مجلة تكريت للعلوم الصرفة، 22 (1) 2017
ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)

تاثير ضادات الهستامين (الكلورفينيرامين و الفيكسوفينادين) على فعالية بعض الانزيمات الكبدية باستخدام نموذج اجنة بيض الدجاج المخصب

سهام عجمي وادي ، محمد خالد شندالة
فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والأدوية ، كلية الطب البيطري ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق

الملخص

كان الهدف من الدراسة الحالية هو الكشف عن تاثير مضادات الهستامين (الكلورفينيرامينوالفيكسوفينادين) على بعض المعايير الكيموحيوية للكبد (انزيم الفوسفتاز القلوية وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز وانزيم الالنين امينو ترانسفراز) في انسجة اجنة بيض الدجاج المخصب كمؤشر لاذى الانسجة. فقد ادى حقن بيض الدجاج المخصببعقار الفيكسوفينادين في اليوم الثاني عشر من الحضنوبالجرع (0,1، 0,5ملغم /بيضةعن طريق الفسحة الهوائية) وبعد مرور 24 ساعة من المعاملة الى احداث انخفاض معنوي في نشاط كل من انزيم الفوسفتاز القلوية والاسبارتيت امينوترانسفراز والالنين امينو ترانسفراز في انسجة اجنة بيض الدجاج المخصب مقارنة بمجموعة السيطرة وبطريقة معتمدة على الجرعة . احدثت جرع الكلورفينيرامين وبالجرع (0,1، 0,5 ملغم / بيضة عن طريق الفسحة الهوائية) وبعد مرور 24 ساعة من المعاملة الى احداث انخفاض معنوي في نشاط كل من انزيمالفوسفتاز القلوية والاسبارتيت امينوترانسفرازفي انسجة اجنة بيض الدجاج المخصب مقارنة بمجموعة السيطرة, في حين لم تحدث جرع الكلورفينيرامين (0,1، 0,5 ملغم / بيضة عن طريق الفسحة الهوائية) انخفاض معنوي في نشاط انزيم الالنين امينوترانسفراز بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.وعند مقارنة تأثير كل من الكلورفينيرامين والفيكسوفينادين علىبعض المعايير الكيموحيوية فقد احدث الكلورفينيرامين انخفاضا معنويا في نشاط انزيم الفوسفتاز القلوية وانزيم الالنين امينو ترانسفرازاكبر بالمقارنة بالمجاميع المعاملة بالفيكسوفينادين وعند نفس الجرع, بينما احدث الكلورفينيرامين انخفاضا اكبر في مستوى نشاط انزيم الاسبارتيت امينو ترانسفرازمقارنة بالمجاميع المعاملة بالفيكسوفينادين وعند نفس الجرع.

نستنتج من دراستنا الحالية انضادات الهستامين احدثت تاثيرات مؤذية على انسجة اجنة افراخ الدجاجتمثلت في التغيرات التي احدثتها في نشاط بعض المعايير الكيموحيوية والتي تعتبر كمؤشرللاذى الحاصل في الانسجة .

1- المقدمة:

تعد ضادات الهستامين (Antihistamines) من المركبات التي تعمل بالتنافس مع الهستامين الطبيعي الموجود بالجسم على الارتباط بالمستقبلات الخاصة بالهستامين والتي تشمل (H4,H3,H2,H1) وخاصة المستقبل H1 وتعمل على غلقه مما يؤدي الى توقف ظهور التأثيرات المحدثة بواسطة الهستامين على الجسم مثل الحساسية والالتهاب [1]. تستخدم ضادات الهستامينسريريا في مجالي الطب البشري والبيطري وذلك بسبب فعلها الضاد للهستامين حيث تعد علاجا فعالا لحالات الحكة المصاحبة للحساسية وفي معالجة التحسس الانفي الفصلي مثل حمى الكلأ والتدمع وحكة العينين ومخاطية الانف والشرى المزمنة والتهاب الملتحمة [2].

