحسن في الانخفاض المعنوي في تركيز AST, ALT والارتفاع المعنوي في تركيز أنزيم ALP للمعاملة الثالثة مقارنة مع المعاملة الأولى، قد يعود لدور العنب في الحد من الإجهاد التأكسدي الذي يسبب تلف الأنسجة، ففي دراسات كثيرة أكدت قدرته العالية على مقاومة الإجهاد التأكسدي الناتج بسبب الجذور الحرة (Farias *et al.*, 2015)، وهذا أيضاً متوافق مع نتائج دراستنا الحالية، اذ إن مركبات مستخلص بذور العنب بإمكانها وهب إلكترون للجذور الحرة من دون أن تتحول هي الى جذور حرة وبذلك تمنع ضرر تأكسد الدهون في أغشية الخلايا وعدم خروج أنزيماتها الى المصل وبهذا تحمي الخلايا من الإجهاد التأكسدي وخفض تركيز AST, ALT في المصل (Orhan *et al.*, 2007)

إن التحسن والأرتفاع المعنوي في تركيز الأنزيم ALP في المعاملة الثالثة بالكاربيمازول ومستخلص بذور العنب مقارنة مع المعاملة الأولى والرابعة في مجموعة قصور الدرقية التي أظهرت انخفاضاً معنوياً مقارنة مع مجموعة السيطرة في تركيز الأنزيم، قد يعود لقدرة مستخلص بذور العنب في معالجة أسباب انخفاض الأنزيم في المعاملة الأولى من قصور الدرقية حيث يحتوي مستخلص بذور العنب على قيمة غذائية بالإضافة الى كونه مضاد للأكسدة وبذلك يعالج سوء التغذية واحتوائه على معادن مهمة مثل الزنك والمغنيسيوم وهما عنصران مهمان في تكوين وتنشيط ALP ، كذلك مستخلص بذور العنب يقلل اضرار الكاربيمازول على الجهاز الهضمي من خلال مقاومته للالتهابات (Daher *et al.*, 2009, Kim *et al.*, 2012, Liu *et al.*, 2015) .

أن من أسباب انخفاض ALP هو فقر الدم ونقص الحديد الذي يدفع النسيج العظمي لمحاولة التعويض عن النقص في نسبة الدم على حساب تكوين الانزيم وهذا يؤدي الى خفض تركيز ALP، كما إن المغنيسوم والزنك مهمان في تنشيط وتكوين أنزيم ALP كل هذه المعادن ومركبات أخرى يستطيع مستخلص بذور العنب سد النقص

الحاصل فيها للجسم. ففي دراسات لتحليل المركبات المكونة لمستخلصات بذور العنب وجدت هذه المعادن وأخرى غيرها تدخل في تركيبه الكيميائي (Shimizu *et al.*, 2014, Luchian *et al.*, 2015).

المعاملة الأولى في مجموعة فرط الدرقية أظهرت ارتفاعاً معنوياً في تراكيز أنزيمات الكبد ALT,AST,ALP مقارنة مع جميع المجاميع، اذ يزداد الأيض في الجسم بزيادة هرمونات الغدة الدرقية وتزداد الحاجة للأوكسجين وتصبح الدورة الدموية غير قادرة على سد حاجة الكبد المتزايدة للأوكسجين وهذا يؤدي الى تضرر الكبد وتسارع الموت المبرمج لخلايا الكبد وبذلك زيادة أنزيمات الكبد (El-Sayed *et al.*, 2014)، كما إن الأشخاص المصابين بفرط الدرقية يعانون من خلل في وظائف الكبد وتلف خلاياه وفُسرت النتائج لأسباب آرتفاع هرمونات الغدة الدرقية وارتفاع مستلماتها التي لها سمية مباشرة على خلايا الكبد من زيادة الأيض وزيادة الحاجة للأوكسجين وعدم توفره بالكمية الكافية الذي يؤدي الى زيادة الجذور الحرة التي تتلف خلايا الكبد ايضاً وكذلك الزيادة في أيض الكلايكوجين والبروتينات بالمعدل فوق الطبيعي يؤدي الى تنخر خلايا الكبد (Wang *et al.*, 2017).

أما المعاملة الثالثة بالثايروكسين والعنب أظهرت النتائج أنخفاضاً معنوياً بتراكيز أنزيمات كبد ALT,AST,ALP مقارنة مع المعاملة الأولى بالثايروكسين وتقاربت مع مجموعة السيطرة، وهنا يتضح دور مستخلص بذور العنب بكونه مضاد للإجهاد التأكسدي الناتجة من الجذور الحرة بسبب ارتفاع هرمونات الدرقية او بسبب عقار الثايروكسين وهذا متوافق (Mahmoud, 2015) التي بينت دور مستخلص بذور العنب على مقاومة الإجهاد التأكسدي في الفئران المصابة بالسرطان، كما فُسر السبب لدور مركبات العنب من الفينولات والفلافينويدات في خفض تراكيز أنزيمات الكبد ALT,AST,ALP أذ أن مركبات العنب قادرة على التخلص من الجذور الحرة بالتعامل مع H2O2 وحماية الخلايا من التأكسد والالتهاب (Mukherjee *et al.*, 2015)، كما إن مادة Quercetin من مركبات بذور العنب التي لها دور وقائي وعلاجي على نسيج الكبد لوحظ تأثيرها في خفض التنخر والموت المبرمج من خلال زيادة إنتاج NO وإزالة الجذور الحرة وأظهرت مادة الكوارستين حماية عالية للكبد (العمري، 2016).

يتضح مما تقدم قدرة مستخلص بذور العنب بالحفاظ على تراكيز الانزيمات الثلاث في المعاملة الثالثة في كلتا المجموعتين مقاربة لتراكيزهما في السيطرة في حين لم تتمكن المعاملة الرابعة من ذلك في كلتا المجموعتين.

(5-4): اليوريا والكرياتنين

أظهرت النتائج أرتفاعاً معنوياً في تركيز اليوريا والكرياتنين للمعاملة الأولى في مجموعة قصور الدرقية، جاءت هذه النتائج متوافقة مع الدراسة(Tayal *et al.*, 2009) وقد يعزى السبب الى أن هرمونات الغدة الدرقية

تؤثر في فعاليات الجسم ومنها الكلية وعند أنخفاض نسبتها تنخفض الفعاليات الحيوية وعملية النقل في الكلية في حالة قصور الدرقية وتؤثر على معدل الترشيح الكبيبي وسرعة جريان الدم (Mariani & Berns, 2012).

وفيما يتعلق بتأثير فرط الدرقية على الكلية وأسباب ارتفاع تركيز الكرياتنين واليوريا في الدم للمعاملة الاولى في مجموعة فرط الدرقية فقد توافقت مع (Aizawa *et al.*, 1986) إن من أسباب ارتفاعهما قد يكون الفشل الكلوي وعدم انتظام الدورة الدموية والنتاج القلبي مما يؤدي الى نقص التروية وتدفق الدم الى الكلية والسبب الآخر الزيادة الحاصلة في عملية الأيض للبروتينات، كما لوحظ أثر الإجهاد التأكسدي الناتج بسبب فرط الدرقية أو الناتج بسبب علاج L-Thyroxine على نسيج الكلية مسبب خلل في وظائف الكلية وارتفاع اليوريا والكرياتنين (Mogulkoc *et al.*, 2006, Sakr *et al.*, 2015)

أن الأضرار التي تصيب الكلية وتؤدي الى زيادة اليوريا والكرياتين والضرر على DNA خلايا الكلية وانخفاض مضادات الأكسدة والتي تكون من مسبباتها قصور او فرط الدرقية والعقاقير الطبية للمعاملات الأولى والرابعة في كلتا المجموعتين والذي قابله تحسن في تركيز اليوريا والكرياتين للمعاملة الثالثة في كلتا المجموعتين قد يُعزى هذا التحسن الى مستخلص بذور العنب بكونه مضادا للأكسدة والالتهابات، وهذه جاءت متوافقة مع الدراسة (Saad *et al.*, 2009) التي فسرت اسباب التحسن في وظائف الكلية الى التحسن في نسيجها بعد المعاملة مع البرونثوسيانين احد مركبات بذور العنب الفعالة، وقد عُزيّ الى دور مركب البرونثوسيانين وقدرته المضادة للأكسدة وحماية الخلايا أذ أُستخدام لحماية الكلية والكبد من أضرار العقاقير الطبية والتي تؤثر على DNA واليوريا والكرياتين وALT وتغيرات نسيجية ضارة (Bagchi *et al.*, 2000)، من مركبات بذور العنب المهمة الفلافونيدات والمضادة للأكسدة وتسهم في التعبير الجيني بكونها قادرة على إزالة الجذور الحرة وزيادة فعالية الأنزيمات المضادة للأكسدة وتصل هذه الزيادة الى درجة المعنوية (العمري، 2016).

(5–5) صور الدهون

أظهرت نتائج الدراسة ارتفاعاً معنوياً في تركيز الكوليستيرول الكليسريدات الثلاثية والبروتينات الدهنية عالية الكثافة HDL وواطئة الكثافة جدا vLDL للمعاملة الأولى في مجموعة قصور الدرقية مقارنة مع مجموعة السيطرة، توافقت هذه النتائج مع الدراسة (Saleh, 2015) وفُسرت آرتفاع الكليسريدات الثلاثية والبروتين الدهني عالي الكثافة ومنخفض الكثافة جدا الى الأنخفاض في نشاط Lipase في الأنسجة الدهنية وفي خلايا الكبد وهو المسؤول عن أيض الدهون، كما أنه من المعروف أن هرمونات الغدة الدرقية تُنظم الأيض من خلال ميكانيكية المستقبلات على الحامض النووي والذي يتحكم في آستنساخ mRNA والنقص في هرمونات الغدة الدرقية يؤثر على التعبير الجيني ويرافق ذلك آرتفاع معنوي في الكوليستيرول (Shin & Osborne, 2003).

يمكن أن تُعزى الأضطرابات في مستوى الدهون في حالة عدم انتظام عمل الغدة الدرقية والذي يكون أمراً حتمياً بسبب سيطرة هرمونات الغدة الدرقية على أيض الدهون بما في ذلك الهضم والامتصاص وتخليقها وتحفيز المستلمات لها من خلال التعبير الجيني(Tagami *et al.*, 2010)، أن أسباب أرتفاع الدهون والاختلاف في تراكيزها Dyslipidemia لدى المصابين بآضطرابات الدرقية يعود في حالة قصور الدرقية الى النقص في هرمونات الدرقية والتي بدورها تسيطر على التمثيل الغذائي للدهون من خلال تنظيم مستلمات LDL وتحفيز ناقل الأستر(Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP وهو أنزيم وظيفته نقلCholesteryl Esters من HDL الى (TG،LDL،VLDL) كذلك تنشيط البروتين الدهني (Lipoprotein Lipase (LPL الذي يُحلل الكليسريدات الثلاثية كذلك تحفيز أنزيم الكبد(Hepatic Lipase (HL وهو ينظم أيض HDL وLDL وأيضا دور هرمونات الغدة الدرقية المهم في تثبيط أكسدة البروتين الدهني واطئ الكثافة LDL (Liberopoulos & Elisaf, 2002).

الأنخفاض المعنوي في تركيز البروتين الدهني واطئ الكثافة LDL للمعاملة الأولى من مجموعة قصور الدرقية جاء متوافقاً مع الدراسة (Santi *et al.*, 2010) التي أوضحت أن LDL يتعرض بشكل كبير للأكسدة LDL oxidation في حالة قصور الدرقية بسبب الأجهاد التأكسدي وكذلك في الجدول (4-11) يظهر الارتفاع المعنوي لـــ MDA لهذه المعاملة بسبب الأجهاد التأكسدي، في الدراسة (de Sauvage Nolting *et al.*, 2011) المختبرية على دور البليروبين كمضادة للأكسدة التي تحدث لـــ LDL بسبب النحاس وُجد ان تركيزها في المستوى الطبيعي يمنع أكسدة البروتين الدهني منخفض الكثافة ولوحظ انخفاض لم يصل الى درجة المعنوية في تركيز البليروبين للمعاملة الأولى في مجموعة قصور الدرقية كما في الجدول (4-11) وهذا يُفقد احد دفاعات LDL ضد التأكسد..

الأنخفاض المعنوي للكوليستيرول والكليسريدات والبروتينات الدهنية في المعاملة الثانية والثالثة في مجموعة قصور الدرقية جاءت متوافقة مع الدراسة (Nakamura & Tonogai, 2002) في دور مركب Proanthocyanidins في خفض تركيز الدهون وقد يعود ذلك الى قدرة المركبات الفينولية على تعزيز نقل الكوليستيرول وزيادة فعالية إفرازه عن طريق مادة الصفراء (Robert *et al.*, 2016) وهذا ما يظهر من التحسن في تركيز البيليروبين للمعاملة الثالثة في الجدول (4-11) وكذلك الحد من تعرض LDL للأكسدة، أيضا الدراسة (Ngamukote *et al.*, 2011) التي أوضحت دور ثلاثة مركبات Polyphenolic Compounds من مستخلص بذور العنب وهي Gallic acid, Catechin, Epicatechin أعطت نتائج معنوية عالية في مقدرتها على خفض الكوليستيرول من خلال تثبيط عمل أنزيم Pancreatic Cholesterol Esterase الذي يقوم بهضم الكوليستيرول في الغذاء ويسهل ذوبانه في المادة الغروية ليسهل امتصاصه بالإضافة الى ذلك يقوم بزيادة نشاط تكوين مادة الصفراء (Moreno *et al.*, 2003).

إن التحسن المعنوي في تركيز البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL للمعاملة الثالثة جاء متوافقاً مع الدراسة (Schroeter *et al*., 2001, Chen *et al*., 2016) على الفئران المعرضة لمواد كيميائية تؤدي الى تلف للخلايا العصبية بسبب تعرض LDL في أغشيتها الى التأكسد أظهرت الدراسة مقدرة مركبات Flavonoids على حماية أغشية الخلايا العصبية من التلف وذلك من خاصيتها المضادة للأكسدة والالتهابات، الإجهاد التأكسدي والجذور الحرة تسبب تأكسد البروتين الدهني واطئ الكثافة وأنخفاض تركيزه، يعمل البليروبين على حماية LDL من التأكسد وهو احد مضادات الاكسدة وفي المعاملة الثالثة تحسن تركيز LDL مقابل لأرتفاع تركيز البليروبين (de Sauvage Nolting *et al*., 2011) كما يوضحه الجدول (4-9) و (4-11)

أما الأنخفاض المعنوي للكوليستيرول والكليسريدات الثلاثية والبروتينات الدهنية HDL،vLDL للمعاملة الأولى في مجموعة فرط الدرقية جاء متوافقاً مع نتائج الدراسة (Alterihy *et al*., 2012) وكان تفسير النتائج على أساس الارتباط بين فرط الدرقية والنقص في تركيز البروتينات الدهنية هو الزيادة في مستقبلات البروتينات الدهنية وكذلك الزيادة في البروتين المنظم للكلسيريدات الثلاثية، أيضا النتائج توافقت مع الدراسة (Sangeeta *et al*., 2016) وفُسرت الى تأثير هرمونات الدرقية ودورها تسريع هدم vLDL وقد تكون نتيجة الزيادة لنشاط Lipoprotein Lipase و Hepatic Lipase، الإنخفاض في تركيز البليروبين لهذه المعاملة كما يبينها الجدول (4-12) يؤدي الى الانخفاض في هضم الكوليستيرول وامتصاصه وهذا أيضا سبب لأنخفاض تركيز الكوليستيرول الذي يحصل عليه الجسم من الغذاء على الرغم من تناول كميات عالية من الغذاء (Robert *et al*., 2016).

