

# تعزير نشاط عقار الكسوروبيسين بواسطة المنتج الطبيعي الريسفيراترول

اسم الطالبة: عهد محمد عبدالرحمن العرابي.  
المشرف الرئيسي: د. عبدالمنعم محمود عثمان.  
المشرف المساعد: د. سمير عيظه الحارثي.

## المستخلص

استخدام عقار كسوروبيسين المضاد للسرطان صار محدوداً نظراً لسمية القلبية الناتجة من استخدامه. صممت هذه الدراسة لتحقق من ان مادة الريسفيراترول لها دوراً في زيادة حساسية الخلايا السرطانية للكسوروبيسين وأيضاً لتحقق من انه يحمي عضلة القلب من السمية الناتجة من استخدام عقار كسوروبيسين. استخدمنا في هذه الدراسة فئران وجرذان محدث بها سرطان. تم قياس نسبة الحياة للفئران المسرطنة لتحديد نشاط كسوروبيسين السام للخلايا في وجود وغياب الريسفيراترول وايضا قياس نسبة امتصاص الخلايا السرطانية للكسوروبيسين وتأثر دورة الخلية السرطانية بوجود وغياب الريسفيراترول. تم قياس نشاط انزيم اللكتات ديهيدروجيناز، وانزيم فسفوكيناز الكرياتين، المالونديالدهيد ومضادات الاكسدة. كما تم اجراء الفحص الإلكتروني المجهرى لأنسجة القلب ومستوى الجلوتاثيون بعد جرعة كسوروبيسين أو الريسفيراترول. سببت جرعة واحدة من كسوروبيسين 15 ملغ/كغ زيادة في متوسط حياة الفئران المسرطنة الى 21 يوماً مقارنة بالفئران الغير مسرطنة. ادى اعطاء الريسفيراترول بجرعة 10 ملغ/كغ مع كسوروبيسين الى زيادة في متوسط حياة الفئران الى 30 يوماً بنسبة 70%. زود الريسفيراترول زود امتصاص الخلايا السرطانية للكسوروبيسين وكانت هناك علاقة واضحة بين زيادة مستوى كسوروبيسين داخل الخلايا وبين النشاط السام للدواء. كما ثبت أيضاً تكاثر الخلايا السرطانية المعالجة بالكسوروبيسين سببت جرعة واحدة من كسوروبيسين 20 ملغ/كغ تفتت للنسيج القلبي واحتقان للأوعية الدموية وتحلل الليفيات العضلية وفي الميتوكوندريا ظهرت فجوات وفقدت الأعراف. وعند حقن الريسفيراترول مع كسوروبيسين لطف الريسفيراترول اثر كسوروبيسين على الأنسجة القلبية كما ان الميتوكوندريا احتفظت بهيكلها العادي. كما سببت أيضاً زيادة كبيرة في نشاط إنزيم اللكتات ديهيدروجيناز وانزيم فسفوكيناز الكرياتين ومستوى المالونديالدهيد وكان هناك انخفاضاً كبيراً في مستوى الجلوتاثيون في أنسجة القلب. قلصت الجرعات المتتالية من الريسفيراترول (10 ملغ/كغ) مع كسوروبيسين 20 ملغ/كغ من نشاط كل الإنزيمات، وانخفض بشكل ملحوظ انتاج المالونديالدهيد في أنسجة القلب. تقترح هذه الدراسة أن الريسفيراترول يعظم فعالية عقار كسوروبيسين ضد الخلايا السرطانية وفي الوقت نفسه يحمي القلب من السمية الناتجة من استخدام عقار كسوروبيسين.

# **Enhancement of the activity of doxorubicin by a natural product resveratrol (pharmacological and toxicological study)**

**Student Name:** Ohoud Mohammed A AlOraabi.

**Advisor:** Prof. Abdel-Moneim M. Osman.

**Co-Advisor:** Dr. Sameer E. Al-Harhi.

## **Abstract**

Doxorubicin (DOX), an anthracycline antibiotic, is one of the most effective anticancer drug used in the treatment of variety of cancers. Its use is limited by its cardiotoxicity. The present study was designed to assess the role of the natural product resveratrol (RSVL) on sensitization of mammary carcinoma (Ehrlich ascites carcinoma) to the action of DOX and its protective effect against DOX-induced cardiotoxicity in rats. For this study, rat and Ehrlich ascites carcinoma bearing mice were used. Percent survival of tumor bearing mice was used for determination of the cytotoxic activity of DOX in presence and absence of RSVL. Uptake and cell cycle effect of DOX in tumor cells in the presence of RSVL were also determined. Serum total lactate dehydrogenase (LDH), total creatine phosphokinase activities (CPK), total antioxidant activity (TAC). Malondialdehyde, glutathione and histopathological examination of heart tissues after DOX and/or RSVL therapy were also investigated. DOX at a dose level of 15 mg/kg increased the mean survival time of tumor bearing mice to 21 days compared with 15 days for tumor-bearing control mice. Administration of RSVL at a dose level of 10 mg/kg simultaneously with DOX increased the mean survival time to 30 days with 70% survival of the tumor-bearing animals. RSVL increased the intracellular level of DOX and there was a strong correlation between the increased cellular level of DOX and its cytotoxic activity. Moreover, RSVL treatment showed a 4.8 fold inhibition in proliferation index of cells treated with DOX. Also, DOX treatment caused a significant increase in serum cardiac enzymes LDH and CPK activities and cardiac tissue malondialdehyde. Moreover, there was a significant decrease in reduced glutathione level. Rats histopathological examination of rat heart tissue after a single dose of DOX (20 mg/kg) showed myocytolysis with congestion of blood vessels, Mitochondria showed either vacuolization or complete loss of the cristae. Simultaneous treatment with RSVL, fragmentation of the muscle fiber revealed normal mitochondria and muscle fiber. Simultaneous treatment of rats with DOX and RSVL (10mg/kg,i.p.) significantly reduced the activity of LDH and CPK, and malondialdehyde production in heart tissues. Administration of RSVL increased total antioxidant capacity was. This study suggests that RSVL would increase the cytotoxic activity of DOX and protect against its cardiotoxicity.