تعتبر كل ضادات الهستامين شادادتعكسية (Inverse agonist) لمستقبلات الهستامينتقسم ضادات الهستامين للمستقبل (H1) الى جيل اول وهي عبارة عن جزيئات صغيرة محبة للدهون وتمتلك هذه المركبات خصائص منهاعبورالحاجزالدموي الدماغي (Blood Brain Barrier) وعدم تخصصها للارتباط بمستقبلاتها مثل التثبيط التنافسي القوي للمستقبل الماسكاريني (Muscarinic receptor) لذلك تسبب تأثيرات انتي كولينيرجية (Anticholenergic effects) و تثبط مستقبل السيروتونين (Serotonin receptor)والالفا ادرينيرجك (Alpha adrenergic receptor) وتسد قنوات الصوديوم (Sodium channeles) ومن امثلتها الكلورفينيرامين[3].وللتقليل من تلك التاثيرات الجانبية المذكورة في اعلاه والناتجة من عدم تخصصها لذلك ظهرت مركبات دوائية تابعة للجيل الثاني من ضادات الهستامين مثل التيرفينادين والفيكسوفينادين, وهي تمتاز بعدم عبورها الحاجز الدموي الدماغي وتخصصها للارتباط بمستقبلات الهستامين[4] وكما هو معروف فقد اثارت ضادات الهيستامين الجيل الثاني التيرفينادين ضجة كبيرة وذلك لاحداثه وفيات عديدة ناتجة عن احداثه تأثيرات سمية على عضلة القلب لذلك تقرر سحبه من السوق [5] واستبدل بمركب الفيكسوفينادين والذي يعتبر من النواتج الايضية للتيرفينادين[6–8]. لقد اشار حديثا Ngozika وجماعته في 2012 الى امتلاك ضادات الهستامين الجيل الاول والثاني تأثيرات سمية على الكبد والقلب وقد عزا هؤلاء الباحثين سبب ذلك الى ان ارتباط هذه المركبات الدوائية باواصر هيدروجينية الكتروستاتيكية مع بروتينات الانسجة (الكبد والقلب) محدثة بذلك تاثيرات سمية على هذه الاعضاء [9] , لذلك كان الهدف من دراستنا الحالية هو دراسة تأثيرات الكلورفينيرامين والفيكسوفينادين على بعض المعايير الكيموحيوية (انزيم الفوسفتاز القلوية وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز وانزيم الالنين امينو ترانسفراز) حيث تعتبرالتغيرات في نشاط هذه الانزيمات كمؤشر لأذى الانسجة وبأستخدام نموذج اجنة بيض الدجاج المخصب,ولان هذا النموذج يمتلك ميزات عدة منها الحساسية العالية للمركبات الدوائية بالاضافة الى قلة فترة الحضن والتطور السريع وكونها اقتصادية اكثر ولاحتاج الى تكاليف التربية والتغذية والعناية و سهولة التعامل معها السوق [10–11].

ISSN: 1813 – 1662 (Print)
E-ISSN: 2415 – 1726 (On Line)

2- المواد وطرائق العمل

تم في دراستنا الحالية دراسة تاثير ضادات الهستامين (الفيكسوفينادين والكلورفينيرامين) على بعض المعايير الكيموحيوية (انـزيم الفوسفتاز القلوية وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز وانزيم الالنين امينو ترانسفراز) في انسجة اجنة بيض الدجاج المخصب في اليوم الثاني عشر من الحضن وبالجرع (0,1،0,5 ملغم /بيضة, عن طريق الحقنبالفسحة الهوائية).