كما أن أنخفاض هرمونات الدرقية بواسطة الكاربيمازول للمعاملة الرابعة من مجموعة فرط الدرقية أدت الى أرتفاع في تركيز الكليسريدات الثلاثية TG والبروتين الدهني واطئ الكثافة جدا VLDL ولكنها لم تُظهر أي تحسن في تركيز الكوليستيرول والبروتين الدهني عالي الكثافة جدا HDL مقارنة مع المعاملة الأولى ومن الملاحظة اليومية لهذه المعاملة الأنخفاض التدريجي في تناول الطعام وخمول حركي وهذا ما قد يفسره تأثير الكاربيمازول على الغدة الدرقية وخفض إنتاجها للثايروكسين (Dutta *et al*., 2012) والشهية تتناسب طرديا مع الثايروكسين (Moore & Mills, 1979)، كذلك الكاربيمازول يلحق الضرر بالجهاز الهضمي وبذلك يؤثر على عملية الهضم والامتصاص (Cooper, 2005)، ومن هذا يمكننا ان نستنتج سبب إنخفاض تركيز الكوليستيرول التي يحصل عليها الجسم من الغذاء.

التحسن والارتفاع المعنوي لتركيز الكوليستيرول والكليسريدات الثلاثية والبروتينات الدهنية للمعاملة الثالثة مقارنة مع المعاملة الأولى لمجموعة فرط الدرقية والذي توافق مع (Ferreira *et al*., 2002) أوضحت ان اسباب ذلك الى أن مركبات Flavonoids وهي من المركبات التي تشكل نسبة عالية في مستخلص بذور العنب لها دور في خفض فعالية أنزيم D1 deiodinase الموجود في الكبد والمسؤول عن تحويل T4 الى T3 وبذلك

ينخفض تركيزه و من ثمَّ إرجاع الأيض الى مستواه الطبيعي ومنه ينخفض أستهلاك العالي للكوليستيرول، كذلك الدراسة (Gonçalves *et al.*, 2013) على الجرذان المعاملة بمركب Rutin أحد مركبات Flavonoids التي هي مركبات فينولية متعددة الهيدروكسيل Polyhydroxyphenolic Compounds وهي مركبات مشهورة بتواجدها في مستخلص بذور العنب، فُسرت نتائج الدراسة قدرة هذا المركب المضادة للأكسدة والالتهابات حيث يمنع حدوث الاجهاد التأكسدي والذي ينتج عنه الجذور الحرة التي تؤكسد الدهون ودوره في تنظيم عمل الغدة الدرقية حيث يساعد على امتصاص اليود من خلال زيادة نشاط مضخة NIS من جانب ومن جانب اخر يخفض فعالية أنزيم البيروكسيديز الدرقي TOP وبذلك لا تكون هنالك زيادة في تركيز هرمونات الدرقية في الدم و أوضحت الدراسة قدرة مركب Rutin على خفض فعالية أنزيم الكبد D1 deiodinase وبذلك تنخفض نسبة تركيز T3 ومن ذلك ينتظم مستوى الأيض الطبيعي وفي الوقت نفسه لم تتأثر فعالية انزيم الدماغ والانسجة الدهنية D2 deiodinase والتي من خلالها تم المحافظة على مستوى TSH الطبيعي على الرغم من انخفاض T3 في الدم، كذلك ارتفاع تركيز البليروبين لهذة المعاملة كما في الجدول (4-12) والذي له دور في هضم الكوليستيرول وامتصاصه من الغذاء (Robert *et al.*, 2016).

ومما سبق في الفقرات المذكورة آنفاً نلاحظ إن المعاملة الرابعة في مجموعة قصور الدرقية انخفض فيها تركيز الكوليستيرول والكليسريدات الثلاثية والبروتين الدهني عالي الكثافة وواطئ الكثافة جدا مقارنة مع المعاملة الأولى ولكن لم يظهر تحسن في تركيز البروتين الدهني واطئ الكثافة في الوقت الذي كان الأجهاد التأكسدي أصبح مرتفعاً معنوياً لهذه المعاملة وارتفاع تركيز MDA مقارنة مع جميع المعاملات كما في الجدول (4-11)، في حين لم تستطع المعاملة الرابعة في فرط الدرقية تحسين تركيز الكوليستيرول والبروتين الدهني عالي الكثافة مقارنة مع المعاملة الاولى أظهر مستخلص بذور العنب في المعاملة الثالثة لكلتا المجموعتين تحسناً معنوياً في تركيز الدهون مقارنة مع المعاملة الاولى والرابعة في كل مجموعة من جهة ومقاومة الاجهاد التأكسدي من جهة أخرى والذي لم يشهد تحسناً في المعاملة الرابعة للمجموعتين.

(5–6):الأكسدة – مضادات الأكسدة

(5–6–1): تركيز المالون ثنائي الالديهايد(MDA)

أن الارتفاع المعنوي لـــMDA للمعاملة الأولى والرابعة في مجموعة قصور الدرقية وفرطها مقارنة مع السيطرة جاءت متوافقة مع دراسات كثيرة منها الدراسة (Chakrabarti *et al.*, 2016) حيث يمكن تفسير سبب ارتفاع MDA لدى الأشخاص المصابين بقصور الدرقية الى ارتفاع الآجهاد التأكسدي نتيجة انخفاض التعبير الجيني للفعاليات الحيوية بسبب نقص هرمونات الغدة الدرقية، كذلك الدراسة التي قام بها الباحث (Sakr *et al.*, *et al.*2011) والتي أشارت الى أثر عقار الكاربيمازول في أحداث الاجهاد التأكسدي الذي يؤدي الى ارتفاع

تركيز MDA، أما الارتفاع المعنوي لــ MDA للمعاملة الاولى والرابعة لمجموعة فرط الدرقية جاء متوافق مع نتائج الدراسة (Messarah *et al.*, 2010) وقد يعود السبب الى أن الزيادة في هرمونات الدرقية يؤدي الى الزيادة في معدل الأيض وتوليد الطاقة واستهلاك الأوكسجين وبذلك تتكون الجذور الحرة أعلى من المستوى الطبيعي مؤدية الى الاجهاد التأكسدي وارتفاع MDA، وفسر ارتفاع MDA دليل لتعرض الجسم للاجهاد التأكسدي والضرر بالأنسجة، (Sakr *et al.*, 2012, Sakr *et al.*, 2017).

عندما تكون هرمونات الغدة الدرقية في مستواها الطبيعي تنظم الايض في الجسم حيث يكون التوازن بين مضادات الاكسدة والجذور الحرة المتولدة بمستوى طبيعي في الجسم ولكن المصابين بالاضطرابات التي تحدث في الغدة الدرقية في حالة القصور او الفرط الدرقي يؤدي الى عدم التوازن بين تولد الجذور الحرة ومضادات الاكسدة حيث يُضعف مضادات الاكسدة بمرور الوقت مؤدياً الى الاجهاد التأكسدي وارتفاع MDA (Al-Rubae & Al-Musawi, 2013).

الاجهاد التأكسدي لا يؤدي فقط الى تلف أغشية الخلايا بل يمتد اثره الضار الى التأثير على تبادل الاشارات داخل الخلية فالاجهاد التأكسدي يؤثر على نشاط أنزيمات Protein Kinases المسؤولة عن مختلف الفعاليات داخل الخلية بما فيها التمايز والتنشيط والانتشار وبذلك تجعل الخلية في حالة غير طبيعية ينتج عنها مختلف الامراض (Naito & Yoshikawa, 2002)، كما أن MDA الناتج من اكسدة الدهون بسبب الاجهاد التأكسدي يُعد مركب ذو فعالية ارتباط عالية ويعيق اصلاح الاضرار التي تصيب الحامض النووي DNA من خلال ارتباطه ببروتينات الاصلاح (Feng *et al.*, 2006)، بالإضافة الى أن MDA الناتج من اكسدة الدهون يهاجم الدهون والبروتينات مرة أخرى ويقوم بأكسدتها ويؤدي الى تكوين مركبات غير مستقرة تقوم بالأكسدة وبذلك تزداد الجذور الحرة والاجهاد التأكسدي كما أن MDA يُلحق ضرراً عن طريق ارتباطه بــDNA مؤديا الى تخليق بروتينات ينتج عنها تسارع الموت المبرمج للخلايا (Ayala *et al.*, 2014).

أن انخفاض تركيز MDA في المعاملة الثالثة مقارنة مع المعاملة الاولى والرابعة في كلتا المجموعتين توافق مع ما توصلت إليه (Long *et al.*, 2016) وقد يعود سبب الانخفاض في تركيز MDA الى دور مركبات مستخلص بذور العنب وبالخصوص مركب Proanthocyanindin الذي يملك قدرة عالية على مقاومة الجذور الحرة والالتهابات ومعالجة السموم وتحسين قدرة DNA على التعبير الجيني، أن قدرة مركبات بذور العنب على خفض MDA لا تقتصر على قدرتها العالية للحد من الاجهاد التأكسدي ومقاومة الالتهابات فقد تعود ايضاً لقدرة هذه المركبات على تعزيز محتوى الخلايا من فيتامين C وهو من مضادات الاكسدة غير الانزيمية المهمة كذلك زيادة وتنشيط تركيز الكلوتاثيون داخل الخلايا وهو مضاد اكسدة انزيمي بفعالية عالية لحماية العضيات الخلوية من ضرر الجذور الحرة (Yildirim *et al.*, 2011).

التركيب الكيميائي للمركبات الفينولية في مستخلص بذور العنب وخاصة الفلافونويدات يمنحها قدرات بايلوجية واسعة كمضادات اكسدة ولخفض MDA عن طريق مقاومة الجذور الحرة وتنشيط مضادات الاكسدة الذاتية للجسم والخلية ومنع اكسدة الدهون والبروتينات والاضرار في اغشية الخلايا حيث تحمي الفلافونويدات السلسلة الجانبية للأحماض الامينية في اغشية الخلايا والتي تستهدفها الجذور الحرة والمواد السمية (Çetin *et al.*, 2008)، يحتوي مستخلص بذور العنب على فيتامين E وهو معروف بقدرته العالية المضادة للأكسدة ويتميز بكونه ذائب في الدهون وتكون ميكانيكية عمله في حماية أغشية الخلايا من الجذور الحرة عن طريق اندماجه مع الدهون المكونة لأغشية الخلايا فيمنع ارتباط MDA والجذور الحرة بها (Garavaglia *et al.*, 2016)، ومن جهة أخرى يمنح الكترون للجذور الحرة فتصبح مستقرة ولديه القدرة ليستعيد استقراره بالتفاعل مع جذر حر اخر وبذلك تكون فعاليته المضادة للأكسدة عالية جدا في حماية الدهون من الاكسدة وبذلك ينخفض تركيز MDA (Cuevas *et al.*, 2011)، وحيث انه جزء من مستخلص بذور العنب الا أن فعالية مركبات مستخلص بذور العنب تكون اضعاف فعالية فيتامين E كمضادات أكسدة (Packer *et al.*, 2001).

(5-6-2): تركيز الكتاليز

أن الارتفاع المعنوي للكتاليز للمعاملة الأولى والرابعة في مجموعة قصور وفرط الدرقية مقارنة مع السيطرة جاءت متوافقة مع دراسات كثيرة ومنها (Ali *et al.*, 2012, Chakrabarti *et al.*, 2016) فقد يعود السبب في الزيادة المعنوية لمضادات الأكسدة هو كرد فعل للجسم على للاجهاد التأكسدي بسبب نقص هرمونات الدرقية وهدم البروتينات الذي يزيد الاجهاد التأكسدي بمرور الوقت في مرضى قصور الدرقية ونصحت الدراسة المصابين بقصور الدرقية بأخذ مضادات للأكسدة، كما أشار Chandra *et al.* (2010) الى أن عقار L-Thtroxine يسبب اجهاد تأكسدي مؤدياً الى ارتفاع تركيز الكتاليز كرد فعل للجسم ضد الجذور الحرة المتولدة بسبب العقار ، كذلك يتحفز الجسم لزيادة تركيز الكتاليز عند زيادة تركيز MDA وH_2O_2 والسموم في الجسم (Sen *et al.*, 2013).

تؤثر أضطرابات الدرقية في درجة الحموضة داخل الجسم وهذا يؤدي الى الخلل في عمل بعض الانزيمات والمعادن التي يشترط في نشاطها حداً امثل للفعالية (Wolska *et al.*, 1997)، فالكتاليز يكون الاس الهيدروجيني الامثل لعمله هو 7.0 ويمكنه العمل باس هيدروجيني بين 5.0-8.0 ولكن عن تجاوز هذا المستوى يحدث تغير في المجموعات الطرفية في الانزيم مما يثبط فعاليته كمضاد للأكسدة (Bartoszek & Sułkowski, 2006)، وهذا ماقد يدفعنا لتفسير سبب بقاء الاجهاد التأكسدي مرتفعاً لهذه المعاملة رغم أرتفاع تركيز أنزيم الكتاليز.

أما الانخفاض المعنوي في MDA للمعاملة الثالثة في مجموعة قصور وفرط الدرقية جاء متوافق مع دراسات كثيرة في دور مستخلص بذور العنب على الحد من الأجهاد التأكسدي ومقاومة الجذور الحرة وتنظيم عمل ألأنزيمات المضادة للأكسدة مثل CAT وجاءت النتائج متوافقة مع الدراسة (Kandemir *et al.*, 2012)على الأرانب المعرضة للأجهاد التأكسدي بسبب المعاملة بالعقار Cisplatin والذي يسبب تولد الجذور الحرة، وفُسر لدور مركبات الفينولية الفعالة مثل Procyanidin و Proanthocyanidin التي تقاوم التسمم والجذور الحرة وتحافظ على نشاط الكتاليز، مركبات Polyphenols في بذور العنب لها قدرة عالية لحماية الانسجة والخلايا من الأضرار الناتجة من الجذور الحرة بسبب القوة المضادة للأكسدة في هذه المركبات وبذلك تحد من أكسدة الدهون وتحافظ على نشاط مضادات الاكسدة، كما قد يعود خفض الاجهاد التأكسدي وتنظيم تركيز الكتاليز الى دور مركبات بذور العنب والتي لا يقتصر على كونها ذات قدرة عالية على مقاومة الأجهاد التأكسدي والجذور الحرة وإنما لمركبات مستخلص بذور العنب قدرة على التحكم بالتعبير الجيني واستنساخ mRNA لما يخص الأنزيمات المضادة للأكسدة مثل CAT وSOD بالأضافة الى القدرة الثابتة لمستخلص بذور العنب على خفض تركيز MDA الناتج من الاجهاد التأكسدي (Ali *et al.*, 2015)، كذلك الدراسة (Ragab *et al.*, 2013) على الجرذان المعاملة ب CCl4 والذي أنتج الأجهاد التأكسدي وأنخفاض مضادات الأكسدة وتلف mRNA وضعف التعبير الجيني Gene expression أظهرت نتائج الدراسة أن الجرذان المعاملة ب CCl4 ومستخلص بذور العنب أظهرت أنخفاض في الأجهاد التأكسدي وتحسين حالة الأحماض النووية والتعبير الجيني ومضادات الاكسدة، كما أن قدرة مستخلص بذور العنب على خفض تركيز MDA لاتقتصر بكونه مضاد للأكسدة أنما يقوم ايضا بتنشيط مضادات الاكسدة الذاتية في الجسم مثل الكتاليز وSOD (Mansouri *et al.*, 2011).

(5-6-3): حامض اليوريك uric acid

أظهرت النتائج أرتفاعاً معنوياً في حامض اليوريك في المعاملة الأولى والرابعة لمجموعة قصور الدرقية والتي جاءت متوافقة مع نتائج الدراسة (Marwah *et al.*, 2015) التي أعزت السبب الى خلل في وظيفة الكلية نتيجة لعدم انتظام تدفق الدم اليها وأختلال معدل الترشيح الكبيبي كذلك يؤثر نقص هرمونات الدرقية على أيض البيورين Purine Metabolism وهذا يرفع تركيز حامض اليوريك في الجسم، كما أن التباطؤ في الأيض والعمليات الحيوية نتيجة لنقص هرمونات الدرقية والاختلال في وظيفة الكلية وأنخفاض معدل الترشيح الكبيبي Glomerular Filtration بسبب التغيرات في الدورة الدموية يؤثر في تركيز حامض اليوريك (Khan & Majumder, 2013)، الآجهاد التأكسدي في حالة قصور الدرقية والذي يؤدي الى تسارع الموت المبرمج للخلايا والتحلل للبروتين هذا قد يكون سبباً لهدم البيورينات وارتفاع تركيز حامض اليوريك في الجسم.

أما الارتفاع المعنوي لحامض اليوريك للمعاملة الأولى والرابعة لمجموعة فرط الدرقية أيضا جاءت متوافقة مع (Giordano *et al.*, 2001) والتي فسرت النتائج الى سرعة الايض للبيورينات الناتج من زيادة هرمونات الدرقية، كما يرتفع تركيز حامض اليوريك بسبب الاضطرابات في هرمونات الدرقية التي تؤدي الى زيادة الأيض للبيورينات او عدم تدفق الدم بصورة طبيعية للكلية مؤدية الى اختلاف معدل الترشيح الكبيبي كما وُجود علاقة تزاد خطياً بين مستوى T4 وتركيز حامض اليوريك وفسرت النتائج لتأثير T4 على أيض البيورينات في الجسم (Ye *et al.*, 2015).

التحسن في تركيز حامض اليوريك للمعاملة الثالثة في مجموعة قصور الدرقية وفرطها جاء متوافقاً مع (Hasona *et al.*, 2017) والتي فسرت النتائج الى دور المركبات Polyphenolic Compounds في مستخلص بذور العنب ومنها Procyanidins و Proanthocyanidins المعروفة بقدرتها العالية على ردع الجذور الحرة والإجهاد التأكسدي والتي تثبط عمل الجذور الحرة لتكوين مركبات advanced glycation end product AGE الناتجة من أكسدة الدهون والبروتينات وبذلك تمنع عملية الأكسدة وتدعم عمل الأنزيمات المضادة للأكسدة، أن لمركبات مستخلص بذور العنب مثل Ascorbic Acid ، resveratrol , Gallic acid Quercetin, flavonols,Proanthocyanidins, Anthocyanins القدرة العالية على مقاومة الآجهاد التأكسدي وتنظيم أيض النيوكليتيدات وحماية خلايا الكلية وتحسن قدرتها الاخراجية (Almajwal & Elsadek, 2015).

(5–6–4): الألبومين Albumin

أظهرت النتائج أنخفاضاً معنوياً في تركيز الالبومين للمعاملة الأولى في مجموعة قصور الدرقية، وجاءت هذه النتائج متوافقة مع (Rajesh *et al.*, 1987, Kassayan *et al.*, 2003) على الأشخاص المصابين باضطرابات الدرقية وسجلت الدراستان أنخفاض الالبومين المصاحب لأنخفاض هرمونات الدرقية كما توصلت الدراسة التي قام بها Kassayan *et al.* (2003) الى وضع علاقة بين تركيز الالبومين وهرمونات الدرقية وتوصلوا الى أن المعرفة بتركيز الالبومين يعطي صورة دقيقة عن حالة الغدة الدرقية بسبب قوة الترابط الايجابي بين الالبومين وهرموناتها، وهذا أيضاً قد يفسر أرتفاع الألبومين للمعاملة الأولى في مجموعة فرط الدرقية والمعاملة الرابعة في مجموعة قصور الدرقية عند تجريع L-Thyroxine، كذلك يتأثر تركيز الالبومين بحالة الأجهاد التأكسدي للجسم فالألبومين بروتين يُصنعه الكبد ويفرزه في الدم ولمرونته في الارتباط والنقل تعده الكثير من الدراسات كمضاد للأكسدة للتخلص من الجذور الحرة، وقد لوحظ تواجد الالبومين في أماكن الالتهابات الذي يسببها الإجهاد التأكسدي كما انه يمنع أكسدة LDL الذي يسببها النحاس، كذلك يتأثر تركيز الالبومين بحالة الكبد

والكلية الوظيفية وينخفض تركيزه إذا تعرضت خلايا الكبد المصنعة له والعضيات المسؤولة عن تخليقه في الخلية الى الإجهاد التأكسدي (Roche *et al.*, 2008, Sitar *et al.*, 2013).

إن النقص في هرمونات الدرقية وهي المسؤولة عن الأيض في الجسم يُلحق الضرر بالكبد بسبب قصور الغدة الدرقية أو عقار الكاربيمازول وما يسببانه من اختلال للكبد ووظائفه يؤدي الى نقص أنتاج الالبومين مقابل معدل استهلاكه فتحدث ظاهرة نقص الالبومين Hypoalbuminemia (Throop *et al.*, 2004)، كما قد يُفسر سبب انخفاض الالبومين الى سوء التغذية وفقدان الشهية التي تؤدي الى عدم توفر الطاقة الكافية لبناء البروتينات وكذلك اختلال وظيفة الكلية يسبب نقص الالبومين وفقد في الاحماض الامينية نتيجة عدم انتظام الترشيح الكلوي وهذا يُفسر سبب أنخفاض الالبومين للمعاملة الاولى في مجموعة قصور الدرقية، أذ اوضحت الدراسة (Chung *et al.*, 2012) ان قصور الدرقية يؤدي الى عدم انتظام الترشيح الكلوي.

هرمونات الغدة الدرقية تؤثر في الأيض للجسم عن طريق اتصالها بالمستقبلات للحامض النووي DNA مؤدية الى التحكم في أنتاج البروتينات كذلك هي تصل الى الخلايا في الجسم متنقلة في الدم عن طريق ارتباطها بالبروتينات وبذلك زيادة هرمونات الدرقية تدفع للزيادة في إنتاج الالبومين والبروتينات ويُفسر زيادة الالبومين في المعاملة الأولى من مجموعة فرط الدرقية بالإضافة الى زيادة الشهية والإقبال على تناول الطعام وتوفير الأحماض الامينية اللازمة لتخليق الالبومين في الكبد (Feldt-Rasmussen & Rasmussen, 2007).

حالة سوء التغذية وتدهور البروتينات والإجهاد التأكسدي الذي سبب أنخفاض الالبومين للمعاملة الأولى في مجموعة قصور الدرقية توضح دور مستخلص بذور العنب للمعاملة الثالثة في المجموعة نفسها جاء من دور مستخلص بذور العنب في تحسين وظيفة الجهاز الهضمي الذي تعرض للاضطراب بسبب قصور الغدة الدرقية وعقار الكاربيمازول وتوافقت هذه النتائج مع (Cheung *et al.*, 2014) التي اعتمدت دور مركب Proanthocyanidin وهو احد مركبات بذور العنب وما يملكه من خصائص علاجية بالإضافة الى كونه مضاداً للأكسدة وينشط دور مضادات الاكسدة داخل الخلايا، أما نقص الالبومين الحاصل بسبب التسمم الكبدي والكلوي وعجز الكبد عن التصنيع والتعرض للأجهاد التأكسدي وكذلك عدم أنتظام عمل الكلية والترشيح الكبيبي وضعف تدفق الدم جاء مطابقاً للدراسة (Hasona *et al.*, 2017) التي اوضحت نتائجها دور مستخلص بذور العنب ومركباته على تنظيم مستوى الالبومين بالدم واعادته الى مستواه الطبيعي ووزن الجسم وتحسن وظائف الكبد والكلية التي تعرضت للأختلال بسبب الاثار الجانبية للعقار Dexamethasone والذي سبب آنخفاضاً في تركيز الالبومين ووزن الجسم وفقدان الشهية وسبب إجهاد تأكسدياً نتج عنه تضرر للكبد والكلية، وفسر سبب النقص في تركيز الالبومين يعود الى الضرر الذي يلحق DNA وRNA لخلايا الكبد وبذلك يؤثر على إنتاجه للألبومين ومن هنا تأتي دور مركبات مستخلص بذور العنب في التخلص من الجذور الحرة ومنع الضرر على المادة النووية، كما إن العنب بالإضافة الى فوائده العلاجية والوقائية الكثيرة الا انه يُعد مادة غذائية جيدة المحتوى من الفيتامينات والأحماض الامينية والأحماض الدهنية والمركبات الفينولية ومستخلص بذور العنب يحتوي على

كميات مركزة من الأحماض الامينية التي تدخل في تركيب البروتينات (Lee & Schreiner, 2010, Sousa *et al.*, 2014)، وبذلك نستنتج قدرة مستخلص بذور العنب في تحسين محتوى الجسم من الأحماض الامينية اللازمة لبناء الالبومين والتي قد تكون انخفضت نسبتها بسبب سوء التغذية.

أنخفاض تركيز الالبومين الى المستوى الطبيعي للمعاملة الثالثة في مجموعة فرط الدرقية والذي شهدت فيها المعاملة الاولى ارتفاعاً بسبب زيادة هرمونات الغدة الدرقية والعلاقة الطردية بين الهرمونات وتخليق الالبومين والتي أدت الى ارتفاع الالبومين معنوياً مقارنة مع كل المعاملات والتي تبرز تمكن مستخلص بذور العنب من خفض تركيز هرمون الغدة الدرقية T3 عن طريق تثبيط عمل أنزيم الكبد deiodinase D1 الذي يحول T4 الىT3 الشكل الفعال بايلوجياً (Gonçalves *et al.*, 2013)، مقاومة مركبات بذور العنب للجذور الحرة وحماية خلايا الكبد من الموت بسبب الاجهاد التأكسدي جعلها تحافظ على مخزونها من الالبومين الذي يخرج الى الدم عند تلف اغشية الخلايا الكبدية بسبب الاجهاد التأكسدي (Khemichian & Fong, 2011).

(5-6-5): البليروبين Bilirubin

أن الأنخفاض المعنوي في تركيز البليروبين للمعاملة الأولى لمجموعة فرط الدرقية جاء متوافقاً مع ماتوصلت اليه (Agha *et al.*, 1989, Dehghani *et al.*, 2013) وفسرت الاسباب لزيادة هرمون الدرقية T3 والذي يسرع الموت المبرمج لخلايا الكبد ونقص الأوكسجين وتضرر المايتوكوندريا في خلايا الكبد وتليفه نتيجة زيادة هرمونات الدرقية، والى دور البليروبين كمضاد للأكسدة لقدرته على أزالة الجذور الحرة يجعل تركيزه في الدم معتمد على درجة الإجهاد التأكسدي في الجسم (Mahmood *et al.*, 2011).

الأرتفاع المعنوي للبليروبين للمعاملة الثالثة لكلتا المجموعتين يأتي من دور مستخلص بذور العنب في حماية خلايا الكبد ووظائفه من الاجهاد التأكسدي وهذه النتائج توافقت مع الدراسة التي قام بها (Shin & Moon, 2010) اذ يمكن ان يعود هذا التحسن الى دور مستخلص بذور العنب في حماية الكبد وتحسين وظائفه ضد التسمم والإجهاد التأكسدي، إذ أن مستخلص بذور العنب يحتوي على مركبات مهمة التي تمنع تليف الكبد الذي يفقده وظائفه وهذه المركبات مثل الفلافينويدات والاحماض الفينولية والانثوسياندينات لها دور في منع تليف الكبد وذلك من خلال تثبيط الخلايا النجمية في الكبد المسؤولة عن التليف الكبدي، كذلك الارتفاع في تركيز البليروبين للمعاملة الثالثة في مجموعة قصور الدرقية لا يقتصر على دور العنب كمضاد للأكسدة وداعم لمضادات الاكسدة في الجسم مثل البليروبين بل تمكن من تنشيط وظائف الكبد وزيادة افرازه أذ للبليروبين الية دفاعية للتخلص من الكوليستيرول الزائد عن حاجة الجسم عن طريق مادة الصفراء (Robert *et al.*, 2016)، العلاقة العكسية بين البليروبين وهرمونات الدرقية أظهرت دور مستخلص بذور العنب في المعاملة الثالثة لمجموعة فرط الدرقية أظهر دور المستخلص في خفض هرمون الدرقية T3 كما أوضحته الدراسة (Ferreira

(*et al.*, 2002) والجدول (4-2) يوضح الانخفاض في تركيز هرمون T3 والذي لم يصل لدرجة المعنوية لهذه المعاملة وهذا ساعد في الحد من الاجهاد التأكسدي الناتج بسببه وبذلك رفع تركيز البليروبين والذي لا يقتصر دوره كمضاد للأكسدة بل لتحسين الهضم والامتصاص وتخليق الكوليستيرول(Robert *et al.*, 2016) للمعاملة الثالثة في مجموعة فرط الدرقية كما تظهر نتائج الجدول (4-10) من التحسن في تركيز الكوليستيرول لهذه المعاملة.

(5-7): الدراسة النسيجية

(5-7-1): التغيرات النسيجية في الغدة الدرقية

التغيرات النسيجية في الغدة الدرقية للمعاملات المجرعة بالكاربيمازول أظهرت تغيرات نسيجية واضحة، فالمعاملة الأولى في مجموعة قصور الدرقية والتي أظهرت تنخراً في الخلايا المبطنة للجريبات التي تظهر حاوية على كميات قليلة من الثايروكلوبيولين، كذلك حاوية على فجوات وتفججات واضحة كما في الشكل (4-24)، والمعاملة الرابعة في ذات المجموعة اظهر نسيج الدرقية فرط تنسج ولوحظ وجود الفجوات واعداد قليلة من خلايا C-Cell كذلك المعاملة الرابعة في فرط الدرقية وجود فجوات وكميات قليلة من الثايروكلوبيولين وخلايا C-Cell كما في الشكل (4-29)، جاءت هذه التغيرات متوافقة للدراسة (Mahera *et al.*, 2014, Ranjan *et al.*, 2015) وفُسرت هذه التغيرات نتيجة لفعل الكاربيمازول على الدرقية والية عمله المتمثلة بمنع ارتباط اليود مع الحامض الاميني التايروسين وتثبيط ارتباطهما بالثايروكلوبولين مؤدياً الى الحد من تكوين هرمونات الدرقية وبذلك تنخفض تراكيز الهرمونات في الدم مؤدية الى ارتفاع TSH بالتغذية الاسترجاعية وبالحث المستمر للجريبات يتعرض النسيج لفرط التنسج ولتغيرات مرضية.

التغيرات النسيجية للغدة الدرقية للمعاملة الاولى في مجموعة فرط الدرقية والتي كانت تشمل فرط تنسج للخلايا المبطنة للجريبات مع ثايروكلوبولين قليل في بعض الجريبات وكذلك جريبات اخرى تظهر ممتلئة بالثايروكلوبولين ولوحظ تواجد أعداد قليلة من خلايا C-Cell، توافقت هذه النتائج مع الدراسة (Ferreira *et al.*, 2007) وفُسرت النتائج الى الانخفاض في تركيز TSH التي يسببها العقار L-Thyroxine أذ إن الهرمون TSH يحفز خلايا الدرقية على التمايز وتخليق وافراز هرمونات الدرقية ونقصه يؤدي الى الخلل في وظيفة الخلايا ويتلكأ التعبير الجيني لها مما قد يؤدي الى تسارع موت الخلايا وانقسامات غير منتظمة داخل الحويصلات (Rajab *et al.*, 2017). كما إن سبب قلة عدد خلايا C-Cells قد يعود الى التأثير الضار لعقار L-Thyroxine على الغدة الدرقية واحتمالية وجود علاقة مشتركة بين هذه الخلايا وخلايا الحويصلات التي ينظم عملها TSH والذي انخفض في هذه المعاملة تحت تأثيرهُ L-Thyroxine (Dadan *et al.*, 2004).