استخدم بيض مخصب من نوع روز (308) والتي تم الحصول عليها من مفقس الاخوين في مدينة الموصل وبعمر (5) أيام وتم التأكد من وجود الجنين بواسطة الفحص الضوئي Candling وكان البيض المستخدم بوزن واحد (50±2) غم، تم متابعة الحضن في الحاضنة التابعة لفرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والادوية / كلية الطب البيطري /جامعة الموصلوبدرجة حرارة (37) مْ ونسبة رطوبة (60 %) حتى يصل الجنين إلى العمر المطلوب لإجراء التجربة (12) يوماً من الحضن [12-13] قسمت مجاميع التجربة الى (5) مجاميع وبواقع (7) بيضات لكل مجموعة. عقم مكان حقن البيض بالايثانول 70 % ثم حقنت ضادات الهستامين (الفيكسوفينادين والكلورفينيرامين) (الشركة العامة لإنتاج الأدوية والمستلزمات الطبية / سامراء / العراق) وبجرع (0,1،0,5 ملغم / بيضة عن طريق الفسحة الهوائية) وبحجم جرعة (0,5 مل/بيضة) وحقنت مجموعة السيطرة بالماء المقطر المعقم وكان مكان الحقن في الفسحة الهوائية للبيضة، غلقت الفتحة بواسطة شمع البرافين [14] وجرت عملية الحقن في ظروف معقمة وحُضن البيض داخل حاضنة معقمة وبدرجة حرارة (37) مْ ونسبة رطوبة (60 %)، وبعد مرور (24) ساعة من المعاملة استخرجت البيضة من الحاضنة وكسرت من الجهة العريضة لاستخراج الجنين بالكامل تم وزنه واستخدم في أجراء التجربة, وقد تمت جميع هذه الخطوات في حجرة الزرع وتحت ظروف معقمة , وبالاعتماد على طريقة أنور 2003 [15], أخذ الجنين بالكامل وأجريت عليه عملية استخلاص الإنزيمات منه وذلك عن طريق مجانسته بالكامل (Whole body homogenization) بجهاز الجانسة الكهربائية (Electric homogenizer) وبمساعدة الثلج المجروش وبسرعة (400 دورة/ دقيقة) ولمدة (30 ثانية) وذلك بإضافة (5) مل من محلول الفوسفات الدارئ (0.2M) Phosphate buffer لكل (1) غرام من وزن الجنين الكليللحصول على محلول متجانس وبعدها نقل المحلول إلى أنبوبة اختبار زجاجيه نظيفة وتم مزجه بقوة باستخدام جهازرجاج الانابيب (Vortex) ولمدة خمس دقائق, ثم نقلت الانبوبة الزجاجية إلى جهاز الطرد المركزي لمدة عشر دقائق وبسرعة (10000 دوره ادقيقة) حيث أنفصل المحلول إلى طبقتين تم أخذ الطبقة العلياوأهملت الطبقة السفلى وبذلك اصبح جاهزا لإجراء التجارب عليه الخاصة ببعض المعايير الكيموحيوية . لقد تم حفظ العينات في درجة حرارة (-18) درجة مئوية لحين إجراء قياس نشاط كل من أنزيم الفوسفتاز القلوية(ALP) وأنزيم الالنين امينو ترانسفراز(ALT),وأنزيم الاسبارتيت أمينو ترانسفراز (AST), وبعد (2-3) أيام من إجراء عملية الاستخلاص[16-17] ومن بالجدير بالذكر ان التحليلات الكيموحيوية الخاصة بقياس نشاط الانزيمات (AST، ALT،ALP) قد تم اجرائها باستخدام عدة قياس (من إنتاج شركة Biolabo, فرنسا).

3- التحليل الإحصائي Statistical Analysis

تم تحليل البيانات إحصائياً باستخدام إختبار التباين One way Analysis Of Variance (ANOVA) تبعه إختبار الفرق المعنوي الأدنى Least Significant Difference[18] وكان مستوى المعنوية لجميع الإختبارات أ < 0,05 .

4- النتائج

ادى حقن بيض الدجاج المخصب بضاد الهستامين (الكلورفينيرامين) وبالجرع (0,1 و 0,5 ملغم / بيضة ،الحقن عن طريق الفسحة الهوائية) في اليوم الثاني عشر من الحضن وبعد مرور 24 ساعة من المعاملة الى احداث تغيرات في بعض المعايير الكيموحيوية (انزيم الفوسفتاز القلوية وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز وانزيم الالنين امينو ترانسفراز) في انسجة افراخ الدجاج وبطريقة معتمدة على الجرعة تمثل ذلك في الانخفاض المعنوي في نشاط انزيم الفوسفتاز القلوية في انسجة اجنة افراخ الدجاج وعند الجرعة (0,5 ملغم/ بيضة) والتي بلغت (1,80± 0,47) بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بجرعة (0,1 ملغم /بيضة) والبالغة (2,06 ±0,59) ومن جهة اخرى فقد اظهرت نتائجنا وجود فرق معنوي بين المجاميع المعاملة بالفيكسوفينادين بجرعة (0,1و 0,5 ملغم/ بيضة) مقارنة بمجموعة السيطرة جدول(1).