و التحسن الذي لوحظ في المعاملة الثالثة في كلتا المجموعتين والذي ظهر فيه نسيج الغدة الدرقية محتوياً على جريبات مختلفة الاحجام مليئة بالثايروكلوبولين والجريبات مبطنة بخلايا طلائية مكعبة طبيعية ومكونة من صف واحد من الخلايا كذلك لوحظ تكاثر لخلايا C-Cell وقد يعود هذا التحسن الى دور العنب المضاد للأكسدة والمقاوم لتلف الخلايا الذي جاء متوافقاً مع الدراسة (Mahera *et al.*, 2014) التي أستخدمت نبات الينسون بالاستفادة من خواصه المضادة للأكسدة في خفض الاضرار التي تحدث في نسيج الغدة الدرقية بسبب الكاربيمازول، النزف الدموي الذي تسبب به الكاربيمازول للمعاملة الاولى في مجموعة قصور الدرقية لم يلاحظ وجودها في المعاملة الثالثة التي شهدت تحسناً كبيراً قد يعود لمركبات مستخلص بذور العنب في الحفاظ على خلايا الاوعية الدموية ومنع تلفها بتثبيط عمل الانزيمات التي تؤدي الى انحلال الخلايا كما يتفق ذلك مع الدراسة (Wen *et al.*, 2008) حيث ان مركبات بذور العنب مثل Polyphenol لها دور في مقاومة الأورام وتلف الاوعية الدموية.

وحماية الأنسجة من الكاربيمازول وما يسببه من أجهاد تأكسدي يؤدي الى تلف الخلايا او موتها(Sakr *et al.*, 2011)، كذلك قد يعود الدور في تحسن نسيج الغدة الدرقية بعد الضرر الذي يسببه الكاربيمازول الى دور مستخلص بذور العنب كمضاد للأكسدة وما يحتويه من مكونات مكملة للبروتينات وفيتامينات ومن قدرة مستخلص بذور العنب على تنشيط الانزيمات المشاركة في تحرير الطاقة وعمليات البناء (Aldabaj, 2010).

زيادة خلايا C-Cell في المعاملة الرابعة في مجموعة قصور الدرقية وأنخفاض عددها في المعاملة الرابعة في مجموعة فرط الدرقية يتوافق مع الدراسة (Martín-Lacave *et al.*, 2009) على الجرذان المستحث فيها قصور الدرقية وفرطها التي اوضحت ان هرمون TSH قد يكون له دور في تحفيز نشاط وعدد الخلايا في حالة قصور الدرقية واظهرت الدراسة زيادة عدد خلايا C-Cell في حالة قصور الدرقية، كما إن الفلافينويدات وهي من المركبات المشهورة في مستخلص بذور العنب لها دور في تنشيط مستلمات TSH في الغدة الدرقية Ferreira *et al.* (2002) وهذا قد يفسر زيادة عدد خلايا C-Cell في المعاملة الثالثة، ونقترح ان تكون لهذه الزيادة في عدد خلايا C-Cell له دور في تحسين صحة العظام وتحسن الكسب الوزني للمعاملة الثالثة في كلتا المجموعتين كما في الجدول (4-3) و (4-4).

(5-7-2): التغيرات النسيجية في الكبد

المقاطع النسيجية للمعاملة الاولى ضمن مجموعة قصور الدرقية أظهرت تنخراً واضحاً في الخلايا الكبدية وتنكساً دهنياً داخل الخلايا الكبدية وتوسعاً للجيبانيات كذلك بعض الانوية ظهرت محيطية الموقع، ايضاً لوحظ وجود وآرتشاحات للخلايا الالتهابية داخل النسيج الكبدي المعاملة الرابعة في المجموعة نفسها أظهرت تكاثر خلايا كوفر Kupffer Cell وتوسعاً بسيطاً في الجيبانيات وآحتقان في الاوعية الدموية وتنكساً دهنياً بسيطاً في نسيج الكبد وأحتقان في الوريد المركزي كذلك المعاملة الرابعة ضمن مجموعة فرط الدرقية أظهرت أحتقاناً بسيطاً في الوريد المركزي وآرتشاح الخلايا الالتهابية وتكاثر خلايا كوفر مع توسع بسيط في الجيبيانيات والقناة الصفراوية

اظهرت فرط تنسج بسيط وجاءت هذه النتائج متوافقة مع الدراسة (Sakr *et al.*, 2015) فقد يكون الكاربيمازول سبب تحلل الخلايا الكبدية بسبب الجذور الحرة وعدم قدرة مضادات الاكسدة مقاومة تلك الزيادة في تكون الجذور الحرة كذلك سبب كاربيمازول ارتفاع انزيمات الكبد AST و ALT وارتفاع MDA، كما تعرض الكبد الى تنكس دهني وتسمم كبدي بسبب نقص هرمونات الغدة الدرقية يفسر الأثر الذي يسببه قصور الدرقية على الكبد (Demir *et al.*, 2016).

اما المعاملة الأولى ضمن مجموعة فرط الدرقية فأظهرت نتائج الدراسة النسيجية أحتقاناً وفرط تنسج القناة الصفراوية وآرتشاحاً بسيطاً في الخلايا الالتهابية مع تنكس دهني بسيط وهذه النتائج توافقت مع الدراسة (Kim *et al.*, 2012) ويمكن ان يُعزى ذلك الى الأجهاد التأكسدي الذي ينتج بسبب زيادة هرمونات الغدة الدرقية التي تزيد من الايض والجذور الحرة فتصبح دفاعات الجسم من مضادات الاكسدة غير قادرة على مقاومة الجذور الحرة التي تضر نسيج الكبد، كما أن T3 يحفز الجين المسؤول عن الموت المبرمج في خلايا الكبد ولوحظ في الدراسة النسيجية اختلاف في لون الخلايا وتنكساً دهني وتغير في طبيعة السايتوبلازم كذلك فرط الدرقية يسبب نقص التروية في الكبد (Kumar *et al.*, 2007).

المعاملة الثالثة في كلتا المجموعتين والتي شهدت تحسناً واضحاً لنسيج جاء متوافقاً مع الدراسة (Kandemir *et al.*, 2012, El-Sayed *et al.*, 2014)ويعود ذلك التحسن الى فعالية مركبات مستخلص بذور العنب ضد الإجهاد التأكسدي والالتهابات ومقاومة الموت المبرمج للخلايا، ودور مستخلص بذور العنب كمضاد للأكسدة في حماية الخلايا من التلف وتنشيط مضادات الاكسدة، والى دور مستخلص بذور العنب في حماية الكبد من التنخر والتنكس وتسلل الخلايا الوحيدة وتشوه المادة النووية للخلايا الكبدية وتعطيل النظام المضاد للأكسدة بسبب الورم فمستخلص بذور العنب مضاد قوي للجذور الحرة من جهة ويعمل على تنشيط مضادات الاكسدة الانزيمية في الجسم من جهة أخرى(Ali *et al.*, 2015).

(5-7-3) : التغيرات النسيجية في الكلية

اظهرت المقاطع النسيجية للمعاملة الاولى ضمن مجموعة قصور الدرقية آرتشاحاً كثيفاً في الخلايا الالتهابية وتوسع النبيبات الملتوية الكلوية وتنكساً وتنخراً واضحاً للخلايا المبطنة للنبيبات واحتقاناً واضحاً للأوعية الدموية أيضاً لوحظ في المعاملة الرابعة في نفس المجموعة أظهرت توسع بسيط في النبيبات الكلوية وبعض النبيبات ذات خلايا ظهارية متنكسة ومنسلخة عن الغشاء القاعدي داخل النبيبات وبعض النبيبات تحتوي على Tubular basophilia وكذلك المعاملة الرابعة ضمن مجموعة فرط الدرقية أظهرت ضمور واضح في النبيبات الكلوية وبعضها يظهر متوسعاً بشكل واضح كذلك لوحظ تنكساً بسيطاً في الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية وجاءت هذه النتائج متوافقة مع الدراسات (Arora *et al.*, 2009, Tayal *et al.*, 2009, Hogan *et al.*, 2015) التي عُنيت بالتغيرات التي تحدث على نسيج الكلية من بعض العقارات الطبية التي شملت مضادات

الدرقية بما فيها الكاربيمازول Carbimazole والمثيمازول Methimazole ، وقد فُسرت التغيرات الى النقص في هرمونات الدرقية الذي يؤدي الى اختلال التعبير الجيني للمحور Renin–Angiotensin–Aldosterone وبسبب انخفاض النتاج القلبي وتدفق الدم ومن ثمَّ اختلال التنظيم الذاتي للكلية واختلال الكبيبات كذلك نقص هرمونات الدرقية يؤثر في نمو الكلية وتطورها ونقصه يؤدي الى تلف الاوعية الدموية فتصبح منفذة للبروتينات(Rhee *et al.*, 2014) فسرت سبب التلف النسيجي هو التأثير السمي للعقارات التي سببت الاجهاد التأكسدي الذي ادى الى استنفاذ مضادات الجسم للأكسدة والحق في نسيج الكلية (Gazia, 2013).

أظهرت المقاطع النسيجية للمعاملة الاولى ضمن مجموعة فرط الدرقية توسع النبيبات الكلوية وتنكساً بسيطاً في الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية ولوحظ وارتشاح بسيط لخلايا الكلية الالتهابية هذه النتائج توافقت مع نتائج الدراسات (Mogulkoc *et al.*, 2006, Arafat & Khalaf, 2014, Sakr *et al.*, 2015) وفُسرت الاسباب نتيجة الاجهاد التأكسدي الذي يسببه عقار L-Thyroxine الذي يؤدي الى تلف نسيج الكلية وكذلك الى عدم انتظام تدفق الدم الى الكلية ونقص التروية.

المعاملة الثالثة في كلتا المجموعتين قصور الدرقية وفرطها شهدت تحسناً كبيراً في نسيج الكلية ووظائفها الذي جاء متوافقاً مع عدة دراسات منها الدراسة (Hasseeb *et al.*, 2011) وقد يعود هذا التحسن لدور مستخلص بذور العنب في حماية الكلية من سمية العقارات وأضطراب هرمونات الدرقية والأجهاد التأكسدي ولمركبات مستخلص بذور العنب وعلى وجه التحديد المركبات الفينولية والفلافينويدات المعروفة بقدرتها على معالجة الالتهابات وتنشيط قدرة الجسم على ازالة السموم، كذلك الدراسة (El-Ashmawy & Bayad, 2016)على الجرذان المعاملة بالعقار Azathioprine والذي يسبب تسمماً كلوياً وتغيَر هيكل نسيج الكلية واختلال وظائفها اما الجرذان المعاملة بالعقار ومستخلص بذور العنب اظهرت دور المستخلص في حماية الكلية من التلف بسبب الاجهاد التأكسدي وتحسن وظائفها وفسرت الدراسة التحسن في نسيج الكلية الى قدرة مستخلص بذور العنب على تنشيط دفاعات الخلية ضد الاجهاد التأكسدي ويحافظ على المايتوكوندريا وبذلك يحد من تسارع الموت المبرمج للخلية الكلوية ورفع مستوى الكلوتاثيون داخل الخلية.

الاستنتاجات

أظهرت دراستنا هذه عن الاستنتاجات الآتية:

1- أن المعاملة بعقار Carbimazole وعقار L-thyroxine قد سببا حالة من الإجهاد التأكسدي والاخلال في بعض وظائف الجسم.

2- العقاران سببا تغيرات نسيجية في الغدة الدرقية والكبد والكلية من أهمها كان التنخر وفرط التنسج واحتقان وكانت المعاملات Carbimazilo أكثر ضرراً بالأنسجة من المعاملات ب L-thyroxine.

3- اضطرابات الدرقية تؤدي الى بعض التغيرات في بعض المعايير الفسلجية والتي من شان تلك العقاقير المضادة لهذه الاضطرابات أن تزيد بعض تلك التغيرات.

4- لا يوجد تأثير سلبي لمستخلص بذور العنب على الصحة العامة للحيوانات أو على عمل الغدة الدرقية والكبد والكلية ولم تظهر أثار سلبية على المعايير الكيموحيوية المدروسة وهذا يمكن ان يستدل عليه من خلال نتائج المجموعة التي تم معاملتها بمستخلص بذور العنب فقط.

5- دور مستخلص بذور العنب كمضاد للأكسدة له اثر واضح في تحسين وظائف الدرقية والكبد والكلية وتنظيم مستوى الدهون ومضادات الأكسدة وتحسين الكسب الوزني للجسم والكبد والكلية.

6- لمستخلص بذور العنب دور مؤثر في تلطيف التأثيرات السلبية لعقار Carbimazole وL-thyroxine على مختلف وظائف الأعضاء والأنسجة المدروسة (نسيج الغدة الدرقية والكبد والكلية).

التوصيات

التوصيات Recommendation

1- دراسة أستخدام مستخلص بذور العنب بشكل وقائي قبل المعاملة بالعقارات والوقوف على فوائدها خاصة للمرضى المصابين باضطرابات الغدة الدرقية تحت الاكلينكي subclinical thyroid disorders والمصابين باضطرابات الدرقية العلني.

2- دراسة جرعات مختلفة من مستخلص بذور العنب مع العقارات للوقوف على الجرعة الأكثر تأثيراً.

3- دراسة دور مستخلص بذور العنب في تحسين وظائف القلب والجهاز الهضمي ضد الآثار الجانبية للعقارين.

4- أجراء دراسات موسعة للتقصي عما أذا كانت هناك احتمالية لوجود تأثيرات سلبية تراكمية لمستخلص بذور العنب ليتسنى استعماله كمضاد للأكسدة وفي تحسين الصحة العامة.

5- استعمال مدد زمنية أطول من تلك المستخدمة في التجربة والتي من شانها تظهر التاثير الايجابي او السلبي لعقار والمستخلص.

المصادر العربية

- **الراوي**، خاشع محمود (2000). مدخل الى الاحصاء الحياتي. الطبعة الاولى جامعة بغداد.
- **العمري**، جميل كريم. الدور الوقائي والعلاجي لمادة Quercetin المستخلصة من نبات البصل Allium Cepaفي تلطيف التاثيرات الجانبية للمضاد الحياتي Doxorubicin في وظائف القلب في الأرانب المحلية. إطروحة دكتوراه، جامعة القادسية. 2016، 88-104.
- **العمري، محمد رمزي (1986).** الكيمياء السريرية العملي، دار التقني الطباعة والنشر مؤسسة المعاهد الفنية، 34- 40.
- **المختار**، كواكب عبد القادر و عدنان عبد الامير العطار وسهيلة محمد العلاف (1982). التحضيرات المجهرية. وزارة التعليم العالي والبحث العلمي، ص 352.
- **حسن**، جبار عباس. الأعناب. كلية الزراعة، جامعة بغداد، 2011. ص 3-7.

Abdelatif, A. M., & Saeed, I. H. (2009). Effect of altered thyroid status in the domestic rabbit (Lepus cuniculus) on thermoregulation, heart rate and immune responses. Global Veterinaria, 3(6), 447-456.

Abdou, H. M., & Wahby, M. M. (2016). Neuroprotection of Grape Seed Extract and Pyridoxine against Triton-Induced Neurotoxicity. Oxidative medicine and cellular longevity, 2016, Article ID 8679506.

Adisakwattana, S., Moonrat, J., Srichairat, S., Chanasit, C., Tirapongporn, H., Chanathong, B., . . . Sapwarobol, S. (2010). Lipid-Lowering mechanisms of grape seed extract (Vitis vinifera L) and its antihyperlidemic activity. Journal of medicinal plants research, 4(20), 2113-2120.

Aebi, H. I. & Bergmeyer, H. U. (1974). Methods of enzymatic analysis. Academic Press, New York, 2, 674-84.

Agarwal, C., Veluri, R., Kaur, M., Chou, S.-C., Thompson, J. A., & Agarwal, R. (2007). Fractionation of high molecular weight tannins in grape seed extract and identification of procyanidin B2-3, 3′-di-O-gallate as a major active constituent causing growth inhibition and apoptotic death of DU145 human prostate carcinoma cells. Carcinogenesis, 28(7), 1478-1484.

Agha, F., Qureshi, H., & Khan, R. (1989). serum thyroid hormone levels in lwer cirrhosis. J. jpma, 179 – 183.

Aizawa, T., Hiramatsu, K., Ohtsuka, H., Kobayashi, M., Koizumi, Y., Miyamoto, T., . . . Yamada, T. (1986). An elevation of BUN/creatinine ratio in patients with hyperthyroidism. Hormone and metabolic research, 18(11), 771-774.

Al Bayati, A. J., & Enaad, D. F. (2013). Histopathological Study and Surgery the Effect of Grape Seed Oil on Wound Healing in Rabbits. J. Int Jou of Sci and Res, 4(6), 959-962.

Aldabaj, A. M. A. (2010). Effect of Grape Seed Oil on Hepatic, Thyroid and Adrenal Functions in Adult Male Rabbits Treated With Sodium Fluoride. (MSC), University of Baghdad. 48-77.

Ali, D. A., El-Din, N. K. B., & Abou-El-magd, R. F. (2015). Antioxidant and hepatoprotective activities of grape seeds and skin against Ehrlich

solid tumor induced oxidative stress in mice. Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences, 2(2), 98-109.

Ali, W. J., Ali, R. K., Alfallouji, S., Alharis, N. R., Hameed, A. M., Saleh, R. H., . . . Sahib, S. (2012). The Correlation between Oxidative Stress and Thyroid Hormones in Serum and Tissue Homogenized of Hypothyroidism Patients. Medical Journal of Babylon, 9(4), 843-849.

Almajwal, M. A., & Elsadek, F. M. (2015). Lipid-lowering and hepatoprotective effects of Vitis vinifera dried seeds on paracetamol-induced hepatotoxicity in rats. Nutrition research and practice, 9(1), 37-42.

Al-Mukhtar, K. A., Allaf, S. M., & AlAtaar, A. A. (1982). Microscopic Preparations. University of Baghdad, Ministry of Higher Education and Scientific Research, Iraq.

Al-Rubae, S. H., & Al-Musawi, A. K. (2013). An evaluation of antioxidants and oxidative stress in Iraqi patients with thyroid gland dysfunction. African Journal of Biochemistry Research, 5(7), 188-196.

Al-Sowayan, N. S., & Mahmoud, N. H. (2014). The protective effect of grape seed extract on cardiotoxicity induced by doxorubicin drug in male rats. Advances in Bioscience and Biotechnology, 5(14), 1078.

Alterihy, F., Shemran, K., Alta'ee, A., & Jabuk, S. (2012). The association between thyroid hormones and lipid profile in patients with primary hyperthyroidism. Medical Journal of Babylon, 9(4), 721-727.

Altıok, E. (2003). Production of proanthocyanidins from grape seed. İzmir Institute of Technology. 15-30.

Andersson, L. (2010). Embryonic origin and development of thyroid progenitor cells. Abstract. Göteborg: University of Gothenburg, 10-15.

Arafat, E. A.-G., & Khalaf, H. A. (2014). Effect of aqueous extract of Hibiscus sabdariffa on hyperthyroidism-induced changes in the renal cortex of rats: a histological study. Egyptian Journal of Histology, 37(3), 603-614.

Arora, S., Chawla, R., Tayal, D., Gupta, V. K., Sohi, J. S., & Mallika, V. (2009). Biochemical markers of liver and kidney function are influenced by thyroid function-a case-controlled follow up study in Indian

hypothyroid subjects. Indian journal of clinical biochemistry, 24(4), 370-374.

Asker, M., Hassan, W., & El-Kashlan, A. (2015). Experimentally induced hyperthyroidism influences oxidant and antioxidant status and impairs male gonadal functions in adult rats. Andrologia, 47(6), 644-654.

Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. Oxidative medicine and cellular longevity, 2014, 360-438.

Bagchi, D., Ray, S., Patel, D., & Bagchi, M. (2000). Protection against drug- and chemical-induced multiorgan toxicity by a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract. Drugs under experimental and clinical research, 27(1), 3-15.

Balu, M., Sangeetha, P., Murali, G., & Panneerselvam, C. (2006). Modulatory role of grape seed extract on age-related oxidative DNA damage in central nervous system of rats. Brain research bulletin, 68(6), 469-473.

Bao, L., Zhang, Z., Dai, X., Ding, Y., Jiang, Y., Li, Y., & Li, Y. (2015). Effects of grape seed proanthocyanidin extract on renal injury in type 2 diabetic rats. Molecular medicine reports, 11(1), 645-652.

Bartoszek, M., & Sułkowski, W. (2006). The study of pH influence on bovine liver catalase by means of UV-VIS spectroscopy and spin labelling method. polish journal of environment studies, 15, 41-43.

Basu, G., & Mohapatra, A. (2012). Interactions between thyroid disorders and kidney disease. Indian journal of endocrinology and metabolism, 16(2), 204-213.

Belfeld, A., & Goldberg, D. M. (1971). Enzyme. Obeste.Gynecol(12), 561-562.

Bello, F., & Bakari, A. (2012). Hypothyroidism in adults: A review and recent advances in management. Journal of Diabetes and Endocrinology, 3(5), 57-69.

Bernareggi, A., Grata, E., Pinorini, M. T., & Conti, A. (2013). Oral liquid formulation of levothyroxine is stable in breakfast beverages and may improve thyroid patient compliance. Pharmaceutics, 5(4), 621-633.

Boelaert, K., & Franklyn, J. (2005). Thyroid hormone in health and disease. Journal of Endocrinology, 187(1), 1-15.

Booms, S., Hill, E., Kulhanek, L., Vredeveld, J., & Gregg, B. (2016). Iodine Deficiency and Hypothyroidism From Voluntary Diet Restrictions in the US. Pediatrics, 137, e20154003.

Bullock, J. (2001). Endocrine physiology. physiology. edited by Bullock, J., Boyle III, J. and Wang, M.B., 4th ed., lippincott williams and wilkins, Philadelphia, 693-706.

Castillo-Pichardo, L., Martínez-Montemayor, M. M., Martínez, J. E., Wall, K. M., Cubano, L. A., & Dharmawardhane, S. (2009). Inhibition of mammary tumor growth and metastases to bone and liver by dietary grape polyphenols. Clinical & experimental metastasis, 26(6), 505-516.

Celi, F. S., Zemskova, M., Linderman, J. D., Smith, S., Drinkard, B., Sachdev, V., . . . Costello, R. (2011). Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96(11), 3466-3474.

Cetin, A., Arslanbas, U., Saraymen, B., Canoz, O., Ozturk, A., & Sagdic, O. (2011). Effects of grape seed extract and origanum onites essential oil on cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. International Journal of Hematology and Oncology, 27(1), 133-140.

Çetin, A., Kaynar, L., Kocyigit, I., Hacioglu, S. K., Saraymen, R., Ozturk, A., . . . Sagdic, O. (2008). Role of grape seed extract on methotrexate induced oxidative stress in rat liver. The American journal of Chinese medicine, 36(05), 861-872.

Chacón, M. R., Ceperuelo-Mallafré, V., Maymó-Masip, E., Mateo-Sanz, J. M., Arola, L., Guitiérrez, C., . . . Vendrell, J. (2009). Grape-seed procyanidins modulate inflammation on human differentiated adipocytes in vitro. Cytokine, 47(2), 137-142.

Chakrabarti, S. K., Ghosh, S., Banerjee, S., Mukherjee, S., & Chowdhury, S. (2016). Oxidative stress in hypothyroid patients and the role of antioxidant supplementation. Indian journal of endocrinology and metabolism, 20(5), 674-678.

Chamindrani Mendis-Handagama, S., & Siril Ariyaratne, H. (2001). Differentiation of the adult Leydig cell population in the postnatal testis. Biology of reproduction, 65(3), 660-671.

Chandra, A. K., Sinha, S., & Choudhury, S. R. (2010). Thyroxine induced stress and its possible prevention by catechin. Indian J. Exp. Bio, 84, 559-565.

Chen, C.-W., Chang, C.-Y., & Chiang, S.-H. (2016). The inhibition effect of cell DNA oxidative damage and LDL oxidation by bovine colostrums. Molecules, 21(10), 1378.

Cheung, D. Y., Kim, J. I., Park, S.-H., & Kim, J. K. (2014). Proanthocyanidin from grape seed extracts protects indomethacin-induced small intestinal mucosal injury. Gastroenterology research and practice, 2014, 618068, 618068.

Christ-Crain, M., Meier, C., Puder, J., Staub, J.-J., Huber, P. R., Keller, U., & Müller, B. (2004). Changes in liver function correlate with the improvement of lipid profile after restoration of euthyroidism in patients with subclinical hypothyroidism. EXCLI, 3(1-9), 1611-2156.

Chung, H. R. (2014). Iodine and thyroid function. Annals of pediatric endocrinology & metabolism, 19(1), 8-12.

Chung, S., Koh, E. S., Shin, S. J., & Park, C. W. (2012). Malnutrition in patients with chronic kidney disease. Open Journal of Internal Medicine, 2(02), 89-99.

Cooper, D. S. (2005). Antithyroid drugs. New England Journal of Medicine, 352(9), 905-917.

Corvilain, B., Dumont, J. F., & Vassart, G. (2000). Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 564-572.

Crozier, A., Jaganath, I. B., & Clifford, M. N. (2006). Phenols, polyphenols and tannins: an overview. Plant secondary metabolites: Occurrence, structure and role in the human diet, 1, 1-24.

Cuevas, V. M., Calzado, Y. R., Guerra, Y. P., Yera, A. O., Despaigne, S. J., Ferreiro, R. M., & Quintana, D. C. (2011). Effects of grape seed

extract, vitamin C, and vitamin e on ethanol-and aspirin-induced ulcers. Advances in pharmacological sciences, 2011.

Cutts, J. K. (2014). Actions of grape seed extract in rodent brain and differences in metabolism of its polyphenols in a rodent model of menopause: The University of Alabama at Birmingham. 7-36.

Dadan, J., Zbucki, R., Sawicki, B., Winnicka, M., & Puchalski, Z. (2004). Activity of thyroid parafollicular (C) cells in rats with hyperthyroidism--immunohistochemical investigations. Roczniki Akademii Medycznej w Bialymstoku (1995), 49, 135-137.

Daher, R., Yazbeck, T., Jaoude, J. B., & Abboud, B. (2009). Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. World journal of gastroenterology: WJG, 15(23), 2834-2838.

Davran, R., Helvaci, M. R., & Davarci, M. (2014). Left renal atrophy. International journal of clinical and experimental medicine, 7(6), 1603-1606.

Day, C., Bridger, J., Rylance, P., Jackson, M., Nicholas, J., & Odum, J. (2003). Leukocytoclastic vasculitis and interstitial nephritis with carbimazole treatment. Nephrology Dialysis Transplantation, 18(2), 429-431.

de Melo, T. G., da Assumpção, L. V. M., de Oliveira Santos, A., & Zantut-Wittmann, D. E. (2015). Low BMI and low TSH value as risk factors related to lower bone mineral density in postmenospausal women under levothyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. Thyroid research, 8(1), 7.

de Sauvage Nolting, P. R., Kusters, D. M., Hutten, B. A., Kastelein, J. J., & Group, E. S. (2011). Serum bilirubin levels in familial hypercholesterolemia: a new risk marker for cardiovascular disease? Journal of lipid research, 52(9), 1755-1759.

Dehghani, S. M., Haghighat, M., Eghbali, F., Karamifar, H., Malekpour, A., Imanieh, M. H., & Malek-Hoseini, S. A. (2013). Thyroid Hormone Levels in Children with Liver Cirrhosis Awaiting a Liver Transplant. Experimental and Clinical Transplantation, 11, 150-153.

Demir, Ş., Ünübol, M., Aypak, S. Ü., İpek, E., Aktaş, S., Ekren, G. S., . . . Güney, E. (2016). Histopathologic evaluation of nonalcoholic fatty liver

disease in hypothyroidism-induced rats. International journal of endocrinology, 2016, 5083746.

Diav-Citrin, O., & Ornoy, A. (2002). Teratogen update: antithyroid drugs—methimazole, carbimazole, and propylthiouracil. Teratology, 65(1), 38-44.

Dillmann, W. H. (2004). The Thyroid. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Textbook of Medicine 22nd ed. Philadelphia: Saunders, 1391-1411.

Dolinsky, V. W., Jones, K. E., Sidhu, R. S., Haykowsky, M., Czubryt, M. P., Gordon, T., & Dyck, J. R. (2012). Improvements in skeletal muscle strength and cardiac function induced by resveratrol during exercise training contribute to enhanced exercise performance in rats. The Journal of physiology, 590(11), 2783-2799.

Drews, R. E. (2003). Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. Clinics in chest medicine, 24(4), 607-622.

Dutta, P., Bhansali, A., Walia, R., Khandelwal, N., Das, S., & Masoodi, S. R. (2012). Weight homeostasis & its modulators in hyperthyroidism before & after treatment with carbimazole. The Indian journal of medical research, 136(2), 242-248.

El-Ashmawy, I. M., & Bayad, A. E. (2016). Folic Acid and Grape Seed Extract Prevent Azathioprine-induced Fetal Malformations and Renal Toxicity in Rats. Phytotherapy Research, 30(12), 2027-2035.

El-Beshbishy, H. A., Mohamadin, A. M., Nagy, A. A., & Abdel-Naim, A. B. (2010). Amelioration of tamoxifen-induced liver injury in rats by grape seed extract, black seed extract and curcumin. Ind. J. Exp. Bio, 280-288(48).

El-Feki, M. A.-F., Abdalla, N. H., Atta, M. I., & Ibrahim, A. A. (2016). Serum level of thyroid hormones in patients with chronic hepatitis C virus infection. Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases, 6(03), 126-134.

El-Neily, H., & El-Shennawy, H. (2011). Effect of Grape Seeds Oil Extracted from Radiation Processed Seeds on Lipid Metabolism and on Antioxidant Activity in Rats Fed Diets Containing Cholesterol. Isotope and Radiation Research, 43(3), 801-823.

El-Sayed, E., Mansour, A. M., & Nady, M. E. (2014). Protective effects of red wine polyphenols and grape-seed proanthocyanidin extract on acetaminophen-induced liver injury. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 5, 782-789.

Elston, M. S., Karalus, M., Jade, T. A. U., & Conaglen, J. V. (2016). Carbimazole Induced Hepatotoxicity Avoid Rechallenging. . J. Sci. Med. cen, 1-3.

Escobar-Morreale, H. c. F., Botella-Carretero, J. I., del Rey, F. E., & de Escobar, G. M. (2005). Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 90(8), 4946-4954.

Eshraghian, A., & Jahromi, A. H. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. World journal of gastroenterology: WJG, 20(25), 8102.

Fakhim, S., Babaei, H., Nia, A. K., & Ashrafi, J. (2015). Wound healing effect of topical Grape Seed extract (Vitis vinifera) on Rat palatal mucosa. Int J Curr Res Aca Rev, 3(6), 477-489.

Fard-Esfahani, A., Emami-Ardekani, A., Fallahi, B., Fard-Esfahani, P., Beiki, D., Hassanzadeh-Rad, A., & Eftekhari, M. (2014). Adverse effects of radioactive iodine-131 treatment for differentiated thyroid carcinoma. Nuclear medicine communications, 35(8), 808-817.

Farias, M., Wohlenberg, L. K., Gonçalves, T. K., Schaffer, D. K., Hilger, R. D., Braccini Neto, C., . . . Funchal, C. D. (2015). Effect of grape juice on some biochemical and oxidative stress parameters in serum and liver enzymes of pregnant and lactating rats. . Iss. Bio. Sci. Pha. Res, 3-4, 37-46.

Fawcett, J. K., & Scott, J. (1960). A rapid and precise method for the determination of urea. Journal of clinical pathology, 13(2), 156-159.

Fawcett, J., & Scott, J. (1960). A rapid and precise method for the determination of urea. Journal of clinical pathology, 13(2), 156-159**.**

Feldt-Rasmussen, U., & Rasmussen, Å. K. (2007). Thyroid hormone transport and actions Diseases of the Thyroid in Childhood and Adolescence (Vol. 11, pp. 80-103): Karger Publishers.