ومن الجدير بالذكر ان هذا الانخفاض المعنوي في نشاط هذا الانزيم كان على اشده حيث انخفضت قيمة نشاطه بمعدل اقل باربع او خمس مرات (Fold) مقارنة بمجموعة السيطرة حيث انخفض نشاط هذا الانزيم من (10,26±0,66) لمجموعة السيطرة الى (2,06±0,59 و1,80 ±0,47) في المجاميع المعاملة (0,1،0,5 ملغم / بيضة) على التوالي.

احدثت جرع الكلورفينيرامين (0,1،0,5 ملغم/ بيضة) انخفاض معنوي في نشاط انزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز في انسجة اجنة بيض الدجاج المخصب مقارنة بمجموعة السيطرة كما اظهرت هذه المجاميع انخفاض معنوي في نشاط هذا الانزيم في الجرعة (0,5ملغم /بيضة) مقارنة مع الجرعة (0,1 ملغم/بيضة).

وفيما يخص نشاط انزيم الالنين امينو ترانسفراز فقد انخفض نشاط هذا الانزيم في المجاميع المعاملة (0,5،0,1) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة في حين لم يلاحظ فروقات معنوية بين المجاميع (0,5 ،0,1ملغم/بيضة).

ادى حقن بيض الدجاج المخصب بضاد الهستامين (الفيكسوفينادين) وبالجرع (0,1و 0,5 ملغم /بيضة ،الحقن عن طريق الفسحة الهوائية) في اليوم الثاني عشر من الحضن وبعد مرور 24 ساعة من المعاملة الى احداث تغيرات في بعض المعايير الكيموحيوية (انزيم الفوسفتاز القلوية وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز) في انسجة افراخ الدجاج

وبطريقة معتمدة على الجرعة تمثل ذلك في الانخفاض المعنوي في نشاط انزيم الفوسفتاز القلوية في انسجة اجنة افراخ الدجاج المعاملة بهذا العقار وبجرعة (0,5 ملغم/بيضة) والتي بلغت (3,40 ± 0,61) مقارنة بجرعة (0,1 ملغم/بيضة) والبالغة (5,77± 0,26). كما اظهرت المجاميع المعاملة بالجرع (0,1،0,5 ملغم/بيضة) انخفاض معنوي في نشاط هذا الانزيم في انسجة اجنة افراخ الدجاج بالمقارنة مع مجموعة السيطرة حيث انخفض نشاط هذا الانزيم من (10,26 ± 0,66) في مجموعة السيطرة الى (5,77± 0,26 و 3,40 ± 0,61)في المجاميع المعاملة بجرعة (0,1،0,5ملغم /بيضة) على التوالي حيث كان هذا الانخفاض بمعدل ضعفين اوثلاثة اضعاف مقارنة بمجموعة السيطرة . وفيما يخص انزيم الاسبارتيت امينو ترانسفرازفقد احدثت جرع الكلورفينيرامين (0,5، 0,1 ملغم /بيضة) انخفاض معنوي في نشاط هذا الانزيم مقارنة بمجموعة السيطرة اضافة الى ذلك فقد ظهر انخفاض معنوي في نشاط هذا الانزيم بالمجموعة المعاملة بجرعة (0,5ملغم / بيضة) مقارنة مع الجرعة (0,1ملغم/بيضة). وفيما يخص نشاط انزيم الالنين امينو ترانسفراز لم تظهر المجاميع المعاملة بالفيكسوفينادين وبالجرع (0,1،0,5 ملغم /بيضة) اي فروقات معنوية سواء بالمقارنة مع مجموعة السيطرة او بين المجاميع جدول(1). وعند مقارنة تأثير الكلورفينيرامين على بعض المعايير الكيموحيوية (انزيم الفوسفتاز القلوية وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز وانزيم الالنين امينو ترانسفراز) مع الفيكسوفينادين فقد اظهرت نتائج دراستنا الحالية وجود انخفاض معنوي اكبر في نشاط كل من انزيم الفوسفتاز القلوية وانزيم الالنين امينو ترانسفراز في المجاميع المعاملة بالكلورفينيرامين (0,1،0,5 ملغم/بيضة) بالمقارنة مع المجاميع المعاملة بالفيكسوفينادين (0,1،0,5 ملغم/بيضة). في حين احدثت هذه الجرع من الكلورفينيرامين انخفاض معنوي اكبرفي نشاط انزيم الاسبارتيت امينوترانسفرازمقارنة بالمجاميع المعاملة بالفيكسوفينادين وبنفس الجرع.