Feng, Z., Hu, W., Marnett, L. J., & Tang, M.-s. (2006). Malondialdehyde, a major endogenous lipid peroxidation product, sensitizes human cells to UV-and BPDE-induced killing and mutagenesis through inhibition of nucleotide excision repair. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 601(1), 125-136.

Ferreira, A., Lisboa, P., Oliveira, K., Lima, L., Barros, I., & Carvalho, D. (2002). Inhibition of thyroid type 1 deiodinase activity by flavonoids. Food and Chemical Toxicology, 40(7), 913-917.

Ferreira, E., Silva, A., Serakides, R., Gomes, A., & Cassali, G. D. (2007). Model of induction of thyroid dysfunctions in adult female mice. Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, 59(5), 1245-1249.

Fossati, P., & Prencipe, L. (1982). Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. Clinical chemistry, 28(10), 2077-2080.

Friedewald, W. T., Levy, R. I., & Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clinical chemistry, 18(6), 499-502.

Furiga, A., Lonvaud-Funel, A., & Badet, C. (2009). In vitro study of antioxidant capacity and antibacterial activity on oral anaerobes of a grape seed extract. Food Chemistry, 113(4), 1037-1040.

Gao, Z., Liu, G., Hu, Z., Li, X., Yang, X., Jiang, B., & Li, X. (2014). Grape seed proanthocyanidin extract protects from cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. Molecular medicine reports, 9(3), 801-807.

Garavaglia, J., Markoski, M. M., Oliveira, A., & Marcadenti, A. (2016). Grape seed oil compounds: Biological and chemical actions for health. Nutrition and metabolic insights, 9, 59-64.

Gazia, M. A. (2013). Antithyroid drug or hypothyroidism causes cellular damage in the renal cortex of adult male albino rats: a histological and immunohistochemical study. Egyptian Journal of Histology, 36(3), 636-645.

Giordano, N., Santacroce, C., Mattii, G., Geraci, S., Amendola, A., & Gennari, C. (2001). Hyperuricemia and gout in thyroid endocrine disorders. Clinical and experimental rheumatology, 19(6), 661-666.

Gonçalves, C. F. L., dos Santos, M. C. d. S., Ginabreda, M. G., Fortunato, R. S., de Carvalho, D. P., & Ferreira, A. C. F. (2013). Flavonoid rutin increases thyroid iodide uptake in rats. PloS one, 8(9), e73908.

Gozu, H. I., Lublinghoff, J., Bircan, R., & Paschke, R. (2010). Genetics and phenomics of inherited and sporadic non-autoimmune hyperthyroidism. Molecular and cellular endocrinology, 322(1), 125-134.

Guidet, B., & Shah , S. V. (1989). Am J.Physiol 257(26).F440 cited by Muslih,R.K.; Al-Nimer,M.S and Al-Zamely,O.Y.(2002).The level of Malondialdehyde after activation with H2O2 and CuSO4 and inhibition by deferoxamine and Molsidomine in the serum of patient with acute Myocardil infraction Nat . J chem, 5, 139-148.

Guyton, A., & Hall, J. (2006). Thyroid Metabolic Hormones. In Textbook of Medical Physiology. 11th edition. Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Inc, 931-943.

Hala, A., Khattab, Z., Abdallah, G., & Kamel, M. (2010). Grape seed extract alleviate reproductive toxicity caused by aluminium chloride in male rats. J Am Sci, 6(12), 352-361.

Halliwell, B. (2007). Biochemistry of oxidative stress (pp. 1147-1150): Portland Press Limited.

Hamann, I. G. (2009). Interferenzen endokrin aktiver Substanzen mit der Hypothalamus- Hypophysen-Schilddrüsenachse. thesis, Charité Universitätsm-edizin Berlin Institut für Experimentelle Endokrinologie, 3-9.

Hamnvik, O.-P. R., Larsen, P. R., & Marqusee, E. (2011). Thyroid dysfunction from antineoplastic agents. Journal of the National Cancer Institute, 103(21), 1572-1587.

Harborne, J.B.; Mabry, T.J. and Mabry, H. (Eds.), (1979). The Flavonoids. Chapman & Hall, London.

Harris, R. B. (2014). Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease, 1842(3), 414-423.

Hasona, N. A., Alrashidi, A. A., Aldugieman, T. Z., Alshdokhi, A. M., & Ahmed, M. Q. (2017). Vitis vinifera Extract Ameliorate Hepatic and Renal Dysfunction Induced by Dexamethasone in Albino Rats. Toxics, 5(2), 11.

Hassan, H. (2013). Protective effects of red grape seed extracts on DNA, brain and erythrocytes against oxidative damage. Glob J Pharmacol, 7(3), 241-248.

Hasseeb, M. M., Al-Hizab, F. A., & Hussein, Y. A. (2011). A histopathologic study of the protective effect of grape seed extract against experimental aluminum toxicosis in male rat. Scientific Journal of King Faisal University (Basic and Applied Sciences), 12(1), 283- 299.

Hennemann, G., Docter, R., Friesema, E. C., de Jong, M., Krenning, E. P., & Visser, T. J. (2001). Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. Endocrine reviews, 22(4), 451-476.

Henry, R.J.(1974). Clinical Chemistry, Principles And Techniques.2nd Edition Harper and Row .P:525.

Hernandez-Jimenez, A., Gomez-Plaza, E., Martinez-Cutillas, A., & Kennedy, J. A. (2009). Grape skin and seed proanthocyanidins from Monastrell× Syrah grapes. Journal of agricultural and food chemistry, 57(22), 10798-10803.

Hoang, T. D., Olsen, C. H., Mai, V. Q., Clyde, P. W., & Shakir, M. K. (2013). Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 98(5), 1982-1990.

Hogan, J. J., Markowitz, G. S., & Radhakrishnan, J. (2015). Drug-induced glomerular disease: immune-mediated injury. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 10(7), 1300-1310.

Holthaus, L. M. (2009). Improved clinicopathologic diagnosis of acute liver disease in Psittaciformes. Doctoral dissertation, University of Georgia. 29-34.

Hoye, C. (2009). Value-added product development utilizing Washington state grape seed flour. Washington State University. 6-25.

Huang, L.-C., Wu, X., & Chen, J. Y. (2011). Predicting adverse side effects of drugs. BMC genomics, 12(5), S11.

i

Ilyas, A., Ishaque, I., Qamar, N., & Parveen, K. (2015). Effect of Experimentally Induced Hypothyroidism and its Treatment by Thyroxine on the Number of Follicles in an Ovary of Wistar Rats. Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC), 19(1), 84-88.

Jameson, J. L., & Weetman, A. P. (2010). Disorders of the thyroid gland. in harrison's endocrinology, 62-69.

Jonklaas, J., Bianco, A. C., Bauer, A. J., Burman, K. D., Cappola, A. R., Celi, F. S., . . . Rosenthal, M. S. (2014). Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid, 24(12), 1670-1751.

Jörns, A., Tiedge, M., & Lenzen, S. (2002). Thyroxine induces pancreatic beta-cell apoptosis in rats. Diabetologia, 45(6), 851-855.

Kandemir, F., Benzer, E., Ozkaraca, M., Ceribasi, S., Yildirim, N. C., & Ozdemir, N. (2012). Protective antioxidant effects of grape seed extract in a cisplatin-induced hepatotoxicity model in rabbits. Rev Med Vet-Toulouse, 163(11), 539-545.

Kaplan, E. L., Angelos, P., & Grogan, R. H. (2012). IMPORTANT SURGICAL ANATOMY. Department of Surgery/MC 4052 The University of Chicago 5841 South Maryland Avenue Chicago, IL 606371470.

Karabağ, F., Kahraman, A., & Demir, S. (2010). The Evaluation of The Oxidative Stres Parameters in Cases With Hypo-or Hyper-Thyroidism. Journal of Applied Biological Sciences, 4(3), 21-24.

Kassayan, R., Manouchehr, N., & Eghtesad, M. (2003). Thyroid Function Tests in N onthyroidal Illness: Correction by Mathematical Method. International Journal of Endocrinology and Metabolism, 2003(1, Winter), 6-13.

Kawa, M. P., Grymuła, K., Paczkowska, E., Baśkiewicz-Masiuk, M., Dąbkowska, E., Koziołek, M., . . . Kucia, M. (2010). Clinical relevance of thyroid dysfunction in human haematopoiesis: biochemical and molecular studies. European journal of endocrinology, 162(2), 295-305.

Kawakami, T., Tanaka, A., Negoro, S., Morisawa, Y., Mikami, M., Hojo, M., . . . Kawasaki, T. (2007). Liver injury induced by levothyroxine in a patient with primary hypothyroidism. Internal Medicine, 46(14), 1105-1108.

Kelly, G. (2000). Peripheral metabolism of thyroid hormones: a review. Alternative medicine review, 5(4), 306-306.

Khaddam, M., Salmon, B., Le Denmat, D., Tjaderhane, L., Menashi, S., Chaussain, C., . . . Boukpessi, T. (2014). Grape seed extracts inhibit dentin matrix degradation by MMP-3. Frontiers in physiology, 5:1-8.

Khan, A. H., & Majumder, I. (2013). Serum creatinine and uric acid levels of hypothyroid patients. Bangladesh Journal of Medical Biochemistry, 3(2), 61-63.

Khan, T. M., Malik, S., & Diju, I. U. (2010). Correlation between plasma thyroid hormones and liver enzymes level in thyrotoxic cases and controls in Hazara Division. J Ayub Med Coll Abbottabad, 22(2), 176-179p.

Khemichian, S., & Fong, T.-L. (2011). Hepatic dysfunction in hyperthyroidism. Gastroenterology & hepatology, 7(5), 337-339.

Khudiar, K., & Aldabaj, A. (2015). Effect of grape seed oil on hepatic function in adult male rabbits treated with sodium fluoride (Part-II). Advances in Animal and Veterinary Sciences, 3(10), 550-558.

Kim, S.-M., Kim, S.-C., Chung, I.-K., Cheon, W.-H., & Ku, S.-K. (2012). Antioxidant and protective effects of Bupleurum falcatum on the L-thyroxine-induced hyperthyroidism in rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2012, 578497.

Kochupillai, N. (2000). Clinical endocrinology in India. Current Science, 79(8), 1061-1067.

Kostic, I., & Curcio, F. (2012). Causes of Hypothyroidism Hypothyroidism-Influences and Treatments (pp. 151-166): InTech.

Kota, S. K., Meher, L. K., Kota, S. K., Jammula, S., & Modi, K. D. (2013). Carbimazole-induced cholestatic hepatitis in Graves' disease. Indian journal of endocrinology and metabolism, 17(2), 326-328.

Krassas, G. E. (2000). Thyroid disease and female reproduction. Fertility and sterility, 74(6), 1063-1070.

Kumar, A., Sinha, R. A., Tiwari, M., Singh, R., Koji, T., Manhas, N., . . . Sahu, R. P. (2007). Hyperthyroidism induces apoptosis in rat liver through activation of death receptor-mediated pathways. Journal of hepatology, 46(5), 888-898.

Lamikanra, O., & Kassa, A. (1999). Changes in the Free Amino Acid Composition with Maturity of the Noble Cultivar of Vitis r otundifolia Michx. Grape. Journal of agricultural and food chemistry, 47(12), 4837-4841.

Larsen, P., Davies, T., Schlumberger, M., & Hay, I. (2003). Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid diseases. Williams Textbook of Endocrinology, ed, 10, 348-351.

Laurberg, P., Knudsen, N., Andersen, S., Carlé, A., Pedersen, I. B., & Karmisholt, J. (2012). Thyroid function and obesity. European thyroid journal, 1(3), 159-167.

LaValle, J., Krinsky, D., & Hawkins, E. (2000). Natural Therapeutics Pocket Guide. Hudson, OH: LexiComp (pp. 451-452): Inc.

Layden, T. J., & Boyer, J. L. (1976). The effect of thyroid hormone on bile salt-independent bile flow and Na+, K+-ATPase activity in liver plasma membranes enriched in bile canaliculi. Journal of Clinical Investigation, 57(4), 1009-1018.

Lazarus, J. H., Kirov, G., & Harris, B. B. (2006). Effect of lithium on the thyroid and endocrine glands. ORCA, 259–270.

Lazzè, M. C., Pizzala, R., Gutiérrez Pecharromán, F. J., Gatòn Garnica, P., Antolín Rodríguez, J. M., Fabris, N., & Bianchi, L. (2009). Grape waste extract obtained by supercritical fluid extraction contains bioactive antioxidant molecules and induces antiproliferative effects in human colon adenocarcinoma cells. Journal of medicinal food, 12(3), 561-568.

Lee, J., & Schreiner, R. P. (2010). Free amino acid profiles from 'Pinot noir'grapes are influenced by vine N-status and sample preparation method. Food Chemistry, 119(2), 484-489.

Leontowicz, H., Gorinstein, S., Lojek, A., Leontowicz, M., Číž, M., Soliva-Fortuny, R., . . . Martin-Belloso, O. (2002). Comparative content of some bioactive compounds in apples, peaches and pears and their influence on lipids and antioxidant capacity in rats. The Journal of nutritional biochemistry, 13(10), 603-610.

Li, S., Tan, H.-Y., Wang, N., Zhang, Z.-J., Lao, L., Wong, C.-W., & Feng, Y. (2015). The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. International journal of molecular sciences, 16(11), 26087-26124.

Liberopoulos, E. N., & Elisaf, M. S. (2002). Dyslipidemia in patients with thyroid disorders. HORMONES-ATHENS-, 1, 218-223.

Lingappa, V. R., & Farey, K. (2000). Physiological medicine a clinical pproach to basic medical physiology, Mc Graw-Hill, New York. 551-577.

Little, S., & Thayer, V. (2015). Feline Hyperthyroidism**.** ***WINN*****, 1-4.**

Liu, X., Qiang, W., Liu, X., Liu, L., Liu, S., Gao, A., . . . Shi, B. (2015). A second course of antithyroid drug therapy for recurrent Graves' disease: an experience in endocrine practice. European journal of endocrinology, 172(3), 321-326.

Livingstone, C., & Rampes, H. (2006). Lithium: a review of its metabolic adverse effects. Journal of Psychopharmacology, 20(3), 347-355.

Llobera, A. (2012). Study on the antioxidant activity of grape stems (Vitis vinifera). A preliminary assessment of crude extracts. Food and Nutrition Sciences, 3(04), 500-504.

Long, M., Zhang, Y., Li, P., Yang, S.-H., Zhang, W.-K., Han, J.-X., . . . He, J.-B. (2016). Intervention of grape seed proanthocyanidin extract on the subchronic immune injury in mice induced by aflatoxin B1. International journal of molecular sciences, 17(4), 516.

Luchian, C. E., Colibaba, C., Niculaua, M., Codreanu, M., & Cotea, V. V. (2015). Innovative materials in winemaking. Paper presented at the BIO Web of Conferences. 5:02023.

Lum, G. (1995). Significance of low serum alkaline phosphatase activity in a predominantly adult male population. Clinical chemistry, 41(4), 515-518.

Mahera, N. A., Tala, A. A., & Sahar, H. A. (2014). Hypothyroidism induced by carbimazole in diabetic mice and its Management Using Parsley and Eruca sativa oil. IOSR-JPBS, 9(1), 24- 27.

Maheswari, M. U., & Rao, P. (2005). Antihepatotoxic effect of grape seed oil in rat. Indian Journal of pharmacology, 37(3), 179-182.

Mahmood, N., Naseem, T., Mukhtar, F., & Basheer, R. (2011). Serum bilirubin and antioxidant levels in first degree relatives of patients with ischemic heart disease and normal subjects. Journal of Ayub Medical College Abbottabad, 23(1), 96-98.

Mahmoud, E. A. (2015). Anticarcinogenic Effect of Grape Seeds Extract Against Ehrlich Ascites Tumour in Mice. J. Glo. Vet, 15(2), 207-214.

Majeed, H. M., Khitam, J. S., Rashad, F. G., & Husham, F. M. (2008). Role Of Grape Seed Extract As Anti Hyperglycemia And Antioxidant In Experimental Diabetic Rats. Journal of Missan Researches, 4(8), 1.