جدول (1) تاثير ضادات الهستامين (الكلورفينيرامين والفيكسوفينادين) على فعالية بعض الانزيماتفي انسجة اجنة بيض الدجاج المخصب

المجاميع المعاملة (ملغم /بيضة)	انزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز وحدة دولية /غرام	انزيم الالنين امينو ترانسفراز وحدة دولية /غرام	انزيم الفوسفتاز القلوية وحدة دولية /غرام
مجموعة السيطرة	0,34±302,90	0,49±12,19	0,66± 10,26
الكلورفينيرامين 0,1	*0,12±178,60	* 0,21± 10,61	*0,59±2,06
الكلورفينيرامين 0,5	أ*0,31±171,60	*0,24± 10,56	أ*0,47±1,80
الكلورفينيرامين 0,1	أ,ب*0,87± 198,80	0,21±12,02	*0,26±5,77 أ,ب
الكلورفينيرامين 0,5	أ,ب,جـ*0,10±195,60	* 0,28±11,65	أ,ب ,جـ*0,61±3,40

القيمة تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (7 بيضات / مجموعة).

*القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيمة مجموعة السيطرة وعند مستوى معنوية اقل من 0,05 .

أ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيمة جرعة الكلورفينيرامين (0,1 ملغم/ بيضة) وعند مستوى معنوية اقل من 0,05

ب- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيمة جرعة الكلورفينيرامين (0,5ملغم / بيضة) وعند مستوى معنوية اقل من 0,05 .

جـ- القيمة تختلف معنويا مقارنة بقيمة جرعة الفيكسوفينادين (0,1ملغم/بيضة) وعند مستوى معنوية اقل من 0,05.

5- المناقشة

لقد كان الهدف من دراستنا الحالية هو استخدام التغير في نشاط بعض الانزيماتمثل انزيم (الفوسفتاز القلوية و الاسبارتيت امينو ترانسفرازو الالنين امينوترانسفراز) كمؤشر لاذى الانسجة نتيجة استخدام ضادات الهستامين الكلورفينيرامين والفيكسوفينادين, فقد ادى حقن عقار الكلورفينيرامين بجرعة (0,1،0,5ملغم /بيضة,في الفسحة الهوائية) وبعمر 12يوم من الحضن وبعد مرور 24ساعة الى احداث انخفاض معنوي في نشاط انزيم كل من(الفوسفتاز القلوية وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفرازو انزيم الالنين امينوترانسفراز)في انسجة اجنة بيض الدجاج المخصببالمقارنة مع مجموعة السيطرة وقد يعزى هذا الانخفاض الى تأثير العقار على الانسجة مما ادى الى تحرر هذه الانزيمات الى البلازما وانخفاض مستواها بالانسجة وبذلك تكون متفقة مع مأشار اليه الباحثMaciejewska وجماعته في 2007 حول الانخفاض المعنوي في نشاط هذه الانزيمات(الفوسفتاز القلوية وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفرازو انزيم الالنين امينوترانسفراز) في انسجة الكبد والذي عزاها الباحث الى التأثيرات السمية على انسجة الكبد مما ادى الى تحطم هذه الخلايا وتحرر الانزيمات الى مجرى الدم وارتفاع مستواها فيه مما ادى الى انخفاض مستواها في الانسجة[19-21]. لقد سجل انزيم الفوسفتاز القلوية انخفاضا كبيرا في انسجة اجنة بيض الدجاج المخصب المعاملة بالكلورفينيرامين وبالجرع (0,1،0,5ملغم /بيضة,في الفسحة الهوائية) وكان الانخفاض بمعدل من اربعة الى خمسة اضعاف مقارنة بمجموعة السيطرة يؤشر هذا الانخفاض الكبير في نشاط هذا الانزيم على مدى الاذى الذي احدثه الكلورفينيرامين على الانسجة وكما هو معروف ان هذه الانزيم يوجد في خلايا الأمعاءوالكبد والكلية والعظام والمشيمة[22] لذلك فمن المحتمل ان

هذا العقار احدث اذى لهذه الانسجة مما ادى الى تحرر هذا الانزيم بالبلازما وانخفاض مستواه في الانسجة .

لقد اظهرت المجاميع المعاملة بالكلورفينيرامين وبالجرع (0,1، 0,5) ملغم / بيضة, في الفسحة الهوائية) انخفاضا معنويا في قيمة نشاط انزيم (الفوسفتاز القلوية وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز) وقد يعزى هذا الانخفاض الى تأثير هذا العقار على انسجة اجنة بيض الدجاج المخصب ومما يؤكد هذا الاستنتاج ماتوصل اليه الباحث حديثا Ngozika وجماعته في 2012 بأن هذا العقار يملك تأثيرات سمية على خلايا الكبد والقلب مما يؤدي الى تحرر الانزيمات الى مجرى الدم وانخفاض مستواها بالانسجة[9].

وعند مقارنة تأثير كل من الكلورفينيرامين والفيكسوفينادين على نشاط الانزيمات (الفوسفتاز القلوية و انزيم الالنين امينوترانسفراز وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز) فقد اظهرت نتائج هذه الدراسة بأن تأثير الكلورفينيرامين كان هو الاشد على احداث تأثيرات مؤذية على الانسجة تمثل ذلك بالانخفاض المعنوي الكبير في نشاط انزيم الفوسفتاز القلوية وبخمسة اضعاف مقارنة بمجموعة السيطرة بينما كان الانخفاض في نشاط هذا الانزيم في المجاميع المعاملة بالفيكسوفينادين حوالي ضعفين مقارنة بمجموعة السيطرة,بالاضافة الى ذلك فأن الكلورفينيرامين احدث انخفاضا معنويا في قيمة نشاط انزيم الالنين امينو ترانسفراز في حين لم ذلك بالمجاميع المعاملة بالفيكسوفينادين . وقد يعزى الانخفاض المعنوي في نشاط هذه الانزيمات في انسجة اجنة بيض الدجاج الى ان ضادات الهستامين (الكلورفينيرامين والفيكسوفينادين) احدثت اذى لهذه الانسجة مما ادى الى تحررها الى البلازما وانخفاض مستواها بالانسجة وقد يعزى هذا التأثير المؤذي للانسجة الى قدرة هذه المركبات على احداث الاجهاد التأكسدي بهذه الجرع مما يؤدي الى زيادة في انتاج اصناف الاوكسجين الفعالة Reactive oxygen specis[23]ومما يؤكد هذا التفسير هو ان الهستامين الموجود بشكل طبيعي بالجسم يعمل كمثبط صماوي ذاتي لاصناف الاوكسجين الفعالة ولان مركبات الفيكسوفينادين والكلورفينيرامين تعتبر من ضادات الهستامين والتي تثبط فعل الهستامين وبالتالي على فعالية الهستامين المضادة للاكسدة[24] .

اثبتت نتائج الدراسة الحالية ان الانخفاض المعنوي في نشاط الانزيمات (الفوسفتاز القلوية و انزيم الالنين امينوترانسفراز وانزيم الاسبارتيت امينو ترانسفراز) كان معتمدا على الجرعة (Dose dependent) في المجاميع المعاملة سواء بالكلورفينيرامين او الفيكسوفينادين ويمكن تفسير ذلك هو انه عند زيادة الجرعة ادى الى تعرض اجنة بيض الدجاج المخصب الى جرعة اعلى لذلك كانت مساحة الاذى اكبر مما ادى الى تحرر كميات اكبر من الانزيمات الى البلازما وانخفاض مستواها في الانسجة مقارنة بالجرع الاقل.