Majeed, M. S., & Al-Azzawie, H. F. (2012). Effect of ethanolic red cabbage extract on oxidative stress in hyperthyroid rabbits induced by L-thyroxine. Iraqi J Scien [Internet].[diunduh 2014 Sep 21], 53(2), 298-307.

Mancini, A., Raimondo, S., Di Segni, C., Persano, M., Gadotti, G., Silvestrini, A., . . . Meucci, E. (2013). Thyroid hormones and antioxidant systems: focus on oxidative stress in cardiovascular and pulmonary diseases. International journal of molecular sciences, 14(12), 23893-23909.

Mane, A. Y., & Bhagwat, V. R. (2011). Serum enzymes and liver function tests in thyroid disorders. J. Bio, 31, 517 – 522.

Manna, D., Roy, G., & Mugesh, G. (2013). Antithyroid drugs and their analogues: synthesis, structure, and mechanism of action. Accounts of chemical research, 46(11), 2706-2715.

Mansouri, E., Panahi, M., Ghaffari, M. A., & Ghorbani, A. (2011). Effects of grape seed proanthocyanidin extract on oxidative stress

induced by diabetes in rat kidney. Iranian biomedical journal, 15(3), 100-106.

Mariani, L. H., & Berns, J. S. (2012). The renal manifestations of thyroid disease. Journal of the American Society of Nephrology, 23(1), 22-26.

MARTI, J., PORTOLES, M., JIMENEZ-NACHER, I., CABO, J., & JORDA, A. (1988). Effect of thyroid hormones on urea biosynthesis and related processes in rat liver. Endocrinology, 123(5), 2167-2174.

Martini, F. H., & Bartholomew, E. F. (2003). Essentials of anatomy and physiology , 3rd ed New Jersey., 313 - 341.

Martín-Lacave, I., Borrero, M. J., Utrilla, J. C., Fernández-Santos, J. M., De Miguel, M., Morillo, J., . . . Conde, E. (2009). C cells evolve at the same rhythm as follicular cells when thyroidal status changes in rats. Journal of anatomy, 214(3), 301-309.

Marwah, S., Mehta, M., Shah, H., Haridas, N., & Trivedi, A. (2015). Correlation of serum uric acid and serum creatinine in hypothyroidism. National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology, 5(3), 232-235.

Messarah, M., Boumendjel, A., Chouabia, A., Klibet, F., Abdennour, C., Boulakoud, M. S., & El Feki, A. (2010). Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. Experimental and Toxicologic Pathology, 62(3), 301-310.

Mogulkoc, R., Baltaci, A. K., Oztekin, E., Aydin, L., & Sivrikaya, A. (2006). Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with hyperthyroidism. Life sciences, 79(3), 311-315.

Mokni, M., Hamlaoui, S., Kadri, S., Limam, F., Amri, M., Marzouki, L., & Aouani, E. (2015). Efficacy of grape seed and skin extract against doxorubicin-induced oxidative stress in rat liver. Pakistan journal of pharmaceutical sciences, 28(6), 1971-1978.

MOORE, R., & MILLS, I. H. (1979). Serum T3 and T4 levels in patients with anorexia nervosa showing transient hyperthyroidism during weight gain. Clinical endocrinology, 10(5), 443-449.

Moreno, D. A., Ilic, N., Poulev, A., Brasaemle, D. L., Fried, S. K., & Raskin, I. (2003). Inhibitory effects of grape seed extract on lipases. Nutrition, 19(10), 876-879.

Mukherjee, S., Das, S. K., & Vasudevan, D. (2015). Protective role of extracts of grape skin and grape flesh on ethanol-induced oxidative stress, inflammation and histological alterations in rat brain. Archives of physiology and biochemistry, 121(4), 144-151.

Nada, S., Gowifel, A., El-Denshary, E., Salama, A., Khalil, M., & Ahmed, K. (2015). Protective effect of grape seed extract and/or silymarin against thioacetamide-induced hepatic fibrosis in rats. J Liver, 4(178), 2167-0889.1000178.

Naito, Y., & Yoshikawa, T. (2002). What is oxidative stress. JMAJ, 45(7), 271-276.

Nakamura, Y., & Tonogai, Y. (2002). Effects of grape seed polyphenols on serum and hepatic lipid contents and fecal steroid excretion in normal and hypercholesterolemic rats. Journal of health science, 48(6), 570-578.

Nanba, T., Watanabe, M., Inoue, N., & Iwatani, Y. (2009). Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. Thyroid, 19(5), 495-501.

Nassiri-Asl, M., & Hosseinzadeh, H. (2016). Review of the pharmacological effects of Vitis vinifera (grape) and its bioactive constituents: an update. Phytotherapy Research, 30(9), 1392-1403.

Ngamukote, S., Mäkynen, K., Thilawech, T., & Adisakwattana, S. (2011). Cholesterol-lowering activity of the major polyphenols in grape seed. Molecules, 16(6), 5054-5061.

Nichols, J. A., & Katiyar, S. K. (2010). Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. Archives of dermatological research, 302(2), 71-83.

Nimse, S. B., & Pal, D. (2015). Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. Rsc Advances, 5(35), 27986-28006.

Nirmala, J. G., & Narendhirakannan, R. (2011). In vitro antioxidant and antimicrobial activities of grapes (Vitis vinifera L) seed and skin extracts–Muscat variety. Int. J. Pharm. Pharm. Sci, 3, 242-249.

Nussey, S. S., & Whitehead, S. A. (2013). Endocrinology: an integrated approach: UKOxford:BIOS Scientific Publishers. ISBN 10:1 85996 252, Chapter 3The thyroid glandfarey.

Ohwada, R., Hotta, M., Oikawa, S., & Takano, K. (2006). Etiology of hypercholesterolemia in patients with anorexia nervosa. International Journal of Eating Disorders, 39(7), 598-601.

Olaku, O. O., Ojukwu, M. O., Zia, F. Z., & White, J. D. (2015). The role of grape seed extract in the treatment of chemo/radiotherapy induced toxicity: a systematic review of preclinical studies. Nutrition and cancer, 67(5), 730-740.

Orhan, D. D., Orhan, N., Ergun, E., & Ergun, F. (2007). Hepatoprotective effect of Vitis vinifera L. leaves on carbon tetrachloride-induced acute liver damage in rats. Journal of ethnopharmacology, 112(1), 145-151.

Packer, L., Weber, S. U., & Rimbach, G. (2001). Symposium: Molecular Mechanisms of Protective Effects of Vitamin E in Atherosclerosis. American Society for Nutritional Sciences, 369S-373S.

Panzer, C., Beazley, R., & Braverman, L. (2004). Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 89(5), 2142-2144.

Pastrana-Bonilla, E., Akoh, C. C., Sellappan, S., & Krewer, G. (2003). Phenolic content and antioxidant capacity of muscadine grapes. Journal of agricultural and food chemistry, 51(18), 5497-5503.

Patil-Sisodia, K., & Mestman, J. (2009). Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. Endocrine Practice, 16(1), 118-129.

Patton, C.J., Crpuch, S.R., (1977). Spectrophotometric and kinetics investigations of the Berthelot reaction for the determination of ammonia. Anal. Chem. 49, 464–469.

Pervin, M., Hasnat, M. A., Lee, Y. M., Kim, D. H., Jo, J. E., & Lim, B. O. (2014). Antioxidant activity and acetylcholinesterase inhibition of grape skin anthocyanin (GSA). Molecules, 19(7), 9403-9418.

Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. International journal of biomedical science: IJBS, 4(2), 89-96.

Pilehvar, A., Tabrizi, B. A., & Javadi, A. (2013). The effect of grape seeds oil on lipid content of serum in rats. Advances in Bioresearch, 4(4), 21-25.

Pinto, A., & Glick, M. (2002). Management of patients with thyroid disease: oral health considerations. The Journal of the American Dental Association, 133(7), 849-858.
Press, Pp:44-127.

Price, N. L., Gomes, A. P., Ling, A. J., Duarte, F. V., Martin-Montalvo, A., North, B. J., . . . Teodoro, J. S. (2012). SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. Cell metabolism, 15(5), 675-690.

Radovanović, A., Radovanović, B., & Jovančićević, B. (2009). Free radical scavenging and antibacterial activities of southern Serbian red wines. Food Chemistry, 117(2), 326-331.

Ragab, G., El-Denshary, E. S., Hassan, A. M., Abdel-Azeim, S. H., Hassan, N. S., Mannaa, F. A., & Abdel-Wahhab, M. A. (2013). Grape (Vitis vinifera) seed extract inhibits the cytotoxicity and oxidative stress in liver of rats treated with carbon tetrachloride. Global Journal of Pharmacology, 7(3), 258-269.

Rajab, N. M. A., Ukropina, M., & Cakic-Milosevic, M. (2017). Histological and ultrastructural alterations of rat thyroid gland after short-term treatment with high doses of thyroid hormones. Saudi Journal of Biological Sciences, 24(6), 1117-1125.

Rajesh, K. D., IshwarlalJIalal, J. M., Altchlson, & Septimus, M. J. (1987). Thyroid Function Tests in Nonthyroidal Illness. CLIN. CHEM, 33(8), 1445-1447.

Ranjan, D. S., Rao, B. R. M., & Rao, E. S. (2015). Carbimazole-induced histomorphological changes simulating malignancy in toxic goiter. Thyroid Research and Practice, 12(1), 29.

Reed, H. (2001). Thyroid physiology: synthesis and release, iodine metabolism, binding and transport. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Third edition. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, 314-320.

Reitman, S., & Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. American journal of clinical pathology, 28(1), 56-63.

Rhee, C. M., Brent, G. A., Kovesdy, C. P., Soldin, O. P., Nguyen, D., Budoff, M. J., . . . Kalantar-Zadeh, K. (2014). Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. Nephrology Dialysis Transplantation, 30(5), 724-737.

Robert, K. M., Bender, D. A., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Rodwell, V. W., & Weil, P. A. (2016). Harper's Illustrated Biochemistry (29e ed.).

Roche, M., Rondeau, P., Singh, N. R., Tarnus, E., & Bourdon, E. (2008). The antioxidant properties of serum albumin. FEBS letters, 582(13), 1783-1787.

Rodkey, F.L. (1965). Directed spectrophotometric determination of albumin in human serum. Clin. Chem. 1, 478.

Rodriguez, W., Jin, L., Janssens, V., Pierreux, C., Hick, A.-C., Urizar, E., & Costagliola, S. (2012). Deletion of the RNaseIII enzyme dicer in thyroid follicular cells causes hypothyroidism with signs of neoplastic alterations. PloS one, 7(1), e29929.

Roos, A. (2014). Clinical and epidemiological studies on thyroid function: University of Groningen. 116-126.

Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., . . . Stan, M. N. (2016). 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. Thyroid, 26(10), 1343-1421.

Saad, A. A., Youssef, M. I., & El-Shennawy, L. K. (2009). Cisplatin induced damage in kidney genomic DNA and nephrotoxicity in male rats: the protective effect of grape seed proanthocyanidin extract. Food and Chemical Toxicology, 47(7), 1499-1506.

Sacco, S. M., Horcajada, M. N., & Offord, E. (2013). Phytonutrients for bone health during ageing. British journal of clinical pharmacology, 75(3), 697-707.

Safa, J., Argani, H., Bastani, B., Nezami, N., Ardebili, B. R., Ghorbanihaghjo, A., . . . Rad, J. S. (2010). Protective effect of grape seed extract on gentamicin-induced acute kidney injury. Iranian Journal of Kidney Diseases, 4(4), 285-291.

Sakr, S. A. R., Mahran, H. A.-h., & Nofal, A. E. (2011). Effect of selenium on carbimazole-induced testicular damage and oxidative stress in albino rats. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, 25(1), 59-66.

Sakr, S. A., Mahran, H. A., & Nofal, A. E. (2012). Effect of selenium on carbimazole-induced histopathological and histochemical alterations in prostate of albino rats. American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2(1), 5-11.

Sakr, S. A.-R. S., Ahmed, H. E. Y. A. O., & El-Shabka, M. (2017). Impact of ginger aqueous extract on carbimazole induced testicular degenerative alterations and oxidative stress in albino rats. J. Coa. Lif. Med, 5(4), 167-173.

Sakr, S. A.-R., Abdel-Ghafar, F. R., & Abo-El-Yazid, S. M. (2015). Selenium ameliorates carbimazole induced hepatotoxicity and oxidative stress in albino rats. Journal of Coastal Life Medicine, 3(2), 139-145.

Sakr, S. A.-R., Ehab, T., Somya, Y. S., & Mohamed, R. (2015). Effect of folic acid on L-thyroxin induced nephrotoxicity in albino rats. ejpmr, 2(7), 43-51.

Saleh, A. A. S. (2015). Lipid profile and levels of homocysteine and total antioxidant capacity in plasma of rats with experimental thyroid disorders. The Journal of Basic & Applied Zoology, 72, 173-178.

Sangeeta, N., Ajitkumar, S., Prabita, D., Ranjan, S., Chubalemla, L., Abhishek, D., . . . Amuba, S. (2016). Lipid Profile in Thyroid Dysfunction Patients. IOSR-JDMS, 15(12), 39-43.

Sano, A., Uchida, R., Saito, M., Shioya, N., Komori, Y., Tho, Y., & Hashizume, N. (2007). Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. Journal of nutritional science and vitaminology, 53(2), 174-182.

Santi, A., Duarte, M. M. M. F., Moresco, R. N., Menezes, C., Bagatini, M. D., Schetinger, M. R. C., & Loro, V. L. (2010). Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 48(11), 1635-1639.

Scalbert, A., Johnson, I. T., & Saltmarsh, M. (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond. The American journal of clinical nutrition, 81(1), 215S-217S.

Schroeter, H., Spencer, J. P., Catherine, R.-E., & Williams, R. J. (2001). Flavonoids protect neurons from oxidized low-density-lipoprotein-induced apoptosis involving c-Jun N-terminal kinase (JNK), c-Jun and caspase-3. Biochemical Journal, 358(3), 547-557.

Segni, M. (2017). Disorders of the Thyroid Gland in Infancy, Childhood and Adolescence. Sapienza University. Department of Pediatrics, Rome, Italy.1-84.

Sen, A., Joseph, B., & Singh, G. (2013). The effect of glutathione, catalase and ß-carotene on free radicals using model diseases as reference. J Biotechnol Pharm Res, 4(3), 42-47.

Sharma, G., Tyagi, A. K., Singh, R. P., Chan, D. C., & Agarwal, R. (2004). Synergistic any-cancer effect of grape seed extract and conventionl cytotoxic agent doxorubicin against human breast carcinoma cells. J. Bre. Can. Res, 85(1), 1-12.

Shimizu, Y., Nakazato, M., Sekita, T., Kadota, K., Sato, S., Arima, K., . . . Maeda, T. (2014). Association between alkaline phosphatase and anemia in rural Japanese men: The Nagasaki Islands study. Acta Medica Nagasakiensia, 58(4), 125-130.

Shin, D.-J., & Osborne, T. F. (2003). Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through sterol regulatory element-binding protein-2 (SREBP-2). Journal of Biological Chemistry, 278(36), 34114-34118.

Shin, M.-O., & Moon, J.-O. (2010). Effect of dietary supplementation of grape skin and seeds on liver fibrosis induced by dimethylnitrosamine in rats. Nutrition research and practice, 4(5), 369-374.

Sitar, M. E., Aydin, S., & Cakatay, U. (2013). Human serum albumin and its relation with oxidative stress. Clin Lab, 59(9-10), 945-952.

Soukup, T., Zacharova, G., Smerdu, V., & Jirmanova, I. (2001). Body, heart, thyroid gland and skeletal muscle weight changes in rats with altered thyroid status. Physiological Research, 50(6), 619-626.