لقد اثبتت نتائج دراستنا الحالية الحساسية العالية الذي يمتلكها نموذج اجنة بيض الدجاج المخصب لضادات الهستامين (الكلورفينيرامين والفيكسوفينادين) تمثل ذلك في التغيرات التي احدثتها هذه المركبات في نشاط انزيم (الفوسفتاز القلوية و الاسبارتيت امينو ترانسفراز والالنين امينوترانسفراز) متفقة مع ماتوصل اليه الباحث Vargas وجماعته في 2007 وكذلك الباحث Uggin وجماعته في 2011 حول امتلاك هذا النموذج الحساسية العالية للمركبات الدوائية[25]. بالاضافة الى ان هذا النموذج يمتلك التاثير المباشر لضادات الهستامين على الجنين نفسه وبذلك سوف نستبعد تأثير تداخل عامل الام كما في الثديات[26].

المصادر

1. Bertram G. Katzung. Basic and clinical pharmacology. 16th ed., Mc Graw – Hill companies, Inc., United States of America. 2009 ; 271-275.
2. Lorenz, P.T.,. Dogs electrocardiography, translated by Rezakhani, A. Shiraz, Shira Z University publication, 2000; 21(25),39-64.
3. Simon F.E.R. Advanced in H1 Antihistamines N. Engl. J. Med., 2004; 351(21). 2203-2217.
4. AHFS Drug Information.. American Society of Health–System Pharmacists, Bethesda, Md. 2000. pp:2-45.
5. Leurs R, Church MK and Taglialatela M. Antihistamines: inverseagonism, anti-inflammatory action and cardiac effects. Clin. Expressed Allerge. 2000;32,489-498.
6. Salata, J.J., Jurkiewicz A.A. Wallace, R.F. Stupienski. P.J. Jr. Guinosso and. Lynch J.J. Cardiac electrophysiological actions of the histamine H1 receptor antagonists astemizole and terfenadine compared with chlorpheneramine and pyrilamine. Circ. Res.1995;76:110-119.
7. Barbey JT, Anderson M, Ciprandi G, Frew AJ, Morad M and Priori SG. Cardiovascular safety of second–generation antihistamines. Am J Rhinol.1999; 13:235-43.
8. Pratt C, Brown AM, Rampe D, Mason J, Russell T and Reynolds. Cardio vascular safety of fexofenadine HCL. Am J cardiol. 1999; 83: 1451-4.
9. Ngozika BO, Monago C, Austin A U, Chineye JI and Chukwubuike UO. (2012). Effects of some anti-histamine on erythrocyte aspartate amino transferase and alanine amino transferase activities in Wister albino rats.Ind J. Sci and Tec .2012; 5(7).3001-3304.
10. Vinardell, M. P. and Mitjans, M. The chorioallantoicmenmbrane test as a model to predict the potential human eye irritation induced by commonly used laboratory solvent . Toxicol. In Vitro.2006; 20: 1066- 1070.
11. Bhanushali, M., Bagale, V., Shirode, A., Joshi, Y. and Kadam, V.. An in- vitro toxicity testing – reliable alternative to toxicity testing by reduction, replacement and refinement of animals. Inter. J. Adv. Pharma. Sci. 2010; 1 : 15-13.
12. Saw, C.L.L., Olivo, M., Chin, W.W.L., Soo, K.C. and Heng, P.W.S. Transport of hypericin across chick chorioallantoic membrane and photodynamic therapy