Sousa, E. C., Uchôa-Thomaz, A. M. A., Carioca, J. O. B., Morais, S. M. d., Lima, A. d., Martins, C. G., . . . Rodrigues, S. P. (2014). Chemical composition and bioactive compounds of grape pomace (Vitis vinifera L.), Benitaka variety, grown in the semiarid region of Northeast Brazil. Food Science and Technology (Campinas), 34(1), 135-142.

Srikantia, N., Rishi, K. S., Janaki, M., Bilimagga, R. S., Ponni, A., Rajeev, A., . . . Dharmalingam, M. (2011). How common is hypothyroidism after external radiotherapy to neck in head and neck cancer patients? Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology, 32(3), 143-148.

Strik, B. C. (2011). Growing table grapes. [Corvallis, Or.]: Oregon State University, Extension Service. 1-32

Tagami, T., Tamanaha, T., Shimazu, S., Honda, K., Nanba, K., Nomura, H., . . . Naruse, M. (2010). Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. Endocrine journal, 57(3), 253-258.

Tayal, D., Chawla, R., Arora, S., Gupta, V. K., Sohi, J. S., & Mallika, V. (2009). Dynamic changes in biochemical markers of renal function with thyroid status-a study in Indian population. Internet Journal of Medical Update-EJOURNAL, 4(2), 36-41.

Terra, X., Montagut, G., Bustos, M., Llopiz, N., Ardèvol, A., Bladé, C., . . . Arola, L. (2009). Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. The Journal of nutritional biochemistry, 20(3), 210-218.

Thomaz, M. J., Lucon, A. M., Praxedes, J. N., Bortolotto, L. A., & Srougi, M. (2010). The role of nephrectomy of the atrophic kidney in bearers of renovascular hypertension. International braz j urol, 36(2), 159-170.

Throop, J. L., Kerl, M. E., & Cohn, L. A. (2004). Albumin in health and disease: causes and treatment of hypoalbuminemia. Compendium on continuing education for the practicing veterinarian, 940-949.

Tietz, N. W. (1999). Textbook of clinical chemistry W.B. Saunders, U.S.A, 1271.

Turki, K., Charradi, K., Boukhalfa, H., Belhaj, M., Limam, F., & Aouani, E. (2016). Grape seed powder improves renal failure of chronic kidney disease patients. EXCLI journal, 15, 424-433.

Uduak, O. A., Ani, E. J., Etoh, E. C. I., & Macstephen, A. O. (2014). Comparative effect of Citrus sinensis and carbimazole on serum T4, T3 and TSH levels. Nigerian medical journal: journal of the Nigeria Medical Association, 55(3), 230-234.

Uma, T., Sangeetha, B., & Haritha, B. (2015). The study of lipid profile level, oxidative stress and thyroid status in thyroid disorders. Research&Analysis, 1(2), 55-61.

Upadhyay, G., Singh, R., Kumar, A., Kumar, S., Kapoor, A., & Godbole, M. M. (2004). Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. Hepatology, 39(4), 1120-1130.

Urbi, Z., Hossain, S., Rahman, K. H., & Zayed, T. M. (2014). Grape: a medicinal fruit species in the holy Qur'an and its ethnomedinical importance. World Applied Sciences Journal, 30(3), 253-265.

Verma, R., Sachdeva, A., Singh, Y., & Balhara, Y. P. (2013). Acute mania after thyroxin supplementation in hypothyroid state. Indian journal of endocrinology and metabolism, 17(5), 922-923.

Vitseva, O., Varghese, S., Chakrabarti, S., Folts, J. D., & Freedman, J. E. (2005). Grape seed and skin extracts inhibit platelet function and release of reactive oxygen intermediates. Journal of cardiovascular pharmacology, 46(4), 445-451.

Waggas, A. M. (2012). Grape seed extract (Vitisvinifera) alleviate neurotoxicity and hepatotoxicity induced by lead acetate in male albino rats. Journal of Behavioral and Brain Science, 2(02), 176-184.

Wald, D. A., & Silver, A. (2003). Cardiovascular manifestations of thyroid storm: a case report. The Journal of emergency medicine, 25(1), 23-28.

Wang, B., Yang, G., Liang, X., Zhu, M., & Du, M. (2014). Grape seed extract prevents skeletal muscle wasting in interleukin 10 knockout mice. BMC complementary and alternative medicine, 14(1), 162.

Wang, J., Ferruzzi, M. G., Ho, L., Blount, J., Janle, E. M., Gong, B., . . . Arrieta-Cruz, I. (2012). Brain-targeted proanthocyanidin metabolites

for Alzheimer's disease treatment. Journal of Neuroscience, 32(15), 5144-5150.

Wang, R., Tan, J., Zhang, G., Zheng, W., & Li, C. (2017). Risk factors of hepatic dysfunction in patients with Graves' hyperthyroidism and the efficacy of 131iodine treatment. Medicine, 96(5).

Weetman, A. P. (2000). Graves' disease. New England Journal of Medicine, 343(17), 1236-1248.

Wen, W., Lu, J., Zhang, K., & Chen, S. (2008). Grape seed extract inhibits angiogenesis via suppression of the vascular endothelial growth factor receptor signaling pathway. Cancer Prevention Research, 1(7), 554-561.

Wiebe, D. A. and Warnick, G. R. (1997) Measurement of high density lipoprotein cholesterol concentration. in: Rifai N., Warnick R.G., Dominiczak H.,eds.Handbook of lipoprotein testing .Washington: AACC Press, Pp:44-127.

Williams, T., Elliott, J., & Syme, H. (2013). Renin-angiotensin-aldosterone system activity in hyperthyroid cats with and without concurrent hypertension. Journal of veterinary internal medicine, 27(3), 522-529.

Woeber, K. A. (2002). Methimazole-induced hepatotoxicity. Endocrine Practice, 8(3), 222-224.

Wolska, B. M., Averyhart-Fullard, V., Omachi, A., Stojanović, M. O., Kallen, R. G., & Solaro, R. J. (1997). Changes in thyroid state affect pH i and Na i+ homeostasis in rat ventricular myocytes. Journal of molecular and cellular cardiology, 29(10), 2653-2663.

Woods, J. (1994). Laboratory histopathology :a complete references .J. Chu. liv. Sto. 321-322

Xia, E.-Q., Deng, G.-F., Guo, Y.-J., & Li, H.-B. (2010). Biological activities of polyphenols from grapes. International journal of molecular sciences, 11(2), 622-646.

Yadav, M., Jain, S., Bhardwaj, A., Nagpal, R., Puniya, M., Tomar, R., . . . Marotta, F. (2009). Biological and medicinal properties of grapes and their bioactive constituents: an update. Journal of medicinal food, 12(3), 473-484.

Yamakoshi, J., Saito, M., Kataoka, S., & Kikuchi, M. (2002). Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. Food and Chemical Toxicology, 40(5), 599-607.

Ye, Y., Gai, X., Xie, H., Jiao, L., & Zhang, S. (2015). Association between serum free thyroxine (FT4) and uric acid levels in populations without overt thyroid dysfunction. Annals of Clinical & Laboratory Science, 45(1), 49-53.

Yildirim, N. C., Kandemir, F. M., & Benzer, F. (2011). Beneficial effects of grape seed extract against cisplatın-induced testiculer damage in rabbits. Dig. J. Nanomat. Biostruct, 6, 155-159.

Yovos, J. G., Falko, J. M., O'dorisio, T. M., Malarkey, W. B., & Cataland, S. (1981). Thyrotoxicosis and a thyrotropin-secreting pituitary tumor causing unilateral exophthalmos. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 53(2), 338-343.

Zambrano, A., García-Carpizo, V., Gallardo, M. E., Villamuera, R., Gómez-Ferrería, M. A., Pascual, A., . . . Aranda, A. (2014). The thyroid hormone receptor β induces DNA damage and premature senescence. J Cell Biol, 204(1), 129-146.

Zhang, J., & Lazar, M. A. (2000). The mechanism of action of thyroid hormones. Annual review of physiology, 62, 439-466.

Zhang, J., Pan, X., Li, N., Li, X., Wang, Y., Liu, X., . . . Yu, Z. (2014). Grape seed extract attenuates arsenic-induced nephrotoxicity in rats. Experimental and therapeutic medicine, 7(1), 260-266.

Zilva , P. M., & Philip , D. M. (2002). Clinical chemistry in diagnosis and treatment. 6th ed, 6, 159-160.

Summary

This study was conducted to investigate the role of Grape seed extract (GSE) in reducing the side effects of thyroid disorders in some Physical parameters and used white rats for that, initially, hypothyroidism was induced by dose 30 mg/kg from carbimazole, and hyperthyroidism was induced by dose 20 mg/kg from L-Thyroxine, the dosage continued for 15 days and thyroid dysfunction was confirmed by measurement thyroid hormone, in hypothyroidism showed decreased in T4, T3 while TSH was increased, and in hyperthyroidism showed increased T4 , T3 while TSH was decreased.

Then the animals were divided into two groups of thyroid disorders, and all group included five treatments. In hypothyroidism group the control dose the physiological solution (Nacl 0.9%) to the end of the experiment, and the first treatment (T1) included animals with hypothyroidism, and it was given dose carbimazole (30 mg / kg), the second treatment (T2) consisted of healthy animals that were given dose from grape seed extract (150 mg / kg), The third treatment (T3) included animals with hypothyroidism and it was given dose (30 mg/kg) from carbimazole and (150 mg/km) from the grape seed extract, the fourth treatment (T4) included animals with hypothyroidism and it was given dose (20 mg / kg) from L-Thyroxine. In hyperthyroidism group the control group given dose the physiological solution (Nacl 0.9%) to the end of the experiment, and the first treatment (T1) included animals with hyperthyroidism, and it was given dose L-Thyroxine (20 mg / kg), the second treatment (T2) consisted of healthy animals that were given dose from grape seed extract (150 mg / kg), The third treatment (T3) included animals with hyperthyroidism and it was given dose (20 mg/kg) from L-Thyroxine and (150 mg/km) from the grape seed extract, the fourth treatment (T4) included animals with hyperthyroidism and it was given dose (30 mg / kg) from carbimazole. After theexperiment end which was continous 30-day, the animals were anesthetized to recorded their weights and withdrawn blood samples from the heart directly for the purpose of biochemical measurements, and after the animals were sacrificed, taken tissue samples from the thyroid, liver and kidney.

The results showed a significant decrease ($P < 0.05$) in the concentration of T4 and T3 hormones and a significant increase in TSH for the first treatment in the group of thyroid hypothyroidism, as for as the third treatment improved the concentration of T4 and TSH compared with the first treatment. In the hyperthyroid group, the first treatment showed a significant increase in the concentration of T4 and T3 hormones and a significant decrease in TSH concentration. The weight gain decreased of the body, liver and kidney for the first and fourth treatments in the hypothyroidism group and the first treatment in the hyperthyroidism group, and the third treatment in hypothyroidism showed a significant improvement in the weight gain of the body, liver and kidney compared with the first and fourth treatment, and the third treatment in hyperthyroidism showed an improvement but did not reach the degree of moral

weight gain in the body and liver, the second treatment in both groups showed an increase in the weight gain of the body and was not observed difference in the weight of the kidney and liver compared to control. The liver enzymes AST and ALT significantly increased the first and fourth treatment in hypothyroidism group, whereas the ALP showed a significant decrease in both treatments compared to control, The second and third treatment did not show significant differences in the concentration of AST and ALP and showed a significant increase in the concentration of ALT compared to control, the first treatment in the group of hyperthyroidism showed a significant increase in the concentration of enzymes AST, ALT and ALP compared to control, while the fourth treatment of the same group showed a significant increase in the concentration of AST and ALT and significant decrease in the concentration of ALP compared with control, while the three concentrations of the three enzymes For the second and third treatment were rapprochement with control.

The first and fourth treatments in the hypothyroidism and hyperthyroidism groups showed a significant increase in the concentration of urea and creatinine compared with control, while the third treatment in both groups showed a significant improvement in reducing the concentration of urea and creatinine.

The concentration of TC, TG, HDL and vLDL was significantly higher for the first treatment in hypothyroidism compared to control, while the fourth treatment of the group showed significant decrease in TC concentration, HDL and LDL and significant increase in TG and vLDL concentration compared with control, The third treatment showed an improvement in the reduction of TC, TG, HDL and vLDL concentration compared to control and significantly improved LDL concentration compared to the first treatment. The first treatment in the hyperthyroid group significantly decreased TC, TG, HDL and vLDL compared with control. TC concentration and TG and HDL compared with control.

The first treatment in hypothyroidism showed a significant increase in the concentration of MDA, CAT and uric acid and significantly decreased albumin concentration compared with control, CAT and uric acid were significantly increased for the fourth treatment compared with control, the third treatment was significantly increased CAT and bilirubin compared with control, The second treatment significantly increased MDA and uric acid and significantly decreased albumin compared to control, In the hyperthyroid group, the first treatment showed a significant increase in the concentration of MDA, CAT, uric acid and albumin, and significantly decreased bilirubin compared to control, as for as the fourth treatment was significantly increased in MDA, CAT and uric acid, and significantly decreased bilirubin compared with control, The third treatment significantly improved the concentration of MDA, but it remained significantly higher than the control. Also significantly increased uric acid concentration and significantly decreased the concentration of CAT and bilirubin compared to control.

The histological sections of the thyroid gland showed the first treatment of hypothyroidism, necrosis and degeneration in the cells lining the thyroid follicles and a small amount of thyroglobulin. The fourth treatment was the presence of vacuoles and hyperplasia and the appearance of proximal protrusions extending into the follicles, in the hyperthyroid group the first treatment showed clear hyperplasia and few numbers of C-Cell, The fourth treatment showed small follicles containing small amounts of thyroglobulin, the third treatment was characterized by normal follicles consisting of one row of cells filled with thyroglobulin and containing C-Cell cells densely, the second treatment in both groups showed normal thyroid tissue with C-Cell.

The histological sections of the liver in the first treatment of hypothyroidism showed clear necrosis and clear degeneration of hepatic cells and inflammatory cell spasms, the third treatment showed the natural geometric arrangement of the liver tissue with a simple hyperplasia in the bile duct. In the hyperthyroid group, the first treatment showed a slight expansion in the sinus and a minor degenerative degeneration as well as central venous congestion, the fourth treatment showed central venous congestion and a clear tissue hyperplasia of the bile duct with a slight infiltration of the inflammatory cells, in the third treatment showed the natural radiations of hepatic cells around the central vein and hepatic cells appear normal and hexagonal.

The histological sections of the kidney were shown in the first treatment of hypothyroidism, in which the renal tubules are enlarged and clearly necrosis of the renal cells of the renal tubules, the fourth treatment showed the kidney tissue clear hemorrhage within the renal tissue and simple dislocation with degeneration of cells lining renal tubules, while the tissue of the third treatment was in its natural form with a slight expansion of the twisted tubules and a simple degeneration of the cells, In the hyperthyroid group, the kidney tissue of the first treatment showed a slight degeneration in the renal tubules of the renal tubules with bleeding within the renal tissue and a simple filtration of inflammatory kidney cells, , And the fourth treatment, showing clear atrophy in renal glomeruli and renal , And the fourth treatment, showing clear atrophy in renal glomeruli and renal ulcers is clearly enlarged and simple degeneration in the cells lining the tubes is clearly enlarged and simple degeneration in the cells lining the tubes, while the third treatment showed the normal tissue of the kidney as well as the existence of a reform phenomenon, the second treatment in both groups shows enlarged, proliferative, natural glomeruli, normal renal tubules and lined with cubic cells.

University of Al-Qadisiya
College of education
Biology

physiological, biochemical and histological study of the effect of local grape seed extract in experimentally infected rats with thyroid disorders

A Thesis

Submitted To The Council of the College Of Education University Of AL-Qadisiya In Partial Fulfillment Of the Requirements For The Degree Of Master in biology/ zoology

By

Dalal Turki Shattnan AL-Gabri

B.sc., Biology, Al-Qadisiaya University, 2005

Supervised By

Assis. Prof. Dr.

Ahmed Jassim Hassan Al-Naely

2017