vasculature assessment. Biol. Pharm. Bull.2005; 28: 1054-1060.
13. Vargas, A., Zeisser - Labouèbe, M., Lange, N., Gurny, R. and Delie. F. The chick embryo and its chorioallantoic membrane (CAM) for the in vivo evaluation of drug delivery systems. Advanced Drug Delivery Reviews.2007; 59:1162–1176.
14. Pushpanjali, A.K., Pal, R. L., Parsad, S. K., Singh, A. and Kumar, S. B. J. In ovoembryotoxicity of α-endosulfan adversely influence liver and metabolism and the immune system in chickens. pestic. Biochem. Physiol.2005 ; 82: 103- 114.
15. Anwer, K. Cypermethrin a Pyrethroid insecticide induces v teratological and biochemical changes in young chick embryos. Pakistan J. Bio. Sci. 2003; 19: 1698-1705.
16. Anwer, K. Toxic Effects of Cypermethrin on the Development of
Muscle in Chick Embryo of *Gallus domesticus*.Inter. J. Agre. Bio. 2004; 2:400–406.
17. Sudhakar, D., Kishore, R. K. and Parthasarathy, P. R. Portulacaoleracea L. extract ameliorates the cisplatin- induced toxicity in chick embryonic liver. Ind. J. Bioch. Biophys.2010 ; 47: 185-189.
18– التحليل الإحصائي المتقدم باستخدام جودة 2008، محفوظ. دار الأوائل للنشر . الطبعة الأولى عمان، الأردن. spss
19. Maciejewska. Paszek I., Pawlowska–Goral K.,Kostrzewski M.,Kurzeja E., Wardas M., Rzepecka Stojko A. The inflence of small doses of paracetamol on rabbit liver. Exp . Toxicol. 2007;59(2):139-141.
20. Masaki T., Chiba S., Tatsukawa H., Noguchi H., Kakuma T., Endo M., Watanabe T., Yoshimastsu H. The role of histamine H1 receptor and H2 receptor in LPS - induced liver injury. FASEB J. 2005;19 (10): 1245 -1252.
21. Thapa B.R., Walia A. Liver function tests and their interpretation. Indian J. Pediator. 2007; 74(7) pp. 663-671.
22. Hasan FAM,Owyed S . Interpretation of liver chemistry tests.Bull Kuwait Inst. Med. Spec. 2003, 2:27-31.
23. Cheng, F.C., Jen, J.F. and Tsai, T.H. Hydroxyl radical in living systems and its separation methods .J.chromatography. 2002,781(1-2):481-496.
24. Mellqvist U H, Hansson M, Burne M, Dahlgren C,Hermodsson S and Hellstrand K. Natural killer cell dysfunction and apoptosis induced by chronic myelogenous leukemia cells: role of reactive oxygen species and regulation by histamine .2000,8;96.
25. Uggin., GiK., Patel, P.V. and Balakrishuan,S. Embriotoxic and teratogenic effects of pesticides in chick embros: Acomparative study using two commercial formulations .Environ .Toxicol.2011, doi:10.1002 Hox.20627.
26. Yanai, J., Pinkas, A., Seidler, F., Ryele., Van der Zee, E.and Slotkin, T. 2009. Neurobehavioral treatogenicty of sarin in an avian model .Neurotoxicol. Teratol, 31:1092-197.

Effect of Antihistamines (Fexofenadineand Chlopheneramine) on activity some hepatical enzymes by using fertilized hens eggs embryos as a model

SihamAgmeeWadee, Mohammad Kailed Shindala
Department of Physiology Biochemistry and Pharmacology, College of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq

Abstract
The aim of the present study was to investigate the effect of antihistamines(Chlorpheneramineand Fexofenadine) on (alkaline phosphatase, aspartate amino transpherase and alanine amino transferase) in tissue of fertilized hens eggs embryos as indicator to tissue damage. The injection of fertilized hen's eggs with antihistamines Fexofenadine at 12th day of incubation in doses (0,5,0,1mg/ egginto air sell)after 24 hour of treatment induce significantly decrease in tissues activity of alkaline phosphatase (ALP),aspartate amino transpherase (AST) and alanine amino transferase (ALT) compared with control group in adose-dependent manner.Ingection of Chlorpheneramineat dose (0,5,0,1 mg/egginto air cell)induce significantly decrease in tissues activity ofalkaline phosphatase and aspartate amino transpherase compared with control group, but no significant decrease in tissue activity of alanine amino transpharase(ALT)at dose(0,5,0,1mg/egg) compared with control group.Compare the effect of ChlorpheneramineandFexofenadine on some biochemical parameters, chlorpheneramine cause significan decrease intissues activity of alkaline phosphatase (ALP) and alanine amino transferase (ALT) larger than the group which terated withfexofenadine in the same dose, also chlorpheneramine cause significan decrease intissues activity of aspartate amino transferase larger than the group which treated with fexofenadine in same dose.We conclude the antihistamines hasharmful effects to tissueschick embryorepresented by the changes in activity of some biochemical parameter which its consider as a marker for damage this tissue.